

Мікробіота та ендокринно-метаболичні захворювання

Боровець М. О., Урбанович А. М.

Станом на сьогодні близько 30 % глобальної популяції мають надвагу чи ожиріння, що практично у два з половиною рази перевищує кількість дітей та дорослих, які недоїдають. Якщо поширеність ожиріння продовжить зростати з тим же темпом, близько половини дорослого населення Землі страждати від ожиріння станом на 2030 рік [1].

Ожиріння є однією з головних проблем, з якими стикається система охорони здоров'я сьогодні, оскільки воно тісно пов'язане з кількома важкими хронічними захворюваннями: цукровий діабет (ЦД) 2 типу, серцево-судинні хвороби та онкологічні захворювання. Ці стани не тільки призводять до погіршення якості життя, смерті та так званої особистої драми в житті пацієнта і його родини, але і до величезних матеріальних витрат як для хворих, так і для держави в цілому. Зрозуміло, що безліч досліджень спрямовані на те, щоб знайти способи профілактики та контролю ожиріння, як однієї з першопричин названих захворювань.

Ожиріння є мультифакторіальним захворюванням. Епідеміологічні дослідження вказують на різноманіття чинників навколишнього середовища, які мають визначний вплив на масу тіла: дієта, енерговитрати, особливості раннього періоду життя, депривація сну, ендокринні порушення, хронічне запалення та стан мікробіому. Більшість цих факторів є відносно добре вивченими, і саме до мікробіому була прикута особлива увага протягом останнього десятиліття.

Урбанович А. М., д. мед. н., проф.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Боровець М. О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Дослідження мікробіому людського організму є полем біомедицини, яке дуже стрімко розвивається. Ранні дослідження були, в основному, спрямовані на вивчення ролі мікробіоти у процесі травлення вуглеводів (що включає розщеплення полісахаридів, транспорт гліканів, гліколіз та продукцію коротколанцюгових жирних кислот), та подальші роботи довели, що зв'язок мікробіоти і метаболізму людини є значно складнішим. Мікробіота кишечника, залежно від її складу, може як стимулювати виникнення захворювань, так і мати протективний ефект.

В даній статті ми розглядаємо розлади, тим чи іншим чином пов'язані із метаболічним синдромом та інсулінорезистентністю, особливу увагу приділяючи ожирінню та ЦД.

Чи є зв'язок між надлишковою масою тіла, ожирінням та особливостями інтестинальної мікробіоти?

Численні дослідження демонструють, що тварини та люди з надвагою мають зміни у складі кишкової мікробіоти порівняно з особинами, які мають нормальну вагу. Більше того, трансплантація мікробіоти кишечниками миші з ожирінням призводила до збільшення ваги миші із нормальною масою, що дозволяє говорити про явний зв'язок кишкової мікрофлори та маси тіла.

Ендогенна кишкова флора може брати участь в регуляції маси тіла впливаючи на метаболічні, нейроендокринні та імунологічні процеси в організмі. Дисбаланс у цій

системі, який супроводжується підвищенням ліпополісахаридів плазми крові може також діяти як додатковий запальний фактор, потенціюючи розвиток атеросклеротичного ураження, інсулінорезистентності та набору ваги у результаті. На противагу цьому, специфічні пробіотики, пребіотики та відповідні метаболіти можуть вказувати позитивний вплив на ліпідний та вуглеводний метаболізм, продукцію пептидів, що відповідають за почуття ситості, хронічний запальний процес, пов'язаний з розвитком ожиріння та метаболічних розладів. Ці знання ведуть до подальшого розуміння того, як фактори довкілля впливають на розвиток ожиріння та асоційованих з ним захворювань, дають нам нові можливості для розробки покращених стратегій втручання у дієту для контролю над даними станами [2].

