УДК 616.379-008.64 : 616-056.52 : 616-092

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ КИШКОВОГО ДИСБІОЗУ В РОЗВИТКУ ОЖИРІННЯ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

О.С. Ларін, С.М. Ткач, О.С. Тимошенко, Т.Ю. Юзвенко
Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Ларін Олександр Сергійович
д-р мед. наук, проф.,
директор УНІЦЕХ, ТЕОіТ МОЗ України
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
Тел.: (044) 253-66-26
E-mail: larin_a@endosurg.com.ua

Ткач Сергій Михайлович
д-р мед. наук, проф.,
відділ профілактики та лікування цукрового діабету
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
Тел./факс: (044) 253-66-26
E-mail: tkachsergio@yahoo.com

Поширеність ожиріння та цукрового діабету (ЦД) 2 типу в усьому світі зростає загрозливими темпами. Так, з 1980 до 2008 рр. число людей з діагностованим ЦД, 90% з якого хворіють на ЦД 2 типу, збільшилася з 153 до 347 млн [12]. Пропорційно відзначається і збільшення поширеності ожиріння. За останні 40 років (1975–2014 рр.) кількість людей, які страждають ожирінням, зросла з 105 до 641 млн осіб, причому частка гладких чоловіків за цей час потроїлася, а жінок – подвоїлася. За висновками дослідників, число людей, які страждають ожирінням, перевищило число мешканців планети, які мають недостатню вагу. Якщо нинішня тенденція збережеться, то до 2025 р. ожирінням страждатимуть 18% чоловіків і 21% жінок.

Таким чином, зростання ожиріння, що супроводжується зміною звичок і характеру харчування, розглядається сьогодні як основний фактор, що сприяє зростанню захворюваності ЦД. На тлі ожиріння розвиваються порушення обміну речовин, такі як дисліпідемія та інсулінорезистентність, які є частиною метаболічного синдрому й одними з основних факторів ризику розвитку таких супутніх захворювань, як серцево-судинна патологія, неалкогольна жирова хвороба печінки і різні види раку [37, 51].

Основну причину епідемії ожиріння і ЦД в останні десятиліття пов'язують з економічним зростанням і змінами способу життя людей в цілому, в тому числі із зниженням фізичної активності в поєднанні з доступністю висококалорійної їжі. Сьогодні навіть дуже мотивовані люди з великими труднощами здатні змінити свій спосіб життя і характер харчування з метою зниження маси тіла. В цьому відношенні надалі дуже важливо продовжувати докладні і поглиблені дослідження потужної біологічної системи регуляції, що чинить опір когнітивним сигналам, які допомагають підтримувати масу тіла у відносно жорсткому діапазоні [12]. З цієї причини ожиріння нині розглядається не як умисний вибір людини, а як захворювання, що, в свою чергу, повинно спонукати вчених до подальшого вивчення патофізіологічних шляхів і пошуку нових терапевтичних мішеней.

Дослідження останніх років дозволили встановити, що найважливішим «співучасником» розвитку ожиріння і ЦД 2 типу є кишкова мікробіота [62]. Кишкова мікробіота (КМ) – це понад 10^{14} бактерій, які постійно мешкають в кишечнику і містять основну частину генетичного матеріалу, що перевищує геном людини щонайменше в 100 разів [47]. Останнім часом наші знання про КМ істотно зросли в зв'язку з розвитком нових аналітичних методів, таких як метагеномне секвенування з високою пропускною спроможністю [8]. Це дозволило дослідникам визначити основні шляхи впливу КМ на людський метаболізм, включаючи потенційну роль в розвитку метаболічних порушень ожиріння і ЦД 2 типу. Нижче більш докладно представлені і з клінічної точки зору розглянуті конкретні порушення КМ при цих захворюваннях.

Порушення КМ при ожирінні і ЦД 2 типу. Хоча бактерії, як правило, вважаються патогенними мікроорганізмами, значно частіше існує

симбіотична взаємодія між людським організмом і кишковими бактеріями, що забезпечує підтримку імунної системи кишечника. Такий висновок був спочатку зроблений після того, як було виявлено, що у мишей із стерильним кишечником є серйозні дефекти розвитку і функціонування імунної системи [31]. Після цього було встановлено, що КМ також виконує найважливішу метаболічну ендогенну функцію, забезпечуючи перетравлення компонентів їжі, таких як рослинні полісахариди [21]. У цьому відношенні особливий інтерес викликали результати досліджень на мишах і людях, які показали, що склад КМ у повних і худих особин істотно відрізняється [32, 54]. Так, на моделі лептин-дефіцитних *ob/ob* мишей Ley et al. вперше виявили відмінності в співвідношенні *Bacteroidetes* і *Firmicutes* – двох домінуючих бактеріальних кишкових філотипів. У мишей з ожирінням порівняно з худими особинами відзначалося зниження *Bacteroidetes* і відповідне збільшення *Firmicutes* [32]. Коли Ley et al. порівняли склад КМ худих і гладких людей, вони виявили аналогічні відмінності в цьому відношенні [32, 33]. Інші експериментальні дослідження на мишах підтвердили ці результати [20, 27, 55]. Проте деякі дослідження на людях показали суперечливі результати [2, 19, 45]. Вважається, що наявні протиріччя можуть бути пов'язаними як з особливостями харчування популяцій людей, що проживають у різних частинах земної кулі, так і різними методиками, які застосовуються для визначення складу КМ.

