

На правах рукописи

**Лобанова Кристина Геннадьевна**

**ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ОСОБЕННОСТИ  
РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И  
ПЕРСОНАЛИЗАЦИЮ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

**14.01.02 – Эндокринология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва — 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Демидова Татьяна Юльевна**

**Оппоненты:**

**Петунина Нина Александровна** - доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России - заведующий кафедрой эндокринологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского;

**Шамхалова Минара Шамхаловна** - доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России - заведующий отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации, врач-эндокринолог.

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита диссертации состоится 12 октября 2022 года в 16 часов по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 на заседании диссертационного совета Д 208.071.05 на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте <http://www.rmapo.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Самсонова Л.Н.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В настоящее время установлено 11 патогенетических механизмов СД2, ключевыми из которых являются инсулинорезистентность печени и периферических тканей, дисфункция островкового аппарата поджелудочной железы, нарушение инкретинового эффекта [Schwartz S. et al, 2017]. Кишечная микробиота (КМ) – новый и наиболее перспективный в отношении изучения фактор возникновения заболевания, так как КМ влияет на активность печеночного глюконеогенеза и чувствительность тканей к инсулину, участвует в регуляции синтеза инсулина, ГПП-1 и др. [Kimura I. et al., 2020].

В течение последнего десятилетия активно изучается взаимосвязь КМ с развитием СД2. Однако результаты исследований не позволяют выявить кишечные маркеры, ассоциированные с возникновением заболевания. В большинстве опубликованных работ исследовалась связь бактерий кишечника (2172 вида) с СД2, что затрудняло установление причинно-следственной связи между КМ и развитием заболевания и определяло необходимость разработки новой классификации КМ, упрощающей изучение влияний бактерий кишечника на развитие СД2.

Одна из таких классификаций основана на выявлении доминирующего рода бактерий и определении устойчивого варианта микробного состава кишечника. Так, с помощью кластерного анализа было описано 3 энтеротипа у здоровых людей: *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus* [Arumugam M., et al., 2011]. В настоящее время проведено одно исследование на пациентах с СД2, результаты которого позволили выявить 2 энтеротипа (*Bacteroides*, *Prevotella*) и установить, что энтеротип *Bacteroides* связан с риском развития СД2 [Jiajia W. et al., 2020]. Однако опубликованное исследование не позволяет сделать окончательный вывод в отношении возможности использования энтеротипов при оценке риска развития СД2, что определяет необходимость дальнейшего выявления и описания энтеротипов у пациентов с данным заболеванием.

Другая классификация КМ основана на выявлении устойчивых сообществ бактерий, в которых имеются доминирующие и второстепенные микроорганизмы. Доминирующие бактерии вырабатывают биоактивные молекулы, сигналы которых воспринимают второстепенные бактерии. Таким образом, все представители микробного сообщества («микробиотического кооператива») выполняют единую функцию. У метаболически здоровых людей выявлено 3 «микробиотических кооператива»: первый представлен бактериями, продуцирующими бутират, второй – бактериями, метаболизирующими углеводы и жиры, третий – бактериями, обладающими противовоспалительным потенциалом [Volokh O., et al, 2017]. Среди

пациентов с СД2 «микробиотические кооперативы» ранее не изучались, что определяет особый интерес с точки зрения идентификации и описания «микробиотических кооперативов» у пациентов с данным заболеванием.

В настоящее время в литературе имеются единичные результаты о взаимосвязи КМ с инсулинорезистентностью, дисфункцией  $\alpha$ -  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и L-клеток кишечника, в связи с чем необходимо проведение исследований, основанных не только на выявлении и описании энтеротипов и «микробиотических кооперативов» у пациентов с СД2, но и на определении влияний КМ на патогенетические механизмы развития заболевания, что позволило бы установить причинно-следственную связь между КМ и развитием СД2.

Стоит отметить, что в ряде исследований была показана взаимосвязь между КМ с уровнями гликемии и HbA1c [Lippert, K et al., 2017; Que Y. et al., 2021]. При этом характер изменений углеводных показателей в зависимости от энтеротипа и доминирующего «микробиотического кооператива» ранее не изучался. В связи с чем в настоящее время не представляется возможным охарактеризовать выраженность углеводных нарушений в зависимости от таксономических и функциональных характеристик КМ, что ограничивает возможность использования КМ в качестве предсказательного критерия развития и течения СД2.

Также в литературе имеются единичные данные о влиянии КМ на эффективность терапии метформином [Huang Y. et al., 2017]. Действие КМ на сахароснижающую способность других групп сахароснижающих препаратов ранее не изучалось. Это определяет необходимость проведения дальнейших исследований, результаты которых расширят возможности использования КМ в качестве нового дополнительного критерия при персонализации выбора сахароснижающей терапии.

Таким образом, изучение КМ у пациентов с СД2 является перспективным научным направлением. Проведение исследований, основанных на выявлении взаимосвязи КМ с патогенетическими механизмами СД2, с антропометрическими и клинико-лабораторными показателями пациентов позволит охарактеризовать причинно-следственную связь между КМ и углеводными нарушениями, выявить микробиотические критерии оценки риска развития и прогрессирования заболевания и расширить возможности персонализированного подхода к управлению заболеванием.

**Степень разработанности темы.** За последнее десятилетие опубликованы научные данные США, Китая, Японии и других стран, описывающие состав КМ у пациентов с СД2 и устанавливающие связь КМ с возникновением заболевания [Maskarinec G. et al., 2021; Zhang Z. et al., 2021; Thingholm L. et al., 2019]. При этом только в единственном

исследовании, проведенном в Китае, определялась связь энтеротипов с развитием СД2 [Jiajia W. et al., 2020]. В России выполнено одно исследование на ограниченной выборке пациентов, оценивающее состав КМ у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (n=20) и СД2 (n=20) [Egshatyan L. et al., 2016].

Также в литературе имеется ограниченное количество исследований, изучающих влияние КМ на патогенетические механизмы развития СД2: инсулинорезистентность,  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеточную дисфункцию поджелудочной железы, нарушение синтеза инкретиновых гормонов. Тем не менее, имеются работы, в которых определялась прямая связь КМ с показателями гликемии и HbA1c [Lippert, K et al., 2017; Que Y. et al., 2021]. Однако на российской когорте пациентов не описана взаимосвязь КМ с показателями углеводного обмена. Более того, в литературе отсутствуют данные о взаимосвязи энтеротипов и «микробиотических кооперативов» с глюкозой натощак и уровнем HbA1c.

В настоящее время опубликованы исследования, оценивающие характер изменения состава КМ на фоне приема различных групп сахароснижающих препаратов [Pascale A. et al., 2019]. Однако данные о влиянии КМ на динамику показателей углеводного обмена в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии резко ограничены.

**Цель исследования:** установить особенности таксономического состава кишечной микробиоты у пациентов с СД2 и определить её влияние на развитие заболевания и возможности персонализации сахароснижающей терапии.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить таксономический состав и функциональные характеристики кишечной микробиоты у пациентов с впервые выявленным СД2.
2. Определить связь кишечной микробиоты с тканевой инсулинорезистентностью, дисфункцией  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток островкового аппарата поджелудочной железы и нарушениями инкретинового ответа у пациентов с впервые выявленным СД2.
3. Оценить влияние таксономических и функциональных особенностей кишечной микробиоты пациентов с СД2 на динамику уровней HbA1c, гликемии натощак и показателей липидного спектра крови.
4. Установить взаимосвязь таксономических и функциональных характеристик кишечной микробиоты с массой тела и объемом висцеральной жировой ткани.
5. Изучить влияние таксономических и функциональных характеристик кишечной микробиоты на эффективность стартовой сахароснижающей терапии метформином; двойной комбинированной терапии метформина с иДПП-4, арГПП-1 и иНГЛТ-2

**Объект и предмет исследования.** Объект исследования - пациенты с впервые выявленным СД2 ранее не получавшие сахароснижающую терапию. Предмет исследования – клинико-лабораторные показатели и данные 16S рРНК секвенирования кишечного метагенома.

