

## МИКРОБИОТА И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ВОСПАЛЕНИЕ

**Яхшибоева Д.Э.,**

*Студентка, Ташкентская медицинская академия*

**Юлдашева Н.Х.,**

*PhD, Ташкентская медицинская академия*

**Саидалиходжаева С.З.**

*Доцент, Ташкентская медицинская академия*

**Аннотация** - современная наука все чаще открывает новые горизонты в понимании того, как микробиота кишечника - совокупность микроорганизмов, населяющих наш кишечник - влияет на различные аспекты здоровья человека. Одной из самых захватывающих и перспективных областей исследования является изучение связи микробиоты с сахарным диабетом. Как микробиота влияет на образование сахарного диабета 1го и 2го типа.

**Ключевые слова:** Микробиота, сахарный диабет, ожирение, инсулинорезистентность, пребиотики, пробиотики, преддиабет.

### ВВЕДЕНИЕ

Кишечная микробиота — это обширная и разнообразная экосистема микроорганизмов, обитающих в пищеварительном тракте человека. Она насчитывает триллионы бактерий, вирусов, грибов и других микроорганизмов и выполняют различные функции, метаболизм питательных веществ, регуляцию иммунной системы и естественную защиту от инфекции. Присутствие определенных бактерий связано с воспалительными молекулами, которые могут вызывать воспаление в различных тканях организма. Воспаление лежит в основе многих хронических мультисистемных состояний,

включая ожирение, атеросклероз, сахарный диабет 2 типа и воспалительные заболевания кишечника. Воспаление может быть вызвано структурными компонентами бактерий, что может привести к каскаду воспалительных путей с участием интерлейкинов и других цитокинов. Точно так же побочные продукты метаболических процессов у бактерий, включая некоторые короткоцепочечные жирные кислоты, могут играть роль в подавлении воспалительных процессов. За последние несколько десятилетий исследования всё больше показывают, что дисбаланс микробиоты (дисбиоз) тесно связан с развитием ряда хронических заболеваний, включая метаболические расстройства. Микробиота не только влияет на переваривание пищи, но и активно участвует в регуляции обмена веществ, включая метаболизм углеводов и жиров, модулируя чувствительность к инсулину и энергетический баланс. Изменение состава микробиоты может привести к нарушению этих процессов, что способствует развитию таких заболеваний, как ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет [1].

Сахарный диабет 2 типа - это метаболическое заболевание, которое характеризуется хронически высоким уровнем сахара в крови и инсулинорезистентностью, то есть сниженной чувствительностью клеток к инсулину. В последние годы ученые уделяют особое внимание роли кишечной микробиоты в развитии этого заболевания.

У людей с диабетом 2 типа состав микробиоты значительно отличается от такового у здоровых людей. В норме микробиота способствует:

- Ферментации сложных углеводов: бактерии в кишечнике разрушают клетчатку до короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). К примеру клетчатка - это тип сложных углеводов, которые не могут перевариваться ферментами человека и достигают кишечника практически в неизменном виде. Там она становится основным субстратом для ферментации определённых бактерий микробиоты. В процессе ферментации сложных углеводов (главным образом пищевых волокон) бактерии кишечника

производят короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), такие как: бутират (C<sub>4</sub>), пропионат (C<sub>3</sub>), ацетат (C<sub>2</sub>).

Эти метаболиты играют ключевую роль в поддержании метаболического гомеостаза и здоровья организма. При дисбиозе (нарушении баланса микробиоты) происходит снижение полезных бактерий (например, *Bifidobacterium* и *Akkermansia muciniphila*) и увеличение потенциально вредных микроорганизмов (например, родов *Firmicutes* и *Proteobacteria*). Этот дисбаланс может нарушать нормальные метаболические процессы и провоцировать инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность - это состояние, при котором клетки организма теряют способность адекватно реагировать на инсулин, что приводит к нарушению гомеостаза глюкозы и развитию гипергликемии. Одним из центральных механизмов, связывающих микробиоту с инсулинорезистентностью, является хроническое системное воспаление, вызванное дисбалансом в микробиоте кишечника (дисбиозом). Дисбиоз может приводить к повышению проницаемости кишечной стенки ("синдром дырявого кишечника"). Одной из ключевых функций кишечного эпителия является поддержание барьерной функции, которая предотвращает проникновение нежелательных веществ из просвета кишечника в системный кровоток. Этот барьер состоит из нескольких компонентов:

- эпителиальные клетки: клеточный слой, который тесно соединён белками, такими как окклюдин и клаудин, формирующими плотные межклеточные контакты; слизистая оболочка: муцины, вырабатываемые бокаловидными клетками, создают защитный слой слизи, предотвращающий прямой контакт бактерий с эпителием; иммунная защита: иммунные клетки (например, макрофаги и дендритные клетки), расположенные в слизистой оболочке кишечника, контролируют проникновение микробов и их продуктов.

