

Раздел: ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

С.Н. Лагутина¹, А.А. Пашкова¹,

В.В. Дудурич³, Л.Г. Данилов^{2,3}, Е.Д. Ермаченко³

Оценка роли микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 2 типа у пациентов с язвенным колитом

¹ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», ³ООО «Сербалаб»

Резюме. Сахарный диабет 2 типа – заболевание неинфекционного генеза, сочетание которого с язвенным колитом негативно влияет на тяжесть течения у пациентов, приводя к развитию осложненных форм. Изменение численности родо-видового состава микрофлоры кишечника может способствовать нарушению процессов всасывания с активным формированием инсулинорезистентности. Цель работы: оценка роли кишечной микробиоты в развитии сахарного диабета 2 типа у пациентов с язвенным колитом. Материалы и методы. Проведено 16s-rРНК секвенирование микробиоты кишечника у 80 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и язвенным колитом и 20 практически здоровых лиц, которые составили группу контроля. Всем обследованным выполнен анализ показателей биохимического статуса (глюкоза, гликированный гемоглобин, липидный спектр в венозной крови). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistics. Результаты. У пациентов с сочетанием СД2 и язвенного колита было отмечено значительное увеличение показателей углеводного обмена по сравнению с группой контроля. В результате секвенирования кишечной микробиоты было выявлено увеличение представителей бактерий, участвующих в развитии метаболических нарушений. Заключение. Активное воздействие кишечной микробиоты и ее метаболитов, участвующих в развитии сахарного диабета 2 типа у пациентов с язвенным колитом, не позволяет достичь целевых значений показателей гликемии, нивелирует эффекты терапевтического воздействия. Состав микробиоты кишечника можно рассматривать в качестве диагностического признака оценки тяжести течения патологического процесса.

Ключевые слова: микробиота кишечника, сахарный диабет 2 типа, язвенный колит, 16s-rРНК секвенирование

Актуальность. В структуре неинфекционной патологии высокую позицию занимают метаболические нарушения, основным из которых является сахарный диабет (СД) 2 типа. В мире отмечается рост числа пациентов молодого и среднего возрастов, страдающих данной патологией, а также увеличение численности осложненных форм с резистентностью к сахароснижающим препаратам, что способствует стремительной инвалидизации трудоспособного населения [1]. Основные патогенетические механизмы отражают нарушение синтеза инсулина, глюкагона и глюкагоноподобного пептида, снижение инкретинового эффекта, что приводит к развитию инсулинорезистентности. Наличие язвенного колита (ЯК) в анамнезе способствует нарушению проницаемости слизистой оболочки кишечника вследствие хронического аутоиммунного воспаления [2]. В связи с дисбалансом в составе кишечной микробиоты, нарушением выработки ключевых метаболитов, отмечается массивный синтез дипептидаз различных типов, ингибиторами которых является одна из групп пероральных сахароснижающих препаратов (ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – глиптины). Снижение численности бутират –

продуцирующих микроорганизмов при ЯК, которые обеспечивают защитный барьер для патогенных и условно – патогенных возбудителей, способствует формированию бактериального кластера, участвующего в метаболических процессах (изменение процесса глюконеогенеза). Пациентам с СД 2 типа на фоне ЯК необходим тщательный подбор пероральной сахароснижающей терапии, с учетом индивидуальных особенностей пациента, а также вероятного действия кишечной микробиоты и ее метаболитов на степень компенсации целевых показателей углеводного обмена [3,4].

Цель исследования: оценка роли микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 2 типа у пациентов с язвенным колитом.

Материал и методы исследования. Было выполнено 16s – рНК секвенирование микробиоты кишечника у 80 пациентов с подтвержденным сахарным диабетом (СД) 2 типа и язвенным колитом (ЯК) и 20 практически здоровых лиц, которые составили группу контроля. Средний возраст обследуемых групп пациентов составил $50,2 \pm 8,2$ лет. У всех исследуемых была проведена оценка показателей биохимического анализа крови (глюкоза, гликированный гемоглобин (HbA1C), общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)), а также произведен расчет индекса массы тела (ИМТ). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistics.