### **Научная новизна**

Впервые в России охарактеризованы таксономический состав и функциональные особенности кишечной микробиоты пациентов с впервые выявленным СД2: выделены и описаны 3 специфических для СД2 энтеротипа и 4 доминирующих «микробиотических кооператива» ассоциированных с особенностями течения заболевания.

Впервые установлена и доказана роль энтеротипов и «микробиотических кооперативов» в развитии ключевых патогенетических дефектов СД2: дисфункции  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы с возникновением гиперглюкаемии и снижением постпрандиальной секреции инсулина, а также в нарушении функции L-клеток кишечника, связанной со снижением уровней ГПП-1 и недостаточным инкретиновым эффектом.

Впервые в России у пациентов с манифестным СД2 определена взаимосвязь кишечной микробиоты с массой тела и типом жировоголожения, показателями углеводного и липидного обмена, на основании чего описание энтеротипов и «микробиотических кооперативов» дополнено фенотипическими и клинико-лабораторными характеристиками.

Впервые в России доказано влияние «микробиотических кооперативов» на эффективность монотерапии метформином и его комбинации с аГПП-1 и с иНГЛТ-2.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты проведенной работы расширили имеющееся представление о таксономическом составе и функциональных особенностях кишечной микробиоты у пациентов с впервые выявленным СД2: установлены и охарактеризованы 3 энтеротипа, отражающие таксономический состав кишечной микробиоты и 4 доминирующих «микробиотических кооператива», определяющих функциональный потенциал кишечной микробиоты.

Сформулировано научное представление о взаимосвязи энтеротипов и «микробиотических кооперативов» с определенными патогенетическими дефектами СД2 (инсулинорезистентностью, дисфункцией  $\alpha$ -  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и L-клеток кишечника), клинико-лабораторными и фенотипическими характеристиками, что позволяет более обосновано осуществлять стратегию лечения и выбор сахароснижающей терапии.

Решена научная задача о возможности использования методов выявления энтеротипов и «микробиотических кооперативов» для определения персонализированного риска развития СД2, установления клинических особенностей заболевания и прогнозирования формирования коморбидной патологии.

Предложена концепция использования «микробиотических кооперативов» в качестве важного дополнительного критерия предикторной оценки эффективности различных классов сахароснижающих препаратов.

**Методология и методы исследования.** Методология работы, основанная на определении влияния кишечной микробиоты на развитие СД2 и эффективность стартовой сахароснижающей терапии, базируется на современных методах диагностики. Все исследования выполнены на сертифицированном оборудовании. Анализ полученных результатов проводился с использованием современных статистических программ.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Выявлено, что специфические для СД энтеротипы и «микробиотические кооперативы» обладают высокой предсказательной значимостью в отношении прогноза СД2: энтеротип-1б и «микробиотические кооперативы -1 и -2» ассоциированы с высоким риском; энтеротип-1а и «микробиотический кооператив-3» – со средним риском; энтеротип-2 и «микробиотический кооператив-4» – с низким риском.

2. Установлена взаимосвязь кишечной микробиоты с патогенезом СД2: «микробиотический кооператив-1» ассоциирован с инсулинорезистентностью; «микробиотический кооператив-2» и  $\alpha$ -разнообразие связаны с дисфункцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы; «микробиотический кооператив-2» связан с дисфункцией  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы; энтеротип-1б и «микробиотический кооператив-1» ассоциированы с дисфункцией L-клеток кишечника.

3. Описанные у пациентов с впервые выявленным СД2 энтеротипы и «микробиотические кооперативы» не оказывают прямого влияния на гликемию натощак и уровень HbA1c, однако ассоциируются с различной активностью метаболических путей, обеспечивающих синтез короткоцепочных жирных кислот, положительно коррелирующих с показателями углеводного обмена.

4. Идентифицированные при СД2 «микробиотические кооперативы» по-разному влияют на эффективность сахароснижающей терапии, что может быть использовано для персонализации стартовой сахароснижающей терапии. «Микробиотический кооператив-3» ассоциирован с высокой эффективностью монотерапии метформином и

низкой эффективностью его комбинации с арГПП-1. «Микробиотический кооператив-4» ассоциирован с низкой эффективностью монотерапии метформином и высокой эффективностью его комбинации с иНГЛТ-2.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует формуле научной специальности 14.01.02 «Эндокринология»: п.4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием лабораторных и других методов исследования» и п.5 «Лечение эндокринных заболеваний: гормонотерапия, химиотерапия, хирургическая коррекция, лучевая терапия, патогенетическая терапия. Разработка новых методов лечения эндокринных заболеваний (генотерапия, поиск локаторов и стимуляторов секреции гормонов и др.)».

**Степень достоверности и апробация результатов.** Степень достоверности подтверждена количеством участников исследования; использованием широкого спектра диагностических исследований, выполненных согласно требуемым стандартам и на необходимом оборудовании, и современными методами статистического анализа.

Проведение диссертационного исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (Протокол № 206 от 22.03.2021г).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова МЗ РФ, кафедры эндокринологии и диабетологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ и кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, №13 от 22.04.2022.

Результаты исследования представлены в виде тезисов и докладов в ряде конференций: 57th European Association for the Study of Diabetes (EASD) (в режиме онлайн, 2021г.), IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, Россия, 2021г.), XVI Международной Пироговской научной медицинской конференции (Москва, Россия, 2022г.).

**Личный вклад соискателя.** Автором лично проводился поиск и анализ имеющейся литературы; написание литературного обзора; разработка научной концепции, цели, задач, дизайна и протокола исследования; сбор и обработка материала; определение основных выводов и установление практической значимости работы.

**Внедрение.** Полученные в ходе исследования результаты в виде клинических рекомендаций по ведению пациентов с впервые выявленным СД2 внедрены в клиническую практику эндокринологического отделения ГКБ им. В.П. Демикова (04.04.2022), эндокринологического отделения клинико-диагностического центра филиала «Мединцентр» ГлавУпДК при

МИД России (08.04.2022). Полученные в ходе исследования научные положения внедрены в учебный план кафедры эндокринологии ЛФ ФГАОУ ВО им. Н.И. Пирогова по дисциплине «эндокринология» для преподавания студентам, ординаторам и аспирантам (04.04.2022).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 8 работ, 5 из которых - в журналах, рецензируемых ВАК.

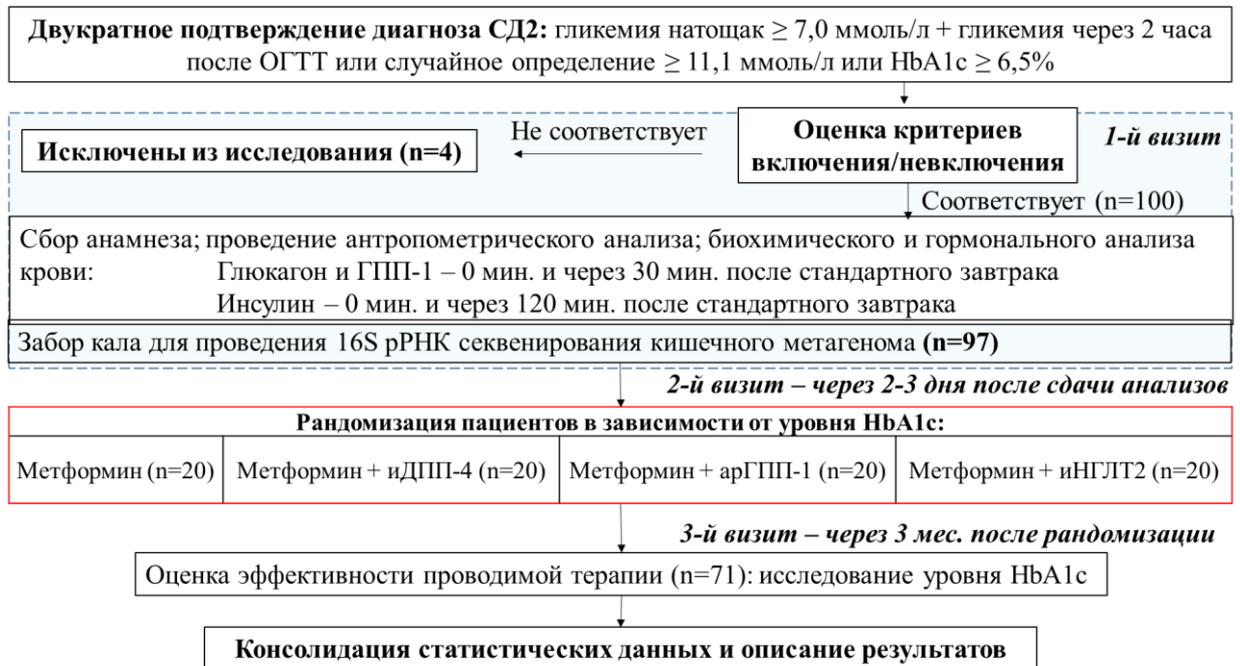
**Объем и структура диссертации.** Диссертация представлена на 166 страницах. Состоит из введения, обзора литературы, главы «материалы и методы», результатов исследования, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, глоссария и списка литературы (192 источника литературы, из которых 11 – отечественных, 181 – иностранных). Работа иллюстрирована 29 рисунками и 50 таблицами.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

