

## МОДИФІКАЦІЯ КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ І ФЕКАЛЬНА ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ЯК ПЕРСПЕКТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ОЖИРІННЯ, ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ І ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

**О.С. Ларін, С.М. Ткач, А.С. Тимошенко, Ю.Г. Кузенко**

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації  
ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ*



**Ларін Олександр Сергійович**

*д-р мед. наук, проф.,  
директор УНПЦЕХ, 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*

Пандемія ожиріння та цукрового діабету (ЦД), яка спостерігається в останні десятиліття, кинула вченим серйозний виклик і спонукала їх до більш глибокого дослідження нових патофізіологічних механізмів, що лежать в основі цих захворювань [16]. Поряд з генетичними факторами і способом життя, які істотно підвищують чутливість до цих метаболічних порушень, останніми роками як потенційний і повноцінний учасник розвитку ожиріння та інсулінорезистентності почала інтенсивно вивчатися кишкова мікробіота [41]. Сьогодні відомо, що в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) людини живуть щонайменше  $1 \times 10^{14}$  різних бактерій, що в 10 разів перевищує загальну кількість всіх клітин організму. Кишкова мікробіота (КМ) складається з 2–4 тис. різних видів, переважно анаеробних, бактерій, 80% з яких до сьогодні не культивовані, а можуть бути визначені тільки молекулярно-генетичними методами (секвенування гена 16S рибосомальної РНК ампліфікованих бактеріальних нуклеїнових кислот, отриманих з фекалій або біоптатів слизової оболонки кишечника). Серед 10 основних бактеріальних філотипів, виявлених в кишечнику, переважають *Firmicutes* (найбільш поширений філотип) і *Bacteroidetes*, на які припадають понад 90% всіх бактерій, в меншій кількості представлені *Actinobacteria* і *Proteobacteria* [13].

Встановлено, що синергізм величезної кількості анаеробних кишкових бактерій значно впливає на численні функції організму-господаря. У дорослих цей синергізм є відносно стабільним, однак може

швидко піддаватися різноманітним динамічним змінам у результаті змін дієти, особливостей генотипу і епігенетичних змін, імунних і метаболічних функцій, застосування різних лікарських засобів чи маніпуляцій. Більш того, встановлені істотні відмінності складу КМ у дистальних відділах шлунково-кишкового тракту в худих і повних індивідуумів дозволили припустити, що кишковий дисбіоз може сприяти розвитку ожиріння та його наслідків [9, 13]. Зокрема, Cani et al. показали, що зниження різноманітності грампозитивних бутират-продукуючих анаеробних бактерій асоціюється з ендотоксемією, хронічним запаленням і розвитком інсулінорезистентності (ІР) у мишей [5]. Проте, питання щодо того, чи є ці зміни КМ причиною або наслідком ожиріння, поки залишається відкритим.

У цьому відношенні було встановлено, що трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ) може розглядатися як високоефективний і успішний метод лікування пацієнтів з різними захворюваннями. Гіпотеза, що лежить в основі ТФМ, спирається на поняття бактеріальної інтерференції, за якої патогенні бактерії замінюються «корисними» штамми. Модель ТФМ уже використовується в рандомізованих контрольованих дослідженнях для того, щоб продемонструвати причинний взаємозв'язок КМ з метаболізмом організму людини. Зокрема, чоловікам з метаболічним синдромом і ІР проводили ТФМ від худих донорів, після чого в них спостерігалось значне поліпшення периферичної чутливості до інсуліну в поєднанні

із змінами складу КМ [36]. У таких пацієнтів було зафіксовано збільшення числа кишкових бактерій, які продукують коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), в першу чергу бутират, таких як *Roseburia* і *Faecalibacterium spp.* у фекаліях, а також *Eubacterium halli* в тонкому кишечнику [47]. Таким чином, проведені дослідження заманливо припускають, що кишкові бактерії причинно залучені в метаболізм організму-господаря. Нижче досить коротко представлені та обговорені вже наявні докази з цього питання, зокрема зміна складу КМ при ожирінні і ІР, а також результати проведення ТФМ від різних донорів з метою встановлення потенційно корисних кишкових бактеріальних штамів для лікування ожиріння і цукрового діабету 2 типу.