Крім того, було встановлено безпосередню участь КМ у регуляції енергетичного балансу. Так, миші із стерильним кишечником, незважаючи на посилене харчування, були худішими порівняно з особинами, вирощеними в звичайних умовах. При перенесенні фекальної мікробіоти від нормальних мишей особинам із стерильним кишечником у них протягом 10–14 днів спостерігалося збільшення кількості жиру на 60%, навіть попри гіпокалорійну дієту [3]. Ці результати привели до розуміння того, що КМ при ожирінні здатна більш ефективно видобувати і утилізувати енергію з харчового раціону [45, 54].

У двох масштабних метагеномних дослідженнях, проведених F. Karlsson et al. [28] і J. Qin et al. [38] незалежно один від одного, було виявлено зниження бутират-продукуючих бактерій (*Roseburia* і *Faecalibacterium prausnitzii*) у КМ хворих на ЦД 2 типу порівняно із здоровими людьми. Крім того, було показано, що збільшення фекальної концентрації *Lactobacillus gasseri* і *Streptococcus mutans*, що мешкають в проксимальних відділах кишечника, так само як і *Escherichia coli,* були предикторами розвитку інсулінорезистентності у жінок з ожирінням у постменопаузі [56]. Поки достеменно не зрозуміло, чи є ці зміни складу КМ первинними або вторинними щодо порушень гастроінтестинальної моторики і надмірного бактеріального росту в тонкій кишці, що часто спостерігаються при ЦД 2 типу. Проте такі бактеріальні штами можуть використовуватися як маркери ранньої діагностики для поліпшення ідентифікації тих пацієнтів з ожирінням, які схильні до розвитку ЦД 2 типу (таблиця) [25].

Роль продуктів кишкових бактерій у розвитку ЦД 2 типу. У розвитку ожиріння та інсулінорезистентності важливу роль відіграє не тільки порушення складу КМ, а й продукти кишкових бактерій. Так, бутират, ацетат і пропіонат – коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), що ферментуться кишковими бактеріями з харчових

Таблиця

Різні бактеріальні види як перспективні діагностичні маркери та предиктори інсулінорезистентності та ЦД 2 типу

	Збільшення при ЦД 2 типу	Зменшення при ЦД 2 типу
Філотипи КМ		
Firmicutes	+	+
Bacteroidetes	-	-
Види КМ		
Roseburia	-	+
Eubacterium halii	-	+
Faecalibacterium prauznitzii	+	+
Lactobacillus gasseri	+	-
Streptococcus mutans	+	-
E. coli	-	-
	-	-

волокон, є важливим чинником в енергетичному метаболізмі [10]. Ці КЛЖК усмоктуються в кишечнику, де бутират, зокрема, забезпечує енергією епітеліальні клітини кишечника, а інші КЛЖК надходять у портальний венозний кровотік. Дані, отримані в дослідженнях на тваринах, дозволили припустити, що пропіонат впливає на печінковий ліпогенез і глюконеогенез, у той час як ацетат виступає субстратом для синтезу холестерину [45]. Стан слизової оболонки кишечника безпосередньо залежить від наявності в просвіті бутирату як джерела енергії. Можна припустити, що нестача цих КЛЖК може відігравати важливу роль у патогенезі запальних захворювань кишечника [43]. Зокрема, низькі концентрації КЛЖК були виявлені у пацієнтів з виразковим колітом, а введення бутирату в клізмах показало зменшення запалення у цієї групи хворих [44]. Крім того, пероральне застосування бутирату натрію супроводжувалося системним протизапальним ефектом і зарекомендувало себе як безпечний і добре переносимий метод лікування хвороби Крона і виразкового коліту, який сприяє настанню ремісії [17]. У мишей пероральне використання бутирату продемонструвало покращення чутливості до інсуліну і збільшило витрати енергії за рахунок підвищення мітохондріальної функції [23].