Варіації кишкових мікроорганізмів можуть відігравати важливу роль у патогенезі ожиріння. Склад інтестинальної мікрофлори є дуже різноманітним у здорових людей, та у людей, які мають надмірну масу тіла чи ожиріння, інсулінорезистентність та дисліпидемію в цілому мікрофлора менш різноманітна. Більше того, склад її також відрізняється від такого у людей з нормальною масою тіла, хоча тут були виявлені деякі суперечності. Поширеність *Bacteroidetes* є нижчою у людей з ожирінням, їх кількість збільшується при втраті ваги, пов'язаній із застосуванням низькокалорійної дієти. Види *Lactobacillus* та *Clostridium* пов'язані з інсулінорезистентністю, при чому *Lactobacillus* позитивно корелює із рівнем глюкози натще та рівнем глікованого гемоглобіну, а *Clostridium* демонструє негативну кореляцію з цими параметрами [3]. Ці дані дозволяють припускати, що метаболічна активність певних класів або видів бактерій може як сприяти, так і мати протективний ефект щодо розвитку ожиріння.

Більшість інформації, яка дозволяє висловлювати припущення щодо зв'язку ожиріння та інтестинальної мікробіоти, все ж отримані з досліджень, проведених на тваринах. Стерильні миші виявились резистентними до виникнення ожиріння, пов'язаного із дієтою з високим вмістом жирів, попри

споживання більшої кількості їжі. Що цікаво, застосування субтерапевтичних доз антибіотиків збільшило вміст ліпідів та рівні гормонів, пов'язаних з їх метаболізмом у молодих мишей, при чому ці зміни впливали на копії ключових генів, які беруть участь у метаболізмі вуглеводів до коротколанцюгових жирних кислот та регуляції печінкового метаболізму ліпідів і холестерину [4]. Колонізація кишківника стерильних мишей мікробіотою, пов'язаною з виникненням ожиріння призвела до значно більш вираженої прибавки в масі тіла, ніж їх колонізація мікробіотою, яка не асоціюється з надмірною масою тіла. Аналогічний результат був отриманий про проведенні стерильним мишам-реципієнтам фекальної трансплантації від донора з ожирінням та з нормальною масою тіла.

Механізми, за допомогою яких мікробіота впливає на метаболізм людини

В цілому існує дві широкі категорії механізмів, за допомогою яких мікробіота здійснює свій вплив на метаболічні порушення: пряма взаємодія із локальними тканинами (тобто стінки кишківника) та непрямі взаємодії з віддаленими органами за допомогою метаболічних сигналів.

Конкретні механізми, за допомогою яких кишкова мікробіота потенціює метаболічні порушення не є до кінця зрозумілими. Ведучими теоріями на сьогодні можна вважати зміни у молекулярних сигнальних системах, що виникають при контакті бактерій з локальними чи віддаленими тканинами [5, 6]. Зміни кишкової мікробіоти порушують гомеостаз у взаємодії мікробіота-кишківник і також можуть призвести до метаболічних розладів. Підвищене поглинання енергії при превалюванні мікрофлори, асоційованою з ожирінням, може бути ще одним можливим поясненням. Склад мікробіому, пов'язаного з ожирінням типово є асоційований з більшим вмістом у просвіті кишківника ферментів, які відповідають за розщеплення і ферментацію складних вуглеводів [7], що в свою чергу, пов'язано із вищими рівнями енергії, яка поглинається з їжі. Деякі специфічні ком-

поненти мікробіоти здатні пригнічувати виділення Fasting-induced adiposity factor (Fiaf, також відомий як ангіопоетиноподібний протеїн-4), який відіграє центральну роль у метаболізмі тригліцеридів, інгібуючи продукцію ліпопротеїнази у жировій тканині та модулюючи процес окислення жирних кислот. Супресія Fiaf у кишковому епітелії може потенційно призводити до набору ваги за рахунок порушення метаболізму тригліцеридів та підвищеного накопичення жирів. Крім того, деякі toll-подібні рецептори (TLR) ентерохромафінних клітин (ЕК) кишківника здатні до розпізнавання певних патоген-асоційованих молекулярних компонентів і, внаслідок цього, можуть змінювати виділення біоактивних речовин, які також беруть участь у регуляції споживання їжі [8]. Наприклад, TLR4, експресовані на ЕК, розпізнають молекули ліпополісахариду Грам-негативних бактерій, активують секрецію холецистокініну за протеїнкінази С залежним шляхом [9, 10].