**Зміна складу кишкової мікробіоти з віком.** Кишечник новонародженого вважається стерильним, хоча, за останніми даними, примітивний кишковий склад меконію може забезпечуватися за рахунок помірної антенатальної кишкової транслокації через плацентарний кровотік [17]. Хоча нова концепція колонізації кишечника плоду лишається суперечливою, нещодавні дослідження бактеріального складу меконію недоношених дітей з використанням секвенування гена 16S rRNA показали, що бактерії материнського кишечника здатні проходити крізь плацентарний бар'єр і виступати в якості вихідного колонізуючого бактеріального матеріалу для кишечника плоду [10, 17]. Незважаючи на це, повною мірою кишечник немовляти колонізується під час пологів не тільки материнськими бактеріями, а й бактеріями навколишнього середовища. Зокрема, склад КМ немовлят, народжених природним шляхом, має подібність з вагінальною мікрофлорою його власної матері, де домінують *Lactobacillus*, *Prevotella* або *Sneathia spp.*, а новонароджені шляхом кесаревого розтину мають кишковий склад, подібний до того, який міститься на поверхні материнської шкіри, де домінують *Staphylococcus*, *Corynebacterium* і *Propionibacterium spp.* [10]. У зв'язку з цим, цікаво зазначити, що народження шляхом кесаревого розтину асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ожиріння протягом подальшого життя [3]. Встановлено, що важливий вплив на склад КМ немовляти й індекс маси тіла можуть мати не тільки спосіб народження, а й гестаційний термін при народженні, склад дієти і прийом антибіотиків [43]. Склад КМ різний у дітей, що перебувають на грудному і штучному вигодовуванні, мабуть, через склад грудного молока, що містить олігосахариди, які

володіють пребіотичним ефектом [26, 29]. Наступні зміни складу КМ від грудного віку до дорослого життя відбуваються шляхом двоспрямованої перехресної взаємодії між господарем, дієтичними й екологічними факторами, залишаючись відносно стабільними до 70-річного віку [21, 22]. Вважається, що імунологічна відповідь господаря на бактеріальну флору, що населяє кишечник, відрізняється від реакцій, що виникають у відповідь на патогенну мікрофлору, яка не входить до його складу [32, 38]. Проте, точні механізми того, як КМ впливає на фізіологічні імунні реакції господаря, ще належить встановити.

**Зміни КМ при ожирінні й ІР: уповільнена ендотоксемія як об'єднуючий механізм.** На сьогодні існують переконливі докази того, що склад КМ у повних людей, що перебувають на західній дієті, істотно змінений порівняно з худими [20, 44]. Більш того, можна припустити, що склад дієти є одним з найбільш важливих факторів, які визначають різноманітність КМ і сприяють ожирінню [6, 51]. Рівень *Bacteroidetes* у міру зниження індексу маси тіла зростає, що може бути наслідком дотримання дієти з низьким вмістом жиру та вуглеводів і дозволяє припустити, що споживання калорій може позитивно корелювати з *Bacteroidetes* [21]. Різний вміст харчових жирів у дієті жителів США порівняно з Європою може частково пояснити суперечності стосовно дієт-індукованих змін складу КМ у людській популяції, зокрема різне співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* [12, 13, 21]. Тим не менш, сьогодні прийнято вважати, що КМ безпосередньо бере участь у розвитку ожиріння, оскільки лінія *ob/ob* новонароджених мишей, вирощених у стерильних умовах із стерильним кишечником, що перебувають на дієті і з нормальним, і з високим вмістом жиру, незважаючи на підвищене споживання їжі, залишаються значно худішими, ніж миші, вирощені в звичайних умовах [2]. Метагеномне секвенування мікробіому сліпої кишки таких *ob/ob* мишей показало, що збагачення генами сприяє розпаду складних полісахаридів, присутніх у раціоні [44]. Аналогічні зміни, що свідчать про участь збагачення бактеріальними генами в деградації вуглеводів, спостерігалися і в повних людей [45].