Конкретні механізми позитивного впливу бутирату на метаболізм достеменно невідомі. Проте, існують дані щодо інгібуючих ефектів бутирату на гістондеацетилазу в культивованих клітинах ссавців, які регулюють експресію генів шляхом деацетилювання гістонів білків і факторів транскрипції [11]. Це може сприяти підвищенню експресії PGC-1a – коактиватора транскрипції, асоційованого із збільшенням окислення жирних кислот і мітохондріальною активністю [23]. Бутират у мітохондріях колоноцитів окислюється в ацетил-коензим А і через цикл трикарбонових кислот сприяє продукції АТФ. Встановлено, що у мишей із стерильним кишечником важливі каталізуючі ферменти в цьому процесі пригнічені, внаслідок чого рівень АТФ у колоноцитах значно знижується. Це вказує на потенційну стимулюючу роль КМ, зокрема бутират-продукуючих бактерій, в експресії цих ферментів, регуляції мітохондріальної функції і енергетичного метаболізму [18]. Інший шлях впливу КЛЖК на енергетичний баланс господаря полягає в тому, що вони виступають як специфічні сигнальні продукти. КЛЖК зв'язуються з G-протеїн-зв'язаними рецепторами (GPR41 і GPR43), які експресуються на ентероендокринних клітинах кишкового епітелію [50, 51]. Це приводить до секреції деяких пептидних гормонів, таких як PYY, що вивільняються в кишковий кровотік і виступають як форма взаємодії між вмістом кишечника і організмом господаря. Дефіцит GPR41 був пов'язаний зі зниженням продукції гормону PYY, в результаті чого збільшувався час кишкового транзиту і знижувалося добування енергії з їжі [42].

Інша корисна функція бутирату, яка також може робити свій позитивний внесок в обмін речовин господаря, полягає в підтриманні цілісності кишкової стінки. Це сприяє профілактиці ендотоксемії – процесу транслокації ендотоксинів ліпополісахаридів грамнегативних бактерій. Дослідження останніх років виявили, що інсулінорезистентність і ЦД 2 типу характеризуються уповільненим запаленням [6]. У цьому відношенні ліпополісахариди виступають як тригери низькоінтенсивної запальної відповіді, а сама ендотоксемія може призводити до розвитку інсулінорезистентності та інших метаболічних порушень [6, 53]. Також існує припущення, що бутират відіграє роль в недавно відкритій здатності кишечника самостійно продукувати глюкозу. Глюкоза, утворена шляхом кишкового глюконеогенезу (КГН), виявляється в портальному кровотоці і через периферичну нервову систему надсилає сигнал до головного мозку, таким чином позитивно впливаючи на загальний метаболізм глюкози і прийом їжі [14]. De Vadder et al. підтвердили позитивні ефекти КЛЖК і КГН на метаболізм глюкози у щурів і показали, що бутират залучений в активацію генної експресії КГН у мишей [16]. Проте ці дані все ще потребують верифікації шляхом проведення досліджень на людях.

Варто зазначити, що в моделях на тваринах бутират також показав вплив на рівень інтестинального серотоніну і збільшення транспортерів серотоніну (SERTs) в гіпоталамусі [57]. Більш того, бутират безпосередньо впливає на симпатичний тонус і час кишкового транзиту, так само як і на фізичну активність [26, 57]. Цікаво, що серотонін може самостійно регулювати кишкову проникність і, крім того, є важливим сигнальним нейромедіатором у кишечнику і головному мозку, які беруть участь в регуляції маси тіла і прийому їжі шляхом підвищення почуття насичення [46, 60]. Зниження церебральних SERTs, обов'язкових регуляторів серотонінергічної трансмісії, асоціюється з ожирінням [40, 41]. У дослідженнях на людях, коли здорові худі пацієнти перебували на 6-тижневій гіперкалорійній дієті, було зафіксовано значне зниження (на 30%)

гіпоталамічного зв'язування SERTs [13, 29].

Інноваційні стратегії в терапії ЦД 2 типу. Таким чином, результати, отримані при дослідженні мікробіоти пацієнтів з ожирінням і ЦД 2 типу, показали виражені зміни КМ. Через очевидний зв'язок цієї патології з порушеннями складу і функції КМ, її модифікація може розглядатися як один з перспективних методів лікування ожиріння і ЦД 2 типу. Усунення або зменшення вираженості кишкового дисбіозу можна досягти шляхом модифікації дієти, проведення антибактеріальної терапії або призначення препаратів «корисних» бактерій (зокрема шляхом застосування пре- і/або пробіотиків, або трансплантації фекальної мікробіоти). Крім того, деякі баріатричні операції також здатні модифікувати КМ у хворих з ожирінням і ЦД 2 типу.

Так, наприклад, така баріатрична операція, як шлункове шунтування (ШШ) за Roux-en-Y є не тільки дуже ефективним методом лікування пацієнтів з морбідним ожирінням, індукуючи втрату до 50% початкової маси тіла, а й також зменшує ризик розвитку ЦД 2 типу та кардіоваскулярної патології [48]. У результаті ШШ спостерігається більш швидке усунення інсулінорезистентності, ніж фактична втрата ваги, що може свідчити про потенційно незалежний від ваги ефект ШШ на метаболізм [48, 53]. Цьому може сприяти те, що ШШ здатне змінювати склад КМ і у людей, і у мишей [22, 34, 61]. Коли мишей із ЦД колонізували фекаліями мишей, які зазнали ШШ, у них не тільки знижувалася маса тіла, а й поліпшувався метаболізм глюкози і ліпідів із специфічними змінами з боку бутират-продукуючих бактерій [34]. Ці дані дозволили припустити, що зміни з боку бутират-продукуючої КМ, що спостерігаються після ШШ, можуть відігравати важливу роль як у процесі насичення, так і в регулюванні метаболізму глюкози і ліпідів.