Ефекти мікробіоти реалізуються не тільки шляхом взаємодії із локальними тканинами. Ліпополісахарид, імовірно, є тригерним фактором посилення інсулінорезистентності жирової тканини. Ліпополісахарид активно транспортується трансцелюлярним шляхом, а далі переміщується до інших ліпопротеїнів за допомогою транслоказ. Ліпопротеїни, багаті на ліпополісахарид, поглинаються особливо великими адипоцитами, які демонструють високу метаболічну активність [11]. Додатково, коротколанцюгові жирні кислоти, що продукуються інтестинальною мікробіотою, беруть участь у інсулін-опосередкованому нагромадженні жиру в адипоцитах шляхом активації рецепторів до коротколанцюгових жирних кислот в адипоцитах, що послідовно інгібує ліполіз та стимулює диференціацію адипоцитів.

Іншим цікавим механізмом впливу мікробіоти на масу тіла може виявитись взаємодія між кишечником та центральною нервовою системою. Мозок отримує постійні сигнали в тому числі і з кишечника, обробляючи їх та формуючи певну харчову поведінку. Бактерії або їх метаболіти можуть впливати на ЦНС прямо через вагальну стимуляцію або опосередковано, за допомогою нейроендокрин-

них механізмів [12]. Вагус передає інформацію із травного тракту на ядра tractus solitaries, звідки вона транспортується у гіпоталамус, центр апетиту, який регулює кількість спожитої їжі та енергетичний баланс. Активація вагуса частково залежить від секреції пептидів, таких як глюкагоноподібний пептид-1, кишковий пептид YY та холецистокінін. Певні штами бактерій здатні модифікувати секрецію цих, так званих, інтестинальних гормонів, що відповідно впливає на апетит та почуття ситості [13]. Кишкові бактерії також можуть напряму впливати на центральний контроль апетиту, продукуючи нейроактивні метаболіти, такі, як серотонін чи гама-аміномасляна кислота.

Зміни складу мікробіоти при цукровому діабеті 2 типу

Досить складним є питання виокремлення особливостей складу кишкової мікробіоти при окремих захворюваннях, що часто асоціюються з ожирінням, в першу чергу ЦД 2 типу.

Qin et al. [14] провів метагеномний аналіз серед 345 китайських пацієнтів із ЦД 2 типу. Це було дослідження випадок-контроль, контрольною групою були особи без ЦД. Використовуючи так званий метод дробовика (використовується для секвенування довгих ділянок ДНК), автори виявили «збіднений» варіант дисбіозу у осіб із ЦД 2 типу в порівнянні з контрольною групою. Це означає, що у осіб із ЦД 2 типу була менша різноманітність бутират-продукуючих бактерій, включаючи *Clostridiales sp. SS3/4*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* та *Roseburia inulinivorans* (всі ці бактерії належать до типу Firmicutes). Крім того, було виявлено більшу кількість опортуністичних патогенів, таких як *Bacteroides caccae*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium symbiosum*, *Egerthella lenta* та *Escherichia coli*. На рівні метаболізму кишкової мікробіоти пацієнтів із ЦД 2 типу притаманна більша функціональна здатність до мембранного транспорту цукрів, розгалужених амінокислот, метаболізму метану, розщеплення та метаболізму ксенобіотиків і відновлення сульфатів. Це служить своєрідним підтвердженням теорії, щодо посиленої здатності мікробіоти, асоційованої з ожирін-

ням, до підвищеного накопичення енергії. На противагу, зменшувалась інтенсивність бактеріального хемотаксису, біосинтезу бутирату, метаболізму кофакторів та вітамінів. Недавно було виявлено, що схожі зміни мікробіоти спостерігаються при старінні [15]. Також, ці результати дозволяють робити припущення щодо протективної ролі бутират-продукуючих бактерій при ЦД 2 типу.