После двукратного подтверждения диагноза СД2 в исследование были включены 100 пациентов, не имеющих критериев исключения: прием сахароснижающих препаратов в анамнезе, прием антибиотиков, про- и пребиотиков в течение последних 3 мес., наличие хронических и острых заболеваний ЖКТ. Набор пациентов осуществлялся на базе ГКБ имени В.П. Демикова в период с октября 2019 г. по февраль 2021 г.

Исследование включало 3 визита. **На 1-ом визите** выполнялся сбор анамнеза; антропометрический, гормональный и биохимический анализы; забор кала для 16S рРНК секвенирование кишечного метагенома. **На 2-ом визите** пациенты были рандомизированы на различные группы сахароснижающей терапии согласно российским клиническим рекомендациям от 2019г. [Дедов И.И. и соавт., 2019]. Эффективность терапии оценивалась на **3-ем визите** по уровню HbA1c (Рисунок 1).



**Рисунок 1.** Дизайн исследования.

Статистическое сравнение данных КМ, полученных на платформе “Кномикс-Биота” с клинико-лабораторными показателями проводилось с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Общая характеристика пациентов с впервые выявленным СД2

Из 100 участников исследования, 56% - мужчины, 44% – женщины. Средний возраст -  $53,97 \pm 1,21$  года (95% ДИ 51,57 - 56,37).

Пациенты имели абдоминальное ожирение (ИМТ –  $31,9 \pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup> (95% ДИ 30,7 - 33,2); ОТ/ОБ –  $0,9 \pm 0,01$  (95% ДИ 0,97 - 1)); выраженные нарушения углеводного (ГПН - 10,35 ммоль/л [7,73; 13,27], HbA1c – 10,8 % [8,25; 12,15]) и липидного обменов (ОХ - 6,2 ммоль/л [5,3; 7,1], ЛПНП –  $4,2 \pm 0,11$  ммоль/л (95% ДИ 3,99 - 4,41)) (Таблица 1).

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов

Параметр, n=100	Общая группа
Возраст, лет	$53,97 \pm 1,21$ (95% ДИ 51,57 - 56,37)
Рост, см	$169,58 \pm 0,94$ (95% ДИ 167,72 - 171,44)
Вес, кг	$92,1 \pm 2,04$ (95% ДИ 88,06 - 96,14)
ОТ, см	$107,98 \pm 1,29$ (95% ДИ 105,42 - 110,54)
ОБ, см	$109,65 \pm 1,07$ (95% ДИ 107,53 - 111,77)
ОТ/ОБ	$0,99 \pm 0,01$ (95% ДИ 0,97 - 1)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$31,98 \pm 0,62$ (95% ДИ 30,75 - 33,2)
ГПН, ммоль/л	10,35 [7,73; 13,27]
HbA1c, %	10,8 [8,25; 12,15]
ОХ, ммоль/л	6,2 [5,3; 7,1]
ЛПНП, ммоль/л	$4,2 \pm 0,11$ (95% ДИ 3,99 - 4,41)
ТГ, ммоль/л	2 [1,45; 3,28]

ЛПВП, ммоль/л	1,06±0,05 (95% ДИ 0,95 - 1,16)
---------------	--------------------------------

Таким образом, пациенты с впервые выявленным СД2 характеризовались средним возрастом дебюта заболевания, наличием абдоминального ожирения, глюкотоксичности и липотоксичности.

### **Состав кишечной микробиоты у пациентов с впервые выявленным СД2**

#### ***Таксономический состав кишечной микробиоты***

При анализе таксономического состава КМ было выявлено, что на уровне типа преобладали Firmicutes 51,1±1,48 (95% ДИ 48,1-54,1) и Bacteroidetes 37,2±1,5 (95% ДИ 34,0-40,4). На уровне класса - Clostridia 42,0±1,5 (95% ДИ 39,0-45,0) и Bacteroidia 37,23±1,59 (95% ДИ 34,06-40,40). На уровне отдела - Bacteroidales 37,22±1,59 (95% ДИ 34,0-40,3) и Oscillospirales 20,22±1,04 (95% ДИ 18,15 - 22,29). На уровне семейства - Lachnospiraceae 16,65 [13,48; 22,86] и Bacteroidaceae 13,5 [5,9; 26,1].

На уровне рода доминировали Bacteroides 13,5 [5,9; 26,1], Prevotella 2,5 [0,1; 25,4], Alistipes 1,48 [0,5; 3,2], Faecalibacterium 7,6±0,5 (95% ДИ 6,5-8,8) и Blautia 1,73 [1,0; 3,1]. Важно, что род Alistipes связан с развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, Blautia и Bacteroides - с ожирением и СД2.

Видовое разнообразие характеризовалось наличием ряда ранее не описанных бактерий, что доказывает наличие уникального видового состава КМ у пациентов с манифестным СД2.

Таким образом, для пациентов с манифестным СД2 характерно преобладание бактерий, ассоциированных с развитием СД2 на уровне рода и наличие ряда ранее не описанных штаммов на уровне вида.

#### ***Энтеротипы***

Энтеротип (ЭТ) – это устойчивый вариант микробного состава кишечника [Agumugam M., et al., 2011].

Было выявлено 3 ЭТ: два ЭТ с доминированием рода Bacteroides (ЭТ-1а, ЭТ-1б) и один ЭТ с доминированием рода Prevotella (ЭТ-2). ЭТ-1а встречался в 49,5%, ЭТ-1б в 26,8%, ЭТ-2 – в 23,7% случаев.

В ЭТ-1а входили бактерии отрицательно связанные с риском развития СД2 и ожирения (Faecalibacterium, Christensenella) и положительно связанные с риском развития СД2 (Bacteroides). ЭТ-1б характеризовался высокой численностью Blautia и Bacteroides, ассоциированных с СД2 и атеросклерозом. В ЭТ-2 доминировали Prevotella, Faecalibacterium и Bacteroides. При этом численность Bacteroides существенно уступала количеству этих бактерий в ЭТ-1а и ЭТ-1б (p<0,001) (Таблица 2).