Дослідження показали, що загальний вміст жиру в організмі мишей із стерильним кишечником, колонізованих КМ від повних особин, значно зростав порівняно з мишами, колонізованими КМ від худих особин [54]. На сьогодні методика, що використовувалася в цих дослідженнях, відома як фекальна трансплантація або трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ). Перше клінічне застосування ТФМ стало успішним в лікуванні хворих з псевдомембранозним колітом, асоційованим з рецидивуючою *Clostridium difficile* внаслідок застосування антибіотиків [49]. Відтоді ТФМ визнана ефективним методом лікування інших хронічних гастроінтестинальних інфекцій і запальних захворювань кишечника. Терапевтичний ефект ТФМ пов'язаний з поліпшенням/відновленням нормального балансу порушеної КМ за рахунок заміни патогенних бактерій на більш сприятливі штами [30, 49].

На сьогодні інтерес до клінічного використання ТФМ у людей зосереджений на метаболічних і серцево-судинних захворюваннях. Зокрема, A. Vrieze et al. вперше провів подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження у чоловіків з інсулінорезистентністю і метаболічним синдромом, яким проводилася ТФМ від худих донорів [56]. При цьому спостерігалися позитивні метаболічні ефекти у вигляді поліпшення чутливості до інсуліну, а також значне збільшення різноманітності КМ поряд з вираженим підвищенням рівня бутират-продукуючих бактерій, таких як *Roseburia* в калі і *Eubacterium hallii* в тонкому кишечнику. Цікавим відкриттям було те, що не всі худі донори, а лише певна їх частина демонстрували сприятливі ефекти на організм господаря з ожирінням, що може свідчити про наявність окремої когорти так званих «суперфекальних донорів».

Іншою сферою терапевтичного інтересу в цьому відношенні є неперетравлювані, але ферментовані харчові волокна, такі як інулін, фрукто-олігосахариди, галакто-олігосахариди і лактулоза. Ці продукти відомі як пребіотики, що здатні змінювати склад КМ, стимулюючи зростання або активність корисних видів [30]. У цьому відношенні при лікуванні пребіотиком кількість вуглеводоферментуючих бактерій, таких як *Bifidobacteria* і *Lactobacilli*, зростає в різних вікових групах [35]. Як уже зазначалося, дієта з високим вмістом жиру асоціюється з ендотоксемією, яка, в свою чергу, пов'язана із зменшенням кількості біфідобактерій і супутнім збільшенням числа грам-негативних ліпополісахаридвмісних бактерій. Коли мишам, що перебувають на дієті з високим вмістом жирів, давали пребіотик, що містить олігофруктозу, спостерігалося відновлення рівня біфідобактерій, зменшення ендотоксемії і поліпшення толерантності до глюкози [5].

Ще одним терапевтичним підходом є застосування пробіотиків, що являють собою харчові добавки, збагачені штамами живих бактерій, у тому числі *Bifidobacteria* і *Lactobacilli*, що здатні позитивно впливати на КМ господаря [39]. У мишей при використанні пробіотиків, що містять деякі штами *Lactobacilli*, були відзначені антидіабетичні ефекти із супутнім зниженням ендотоксемії [36, 59]. Оскільки не можна виключити плацебо-ефекту цих продуктів, для виявлення реальних потенційно корисних

метаболічних ефектів пробіотичних штамів щодо складу КМ, необхідні подвійні сліпі рандомізовані контрольовані дослідження із жорсткими кінцевими точками.

Хоча після відкриття антибіотиків охорона здоров'я в цілому значно виграла, швидке поширення їх застосування призвело до нових проблем. Так, услід за проблемою антибіотикорезистентності на порядок денний вийшло питання про те, чи не є широке застосування антибіотиків у всьому світу однією з причин пандемії ожиріння [4]. Хоча антибіотики ефективно викорінюють патогенні бактерії, вони негативно впливають і на корисну КМ, що може супроводжуватися несприятливими метаболічними ефектами. Так, тривале внутрішньовенне лікування ванкоміцином, спрямованим на грампозитивні бактерії, було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ожиріння, в той час як лікування амоксициліном, спрямованим на грамнегативну й анаеробну флору, мало лише незначні наслідки [52]. При короткочасному пероральному застосуванні ванкоміцину (але не амоксициліну) у чоловіків з метаболічним синдромом значно погіршувалася периферична чутливість до інсуліну, що супроводжувалося порушенням дегідроксилювання жовчних кислот і асоціювалося із зміною складу КМ. Більш того, навіть короткочасні пероральні курси антибіотиків показали глибокі і навіть незворотні ефекти на різноманітність складу КМ [15]. Нещодавні тривожні дані, що пов'язують прийом антибіотиків у ранньому дитячому віці з ризиком надмірної ваги в дитячому віці і негативним довгостроковим впливом на різноманітність складу КМ, також не стали для дослідників сюрпризом [1]. В останні 50 років субтерапевтична антибактеріальна терапія у сільськогосподарських тварин застосовується дуже широко, оскільки це прискорює їх ріст і, відповідно, збільшує виробництво продуктів харчування. У мишей субтерапевтичні дози антибіотиків негативно впливають на склад КМ і, відповідно, на метаболічні шляхи, особливо щодо метаболізму КЛЖК [7]. Ці результати не тільки підкреслюють причинний зв'язок між КМ і метаболізмом, а й дають підстави для більш обережного застосування антибіотиків, ніж будь-коли.