Проведені дослідження показали також асоційовані зміни в співвідношенні *Bacteroidetes* і *Firmicutes* на тлі ожиріння та метаболічного синдрому. У двох незалежних повногеномних асоціативних дослідженнях Qin et al. (проведене в Китаї) і Karlsson et al. (проведене в Європі)

повідомляється про метагеномні відмінності між когортами пацієнтів з ЦД 2 типу та групою здорових осіб [8, 19, 31]. Кластери геномних послідовностей використовувалися як характерні особливості конкретних груп бактерій, кожне дослідження дозволило незалежно визначити, що КМ осіб з ЦД 2 типу має більш низьку кількість бутират-продукуючих *Clostridiales* (*Roseburia* і *Faecalibacterium prausnitzii*) і більш високу – бутират-непродукуючих *Clostridiales*, а також таких патогенних мікроорганізмів, як *Clostridium clostridioforme*. Інші визначені взаємозв'язки в наведених двох дослідженнях різнилися. Так, Karlsson et al. [19] у когорті пацієнтів з ЦД 2 типу виявили збільшення частки *Lactobacillus gasseri* і *Streptococcus mutans* (коменсальні бактерії порожнини рота і верхніх відділів кишечника), тоді як Qin et al. [31] спостерігали збільшення частки *Escherichia coli*, які продукують ліпополісахариди (ЛПС) і викликають ендотоксемії. Ці дослідження стали причиною збільшення інтересу до зв'язку між ЦД 2 типу і зниженням продукції бутирату, з огляду на те, що дієти, збагачені бутиратом, як було показано раніше, сприяли запобіганню виникненню та зворотному розвитку ІР у мишей з ожирінням на тлі висококалорійної дієти і збільшенням енерговитрат. Результати, отримані в дослідженнях ожиріння на тваринних моделях і в людини, дозволили припустити, що скорочення продукції бутирату КМ бере участь у розвитку ІР.

Крім того, досить давно відомо, що ІР і розвиток ЦД 2 типу характеризуються системним запаленням і запаленням жирової тканини [20, 28]. ЛПС, продуковані в кишечнику при лізисі грамнегативних бактерій, активують прозапальні цитокіни, що призводять до розвитку ІР як у мишей, так і у людей [1, 5]. Коли «стерильних» мишей колонізували бактерією *E.coli*, це сприяло накопиченню макрофагів і підвищенню регуляції прозапальних цитокінів, що проявлялося розвитком уповільненого запалення [4]. Механізм, шляхом якого ЛПС переміщуються в плазму крові, може бути як непрямим (за рахунок транспорту харчових хіломікронів), так і прямим (за рахунок безпосереднього «витоку» внаслідок зниження бар'єрної функції кишечника) [5, 15]. Таким чином, проведені на сьогодні дослідження дозволили зробити висновок про те, що зміни складу КМ можуть впливати на метаболізм господаря за допомогою порушення кишкового бар'єру та ендотоксемії.

**Вплив КЛЖК-продукуючих бактерій на ожиріння та інсулінорезистентність.** Раніше в дослідженнях повідомлялося, що у людей з