Полученные результаты и их обсуждение. Среди пациентов с СД 2 типа на фоне ЯК нормальная масса тела отмечалась у 52,5% пациентов (ИМТ = 18,5 – 24,9 кг/м²), избыточная масса тела – у 42,5% (ИМТ = 25,0 – 29,9 кг/м²), ожирение I степени – 5% (ИМТ = 30,0 – 34,9 кг/м²). Данные показателей биохимического анализа крови пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели биохимического статуса пациентов с СД 2 типа коморбидной ЯК

Показатель	Среднее значение	Референсное значение
Глюкоза, (ммоль/л)	$6,51 \pm 1,52$	3,5 – 5,7
HbA1C, (%)	$6,52 \pm 0,98$	<6,0
Общий холестерин, (ммоль/л)	$5,27 \pm 0,86$	3,6 – 5,0
ЛПНП, ммоль/л	$2,62 \pm 0,83$	1,4 – 2,5

Все пациенты принимали пероральную сахароснижающую терапию, но целевые показатели гликемического профиля были достигнуты у 72,5% исследуемых. При анализе приема гипогликемических препаратов было выявлено, что большая часть пациентов, использующих в качестве монотерапии или в составе комбинаций ИДПП – 4, отмечают лучшую переносимость и более быстрое улучшение показателей HbA1C (при повторном измерении – в 80% случаев достигнуты целевые значения), (рис.1).

При оценке родо – видовой биоразнообразия кишечной микробиоты в результате проведенного 16s – рНК секвенирования были получены следующие результаты (таблица 2). Численность состава микробиоты представлена в процентном соотношении по отношению к общему числу (100%).

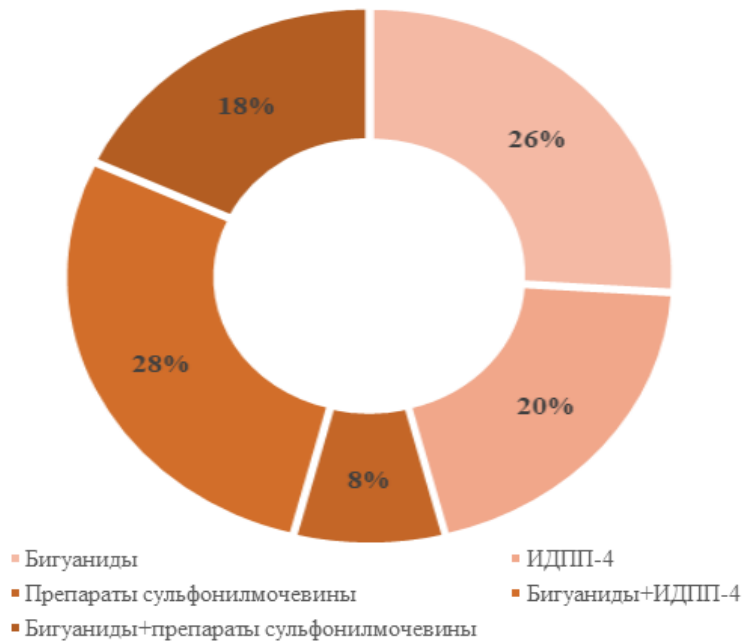


Рис. 1. Оценка применяемой гипогликемической терапии в исследуемой группе пациентов

Таблица 2 – Среднее значение показателей микрофлоры кишечника, участвующей в развитии метаболических нарушений

Состав бактерий, %	Контрольная группа (референсные значения), %	Пациенты с СД 2 типа на фоне язвенного колита, %
Agathobacter	0,25-2,14	5,44±4,75
Blautia	0,25-1,06	2,90±2,26
Dorea	0,10-0,40	2,83±2,26
Akkermansia	0,0001-3,00	4,23±6,27
Erysipelotrichaceae	0,3-1,0	1,17±1,96

Также было отмечено повышение значения рода *Prevotella* у пациентов с СД 2 типа на фоне ЯК, что способствует формированию определенного энтеротипа, ассоциированного с большим количеством потребления простых углеводов (рисунок 2). Данная бактерия в избыточном количестве является продуцентом аминокислот с разветвлённой цепью, что напрямую связано с развитием метаболических изменений. У пациентов с ЯК *Prevotella* может являться предиктором развития СД 2 типа, в связи с повышением уровня аминокислот, обладающих цитотоксическим действием, а также превышающим способность их разрушения, что приводит к избыточному накоплению и вероятному возникновению инсулинорезистентности [5].



Рис. 2. Оценка численности рода *Prevotella* в исследуемых группах

Увеличение процессов аутоагрессии при ЯК, изменение проницаемости слизистой оболочки кишечника отмечает роль кишечной микробиоты и ее метаболитов в индукции иммунного ответа с вовлечением Т-регуляторных клеток. Метаболиты бактерий напрямую влияют на синтез дипептидаз, глюкагоноподобного пептида, при изменении численности которых, вероятно, развитие декомпенсированных состояний, несмотря на регулярный прием лекарственных средств. Изменение обменных процессов за счет способности продуцировать и высвобождать серотонин из проксимального отдела кишки, снижение численности бутиратпроизводителей, увеличивает риск формирования инсулинорезистентности и отсутствие достижения целевых показателей углеводного обмена [6].