Проте, найпростішим рішенням при відновленні патологічних змін КМ є зміна звичок харчування. Як відомо, дієта значно впливає на склад КМ [9, 58]. Коли пацієнти з ожирінням переходили на низькокалорійну дієту з обмеженням жиру і вуглеводів, у них збільшилася кількість *Bacteroidetes* і знижувалася кількість *Firmicutes* [33]. В іншому дослідженні дієтоіндукована втрата ваги порівняно з втратою ваги внаслідок різних інших втручань супроводжувалася генним збагаченням КМ і асоціювалася зі зменшенням системного запалення [58]. Ці дані разом з іншими контрольованими дослідженнями показали, що певні домінуючі мікробні групи або «ентеротипи» корелюють з конкретними видами дієт [9, 58]. Приміром, кількість *Bacteroides* асоціювалася з дієтою, багатою на білки, в той час як кількість *Prevotella* – з дієтою, насиченою волокнами. Крім того, склад КМ може бути змінений протягом 24 годин, в той час як «ентеротипи» залишаються незмінними протягом щонайменше 10 днів. З огляду на таку швидку і драматичну мінливість КМ, існує конкретна потреба у визначенні її складу стандартизованим методом (наприклад, секвенування декількох зразків фекалій одного пацієнта в динаміці, коли він дотримується певної дієти або приймає якісь медикаменти).

Таким чином, стає все більш очевидним, що склад КМ відіграє певну роль у регуляції ліпідного та вуглеводного обміну. Зокрема, встановлена асоціація між бутират-продукуючими бактеріями і позитивними метаболічними ефектами свідчить про те, що різні зміни складу КМ можуть бути залучені в розвиток ожиріння і ЦД 2 типу. Безумовно, для того, щоб підтвердити причинно-наслідковий зв'язок між кількістю бутират-продукуючих кишкових бактерій і розвитком інсулінорезистентності та ЦД 2 типу, необхідні подальші дослідження. Зокрема, бажане проведення подвійного сліпого рандомізованого дослідження з використанням КЛЖК (введення *per os* і/або *per rectum*) або ТФМ від різних донорів (наприклад, що перебувають на різних дієтах). Крім того, необхідно продовжити вивчення терапевтичної ефективності різних специфічних бактеріальних штамів для встановлення найбільш корисних характеристик складу КМ.

ВИСНОВКИ

Вивчення особливостей КМ при ожирінні і ЦД 2 типу зумовило показове збільшення наукових досліджень в цій галузі. Безліч експериментальних і клінічних досліджень розкрили принципово нові патогенетичні механізми розвитку ожиріння і ЦД 2 типу, пов'язані з КМ. Наше розуміння зовнішніх чинників, що впливають на КМ, таких як дієта, повторні інфекції і вживання антибіотиків, значно покращилося. Швидкий розвиток нових методів модифікації КМ, включно із застосуванням