ожирінням були змінені рівні фекальних КЛЖК, що було пов'язано з погіршенням епітеліальної бар'єрної функції кишечника [11]. Також великий інтерес викликають отримані в повногеномних асоціативних дослідженнях дані про зв'язок ЦД 2 типу із зниженням продукції бутирату, оскільки його пероральний прийом зумовлював зворотний розвиток ІР у мишей з ожирінням і збільшував витрати енергії [14, 18, 24, 39]. Більш того, оскільки миші із стерильним кишечником майже не продукують КЛЖК, можна припустити прямий патофізіологічний зв'язок між складом КМ, бактеріальними КЛЖК у кишечнику і розвитком ІР [34]. Давно відомо, що кишкові бактерії продукують КЛЖК, пероксидази, протеази і бактеріоцини, що перешкоджають патогенній колонізації кишечника [7]. Основним субстратом, що необхідний кишковим бактеріям у цьому процесі, є перетравлювані харчові вуглеводи, специфічні харчові крохмалі і волокна, які розщеплюються з виділенням КЛЖК, включаючи ацетат, пропіонат і бутират [35]. Ці КЛЖК виступають джерелами енергії для кишкового епітелію і печінки, сприяють їх транспорту через ворітну вену після кишкової абсорбції. Сигнальні властивості змінених КЛЖК можуть бути більшою мірою відповідальні за метаболічні ефекти КМ, асоційованої з ожирінням, ніж їх енергетична складова. Наприклад, КЛЖК сигнально взаємодіють з декількома G-протеїн-пов'язаними рецепторами (GPR), в тому числі з GPR-41 і GPR-43 [39]. Миші з дефіцитом GPR-41 характеризуються нижчим відновленням харчових КЛЖК, що свідчить про взаємозв'язок між функцією епітеліальних клітин кишечника, складом КМ і виробленням КЛЖК [34]. У відповідних дослідженнях було показано, що пропіонат використовується для глюконеогенезу і ліпогенезу, в той час як бутират мав окремий ефект у вигляді зниження запального статусу шляхом пригнічення ядерного фактора каппа-В транскрипції. Хоча встановлено, що КЛЖК виявляють прямий імуномодулюючий ефект шляхом поліпшення кишкової проникності, іншим можливим непрямим механізмом може бути інгібування гістондеацетилази, що впливає на проліферацію, диференціацію і метилювання експресії генів [7, 11].

**Роль КМ у гомеостазі жовчних кислот та ІР.** Жовчні кислоти були виділені як найважливіші метаболічні інтегратори і сигнальні молекули, що залучені в регуляцію метаболічних процесів, у тому числі метаболізм енергії, глюкози і ліпідів [40]. У ранніх дослідженнях 70-х років було показано, що у мишей із стерильним кишечником істотно зростали

потік і концентрація жовчних кислот [50]. Подальші дослідження підтвердили, що у «стерильних» мишей має місце підвищення рівня кон'югування жовчних кислот у кишечнику з вираженим зниженням їх фекальної екскреції [23]. Зовсім недавно ці дані були підтверджені в експериментах на мишах, пролікованих антибіотиками з метою ерадикації ендогенної кишкової мікробіоти. Короткі курси антибіотикотерапії у гризунів і людей значно змінювали кількість жовчних кислот у фекаліях із зниженням пропорції вторинних жовчних кислот порівняно з первинними, а також погіршували чутливість до інсуліну [25, 48]. У чоловіків з ожирінням і метаболічним синдромом вміст *L. plantarum* асоціювався з фекальними первинними жовчними кислотами, тоді як бутират-продукуючі бактерії (наприклад, *F. prausnitzii* і *E. hallii*) позитивно корелювали з рівнем вторинних жовчних кислот у фекаліях і зворотно – з рівнем первинних жовчних кислот у фекаліях. Переконали дані, які свідчать про те, що кишкові бактерії дійсно залучені в метаболізм жовчних кислот, були отримані в недавньому дослідженні ефектів ТФМ. Зокрема, було показано, що в невеликій групі пацієнтів із *C. difficile*-асоційованою діареєю ТФМ повністю відновлює склад фекальних жовчних кислот зі зменшенням вмісту первинних жовчних кислот і збільшенням вмісту вторинних жовчних кислот, що може свідчити про нормалізацію їх дегідроксилування [49]. Нарешті, як і КЛЖК, жовчні кислоти можуть також функціонувати як сигнальні молекули і зв'язуватися з клітинними рецепторами, такими як ядерний фарнезоїдний X-рецептор, що контролює синтез жовчних кислот (FXR), і рецептор TGR5. Обидва рецептори залучені в модуляцію гомеостазу глюкози для регулювання її плазматичних рівнів, при цьому TGR5, зв'язуючи вторинні жовчні кислоти, сприяє гомеостазу глюкози, в той час як FXR, що активується первинними жовчними кислотами, погіршує чутливість до інсуліну [30, 41]. Проте, специфічні кишкові анаеробні бактерії, що регулюють функції рецепторів TGR5 або FXR, досі не ідентифіковані.