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика микробного состава между энтеротипами у пациентов с впервые выявленным СД2

Параметр	ЭТ-1а, (n=48)	ЭТ-1б, (n=26)	ЭТ-2, (n=23)
Bacteroides	13,71 [10,16; 24,76]	28,31±3,6 (95% ДИ 20,83 - 35,78)	5,16 [1,6; 11,31]
Prevotella	0,39 [0,03; 7,30]	0,11 [0,02; 7,78]	35,87±2,35 (95% ДИ 30,98 - 40,76)
Faecalibacterium	8,23 [4,68; 12,7]	3,02 [0,46; 7,81]	7,03±0,77 (95% ДИ 5,422 - 8,64)
Blautia	1,79 [1,13; 2,93]	2,97 [1,3; 8,4]	1,03 [0,9; 1,41]
UCG-002	3,16 [2,19; 5,39]	0,16 [0; 0,58]	1,58 [0,63; 2,26]
Alistipes	2,45 [1,5; 3,81]	0,64 [0,13; 1,68]	0,73 [0,2; 1,18]
Christensenella	1,53 [0,65; 4,07]	0 [0; 0,15]	0,35 [0,05; 0,86]

**Примечание:** при сравнении трех величин  $p < 0,005$ .

Таким образом, у пациентов с впервые выявленным СД2 выявлено наличие трех уникальных ЭТ, характеризующихся различным бактериальным составом.

### ***Микробиотические кооперативы***

«Микробиотический кооператив» (МК) – это устойчивое сообщество кишечных бактерий, обладающих схожим функциональным потенциалом [Volokh O., et al, 2017].

В проведенном исследовании выявлено 10 МК, из которых 4 преобладали и были изучены более подробно. МК-1 доминировал у 63,9%, МК-3 – у 24,7%, МК-2 – у 9,3%, МК-4 – у 2,1% пациентов.

МК-1 представлен бактериями, связанными с СД2, ожирением и атеросклерозом (*Bacteroides*, *Blautia* и *Alistipes*). МК-2 характеризовался наличием бактерий, связанных с развитием СД2 (*UCG-005* и *UCG-002*) и снижением массы тела (*Christensenella*). В МК-3 входили как бактерии отрицательно связанные с риском развития СД2 (*Prevotella* и *Megamonas*), так и бактерии, ассоциированные с риском развития СД2 (*Alloprevotella* и *Sutterella*). МК-4 был представлен бутират-продуцирующими *Faecalibacterium* и *Roseburia*, что определяет данный МК как наиболее благоприятный по отношению к углеводному и липидному обменам.

Таким образом, у пациентов с впервые выявленным СД2 выявлено наличие четырех уникальных МК, характеризующихся различным бактериальным составом.

### **Влияние кишечной микробиоты на показатели углеводного и липидного обменов, а также на антропометрические параметры пациентов с впервые выявленным СД2**

При анализе показателей углеводного и липидного обменов в зависимости от ЭТ было установлено, что ГПН и HbA1c, а также уровни ОХ, ТГ и ЛПВП значимо не различались между ЭТ. Однако значение ЛПНП было более высоким в ЭТ-1б по сравнению с ЭТ-1а: 4,4 ммоль/л [3,8; 4,8] против 3,8±0,2 ммоль/л (95% ДИ 3,3 - 4,2),  $p=0,025$ . Следовательно, ЭТ-1а ассоциирован с риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (Таблица 3).

При анализе антропометрических показателей достоверных различий в значениях ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ между ЭТ выявлено не было (Таблица 3).

Таким образом, ЭТ не оказывают существенных влияний на клинико-лабораторные показатели пациентов с впервые выявленным СД2. Однако стоит отметить, что различная частота встречаемости ЭТ у пациентов с СД2, а также наличие уникального родового состава между ЭТ, определяют возможность использования ЭТ в качестве прогностического критерия риска развития и течения СД2 (Таблица 3).

**Таблица 3.** Клинико-лабораторная характеристика энтеротипов

Параметр	ЭТ- 1a <sup>1</sup> (n=48)	ЭТ- 1б <sup>2</sup> (n=26)	ЭТ- 2 <sup>3</sup> (n=23)	p
Встречаемость	49,5%	26,8%	23,7%	-
Метаболические эффекты бактерий	Развитие СД2, снижение массы тела	Развитие СД2, ожирения, дислипидемии	Предотвращение развития СД2	-
ГПН, ммоль/л	10,52±0,54 (95% ДИ 9,42 - 11,61)	10,71±0,74 (95% ДИ 9,17 - 12,24)	9,97±0,65 (95% ДИ 8,63 - 11,31)	p>0,05
НbA1c, %	10,95 [8,3; 12,5]	10,09±0,47 (95% ДИ 9,13 - 11,05)	10,3±0,58 (95% ДИ 9,11 - 11,49)	p>0,05
ОХ, ммоль/л	5,7 [5,21; 7,4]	6,3 [5,4; 7,14]	6,13±0,27 (95% ДИ 5,57 - 6,68)	p>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,8±0,2 (95% ДИ 3,38 - 4,21)	4,4 [3,8; 4,8]	4,18±0,21 (95% ДИ 3,75 - 4,62)	p <sup>12</sup> =0,025
ТГ, ммоль/л	2,07 [1,55; 4,86]	2,07 [1,38; 3,15]	1,69 [1,4; 3,23]	p>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,11 (95% ДИ 0,96 - 1,44)	1,03±0,07 (95% ДИ 0,88 - 1,18)	0,94±0,11 (95% ДИ 0,72 - 1,16)	p>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,72±0,69 (95% ДИ 29,33 - 32,1)	31,83 [27,78; 39,19]	32,6±1,21 (95% ДИ 30,1 - 35,1)	p>0,05
ОТ, см	104,79±1,64 (95% ДИ 101,49 - 108,09)	111 [99; 121]	110,22±2,27 (95% ДИ 105,5 - 114,93)	p>0,05
ОБ, см	108,31±1,31 (95% ДИ 105,67 - 110,95)	110±2,37 (95% ДИ 105,12 - 114,88)	111,78±2,64 (95% ДИ 106,31 - 117,26)	p>0,05
ОТ/ОБ	0,97±0,01 (95% ДИ 0,95 - 0,99)	1,01±0,02 (95% ДИ 0,98 - 1,05)	0,99±0,01 (95% ДИ 0,96 - 1,02)	p>0,05
Риск развития СД2	Средний	Высокий	Низкий	-
Характер течения СД2	Средне-тяжелое	Тяжелое	Легкое	-

При анализе показателей углеводного обмена между 4 основными МК достоверных различий в уровнях ГПН и НbA1c выявлено не было. Однако МК-1 и МК-2 соответствовали более высокие показатели ГПН и НbA1c по сравнению с МК-3 и МК-4 (Таблица 4). Вероятно, доминирование МК-1 и МК-2 ассоциировано с выраженной гипергликемией тогда, как высокая представленность МК-3 и МК-4 связаны с «легкой» гипергликемией.

При изучении липидного спектра крови было выявлено, что уровни ОХ, ЛПНП и ЛПВП сопоставимы между МК. Однако уровень ТГ в МК-1 достоверно выше, чем в МК-2: 2,1 ммоль/л [1,5; 4,0] против 1,5±0,2 ммоль/л (95% ДИ 0,9-2,1), p =0,031. Следовательно, липотоксичность и ИР более свойственны для МК-1, чем для МК-2 (Таблица 4).

При анализе антропометрических параметров было выявлено, что ОТ, ОБ и ОТ/ОБ сопоставимы между МК. Однако ИМТ был достоверно выше в МК-1 по сравнению с МК-2: 32,1±0,6 кг/м<sup>2</sup> (95% ДИ 30,7-33,3) против 27,3±1,5 кг/м<sup>2</sup> (95% ДИ 23,7-30,9), p=0,02. Также более высокий

уровень ИМТ отмечался в МК-3 по сравнению с МК-2: 32,6 кг/м<sup>2</sup> [27,7; 36,0] против 27,3±1,5 кг/м<sup>2</sup> (95% ДИ 23,7-30,9), p=0,02. Следовательно, МК-1 и МК-3 ассоциировались с пациентами, имеющими СД2 и ожирение, а МК-2 был связан с пациентами с СД2, не имеющими ожирения (Таблица 4).