пребіотиків, пробіотиків і ТФМ, вже продемонстрував обнадійливі результати. Тому є сподівання на те, що в майбутньому мікробіотна терапія зробить свій внесок і у вирішення проблеми глобальної епідемії ожиріння та ЦД 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ajslev, T.A.* Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. / T.A. Ajslev, C.S. Andersen, M. Gamborg, T.I.A. Sørensen, T. Jess // Int J Obes (Lond). – 2011. – 35. – P. 522–529.
2. *Arumugam, M.* MetaHIT Consortium. Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam, J. Raes, E. Pelletier, et al. // Nature. – 2011. – 473. – P. 174–180.
3. *Backhed, F.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage / F. Backhed, H. Ding, T. Wang, et al. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2004. – 101. – P. 15718–15723.
4. *Blaser, M.* Antibiotic overuse: stop the killing of beneficial bacteria / M. Blaser // Nature. – 2011. – 476. – P. 393–394.
5. *Cani, P.D.* Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia / P.D. Cani, A.M. Neyrinck, F. Fava, et al. // Diabetologia. – 2007. – 50. – P. 2374–2383.
6. *Cani, P.D.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance / P.D. Cani, J. Amar, M.A. Iglesias, et al. // Diabetes. – 2007. – 56. – P. 1761–1772.
7. *Cho, I.* Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity / I. Cho, S. Yamanishi, L. Cox, et al. // Nature. – 2012. – 488. – P. 621–626.
8. *Claesson, M.J.* Evaluating the latest high-throughput molecular techniques for the exploration of microbial gut communities / M.J. Claesson, P.W. O'Toole // Gut Microbes. – 2010. – 1. – P. 277–278.
9. *Cotillard, A.* ANR MicroObes consortium. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness / A. Cotillard, S.P. Kennedy, L.C. Kong, et al. // Nature. – 2013. – 500. – P. 585–588.
10. *Cummings, J.H.* Short chain fatty acids in the human colon / J.H. Cummings // Gut. – 1981. – 22. – P. 763–779.
11. *Davie, J.R.* Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate / J.R. Davie // J Nutr. – 2003. – 133(Suppl.). – 2485S–2493S.
12. *Danaei, G.* Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2,7 million participants / G. Danaei, M.M. Finucane, Y. Lu, et al. // Lancet. – 2011. – 378. – P. 31–40.
13. *Defrancesco, M.* Psychosocial state after bariatric surgery is associated with the serotonin-transporter promoter polymorphism / M. Defrancesco, J. Liebaert, G. Kemmler, et al. // Eat Weight Disord. – 2013. – 18. – P. 311–316.
14. *Delaere, F.* The role of sodium-coupled glucose co-transporter 3 in the satiety effect of portal glucose sensing / F. Delaere, A. Duchampt, L. Mounien, et al. // Mol Metab. – 2012. – 2. – P. 47–53.
15. *Dethlefsen, L.* Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation / L. Dethlefsen, D.A. Relman // Proc Natl Acad Sci USA. – 2011. – 108 (Suppl. 1). – P. 4554–4561.
16. *De Vadder, F.* Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits / F. De Vadder, P. Kovatcheva-Datchary, D. Goncalves, et al. // Cell. – 2014. – 156. – P. 84–96.
17. *Di Sabatino, A.* Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease / A. Di Sabatino, R. Morera, R. Ciccocioppo, et al. // Aliment Pharmacol Ther. – 2005. – 22. – P. 789–794.
18. *Donohoe, D.R.* The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon / D.R. Donohoe, N. Garge, X. Zhang, et al. // Cell Metab. – 2011. – 13. – P. 517–526.
19. *Duncan, S.H.* Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces / S.H. Duncan, A. Belenguer, G. Holtrop, A.M. Johnstone, H.J. Flint, G.E. Lobley // Appl Environ Microbiol. – 2007. – 73. – P. 1073–1078.
20. *Fleissner, C.K.* Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity / C.K. Fleissner, N. Huebel, M.M. Abd El-Bary, G. Loh, S. Klaus, M. Blaut // Br J Nutr. – 2010. – 104. – P. 919–929.
21. *Flint, H.J.* Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis / H.J. Flint, E.A. Bayer, M.T. Rincon, R. Lamed, B.A. White // Nat Rev Microbiol. – 2008. – 6. – P. 121–131.
22. *Furet, J.-P.* Differential adaptation of human gut

microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers / J.-P. Furet, L.-C. Kong, J. Tap, et al. // Diabetes. – 2010. – 59. – P. 3049–3057.
23. *Gao, Z.* Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice / Z. Gao, J. Yin, J. Zhang, et al. // Diabetes. – 2009. – 58. – P. 1509–1517.
24. *Gill, R.K.* Regulation of intestinal serotonin transporter expression via epigenetic mechanisms: role of HDAC2 / R.K. Gill, A. Kumar, P. Malhotra, et al. // Am J Physiol Cell Physiol. – 2013. – 304. – C334–C341.
25. *Hartstra, A.* Insights Into the Role of the Microbiome in Obesity and Type 2 Diabetes / A. Hartstra, K. Bouter, F. Backhed, M. Nieuwdorp // Diabetes Care. – 2015. – 38. – P. 159–165.
26. *Haub, S.* Serotonin reuptake transporter (SERT) plays a critical role in the onset of fructose-induced hepatic steatosis in mice / S. Haub, G. Kanuri, V. Volynets, T. Brune, S.C. Bischoff, I. Bergheim // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2010. – 298. – G335–G344.
27. *Hildebrandt, M.A.* High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity / M.A. Hildebrandt, C. Hoffmann, S.A. Sherrill-Mix, et al. // Gastroenterology. – 2009. – 137. – 1716–1724.e1–2.
28. *Karlsson, F.H.* Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control / F.H. Karlsson, V. Tremaroli, I. Nookaew, et al. // Nature. – 2013. – 498. – P. 99–103.
29. *Koopman, K.E.* Diet-induced changes in the lean brain: hypercaloric high-fat-high-sugar snacking decreases serotonin transporters in the human hypothalamic region / K.E. Koopman, J. Booij, E. Fliers, M.J. Serlie, S.E. la Fleur // Mol Metab. – 2013. – 2. – P. 417–422.
30. *Kootte, R.S.* The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus / R.S. Kootte, A. Vrieze, F. Holleman, et al. // Diabetes Obes Metab. – 2012. – 14. – P. 112–120.
31. *Lee, Y.K.* Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? / Y.K. Lee, S.K. Mazmanian // Science. – 2010. – 330. – P. 1768–1773.
32. *Ley, R.E.* Obesity alters gut microbial ecology / R.E. Ley, F. Backhed, P. Turnbaugh, C.A. Lozupone, R.D. Knight, J.I. Gordon // Proc Natl Acad Sci USA. – 2005. – 102. – 11070–11075.
33. *Ley, R.E.* Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity/ R.E. Ley, P.J. Turnbaugh, S. Klein, J.I. Gordon // Nature. – 2006. – 444. – 1022–1023.
34. *Liou, A.P.* Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity / A.P. Liou, M. Paziuk, J.-M. Luevano, S. Machineni, P.J. Turnbaugh, L.M. Kaplan // Sci Transl Med. – 2013. – 5. – 178ra41.
35. *Meyer, D.* The bifidogenic effect of inulin and oligofructose and its consequences for gut health / D. Meyer, M. Stasse-Wolthuis // Eur J Clin Nutr. – 2009. – 63. – 1277–1289.
36. Beneficial effect of oral administration of Lactobacillus casei strain Shirota on insulin resistance in dietinduced obesity mice / Naito E., Yoshida Y., Makino K., et al. // J Appl Microbiol. – 2011. – 110. – 650–657.
37. *Palermo, A.* Prevention of type 2 diabetes mellitus: is it feasible? / A. Palermo, D. Maggi, A.R. Maurizi, P. Pozzilli, R. Buzzetti // Diabetes Metab Res Rev. – 2014. – 30(Suppl. 1). – 4–12.
38. *Qin, J.* A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes / J. Qin, Y. Li, Z. Cai, et al. // Nature. – 2012. – 490. – 55–60.
39. *Rastall, R.A.* Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: an overview of enabling science and potential applications / R.A. Rastall, G.R. Gibson, H.S. Gill, et al. // FEMS Microbiol Ecol. – 2005. – 52. – 145–152.
40. *Ratner, C.* Cerebral markers of the serotonergic system in rat models of obesity and after Roux-en-Y gastric bypass / C. Ratner, A. Ettrup, M. Bueter, et al. // Obesity (Silver Spring). – 2012. – 20. – 2133–2141.
41. *Romanova, I.V.* Neurobiologic changes in the hypothalamus associated with weight loss after gastric bypass / I.V. Romanova, E.J.B. Ramos, Y. Xu, et al. // J Am Coll Surg. – 2004. – 199. – 887–895.
42. *Samuel, B.S.* Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41 / B.S. Samuel, A. Shaito, T. Motoike, et al. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2008. – 105. – 16767–16772.
43. *Scheppach, W.* Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function / W. Scheppach // Gut. – 1994. – 35(Suppl.). – S35–S38.
44. *Scheppach, W.* Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis / W. Scheppach, H. Sommer, T. Kirchner, et al. // Gastroenterology. – 1992. – 103. – 51–56.
45. *Schwiertz, A.* Microbiota and SCFA in lean and

overweight healthy subjects / A. Schwiertz, D. Taras, K. Schafer, et al. // Obesity (Silver Spring). – 2010. – 18. – 190–195.
46. *Simansky, K.J.* Serotonergic control of the organization of feeding and satiety / K.J. Simansky // Behav Brain Res. – 1996. – 73. – 37–42.
47. *Simren, M.* Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota infunctional bowel disorders: a Rome foundation report / M. Simren, G. Barbara, H.J. Flint, et al. // Gut. – 2013. – 62. – 159–176.
48. *Sjostrom, L.* Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery / L. Sjostrom, A.-K. Lindroos, M. Peltonen, et al. // N Engl J Med. – 2004. – 351. – 2683–2693.
49. *Smits, L.P.* Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation / L.P. Smits, K.E.C. Bouter, W.M. de Vos, T.J. Borody, M. Nieuwdorp // Gastroenterology. – 2013. – 145. – 946–953.
50. *Tazoe, H.* Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions / H. Tazoe, Y. Otomo, I. Kaji, R. Tanaka, S.-I. Karaki, A. Kuwahara // J Physiol Pharmacol. – 2008. – 59(Suppl. 2). – 251–262.
51. *Tilg, H.* Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction / H. Tilg, A. Kaser // J Clin Invest. – 2011. – 121. – 2126–2132.
52. *Thuny, F.* Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity / F. Thuny, H. Richet, J.-P. Casalta, E. Angelakis, G. Habib, D. Raoult // PLoS ONE. – 2010. – 5. – e9074.
53. *Tremaroli, V.* Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism / V. Tremaroli, F. B¨ackhed // Nature. – 2012. – 489. – 242–249.
54. *Turnbaugh, P.J.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P.J. Turnbaugh, R.E. Ley, M.A. Mahowald, V. Magrini, E.R. Mardis, J.I. Gordon // Nature. – 2006. – 444. – 1027–1031.
55. *Turnbaugh, P.J.* The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice / P.J. Turnbaugh, V.K. Ridaura, J.J. Faith, F.E.Rey, R. Knight, J.I. Gordon // Sci Transl Med. – 2009. – 1. – 6–14.
56. *Vrieze, A.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome / A. Vrieze, E. Van Nood, F. Holleman, et al. // Gastroenterology. – 2012. – 143. – 913–916.e7.
57. *Won, Y.-J.* b-Hydroxybutyrate modulates N-type calcium channels in rat sympathetic neurons by acting as an agonist for the G-protein-coupled receptor FFA3 / Y.-J. Won, V.B. Lu, H.L. Puhl 3rd, S.R. Ikeda // J Neurosci. – 2013. – 33. – 19314–19325.
58. *Wu, G.D.* Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes / G.D. Wu, J. Chen, C. Hoffmann, et al. // Science. – 2011. – 334. – 105–108.
59. *Yadav, H.* Antidiabetic effect of probiotic dahi containing Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus casei in high fructose fed rats / H. Yadav, S. Jain, P.R. Sinha // Nutrition. – 2007. – 23. – 62–68.
60. *Yamada, T.* Serotonin stimulates endotoxin translocation via 5-HT3 receptors in the rat ileum / T. Yamada, A. Inui, N. Hayashi, M. Fujimura, M. Fujimiya // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2003. – 284. – G782–G788.
61. *Zhang, H.* Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass / H. Zhang, J.K. DiBaise, A. Zuccolo, et al. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2009. – 106. – 2365–2370.
62. *Zhu, B.* Human gut microbiome: the second genome of human body / B. Zhu, X. Wang, L. Li // Protein Cell. – 2010. – 1. – 718–725.