**ТФМ у людей: загальна ефективність шляхом нормалізації КЛЖК-продукуючих бактерій?** Виходячи із сучасних уявлень, здатність КМ впливати на метаболізм господаря, ймовірно, зумовлена взаємодією чотирьох ключових компонентів: дієти/споживання поживних речовин, метаболізму КЛЖК, дегідроксилування жовчних кислот і складу КМ [46]. Нещодавно було показано, що ТФМ від худих донорів пацієнтам з метаболічним синдромом

позитивно впливає на склад КМ реципієнта, збільшує кількість КЛЖК-продукуючих бактерій і підвищує чутливість до інсуліну [48]. Встановлено також, що не всі худі донори передають ефекти, пов'язані з покращенням ІР. У той час як ТФМ від деяких донорів (так звані «суперфекальні» донори) супроводжується істотним позитивним впливом на ІР, ТФМ від інших донорів взагалі не виявляє жодного ефекту. Попередній аналіз свідчить, що ефективність ТФМ від «супердонорів» найімовірніше пов'язана з перенесенням разом з фекаліями насамперед КЛЖК-продукуючих бактерій [46]. Трансмисивність людського ожиріння недавно була продемонстрована під час проведення ТФМ від двох пар близнюків з різною масою тіла мишам із стерильним кишечником. У мишей, яким були введені фекальні зразки від донорів з ожирінням, спостерігалось відповідне збільшення маси тіла на 20% порівняно з реципієнтами, яким була проведена ТФМ від худих донорів [33]. У другій серії експерименту реципієнти після ТФМ від худих донорів розміщувалися в одних умовах разом з реципієнтами після ТФМ від донорів з ожирінням і з мишами із стерильним кишечником. Виявилось, що КМ насамперед від худих реципієнтів здатна впливати на характер і склад бактеріальних колоній у всіх групах. Коли миші з ожирінням розвивалися серед худих особин, негативні ефекти дієти з високим вмістом жиру нівелювалися і миші не набирали вагу. Таким чином, згадані дослідження дозволили припустити, що «колективний імунітет» може відігравати протективну роль щодо ожиріння, а саме ожиріння – розглядатися як інфекційне захворювання. Ці результати добре узгоджуються з останніми даними, які показали, що бактеріальний склад шкіри і КМ собак дуже подібні до таких у їхніх господарів та інших членів сім'ї [37].

## ВИСНОВКИ

Кишкова мікробіота все частіше розглядається як важливий фактор, що впливає на метаболізм організму людини і може сприяти розвитку ожиріння, інсулінорезистентності та ЦД 2 типу. Розуміння оптимального складу КМ і співвідношення основних видів анаеробних кишкових бактерій має найважливіше значення у визначенні того, як відновлювати і підтримувати здоров'я людини. Безумовно, причинну роль кишкових бактерій у патогенезі ожиріння, ІР і ЦД 2 типу ще належить доводити, уточнювати і підтверджувати. Проте, той факт, що для розробки нових діагностичних методів та створення терапевтичних штамів бактерій