Роль эндотоксинов в развитии воспаления также огромна. Клеточная стенка грамотрицательных бактерий, которые являются ключевыми эндотоксинами покрыта липополисахаридами (ЛПС). ЛПС играют

центральную роль в развитии воспаления и инсулинорезистентности, поскольку их попадание в системный кровоток активирует иммунные механизмы, вызывая хроническое воспаление низкого уровня.

Механизм действия ЛПС следующий:

Активация Toll-подобных рецепторов (TLR<sub>4</sub>) - ЛПС связываются с TLR<sub>4</sub>, который экспрессируется на поверхности иммунных клеток (например, макрофагов) и адипоцитов. Это запускает каскад воспалительных реакций, включающих активацию ядерного фактора NF-κB, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухолей-α (TNF-α) и интерлейкин-1β (IL-1β). Повышение уровня цитокинов - эти провоспалительные цитокины, попадая в кровоток, воздействуют на различные ткани, включая печень, жировую ткань и мышцы, вызывая инсулинорезистентность. Например, TNF-α непосредственно ингибирует передачу сигнала инсулина, снижая активность инсулинового рецептора и его субстрата IRS-1. Нарушение баланса микробиоты может способствовать также накоплению жировой массы, т.е. к ожирению что в своем очереди приведет к увеличению воспалительных маркеров, а в конечном итоге это приводит к развитию инсулинорезистентности, основного патогенетического механизма развития СД типа 2.

Хроническое воспаление низкого уровня - в отличие от острых воспалительных процессов, не приводит к быстрым симптомам, но оказывает долговременное негативное влияние на метаболизм, способствуя инсулинорезистентности и развитию метаболического синдрома. Воспаление которое возникает из-за нарушения баланса микробиоты способствует разрушению бета-клеток поджелудочной железы, это приводит к образованию сахарного диабета 1-го типа.

Сахарный диабет 1 типа (СД1) - это аутоиммунное заболевание, при котором иммунная система атакует бета-клетки поджелудочной железы, отвечающие за выработку инсулина. Это приводит к абсолютному дефициту

инсулина и необходимости его постоянного введения извне. Исследования показывают, что микробиота может влиять на иммунные процессы, лежащие в основе разрушения бета-клеток, а также на системное воспаление и иммуномодуляцию.

В результате анализа многочисленных научных публикаций и исследований на предмет дисбиоза микробиоты при СД1 выявлено, что самым распространенным отличием состава микробиоты у пациентов с СД1 является снижение уровней Firmicutes с одновременным повышением Bacteroidetes. Бактерии Firmicutes ответственны за синтез бутирата. По аналогии со снижением количества Firmicutes выявляется снижение Bifidobacterium, выполняющих схожие с Firmicutes функции: продукция одной из важнейших КЦЖК (бутират), которая участвует в поддержании целостности защитного барьера слизистой оболочки кишечника и оказывает широкий спектр эпигенетических эффектов, влияющих на развитие и функционирование иммунной системы [2].

Аутоиммунная реакция при СД1 обусловлена нарушением баланса между иммунными клетками, отвечающими за толерантность (регуляторные Т-клетки, Treg) и клетками, участвующими в воспалительных реакциях (например, Т-хелперы 1 типа, Th<sub>1</sub>). Микробиота играет ключевую роль в этой регуляции:

Регуляторные Т-клетки (Treg): Некоторые бактерии, такие как Bifidobacterium и Faecalibacterium prausnitzii, способствуют выработке регуляторных Т-клеток, которые подавляют аутоиммунные реакции и поддерживают иммунную толерантность к собственным антигенам. Эти бактерии также способствуют продукции противовоспалительных метаболитов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), образующиеся в дистальном отделе кишечника, самыми распространёнными из которых являются бутират – около 15 %, ацетат – приблизительно 60 %, и пропионат – около 23 % . Образовавшись в просвете кишечника в процессе

пищеварения, всасываясь в кровь, они участвуют в синтезе глюкозы и липидов, являясь одним из источников энергии в организме, улучшая окислительный статус, укрепляя защитный барьер эпителия [3].

T-хелперы 1 типа ( $Th_1$ ): При дисбиозе увеличивается активность воспалительных клеток  $Th_1$ , которые продуцируют интерферон- $\gamma$  и другие провоспалительные цитокины, что усиливает разрушение бета-клеток поджелудочной железы. Исследования показывают, что при снижении уровня бактерий, таких как *Akkermansia muciniphila* и *Lactobacillus*, усиливается аутоиммунная реакция.