Порівняльний підхід застосував Karlsson et al. [16], досліджуючи фекальну мікробіоту 145 70-ти річних жінок – 53 з них мали ЦД 2 типу, 49 порушену толерантність до глюкози, а 43 нормальну глюкозну толерантність. Число генів фекальної мікробіоти у жінок всіх трьох груп було схожим. Відрізнявся склад: серед групи пацієток із ЦД 2 типу спостерігалось збільшення кількості чотирьох видів *Lactobacillus* та зменшення кількості п'яти видів *Clostridium*. Щодо питання метаболічного контролю, то види *Lactobacillus* позитивно корелювали із рівнями глюкози натще та глікованого гемоглобіну, в той час як види *Clostridium* корелювати негативно з цими ж маркерами. Не було виявлено кореляції жодного з цих видів із ІМТ. Прийом медикаментів, в тому числі антигіпертензивних та антидіабетичних, разом із дієтичними добавками, включаючи залізо, був значимо пов'язаний із зміною мікробіому [17].

Мікробіота і неалкогольна жирова хвороба печінки

Загальновідомим є зв'язок ожиріння та неалкогольної жирової хвороби печінки. Печінка постійно підлягає дії сигналів із кишечника, в тому числі і тим, які надходять від бактеріальних компонентів, оскільки 70 % її кровопостачання здійснюється із ворітної вени, яка здійснює прямий венозний вплив від кишечника. Зміни у бактерійній коменсальній флорі також тісно пов'язані з підвищеним ризиком виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки

(НАЖХП). Дисбіотичний мікробіом часто спостерігається серед осіб із НАЖХП [18]. Тяжкість НАЖХП асоційована із власне вираженістю дисбіозу і зсувом метаболічної функції кишкової мікробіоти,

а саме з присутністю *Bacteroides*, яка теж асоціюється із розвитком більш тяжкої форми НАЖХП – неалкогольним стеатогепатитом та *Ruminococcus*, наявність якого асоційована із значним фіброзом [19]. Стерильні миші, кишечник яких було колонізовано інтестинальною мікрофлорою від мишей, які були на дієті із високим вмістом жирів, розвивали НАЖХП та рівні ліпідів у їх крові сягали рівнів, близьких до мишей-донорів, таким чином вказуючи на роль інтестинального мікробіому у накопиченні ліпідів в печінці [20].

НАЖХП супроводжується надмірним ростом бактерій та підвищеною проникністю кишкової стінки. При цьому відбувається надмірне накопичення бактеріального ліпополісахариду, що індукує подальше запалення і сприяє фіброзу при НАЖХП. Крім того, кишкова мікробіота має вплив на метаболізм жовчних кислот, потенціюючи декон'югацію, дегідрогенацію та дегідроксиляцію первинних жовчних кислот. Додатково, зміни інтестинального мікробіому ведуть до змін у пулі жовчних кислот, що впливає на рецептор farnesoid X, ядерний антагоніст у процесі регуляції жовчних кислот, а також у метаболізмі ліпідів та глюкози [21], і може викликати метаболічну дисфункцію, включаючи ожиріння та інсулінорезистентність.

Етанол є ще одним продуктом життєдіяльності бактерій, який впливає на прогресування НАЖХП, також рівні етанолу в крові значимо вищі в пацієнтів з НАСГ [22], що може бути пов'язано із наявністю алкоголь-продукуючих *Proteobacteria*.

Роль кишкової мікробіоти у виникненні цукрового діабету 1 типу та аутоімунних процесів в цілому

Можливо, зв'язок буде не настільки виражений для людей, але спостереження довели, щоб миші-самки без ожиріння були більш схильні до розвитку ЦД 1 типу, ніж самці [23]. У людей нема такої залежності, коли йдеться про ЦД 1 типу, але щодо інших аутоімунних хвороб частіше розвиваються у осіб жіночої статі [24]. Перенесення мікробіоти дорослих самців мишей до мишей-самок, щойно від-

лучених від грудного вигодовування, мало протективний вплив щодо виникнення ЦД 1 типу [25], а також впливало на склад кишкової мікробіоти мишей-реципієнтів. Також, спостерігалось підвищенням рівня сироваткового тестостерону у реципієнтів. При перенесенні мікробіоти від дорослих самок подібних ефектів не спостерігалось.

Цей феномен також не виникав, коли рівень тестостерону у реципієнта був нейтралізований флутамідом – антагоністом андрогенових рецепторів (використовувався імплант протягом 60 днів). Дані вказують, що на ранніх етапах життя також є гормон-залежна фаза розвитку мікробіоти, яка певною мірою визначає її склад та здатність сприяти чи запобігати виникненню аутоімунних процесів. Інші автори підтверджують дану гіпотезу [26].