останніми роками створені потужні біотехнологічні компанії [27], свідчить про величезний потенціал КМ як одного з ключових «гравців» у людському метаболізмі.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Amar J., Serino M., Lange C. et al. DESIR Study Group. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia* 2011; 54:3055–61.
2. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:15718–23.
3. Blustein J., Attina T., Liu M. et al. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37:900–6.
4. Caesar R., Reigstad C.S., Bäckhed H.K. et al. Gut-derived lipopolysaccharide augments adipose macrophage accumulation but is not essential for impaired glucose or insulin tolerance in mice. *Gut* 2012; 61:1701–7.
5. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56:1761–72.
6. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2013; 505:559–63.
7. Davie J.R. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr* 2003; 133 (Suppl. 7):2485S–93S.
8. de Vos W.M., Nieuwdorp M. Genomics: a gut prediction. *Nature* 2013; 498:48–9.
9. DiBaise J.K., Zhang H., Crowell M.D., Krajmalnik-Brown R., Decker G.A., Rittmann B.E. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:460–9.
10. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:11971–5.
11. Donohoe D.R., Garge N., Zhang X. et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab* 2011; 13:517–26.
12. Dougherty R.M., Galli C., Ferro-Luzzi A., Iacono J.M. Lipid and phospholipid fatty acid composition of plasma, red blood cells, and platelets and how they are affected by dietary lipids: a study of normal subjects from Italy, Finland, and the USA. *Am J Clin Nutr* 1987; 45:443–55.
13. Duncan S.H., Lopley G.E., Holtrop G. et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32:1720–4.
14. Gao Z., Yin J., Zhang J. et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes* 2009; 58: 1509–17.
15. Ghoshal S., Witta J., Zhong J., de Villiers W., Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res* 2009; 50:90–7.
16. Hossain P., Kawar B., El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world – a growing challenge. *N Engl J Med* 2007; 356:213–5.
17. Jiménez E., Marín M.L., Martín R. et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol* 2008; 159:187–93.
18. Johnson M.T., Stinchcombe J.R. An emerging synthesis between community ecology and evolutionary biology. *Trends Ecol Evol* 2007; 22:250–7.
19. Karlsson F.H., Tremaroli V., Nookaew I. et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498:99–103.
20. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500:541–6.
21. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444:1022–3.
22. Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I., Jansson J.K., Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489:220–30.
23. Madsen D., Beaver M., Chang L., Bruckner-Kardoss E., Wostmann B. Analysis of bile acids in conventional and germfree rats. *J Lipid Res* 1976; 17:107–11.
24. Maslowski K.M., Vieira A.T., Ng A. et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461:1282–6.
25. Miyata M., Takamatsu Y., Kuribayashi H., Yamazoe Y. Administration of ampicillin elevates hepatic primary bile acid synthesis through suppression of ileal fibroblast growth factor 15 expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 31:1079–85.
26. Newburg D.S. Neonatal protection by innate immune system of human milk consisting of oligosaccharides and glycans. *J Anim Sci* 2009; 39:26–34.
27. Olle B. Medicines from microbiota. *Nat Biotechnol* 2013; 31: 309–15
28. Osborn O., Olefsky J.M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med* 2012; 18:363–74.
29. Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B., Relman D.A., Brown

- P.O.* Development of the human infant intestinal microbiota. *PLOS Biol* 2007; 39:e177.
30. *Prawitt J, Abdelkarim M, Stroeve JH* et al. Farnesoid X receptor deficiency improves glucose homeostasis in mouse models of obesity. *Diabetes* 2011; 60:1861–71.
31. *Qin J, Li Y, Cai Z* et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490:55–60.
32. *Rautava S, Walker W.A.* Commensal bacteria and epithelial cross talk in the developing intestine. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9:385–92.
33. *Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E.* et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341:1241–1244.
34. *Samuel B.S., Shaito A., Motoike T.* et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:16767–72.
35. *Schwiertz A., Taras D., Schäfer K.* et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:190–5.
36. *Smits L.P., Bouter K.E., de Vos W.M., Borody T.J., Nieuwdorp M.* Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology* 2013; 145:946–53.
37. *Song S.J., Lauber C., Costello E.K.* et al. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *eLife* 2013; 2:e00458.
38. *Sudo N., Sawamura S., Tanaka K., Aiba Y., Kubo C., Koga Y.* The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159:1739–45.
39. *Tazoe H., Otomo Y., Kaji I., Tanaka R., Karaki S.I., Kuwahara A.* Roles of short chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 (Suppl. 2):251–62.
40. *Thomas C., Pellicciari R., Pruzanski M., Auwerx J., Schoonjans K.* Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7:678–93.
41. *Thomas C., Gioiello A., Noriega L.* et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10:167–77.
42. *Tilg H., Moschen A.R., Kaser A.* Obesity and the microbiota. *Gastroenterology* 2009; 136:1476–83.
43. *Trasande L., Blustein J., Liu M., Corwin E., Cox L.M., Blaser M.J.* Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37:16–23.
44. *Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A.* et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444:1027–31.
45. *Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T.* et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457:480–4.
46. *Udayappan S., Hartstra A., Dallinga-Thie G., Nieuwdorp M.* Intestinal microbiota and faecal transplantation as treatment modality for insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Clinical and Experimental Immunology* 2014; 177: 24–29
47. *Vrieze A., Out C., Fuentes S.* et al. Vancomycin decreases insulin sensitivity and is associated with alterations in intestinal microbiota and bile acid composition in obese subjects with metabolic syndrome. *J Hepatol* 2013; 60:824–31. P. ii: S0168-8278 (13)00837-4.
48. *Vrieze A., Van Nood E., Holleman F.* et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in subjects with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143:913–6. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031> (20 June 2012).
49. *Weingarden A.R., Chen C., Bobr A.* et al. Microbiota transplantation restores normal fecal bile acid composition in recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 306:G310–9.
50. *Wostmann B.S.* Intestinal bile acids and cholesterol absorption in the germfree rat. *J Nutr* 1973; 103:982–90.
51. *Wu G.D., Chen J., Hoffmann C.* et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334:105–8.