**Таблица 4.** Клинико-лабораторная характеристика «микробиотических кооперативов»

Параметр	МК-1 <sup>1</sup> (n=62)	МК-2 <sup>2</sup> (n=9)	МК-3 <sup>3</sup> (n=24)	МК-4 <sup>4</sup> (n=2)	p
Встречаемость	63,9%	9,3%	24,7%	2,1%	-
Метаболические эффекты бактерий	Развитие СД2, ожирения, дислипидемии	Развитие СД2, снижение массы тела	Развитие ожирения	Предотвращение развития СД2	-
ГПН, ммоль/л	10,77±0,48 (95% ДИ 9,82 - 11,73)	10,83±1,36 (95% ДИ 7,69 - 13,97)	8,79 [7,49; 11,7]	7,04 [6,47; 7,6]	p>0,05
НbA1c, %	10,62±0,35 (95% ДИ 9,92 - 11,31)	10,68±0,79 (95% ДИ 8,85 - 12,51)	9,88±0,5 (95% ДИ 8,84 - 10,91)	5,8 [5,8; 5,8]	p>0,05
ОХ, ммоль/л	6,4 [5,4; 7,4]	5,5 [5,04; 6,3]	6,06±0,25 (95% ДИ 5,55 - 6,57)	6,25 [5,9; 6,6]	p>0,05
ЛПНП, ммоль/л	4,26±0,14 (95% ДИ 3,97 - 4,54)	4,26±0,47 (95% ДИ 3,16 - 5,37)	4,13±0,19 (95% ДИ 3,74 - 4,52)	4,15 [3,9; 4,4]	p>0,05
ТГ, ммоль/л	2,13 [1,57; 4,01]	1,55±0,25 (95% ДИ 0,96 - 2,15)	1,79 [1,35; 3,23]	0,53 [0; 1,05]	p <sup>12</sup> =0,03
ЛПВП, ммоль/л	1,11±0,07 (95% ДИ 0,97 - 1,25)	1,16±0,13 (95% ДИ 0,84 - 1,48)	0,93±0,11 (95% ДИ 0,71 - 1,16)	1,59 [1,16; 2,02]	p>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,05±0,67 (95% ДИ 30,72 - 33,39)	27,38±1,56 (95% ДИ 23,78 - 30,98)	32,68 [27,72; 36,05]	30,41 [25,83; 35]	p <sup>12</sup> =0,02 p <sup>23</sup> =0,02
ОТ, см	107 [98; 115]	101±3,49 (95% ДИ 92,95 - 109,05)	107,5 [103,5; 119,5]	101 [98; 104]	p>0,05
ОБ, см	109,48±1,31 (95% ДИ 106,85 - 112,1)	105,56±2,2 (95% ДИ 100,48 - 110,63)	110,92±2,61 (95% ДИ 105,52 - 116,32)	104 [97; 111]	p>0,05
ОТ/ОБ	0,98±0,01 (95% ДИ 0,96 - 1)	0,96±0,02 (95% ДИ 0,9 - 1,01)	1,01±0,01 (95% ДИ 0,98 - 1,04)	0,97 [0,94; 1,01]	p>0,05
Риск развития СД2	Высокий	Высокий	Средний	Низкий	-
Характер течения СД2	Тяжелое	Тяжелое	Средне-тяжелое	Легкое	-

Таким образом, клинико-лабораторные особенности пациентов, имеющих разный доминирующий МК определяют возможность использования МК в качестве прогностического критерия риска развития и течения СД2 (Таблица 4).

### **Влияние кишечной микробиоты на гормональные показатели пациентов с впервые выявленным СД2**

С целью изучения связи ЭТ и МК с тем или иным патогенетическим механизмом развития СД2, пациентам были оценены:

- индекс НОМА-IR для определения характера выраженности ИР;
- уровни С-пептида натощак и инсулина в точках 0 мин. и 120 мин. после стандартного завтрака для определения функциональной способности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы;
- уровни глюкагона в точках 0 мин. и 30 мин. после стандартного завтрака для определения функционального потенциала  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы;
- уровни ГПП-1 в точках 0 мин. и 30 мин. после стандартного завтрака для определения функционального потенциала L-клеток кишечника.

При анализе гормонального профиля пациентов с манифестным СД2 в зависимости от ЭТ было выявлено, что инсулинорезистентность, оцениваемая по уровню НОМА-IR  $> 2,7$ , отмечалась во всех трех ЭТ. Однако достоверных различий НОМА-IR между ЭТ выявлено не было: 4,6 [3,1; 7,6] – ЭТ-1а; 4,8 [3,6; 7,3] – ЭТ-1б; 4,1 [3,6; 5,9] – ЭТ-2,  $p > 0,05$  (Таблица 5).

Более того, не было получено достоверных изменений уровней С-пептида, инсулина натощак и в точке 120 мин., глюкагона натощак и в точке 30 мин в зависимости от ЭТ. Следовательно, функциональная способность  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы не различалась между ЭТ (Таблица 5).

При оценке функциональной способности L-клеток кишечника в зависимости от ЭТ было выявлено, что наименьший уровень ГПП-1 в точке 30 мин. отмечался в ЭТ-1б. Так, в ЭТ-1а ГПП-1 в точке 30 мин. составлял 0,6 нг/мл [0,1; 1,7]; в ЭТ-1б - 0,4 нг/мл [0,2; 1,6]; в ЭТ-2 - 1,9 нг/мл [0,4; 3,2],  $p = 0,01$ . Следовательно, ЭТ-1б ассоциирован с более выраженной дисфункцией L-клеток кишечника (Таблица 5).

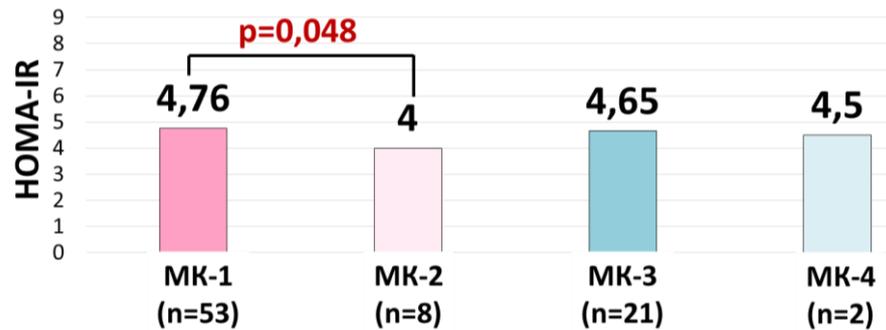
Таким образом, ЭТ не были связаны с ИР и дисфункцией  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Однако ЭТ-1а, и, в большей степени, ЭТ-1б были ассоциированы с L-клеточной дисфункцией.

**Таблица 5.** Гормональные показатели пациентов с впервые выявленным СД2 в зависимости от энтеротипов

ЭТ	НОМА-IR	С-пептид, нг/мл	Инсулин 0 мин., мкМЕ/мл	Инсулин 120 мин., мкМЕ/мл	Глюкагон 0 мин.	Глюкагон 30 мин	ГПП-1 0 мин.	ГПП-1 30 мин	Патогенети- ческий механизм развития СД2
ЭТ-1а (n=48)	4,67 [3,16; 7,68]	1,91 [1,29; 3,18]	12,02±0,91 (95% ДИ 10,2 - 13,85)	17,95 [10,65; 31,15]	0,87 [0,15; 1,48]	0,52 [0,38; 1,12]	0,01 [0,01; 0,01]	0,62 [0,19; 1,77]*	Снижение функции L- клеток кишечника
ЭТ-1б (n=26)	4,8 [3,66; 7,38]	2,52±0,2 (95% ДИ 2,1 - 2,94)	11,55 [7,1; 15]	22,69±3 (95% ДИ 16,4 - 28,98)	0,51 [0,24; 1,36]	0,49 [0,23; 1,56]	0,01 [0,01; 0,02]	0,4 [0,2; 1,6]*	Выраженная дисфункция L-клеток кишечника
ЭТ-2 (n=23)	4,19 [3,66; 5,99]	2,44±0,27 (95% ДИ 1,87 - 3,01)	9,8 [8,2; 14,2]	21,6 [15,2; 36]	0,66 [0,16; 1,04]	0,58 [0,47; 1,88]	0,01 [0,01; 0,02]	1,97 [0,44; 3,27]*	-

Примечание: \* - достоверные различия,  $p < 0,05$

При анализе гормонального профиля пациентов с впервые выявленным СД2 в зависимости от МК было установлено, что инсулинорезистентность отмечалась во всех МК. Однако достоверные различия НОМА-IR были выявлены между МК-1 и МК-2: 4,76 [3,4; 7,56] против 4,65 [3,66; 6,26],  $p=0,048$ , что указывает на наличие более выраженной ИР в МК-1 (Рисунок 2 и Таблица 6).