Ми вже розглядали біологічну роль ліпополісахариду у контексті даної статті. Добре відомо, що поширеність ЦД 1 типу зростає у північних регіонах, але і там є широкі коливання цієї поширеності. Дослідження DIABIMMUNE включало 1000 немовлят з Фінляндії, Карелії (Росія) та Естонії. Базуючись на подібному розподілі ризику за системою HLA та відповідність за статтю була вибрана субкогорта із 74 немовлят. Vatanen et al. [27] дослідив склад, різноманітність та постійність кишкової мікробіоти у зразках фекальних мас, які збирали щомісячно, від народження до віку 3-х років немовляти. Виявлення антитіл, типові для ЦД 1 типу, переважувало серед фінських дітей. Діти з Фінляндії та Естонії мали вищий рівень *Bacteroides* впродовж 3-х річного періоду, а діти із Карелії (Росії) мали вищий рівень філи *Actinobacteria* протягом 1-го року життя. Це були основні відмінності, які найсильніше проявлялись протягом 1-го року життя, і поступово ставали менш вираженими протягом 2-го і 3-го років. Розглядаючи можливі патогенетичні механізми, автори виявили, що процес біосинтезу ліпополісахариду, як і ліпиду А, відрізнявся кількісно між групами із цих країн. Ліпід А є субодиницею ліпополісахариду, яка відповідає за його імуностимуляторні властивості, конкретно – це домен, який відповідає за імунний сигналінг, що веде до активації

Toll-подібних рецепторів [28]. Автори не тільки виявили ознаки того, що колонії бактерій осіб із фінської та естонської груп продукують більше ліпополісахариду, але і що у всіх трьох країнах *E. coli* є основним мікроорганізмом, який продукує ліпід А, проте саме в групах Фінляндії і Естонії є ряд інших бактеріальних видів, пов'язаних із біосинтезом ліпиду А, які належать до *Bacteroides*. При подальшому дослідженні вчені дійшли до висновку, що ліпополісахарид та ліпід А, який продукують штами *E. Coli* можуть відрізнятися від тих, які продукують види *Bacteroides* за своїми структурними та імуногенними властивостями. Відповідно, у країнах, де переважають *Bacteroides*, спостерігається феномен «передчасного імунного дозрівання», що сприяє розвитку аутоімунних захворювань.

Відомо, що аліментарні фактори грають важливу роль у формуванні тої композиції мікроорганізмів, які колонізують людське тіло, особливо на ранніх етапах життя. А зв'язок змін мікробіоти та розвитку аутоімунних процесів є доведеним [29]. Імовірно, не останнє місце в цьому процесі належить бутирату та синтезу муцину. Є достатньо даних у літературі, щодо захисної ролі бутирату в розвитку аутоімунності, особливо увагу хотілось би приділити двом дослідженням: Endesfelder провів найбільше проспективне когортне дослідження з деталізованими діетарними протоколами [30]. Не вдаючись у подробиці проведення самого дослідження, Endesfelder встановив, що позитивний ефект бутирату може полягати у покращенні цілісності клітинної стінки, таким чином не допускаючи до проникнення великих молекул через епітеліальний бар'єр («протікаюча кишка»), однак механізм такого впливу не є до кінця з'ясованим. Brown et al. висунув гіпотезу, що композиція лактат- і бутиратпродукуючих бактерій у здоровому кишківнику індукує ефективний синтез муцину, який може власне брати безпосередню участь у «укріпленні» стінок кишечника [31].

В цілому дослідження демонструють, що підвищена кількість бутирату у кишковому тракті (а вона залежить від грудного вигодовування та харчування в ранньому віці), може мати протективний ефект щодо

розвитку аутоімунності, пов'язаної із ЦД 1 типу. Цікавим є теж припущення, що кишкова мікробіота є більш пов'язаною із прогресуванням від аутоімунної агресії щодо бета-клітин до ЦД 1 типу, ніж з індукцією чи початком самого захворювання [32].