Выводы. Установлено значимое изменение биоразнообразия кишечной микробиоты у пациентов с СД 2 типа на фоне ЯК по сравнению с группой контроля, что может являться новым диагностическим признаком оценки тяжести течения патологического процесса. Подтверждена роль бактериального состава кишечника как одного из важных модифицируемых факторов в развитии инсулинорезистентности при СД 2 типа. Полученные данные могут способствовать своевременной коррекции гипогликемической терапии, что улучшит состояние пациента, а также снизит количество осложнений, возникновение резистентности к основным группам лекарственных средств, применяемых в лечении пациентов с данной патологией.

Литература / References.

1. Особенности разнообразия кишечной микробиоты у пациентов пожилого возраста с метаболическими нарушениями (обзор литературы) / П. А. Чижков, С. Н. Лагутина, Ю. А. Котова [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2023. – Т. 9, № 3. – С. 366-382. – DOI 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-7. – EDN HDIZOB.
2. Loke YL, Chew MT, Ngeow YF, Lim WWD, Peh SC. Colon Carcinogenesis. The Interplay Between Diet and Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;8(10):603086;DOI: 10.3389/fcimb.2020.603086.
3. Дзгоева Ф.Х., Егшатын Л.В. Кишечная микробиота и сахарный диабет типа 2 // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2018. - Т. 3. - No24. - С. 55-63. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-13005>
4. Лагутина, С. Н. Особенности биоразнообразия кишечной микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и метаболическими нарушениями (обзор литературы) / С. Н. Лагутина, А. А. Зуйкова // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 2. – С. 57-63. – DOI 10.29001/2073-8552-2023-38-2-57-63.
5. Демидова Татьяна Юльевна, Лобанова Кристина Геннадьевна, Ойноктинова Ольга Шонкоровна Кишечная микробиота как фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа // Терапевтический архив. 2020. №10.
6. Hao Wu et al. The Gut Microbiota in Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study, *Cell Metabolism* (2020).

Abstract.

S.N. Lagutina¹, A.A. Pashkova¹, V.V. Dudurich², L.G. Danilov², E.D. Ermachenko²

ASSESSMENT OF THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

¹Voronezh State Medical University, Department of Polyclinic Therapy; ²LLC "Serbalab"

Type 2 diabetes mellitus is a frequently diagnosed disease among pathologies of non-infectious origin, the confirmation of which in patients with ulcerative colitis negatively affects the severity of the

course, leading to the development of complicated forms. Changes in the number of genus and species composition of the intestinal microflora can contribute to disruption of absorption processes with the active formation of insulin resistance. Target. Assessing the role of intestinal microbiota in the development of type 2 diabetes mellitus in patients with ulcerative colitis. Materials and methods. 16s-rRNA sequencing of the intestinal microbiota was carried out in 80 patients with type 2 diabetes mellitus and ulcerative colitis. An analysis of biochemical blood test parameters (glucose, glycated hemoglobin, lipid spectrum) was carried out. Statistical data processing was carried out using Statistics software. Results. Among the laboratory subjects studied, a significant increase in carbohydrate metabolism parameters was noted compared to the control group. Sequencing of the intestinal microbiota revealed an increase in representatives of bacteria involved in the development of metabolic disorders. Conclusion. The active influence of the intestinal microbiota and its metabolites, involved in the development of type 2 diabetes mellitus in patients with ulcerative colitis, contributes to the failure to achieve target glycemic values, which may be a new diagnostic sign.

Keywords: intestinal microbiota, type 2 diabetes mellitus, ulcerative colitis, 16s – rRNA sequencing.

Сведения об авторах: Лагутина Светлана Николаевна, ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, svlagutina97@mail.ru; Пашкова Анна Александровна, д.м.н., профессор, зав.каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, zuikova-therapia@vrngmu.ru; Дудурич Василиса Валерьевна – научный сотрудник мегафакультета «Наука о жизни» Университет ИТМО, руководитель отдела метагеномных исследований генетической лаборатории ООО «Сербалаб», vasilisadudurich@yandex.ru; Данилов Лаврентий Глебович - руководитель отдела «Биоинформатика» генетической лаборатории ООО «Сербалаб», младший научный сотрудник кафедры генетики и биотехнологии СПбГУ, lavrentydanilov@gmail.ru; Ермаченко Екатерина Дмитриевна – старший биотехнолог генетической лаборатории ООО «Сербалаб», 79650050894@gmail.com