## РЕЗЮМЕ

**Модифікація кишкової мікробіоти та фекальна трансплантація як перспективні методи лікування ожиріння, інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу**  
**О.С. Ларін, С.М. Ткач, А.С. Тимошенко, Ю.Г. Кузенко**

Поширеність ожиріння та цукрового діабету 2 типу у світі невпинно зростає. Останні дослідження породили принципово нову перспективу відносно того, що кишечна мікробіота може відігравати значну роль у розвитку цих метаболічних порушень. Зміни в складі кишкової мікробіоти сприяють системному запаленню, що є характерною ознакою ожиріння та інсулінорезистентності. Таким чином, важливо розуміти реципрокні взаємовідносини між

складом кишкової мікробіоти та «метаболічним» здоров'ям з тим, щоб запобігти розвитку хвороби. Дослідження щодо фекальної трансплантації дозволили виявити ключову роль у цьому процесі бутират-продуруючих кишечних бактерій, здатних регулювати різні сигнальні каскади, що асоціюються з ожирінням, інсулінорезистентністю та цукровим діабетом 2 типу.

**Ключові слова:** ожиріння, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, фекальна трансплантація.

### РЕЗЮМЕ

**Модификация кишечной микробиоты и фекальная трансплантация как перспективные методы лечения ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа**

**А.С. Ларин, С.М. Ткач, А.С. Тимошенко, Ю.Г. Кузенко**

Распространенность ожирения и сахарного диабета 2 типа во всем мире стремительно растет. Последние исследования породили совершенно новую перспективу в отношении того, что кишечная микробиота может играть значительную роль в развитии этих метаболических нарушений. Изменения в составе кишечной микробиоты способствуют системному воспалению, что является отличительной чертой ожирения и последующей инсулинорезистентности. Таким образом, важно понимать реципрокные взаимоотношения между составом кишечной микробиоты и «метаболическим» здоровьем, чтобы в конечном итоге предотвратить развитие болезни. Исследования относительно фекальной

трансплантации позволили выявить ключевую роль в этом процессе бутират-продуцирующих кишечных бактерий, способных регулировать различные сигнальные каскады, ассоциируемые с ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа.

**Ключевые слова:** ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, фекальная трансплантация.

### SUMMARY

**Modification of intestinal microbiota and faecal transplantation as a perspective method of treatment of obesity, insulin resistance and diabetes mellitus type 2**

**O. Larin, S. Tkach, A. Timoshenko, Y. Kuzenko**

The prevalence of obesity and type 2 diabetes is increasing rapidly around the world. Recent investigations have generated an entirely new perspective that the intestinal microbiota may play a significant role in the development of these metabolic disorders. Alterations in the intestinal microbiota composition promote systemic inflammation that is a hallmark of obesity and subsequent insulin resistance. Thus, it is important to understand the reciprocal relationship between intestinal microbiota composition and metabolic health in order to eventually prevent disease progression. In this respect, faecal transplantation studies have implicated that butyrate-producing intestinal bacteria are crucial in this process and be considered as key players in regulating diverse signalling cascades associated with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes.

**Key words:** type 2 diabetes, obesity, insulin resistance, faecal transplantation.

Дата надходження до редакції 22.03.2016 р.