**Рисунок 2.** Значения индекса НОМА-IR в зависимости от МК.

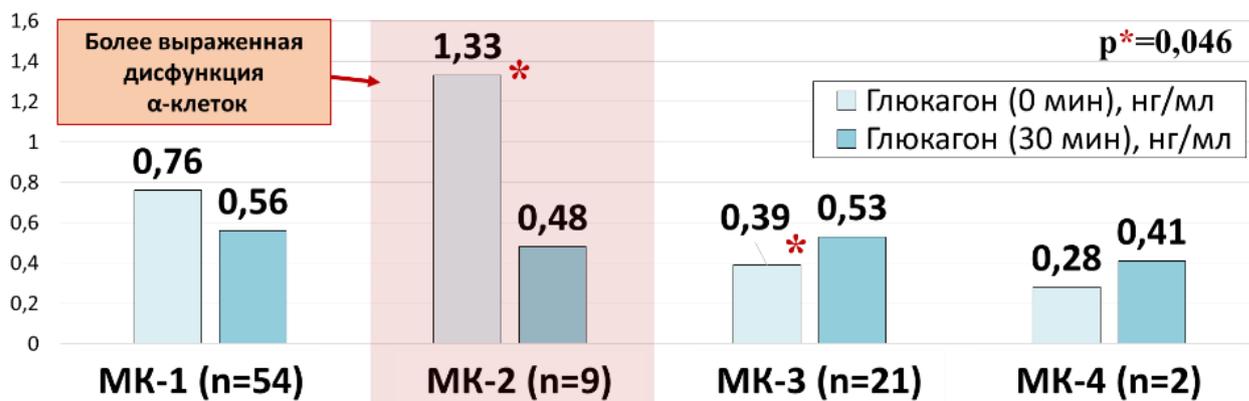
При оценке функциональной способности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы в зависимости от доминирующего МК было выявлено, что в МК-2 по сравнению с МК-3 отмечались более низкие уровни базального инсулина ( $8,0 \pm 1,5$  мкМЕ/мл (95% ДИ 4,5 - 11,5) против 11,2 мкМЕ/мл [8,5; 15,8],  $p=0,01$ ) и С-пептида ( $1,6 \pm 0,2$  нг/мл (95% ДИ 1,1 - 2,2) против  $2,6 \pm 0,2$  нг/мл (95% ДИ 2,1 - 3,1),  $p=0,03$ ). Также в МК-2 по сравнению с другими МК отмечался достоверно значимо более низкий уровень постпрандиального инсулина ( $p=0,03$ ) (Рисунок 3 и Таблица 6). Полученные данные указывают на то, что МК-2 ассоциирован со снижением  $\beta$ -клеточной функции поджелудочной железы.



**Рисунок 3.** Сравнение уровней С-пептида, инсулина базального и стимулированного между «микробиотическими кооперативами»

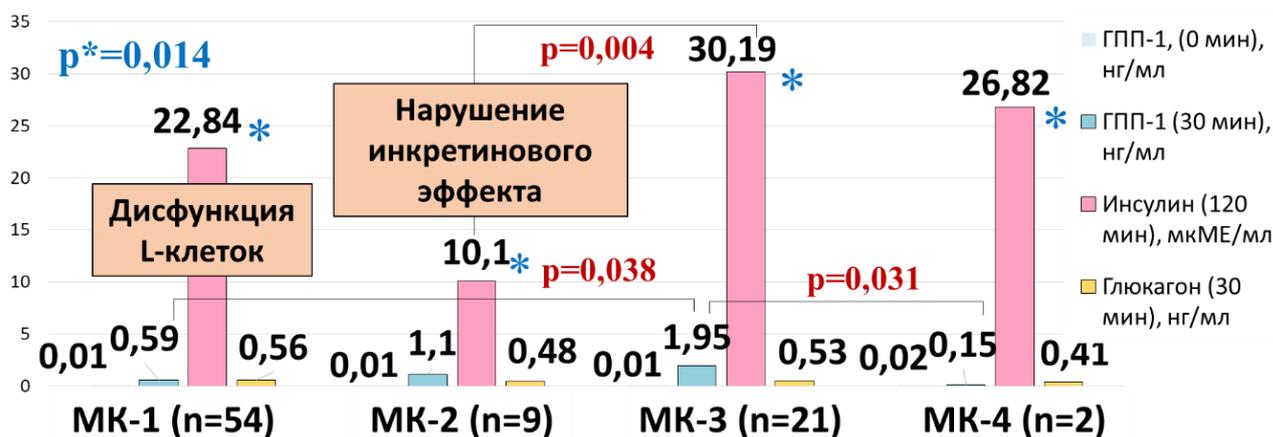
Анализируя функциональную способность  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы в зависимости от МК было установлено, что в МК-2 по сравнению с МК-3 отмечался более высокий уровень глюкагона натощак: 1,3 нг/мл [0,8; 3,5] против 0,3 нг/мл [0,1; 1,04]  $p=0,04$ . Достоверных различий

уровней глюкагона в точке 30 мин. между МК выявлено не было. Следовательно, МК-2 ассоциирован с дисфункцией  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы (Рисунок 4 и Таблица 6).



**Рисунок 4.** Сравнение уровней глюкагона базального и стимулированного между «микробиотическими кооперативами»

При оценке влияний МК на секреторную способность L-клеток кишечника, было выявлено, что в МК-1 по сравнению с МК-3 отмечались более низкие уровни ГПП-1 в точке 30 мин ( $p=0,038$ ). Следовательно, МК-1 был ассоциирован с дисфункцией L-клеток. В МК-2 высокому значению уровня ГПП-1 в точке 30 мин. ( $1,1 \pm 0,28$  (95% ДИ 0,43 - 1,76)) соответствовал низкий уровень инсулина в точке 120 мин. ( $10,1$  [9,4; 14,05]), что может объясняться нарушением инкретинового эффекта в данном МК. (Рисунок 5 и Таблица 6).



**Рисунок 5.** Уровни ГПП-1 натощак и уровни инсулина, глюкагона и ГПП-1 на фоне стандартного завтрака между «микробиотическими кооперативами»

Таким образом, МК-1 связан с инсулинорезистентностью и дисфункцией L-клеток, а МК-2 – с дисфункцией  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и нарушением инкретинового эффекта.