Синдром полікістозних яєчників і мікробіота – також є зв'язок

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є ще одним станом, який часто асоціюється з надмірною масою тіла та інсулінорезистентністю. У жінок із СПКЯ серед кишкової мікробіоти підвищений вміст *Bacteroides vulgatus*, разом з зниженими рівнями глікодезоксихолевої та тауроурсодезоксихолевої кислоти. Фекальна трансплантація від жінок із СПКЯ призвела до порушення оваріальної функції, інсулінорезистентності, непліддя, змін у метаболізмі жовчних кислот та зниженій секреції IL-22 у мишей-реципієнтів. Глікодезоксихолева кислота є природнім індуктором секреції IL-22 через GATA-зв'язуючий протеїн 3, а IL-22, в свою чергу, покращив фенотип жінок із СПКЯ. Жінкам із СПКЯ притаманні знижені рівні IL-22. Таким чином, зміни кишкової мікробіоти, вплив на метаболізм жовчних кислот та/або підвищення рівня IL-22 може бути розглянуте під час формування терапевтичних підходів при СПКЯ [33].

Висновки

Для сучасного лікаря питання взаємодії мікробіоти з організмом господаря не є питанням, яке можна пропустити чи варто недооцінювати. Зараз наукова спільнота знаходиться на вершині айсберга розуміння цих взаємодій, а застосування складних біомедичних технологій часто робить цей процес ще більше складним. Хоча декілька досліджень продемонстрували тренд щодо зміненого складу мікробіоти у пацієнтів із ожирінням та ЦД, але кількість пацієнтів не була великою, результати часто суперечливі, а методологія досліджень суттєво різнилась. Нам все ще бракує знань щодо поняття «нормальної мікробіоти», яка може відрізнятися у різних географічних регіонах, залежить від харчових звичок, віку, статі і т.д.

Пробуючи зрозуміти патологію, індуквану мікробіотою, можна виділити кілька основних механізмів: збільшене накопичення енергії, зміни регуляції метаболізму жирних кислот, особливо бутирату, жовчних кислот, ліпополісахаридів, ГАМК, вплив на ендогенну каннабіоїдну систему і toll-подібні рецептори та «метаболічна ендотоксемія».

Варто зазначити, що в найближчі декілька років, дуже імовірно, будуть відкриті додаткові механізми взаємодії, а також, що більшість цих патофізіологічних концепцій базуються на дослідженнях, з використанням тваринних моделей. Крім того, хоч було виявлено багато мікроорганізмів, які мають позитивний і протективний ефект на метаболізм людини, однак безліч мікроорганізмів, та їх властивостей, залишаються невивченими чи навіть невідомими нам зараз. Пробиотики вважаються цілком безпечними, але не можна втрачати пильність – при профілактиці антибіотик-асоційованої діареї та лікуванні рекурентної *Clostridium difficile* асоційованої діареї використовуючи *Saccharomyces boulardii*/*Saccharomyces cerevisiae* були зареєстровані випадки фунгемії з летальним наслідком у важкохворих чи імуносупресованих пацієнтів [34]. Ще однією проблемою є фокус виключно на бактеріальному компоненті мікробіоти, нехтуючи іншими її складовими. Наприклад, при ЦД 1 типу велике значення мають віруси, зокрема віруси Коксаки, які здатні атакувати бета-клітини; обговорюється роль також ротавірусу і вірусу краснухи в етіології ЦД 1 типу [35].

Для глибшого вивчення питання мікробіоти потрібен ряд рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень, де буде враховано та систематизовано та інформацію щодо харчування, статі, способу народження, географічних факторів, прийому медикаментів. Це могло б також визначити групи пацієнтів, яким потрібна або не потрібна буде терапія. Важливими залишаються питання профілю донора і реципієнта при процедурі фекальної трансплантації мікробіоти, бо з достатньо обмеженими знаннями про властивості її компонентів така терапія одного захворювання може призвести до виникнення іншого [36].