Различные виды бактерий кишечника могут играть как защитную, так и провоспалительную роль в развитии СД1:

Защитные бактерии - *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Faecalibacterium prausnitzii* способствуют выработке противовоспалительных молекул, таких как КЦЖК (бутират), которые поддерживают барьерную функцию кишечника и уменьшают системное воспаление. Уровень этих бактерий снижен у пациентов с СД1. Патогенные бактерии – *Bacteroides*, *Clostridium* и *Eubacterium rectale* продуцируют ЛПС и другие провоспалительные вещества, в результате, возникает так называемая метаболическая эндотоксемия, которая способствует инсулинорезистентности [4]. Повышенное количество этих бактерий часто обнаруживается у пациентов с СД1.

Исследования показывают, что изменения в составе микробиоты могут происходить задолго до клинической манифестации сахарного диабета 1 типа. У людей с генетической предрасположенностью к СД1 (например, носителей определённых аллелей HLA) микробиота может быть изменена уже в раннем детстве. Эти изменения могут влиять на созревание иммунной системы и её толерантность к аутоантигенам бета-клеток.

Изменения в микробиоте на ранних стадиях метаболических нарушений могут помочь предотвратить развитие диабета. Например, когда пациент ещё в стадии преддиабета. Преддиабет - это метаболическое состояние,

характеризующееся повышенным уровнем глюкозы в крови, который еще не достигает диагностического порога для сахарного диабета 2 типа, но сигнализирует о значительных нарушениях в метаболизме углеводов и жиров. Одним из ключевых факторов, влияющих на развитие преддиабета, является состояние кишечной микробиоты. Изменения в её составе могут влиять на чувствительность к инсулину, гликемический контроль и воспалительные процессы.

Восстановление здорового состава микробиоты рассматривается как один из перспективных методов профилактики и лечения преддиабета. Микробное разнообразие - ключевой показатель здоровья кишечной микробиоты, который отражает количество видов микроорганизмов, присутствующих в кишечнике. Поэтому нужно стремиться сделать свой рацион как можно более разнообразным вместо того, чтобы есть одну и ту же пищу каждый день.

Пребиотики — это пищевые волокна или сложные углеводы, которые не перевариваются в кишечнике (пример, устойчивые крахмалы и полифенолы). Определенные виды бактерий в кишечнике расщепляют их и используют в качестве источника энергии. Пребиотики нужны для роста и активности полезных для здоровья микроорганизмов, включая бифидобактерии; кроме того, они повышают чувствительность к инсулину и снижают уровень холестерина в крови. Пребиотики содержатся во фруктах, овощах, цельнозерновых, бобовых и ферментированных продуктах. Пробиотики - использование пробиотических добавок с живыми бактериями (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) может способствовать нормализации состава микробиоты и улучшению гликемического контроля [5].

Диета, богатая клетчаткой, увеличение потребления клетчатки способствует ферментации и продукции КЦЖК, что может улучшить барьерную функцию кишечника и снизить системное воспаление.

Трансплантация фекальной микробиоты - эта экспериментальная терапия предполагает пересадку здоровой микробиоты от донора и потенциально может способствовать восстановлению иммунного гомеостаза у пациентов с СД<sub>1</sub>.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисбиоз кишечной микробиоты приводит к нарушению барьерной функции кишечной стенки, повышая её проницаемость и позволяя бактериальным эндотоксинам проникать в кровоток, вызывая системное воспаление, которое нарушает сигнальные пути инсулина и метаболизм липидов, что в конечном итоге приводит к инсулинорезистентности и повышенному риску развития сахарного диабета 2-го типа. Также это может способствовать аутоиммунным атакам на бета-клетки поджелудочной железы становясь причиной сахарного диабета 1-го типа. Микробиота в том числе играет важную роль в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, а её дисбаланс может способствовать развитию преддиабета. Коррекция микробиоты посредством диеты, пробиотиков и пребиотиков может стать важной стратегией для предотвращения этих патологических процессов.

### **ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА**

1. Zahraa Al Bander, Marloes Dekker Nitert, Aya Mousa and Negar Naderpoor "Микробиота кишечника и воспаление: обзор" Int. J. Environ. Res. Public Health 2020;
2. Ибрагимова Л.И., Колпакова Е.А., Дзагахова А.В., Егшатын Л.В., Покровская Е.В., Дервянко О.С., Никонова Т.В. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1 типа. Сахарный диабет. 2021;
3. . Чугунова Е.В. и Даренская М.А. - "Современные представления о микробиоте кишечника у пациентов с сахарным диабетом";

4. Дзгоева Фатима Хаджимуратовна, Егшатын Лилит Ваниковна, «Новые взгляды на состояние кишечной микробиоты при ожирении и сахарном диабете 2 типа» (2018);
5. Шептулина А.Ф. Яфарова А.А. Рацион питания для здоровья кишечной микробиоты, Москва 2023