РЕЗЮМЕ

Патогенетична роль кишкового дисбіозу в розвитку ожиріння та цукрового діабету 2 типу

О.С. Ларін, С.М. Ткач, О.С. Тимошенко, Т.Ю. Юзвенко

У статті висвітлені сучасні погляди на роль кишкового дисбіозу в розвитку ожиріння та цукрового діабету 2 типу. Зокрема, ці метаболічні розлади чітко асоційовані із зниженням різноманіття кишечної мікробіоти та підвищенням числа штамів, що найбільш ефективно добувають енергію з продуктів харчування. Такі відмінності у складі кишкової мікробіоти можуть бути застосовані як ранні діагностичні маркери розвитку цукрового діабету 2 типу у пацієнтів підвищеного ризику. Трансплантація кишкової мікробіоти від худих чоловічих донорів реципієнтам з метаболічним синдромом приводить до значного поліпшення чутливості до інсуліну в поєднанні з підвищенням різноманіття кишечної мікробіоти, в тому числі особливих бутират-продукуючих бактеріальних штамів, що володіють позитивними метаболічними ефектами.

Ключові слова: кишкова мікробіота, дисбіоз, цукровий діабет 2 типу, ожиріння

РЕЗЮМЕ

Патогенетическая роль кишечного дисбиоза в развитии ожирения и сахарного диабета 2 типа

А.С. Ларин, С.М. Ткач, А.С. Тимошенко, Т.Ю. Юзвенко

В статье представлены современные взгляды на роль кишечного дисбиоза в развитии ожирения и сахарного диабета 2 типа. В частности, эти метаболические расстройства четко ассоциируются со снижением разнообразия кишечной микробиоты и повышением числа штаммов, наиболее эффективно извлекающих энергию из потребляемых продуктов питания. Такие различия в составе кишечной микробиоты могут быть использованы в качестве ранних диагностических маркеров развития сахарного диабета 2 типа у пациентов повышенного риска. Трансплантация кишечной микробиоты от худых мужских доноров реципиентам с метаболическим синдромом приводит к значительному улучшению чувствительности к инсулину в сочетании с возрастанием разнообразия кишечной микробиоты, в том числе особых бутират-продуцирующих бактериальных штаммов, оказывающих положительные метаболические эффекты.

Ключевые слова: кишечная микробиота, дисбиоз, сахарный диабет 2 типа, ожирение

SUMMARY

Pathogenetic role of intestinal dysbiosis in obesity and type 2 diabetes mellitus

A. Larin, S. Tkach, A. Timoshenko, T. Yuzvenko

The article decribes the up-to-date view on the role of intestinal dysbiosis in obesity and type 2 diabetes mellitus. Particularly, these metabolic disorders are associated with changes in the composition of the intestinal microbiota, and the gut microbiome in obese individuals seems to be more efficient in harvesting energy from the diet. Such differences in gut microbiota composition might function as early diagnostic markers for the development of type 2 diabetes mellitus in high-risk patients. Lean male donor fecal microbiota transplantation in males with metabolic syndrome resulted in a significant improvement in insulin sensitivity in conjunction with an increased intestinal microbial diversity, including a distinct increase in butyrate-producing bacterial strains, that may induce beneficial metabolic effects.

Keywords: intestinal microbiota, dysbiosis, type 2 diabetes, obesity

Дата надходження до редакції 16.05.2016 р.