Література

- By Richard Dobbs, Corinne Sawers, Fraser Thompson, James Manyika, Peter Child, Sorcha McKenna, and Angela Spatharou. How the world could better fight obesity. 2014
- Sanz Y, Santacruz A, Gauffin P. Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. *Proc Nutr Soc.* 2010 Aug;69(3):434-41
- Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergstrom G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Backhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature.* 2013;498:99-103
- Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methe BA, Zavadil J, Li K, Gao Z, Mahana D, Raju K, Teitler I, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature.* 2012;488:621-626
- Schroeder BO, Backhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med.* 2016;22:1079-1089
- Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwdorp M, Herrema H. Evaluating causality of gut microbiota in obesity and diabetes in humans. *Endocr Rev.* 2017;39:133-153
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444:1022-1023
- Gribble FM, Reimann F. Enteroendocrine cells: chemosensors in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:277-299. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105439
- Bogunovic M, Dave SH, Tilstra JS, Chang DT, Harpaz N, Xiong H, Mayer LF, Plevy SE. Enteroendocrine cells express functional Toll-like receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292:G1770-G1783
- Palazzo M, Balsari A, Rossini A, Sella S, Calcaterra C, Gariboldi S, Zanobbi L, Arnaboldi F, Shirai YF, Serrao G, et al. Activation of enteroendocrine cells via TLRs induces hormone, chemokine, and defensin secretion. *J Immunol.* 2007;178:4296-4303
- Hersoug LG, Moller P, Loft S. Gut microbiota-derived lipopolysaccharide uptake and trafficking to adipose tissue: implications for inflammation and obesity. *Obes Rev.* 2016;17:297-312
- Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:747-756
- Balakumar M, Prabhu D, Sathishkumar C, Prabu P, Rokana N, Kumar R, Raghavan S, Soundarajan A, Grover S, Batish VK, et al. Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *Eur J Nutr.* 2016;57:279-295
- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490:55-60
- Biagi E., Nylund L., Candela M., Ostan R., Bucci L., Pini E., Nikkila J., Monti D., Satokari R., Franceschi C., et al. Through ageing and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS ONE.* 2010;5:e10667
- Kimura I., Ozawa K., Inoue D., Imamura T., Kimura K., Maeda T., Terasawa K., Kashiwara D., Hirano K., Tani T., et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat. Commun.* 2013;4:1829
- Thingholm LB, Rühlemann MC, Koch M, Fuqua B, Laucke G, Boehm R, Bang C, Franzosa EA, Hübenthal M, Rahnavard A, Frost F, Lloyd-Price J, Schirmer M, Lusi AJ, Vulpe CD, Lerch MM, Homuth G, Kacprowski T, Schmidt CO, Nöthlings U, Karlsten TH, Lieb W, Laudes M, Franke A, Huttenhower C. Obese Individuals with and without Type 2 Diabetes Show Different Gut Microbial Functional Capacity and Composition. *Cell Host Microbe.*
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457:480-484 2019 Aug 14;26(2):252-264.e10
- Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, Guy CD, Seed PC, Rawls JF, David LA, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016;63:764-775
- Le Roy T, Llopis M, Lepage P, Bruneau A, Rabot S, Bevilacqua C, Martin P, Philippe C, Walker F, Bado A, et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut.* 2013;62:1787-1794
- Li F, Jiang C, Krausz KW, Li Y, Albert I, Hao H, Fabre KM, Mitchell JB, Patterson AD, Gonzalez FJ. Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity. *Nat Commun.* 2013;4:2384
- Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhoury R, Baker RD, Gill SR. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology.* 2013;57:601-609
- Pearson J.A., Wong F.S., Wen L. The importance of the Non Obese Diabetic (NOD) mouse model in autoimmune diabetes. *J. Autoimmun.* 2016:76-88
- Markle J.G., Fish E.N. Sex matters in immunity. *Trends Immunol.* 2014:97-104
- Markle J.G., Frank D.N., Mortin-Toth S., Robertson C.E., Feazel L.M., Rolle-Kampczyk U., von Bergen M., McCoy K.D., Macpherson A.J., Danska J.S. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science.* 2013;339:1084-1088
- Yurkovetskiy L., Burrows M., Khan A.A., Graham L., Volchkov P., Becker L., Antonopoulos D., Umesaki Y., Chervonsky A.V. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity.* 2013;39:400-412
- Vatanen T., Kostic A.D., d'Hennezel E., Siljander H., Franzosa E.A., Yassour M., Kolde R., Vlamakis H., Arthur T.D., Hämäläinen A.M., et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell.* 2016;165:842-853
- Kim H.M., Park B.S., Kim J.I., Kim S.E., Lee J., Oh S.C., Enkhbayar P., Matsushima N., Lee H., Yoo O.J., et al. Crystal structure of the TLR4-MD-2 complex with bound endotoxin antagonist Eritoran. *Cell.* 2007;130:906-917
- Giongo A., Gano K.A., Crabb D.B., Mukherjee N., Novelo L.L., Casella G., Drew J.C., Ilonen J., Knip M., Hyöty H., et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J.* 2011;5:82-91
- Endesfelder D., Engel M., Davis-Richardson A.G., Ardisson A.N., Achenbach P., Hummel S., Winkler C., Atkinson M., Schatz D., Triplett E., et al. Towards a functional hypothesis relating anti-islet cell autoimmunity to the dietary impact on microbial communities and butyrate production. *Microbiome.* 2016;4:17
- Brown C.T., Davis-Richardson A.G., Giongo A., Gano K.A., Crabb D.B., Mukherjee N., Casella G., Drew J.C., Ilonen J., Knip M., et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS ONE.* 2011;6:e25792
- Knip M., Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016;12:154-167
- Qi X., Yun C., Sun L., et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat Med* 25, 1225-1233 (2019)
- Atıcı S., Soysal A., Karadeniz Cerit K., Yılmaz Ş., Aksu B., Kıyan G., Bakır M. Catheter-related *Saccharomyces cerevisiae* Fungemia Following Saccharomyces boulardii Probiotic Treatment: In a child in intensive care unit and review of the literature. *Med. Mycol. Case Rep.* 2017;15:33-35
- Lammi N., Karvonen M., Tuomilehto J. Do microbes have a causal role in type 1 diabetes? *Med. Sci. Monit.* 2005;11:63-69
- Alang N., Kelly C.R. Weight gain after faecal microbiota transplantation. *Open Forum Infect. Dis.* 2015;2:ofv004