**Таблица 6.** Гормональные показатели пациентов с впервые выявленным СД2 в зависимости от МК

МК	НОМА-IR	С-пептид, нг/мл	Инсулин 0 мин., мкМЕ/мл	Инсулин 120 мин., мкМЕ/мл	Глюкагон 0 мин, нг/мл	Глюкагон 30 мин, нг/мл	ГПП-1 0 мин., нг/мл	ГПП-1 30 мин, нг/мл	Патогенетический механизм развития СД2
<b>МК-1,</b> (n=62)	4,76 [3,4; 7,56]*	2,35±0,15 (95% ДИ 2,04 - 2,65)	12,24±0,79 (95% ДИ 10,65 - 13,82)	22,84±2,13 (95% ДИ 18,57 - 27,1)*	0,76 [0,16; 1,33]	0,56 [0,36; 1,33]	0,01 [0,01; 0,01]	0,59 [0,2; 1,82]*	- инсулино- резистентность Дисфункция L- клеток кишечника
<b>МК-2</b> (n=9)	4±0,96 (95% ДИ 1,79 - 6,22)*	1,68±0,24 (95% ДИ 1,12 - 2,25)*	8,07±1,52 (95% ДИ 4,55 - 11,58)*	10,1 [9,4; 14,05]*	1,33 [0,84; 3,57]*	0,48 [0,37; 0,63]	0,01 [0,01; 0,02]	1,1±0,28 (95% ДИ 0,43 - 1,76)	- дисфункция α- и β-клеток ПЖЖ - нарушение инкретинового эффекта
<b>МК-3</b> (n=24)	4,65 [3,66; 6,26]	2,64±0,26 (95% ДИ 2,1 - 3,17)*	11,2 [8,5; 15,8]*	30,19±3,91 (95% ДИ 22,02 - 38,35)*	0,39 [0,16; 1,04]*	0,53 [0,39; 1,88]	0,01 [0,01; 0,02]	1,95 [0,34; 3,27]*	-
<b>МК-4</b> (n=2)	4,1 [3,55; 4,66]	1,98 [0,62; 3,34]	13,35 [10,5; 16,2]	26,82 [7,64; 46]*	0,28 [0,11; 0,45]	0,41 [0,2; 0,62]	0,02 [0,01; 0,03]	0,15 [0,09; 0,2]*	-

Примечание: \* - достоверные различия,  $p < 0,05$ . ПЖЖ – поджелудочная железа

## Влияние кишечной микробиоты на эффективность стартовой сахароснижающей терапии

Эффективность сахароснижающей терапии оценивалась по  $\Delta$  HbA1c через 3 месяца после инициации лечения. Метформин получали 20 пациентов, метформин+иНГЛТ-2 – 20 пациентов, метформин+иДПП-4 – 15 пациентов, метформин+арГПП-1 – 16 пациентов.

Во всех группах ССТ удалось достичь целевых значений HbA1c. Однако наименьший темп снижения HbA1c был выявлен в группе метформина:  $\Delta$  HbA1c = -0,4% [-1,0; 0,05]. Наибольший темп снижения HbA1c - в группах метформин+арГПП-1 ( $\Delta$  HbA1c = -5,7±0,3 (95% ДИ -6,3 - -5,0)) и метформин+иДПП-4 ( $\Delta$  HbA1c = -5,3±0,6 % (95% ДИ -6,7 - -3,9)). Сахароснижающий эффект терапии метформин+иНГЛТ-2 ( $\Delta$  HbA1c = -4,5±0,5 (95% ДИ -5,7 - -3,3)) несколько уступал вышеописанным комбинациям. Таким образом, среди пациентов с манифестным СД2 наиболее эффективной являлась комбинированная терапия с использованием метформина и препарата инкретинового ряда (Таблица 7).

**Таблица 7.** Динамика HbA1c между различными группами сахароснижающих препаратов

HbA1c, %	Метформин (n=20)	Метформин+иНГЛТ-2 (n=20)	Метформин+иДПП-4 (n=15)	Метформин+арГПП-1 (n=16)	p
HbA1c (до)	6,7±0,2 (95% ДИ 6,5 - 7,2)	11,2±0,3 (95% ДИ 10,4 - 12,0)	11,8±0,4 (95% ДИ 10,8 - 12,8)	11,5±0,2 (95% ДИ 11,0 - 12,1)	p<0,001
HbA1c (после)	6,0±0,1 (95% ДИ 5,7 - 6,4)	6,6±0,2 (95% ДИ 6,1 - 7,1)	5,9 [5,6; 6,8]	5,6 [5,3; 5,9]	p=0,013
$\Delta$ HbA1c	-0,4 [-1,05; 0,05]	-4,5±0,5 (95% ДИ -5,7 - -3,3)	-5,3±0,6 (95% ДИ -6,7 - -3,9)	-5,7±0,3 (95% ДИ -6,3 - -5,0)	p<0,001

С целью изучения влияний КМ на эффективность проводимой сахароснижающей терапии, пациентам, включенным в исследование, оценивалась  $\Delta$  HbA1c между ЭТ и МК.

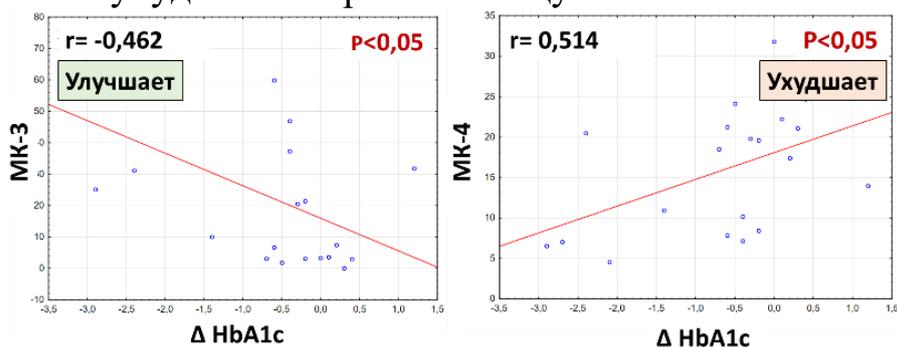
Достоверных различий  $\Delta$  HbA1c между ЭТ выявлено не было, что ограничивает возможность использования ЭТ в качестве прогностических маркеров эффективности сахароснижающей терапии (Таблица 8).

**Таблица 8.** Значения  $\Delta$  HbA1c между энтеротипами

Лечение	ЭТ-1a	ЭТ-1b	ЭТ-2	p
Метформин	-0,1 [-0,6; 0,15]	-0,5 [-2,7; -0,2]	-0,4 [-2,1; -0,3]	p>0,05
Метформин+иНГЛТ-2	-5,1 [-5,9; -2,4]	-2,6 [-4,7; -1,5]	-4,7 [-6,9; -2,9]	p>0,05
Метформин+иДПП-4	-5,2 [-6; -3,8]	-4,8 [-4,8; -4,8]	-7,5 [-8,5; -3,9]	p>0,05
Метформин+арГПП-1	-6,4 [-7,5; -5,1]	-5,7 [-5,8; -4,5]	-4,5 [-5,5; -3,9]	p>0,05

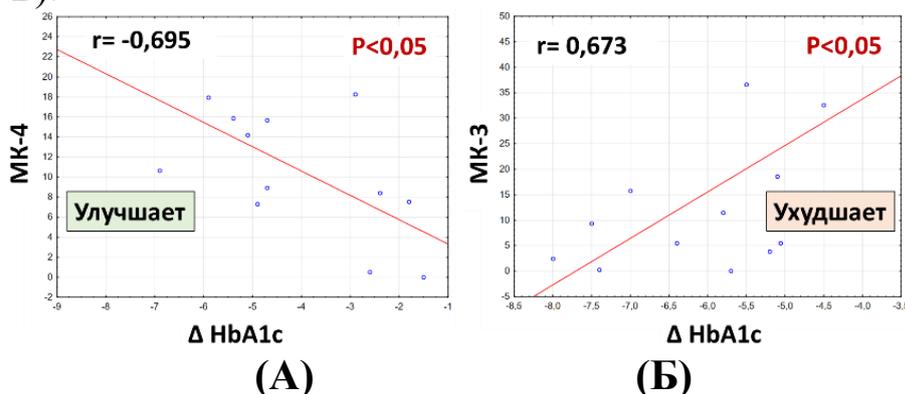
МК влияли на эффективность сахароснижающей терапии. В группе пациентов, получающих метформин выявлена обратная зависимость

между МК-3 и  $\Delta$  HbA1c ( $r=-0,462$ ,  $p<0,05$ ) и прямая зависимость между МК-4 и  $\Delta$  HbA1c ( $r=0,514$ ,  $p<0,05$ ) (Рисунок 6). Следовательно, МК-3 улучшал, а МК-4 ухудшал сахароснижающую способность метформина.



