

РОЛЬ МІКРОБІОТИ В ПАТОГЕНЕЗІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Дубініна Н. В., Тіщенко І. Ю., Дубініна Ю. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

dubininanata13@gmail.com

Актуальність. В останні роки спостерігається значне зростання захворюваності на цукровий діабет. За даними статистичних досліджень, кожні 10-15 років число людей, які хворіють на діабет, подвоюється, таким чином, цукровий діабет стає медико-соціальною проблемою. Доведена роль генетичних факторів в патогенезі захворювання, але недавні дослідження припускають при цьому значну роль бактерій, що колонізують кишечник. Останнім часом з'явилися дані, що свідчать про кореляцію між дисбактеріозом і патогенезом цукрового діабету 1 типу (ЦД1) та зміни мікробіоти під час лікування цукрового діабету 2 типу (ЦД2).

Метою роботи стало аналіз сучасних літературних джерел з клінічних досліджень про зв'язок між дисбактеріозом кишкової мікробіоти і цукровим діабетом 1 та цукровим діабетом 2 типів.

Результати. Низка лабораторних досліджень підтвердили пряму кореляцію між мікробіотою і діабетом, проте існують протиречиві дані про наявність індукуючої дії мікробіоти на ЦД1 чи, навпаки, як ЦД2 змінює мікробіом кишечника.

Найбільш поширені бактеріальні зміни в групі пацієнтів з ЦД1 в порівнянні зі здоровими людьми включали наступні види: *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Staphylococcus*, *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Roseburia* і *Lactobacillus* spp. Результати клінічних випробувань свідчать про зв'язок між рівнем глікогемоглобіна з бактеріальними групами, такими як *Blautia* spp., про негативне співвідношенням Firmicutes / Bacteroidetes та позитивний вплив на *Clostridium* spp., а бактерії *Bifidobacterium* spp. і *Lactobacillus* spp. можуть впливати саме на рівень глікогемоглобіну.

Було запропоновано декілька механізмів, який призводить до аутоімунних захворювань шляхом зміни мікробіома кишечника у пацієнтів з ЦД1. По-перше – підсилення деякими бактеріями деградації муцина що призводить до зниження цілісності і підвищення проникності слизової оболонки кишечника. Як наслідок відбувається проникнення бактерій, стимуляція імунної системи і вироблення антитіл проти них. Перехресна реакція цих антитіл і поверхневих антигенів бета-клітин підшлункової залози, а також перехресна реактивність Т-клітин призводить до руйнування бета-клітин і виникнення ЦД1. Наступний механізм характеризує вплив побічного продукту метаболізму мікробіоти – бутирату, який індукує Т-регуляцію товстої кишки, знижує регуляцію прозапальних макрофагів і, за рахунок збільшення продукції муцину підвищує цілісність кишкових бар'єрів. Декілька авторів довели ще один механізм, при якому мікробіота кишечника поглинає і ферментує волокна і виробляє коротколанцюгові жирні кислоти що входять в кровообіг і моделюють диференціювання регуляторних Т-клітин. Таким чином запобігається розвиток аутоімунних реакцій.

Низка досліджень стосовно розуміння патогенезу ЦД2 виявили роль дисбактеріозу кишкової мікробіоти в розвитку цього захворювання. Тобто мікробіота виступає в якості центрального стримуючого фактору розвитку ЦД2. Таким чином передбачається можливість того, що підходи до відновлення здорових взаємин господаря і мікробіоти можуть бути засобом поліпшення протікання ЦД2. Один з можливих підходів полягає в безпосередньому введенні корисних бактерій - пробіотиків для покращення конкурентного стану. Стратегія полягає у введенні бактерій з таксонів, чиє зниження чисельності пов'язано з хворобою, а саме - з протизапальними властивостями і/або бактерій з заданими корисними метаболічними властивостями, такими як схильність до утворення коротколанцюгових жирних кислот. Найбільш широко вивчені пробіотики, які є представниками *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*. Дослідниками продемонстровано що специфічні штами *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. gasseri* і *L. casei*, володіють певною антидіабетичною дією, а кілька штамів виду *L. plantarum* покращують глікемічний контроль у пацієнтів з ожирінням і діабетом, ймовірно, через їх гени, які використовують вуглеводи. Вивчення цього напрямку активно розвивається.

Проте є кілька препаратів, які давно використовуються для лікування ЦД2, їх дія призводить до впливу на кишкову мікробіоту таким чином, що може сприяти їх ефективності. Метформін (діметілдігуанід), призначений для зниження рівня глюкози в крові, є дуже поширеним засобом лікування ЦД2. Є дані, які свідчать про роль мікробіоти кишечника в забезпеченні здатності метформіну покращувати глікемічний контроль. На відміну від таблеток метформіну, внутрішньовенне введення метформіну не контролює гіперглікемію, що дозволяє припустити, що кишечник є важливим місцем дії метформіну.

Нещодавно було визнано, що ще один препарат – акарбоза, яка позитивно впливає на склад мікробіоти, а саме відбувається збільшення вмісту *B. longum* і зниження концентрації ліпополісахаридів. У пацієнтів з преддиабетом в клінічному дослідженні показано зниження кількості *Butyrivibrio*, *Phascolarctobacterium* і *Ruminococcus*, в той час як кількість *Lactobacillus*, *Faecalibacterium* і *Dialister* збільшувалася після прийому акарбози. Ці композиційні зрушення мікробіоти кишечника після прийому акарбози припускали мікробне опосередкування терапевтичних ефектів акарбози.

Висновок. Таким чином, мікробіота кишечника відіграє важливу роль не тільки в регуляції обміну речовин, а й впливає на системний і місцевий імунітет. Дослідження якісного складу мікрофлори кишечника можуть допомогти в ранньому виявленні ЦД1 до формування серопозитивності по відношенню до класичних аутоантигенів. А вивчення змін мікробіоти під впливом гіпоглікемічних засобів, що корелюється поліпшенням перебігу ЦД2, надає можливість розуміння механізмів, які опосередковують ефективність терапії при ЦД2, що, в свою чергу, відкриває нові напрямки в розробці сучасних методів лікування цього розладу.