Мікробіота та ендокринно-метаболичні захворювання

Боровець М. О., Урбанович А. М.

Станом на сьогодні близько 30% глобальної популяції мають надвагу чи ожиріння, що практично удва з половиною рази перевищує кількість дітей та дорослих, які недоїдають. Якщо поширеність ожиріння продовжить зростати з тим же темпом, близько половини дорослого населення Землі страждати від ожиріння станом на 2030 рік. Мікробіота кишечника, залежно від її складу, може як стимулювати виникнення захворювань, так і мати протективний ефект. Пробуючи зрозуміти патологію, індуковану мікробіотою, в статті розглядаються кілька основних механізмів: збільшене накопичення енергії, зміни регуляції метаболізму жирних кислот, особливо бутирату, жовчних кислот, ліпополісахаридів, ГАМК, вплив на ендогенну каннабіоїдну систему і toll-подібні рецептори та «метаболична ендотоксемія». В даній статті ми розглядаємо розлади, тим чи іншим чином пов'язані із метаболічним синдромом та інсулінорезистентністю, особливу увагу приділяючи ожирінню та цукровому діабету.

Ключові слова: мікробіота кишечника, ендокринно-метаболичні захворювання, надвага, ожиріння.

Microbiota and endocrine-metabolic diseases

Borovets M. O., Urbanovych A. M.

As of today, about 30% of the global population is overweight or obese, which is almost two and a half times the number of children and adults who are malnourished. If the prevalence of obesity will continue to grow at the same rate, about half of the adult population of the Earth will suffer from obesity by 2030. The intestinal microbiota, depending on its composition, can both stimulate the occurrence of diseases and have a protective effect. Trying to understand pathology, Hindu-forged by microbiota, the article considers several main mechanisms: increased energy accumulation, changes in the regulation of the metabolism of fatty acids, especially butyrate, bile acids, lipopolysaccharides, GABA, the effect on the endogenous cannabinoid system and toll-like receptors and "metabolic endotoxemia". In this article, we consider disorders, in one way or another associated with metabolic syndrome and insulin resistance, with particular attention paid to obesity and diabetes.

Keywords: intestinal microbiota, endocrine-metabolic diseases, overweight, obesity.