**Рисунок 6.** Корреляционная зависимость между МК-3, МК-4 и  $\Delta$ HbA1c среди пациентов, получающих монотерапию метформином

На фоне терапии метформин+иНГЛТ-2 была выявлена обратная зависимость между МК-4 и  $\Delta$  HbA1c ( $r=-0,695$ ,  $p<0,05$ ) (Рисунок 7 А). Таким образом, МК-4 улучшал эффективность терапии метформин+иНГЛТ-2. На фоне терапии метформин+арГПП-1 была выявлена прямая зависимость между МК-3 и  $\Delta$  HbA1c ( $r=0,673$ ,  $p<0,05$ ), следовательно, МК-4 ухудшал эффективность метформина+арГПП-1 (Рисунок 7 Б).



**Рисунок 7.** (А) Корреляционная зависимость между МК-4 и  $\Delta$ HbA1c на фоне терапии МЕТ+иНГЛТ-2. (Б) Корреляционная зависимость между МК-3 и  $\Delta$ HbA1c на фоне терапии МЕТ+арГПП-1

Таким образом, МК-3 связан с высокой эффективностью монотерапии метформином и низкой эффективностью его комбинации с арГПП-1. МК-4 ассоциирован с низкой эффективностью монотерапии метформином и высокой эффективностью его комбинации с иНГЛТ-2.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациентов с впервые выявленным СД2 характерно наличие уникального таксономического состава на уровне рода и вида; присутствие трех ЭТ, отражающих бактериальный состав КМ и наличие 4 доминирующих МК, определяющих функциональные возможности КМ.

ЭТ и МК могут быть использованы в качестве прогностического критерия риска развития и прогрессирования СД2. Более того, на основании доминирующего МК представляется возможным предсказывать клинико-лабораторные и гормональные особенности заболевания, которые необходимо учитывать при персонализации терапии пациентов с впервые выявленным СД2.

**Таблица 9.** Характеристика доминирующих МК

МК	Клинико-лабораторные особенности СД2	Гормональные особенности СД2	Фенотип
МК-1	Выраженная гипергликемия и гипертриглицеридемия	Инсулино-резистентность. Дефект L-клеток.	Пациенты с СД2 и ожирением.
МК-2	Выраженная гипергликемия	Дисфункция $\alpha$ - и $\beta$ -клеток ПЖЖ	Пациенты с СД2 худощавого телосложения.
МК-3	«Лёгкая» гипергликемия	-	Пациенты с ожирением и высокой вероятностью наличия СД2.
МК-4	«Лёгкая» гипергликемия	-	-

Примечание: ПЖЖ – поджелудочная железа

## ВЫВОДЫ

1. Таксономический состав кишечной микробиоты у пациентов с впервые выявленным СД2 характеризуется высоким видовым разнообразием бактерий и преобладанием на родовом уровне *Bacteroides*, *Alistipes* и *Blautia*. На основании определения доминирующего рода бактерий выявлены три специфических энтеротипа: энтеротип-1а, энтеротип-1б, энтеротип-2, которые можно использовать в качестве прогностического критерия риска развития и прогрессирования заболевания.

2. На основании анализа функциональной и метаболической активности преобладающих бактерий, описаны четыре специфических для СД2 «микробиотических кооператива», которые определяют клинико-лабораторные и гормональные особенности заболевания, а также обладают высокой предсказательной значимостью в отношении прогноза развития и прогрессирования СД2: «микробиотические кооперативы-1 и -2» ассоциированы с высоким риском, «микробиотический кооператив-3» – со средним риском; «микробиотический кооператив-4» – с низким риском.

3. Доказана патогенетическая роль кишечной микробиоты в развитии СД2: «микробиотический кооператив-1» ассоциирован с развитием тканевой инсулинорезистентности и дисфункции L-клеток кишечника, а

«микробиотический кооператив-2» связан с дисфункцией  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток островкового аппарата поджелудочной железы.

4. Характерные для СД2 энтеротипы и «микробиотические кооперативы» не оказывали прямого влияния на уровни глюкозы плазмы натощак и HbA1c, однако были ассоциированы с показателями липидного обмена: энтеротип-1б - с высоким уровнем ЛПНП, а «микробиотический кооператив-1» - с высоким уровнем триглицеридов и липотоксичностью.

5. «Микробиотические кооперативы -1 и -3» чаще определялись у пациентов с СД2 и ожирением, в то время как «микробиотический кооператив-2» был характерен для пациентов с СД2 без ожирения, однако прямого влияния энтеротипов или «микробиотических кооперативов» на висцеральный тип жира отложения выявлено не было.

6. «Микробиотические кооперативы» влияют на эффективность стартовой сахароснижающей терапии: «микробиотический кооператив -3» ассоциирован с высокой эффективностью монотерапии метформином и низкой эффективностью его комбинации с арГПП-1 тогда, как «микробиотический кооператив-4» связан с низкой эффективностью монотерапии метформином и высокой эффективностью его комбинации с иНГЛТ-2.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Определение доминирующих энтеротипов и «микробиотических кооперативов» может быть использовано при оценке риска развития и прогрессирования СД2: энтеротип-1б и «микробиотические кооперативы -1 и -2» ассоциированы с высоким риском; энтеротип-1а и «микробиотический кооператив-3» – со средним риском; энтеротип-2 и «микробиотический кооператив-4» – с низким риском.

При анализе результатов 16S рРНК секвенирования кишечного метагенома у пациентов с впервые выявленным СД2 рекомендуется выявлять доминирующий «микробиотический кооператив», определяющий фенотипические, клиничко-лабораторные и гормональные особенности заболевания, на основании комплексной оценки которых осуществляется выбор стартовой сахароснижающей терапии.

При персонализации сахароснижающей терапии у пациентов с впервые выявленным СД2 рекомендовано рассматривать «микробиотический кооператив-3» как дополнительный прогностический критерий высокой эффективности монотерапии метформином и низкой эффективности его комбинации с арГПП-1, а также «микробиотический кооператив-4» как дополнительный маркер низкой эффективности монотерапии метформином и высокой эффективности его комбинации с иНГЛТ-2.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**

1. Лобанова К.Г. Кишечная микробиота как эндокринный орган / К.Г. Лобанова, Т.Ю. Демидова, О.Ш. Ойноткинова // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №3. – С. 299–306. 7/2,33с. ИФ - 0,209.
2. Лобанова К.Г. Кишечная микробиота как фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа / Лобанова К.Г., Демидова Т.Ю., Ойноткинова О.Ш. // Терапевтический архив. – 2020 – Т. 92. – №10. С. 97–104. 7/2,33с. ИФ - 0,467
3. Лобанова К.Г. Абнормальная кишечная микробиота и нарушение инкретинового эффекта как причины развития сахарного диабета 2 типа / К.Г. Лобанова, Т.Ю. Демидова, Т.Н. Короткова, Л.Д. Харчилава // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т.13 – №1. С.24-42. 18/4,5 с. ИФ - 0,214.
4. Лобанова К.Г. Анализ кишечной микробиоты у пациентов в дебюте сахарного диабета 2 типа / К.Г. Лобанова, Т.Ю. Демидова, Л.Д. Харчилава // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 3. С. 110–111. 1/0,33 с. ИФ – 0,495.
5. Лобанова К.Г. Влияние кишечной микробиоты на развитие инсулинорезистентности / К.Г. Лобанова, Т.Ю. Демидова, Н.С. Шевцова, Т.Н. Короткова, А.С. Кочина // Медицинский совет. 2022. Т16, №10. С. 66-77. 12/2,4 с. ИФ – 0,445.
6. Lobanova K.G. The feature of the gut microbiota in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus / K.G. Lobanova, T.Yu. Demidova // Endocrine Abstracts. - 57th EASD ANNUAL MEETING, 2021. - V. 57. – P. 147. – 1/0,5 p.
7. Лобанова К.Г. Влияние кишечной микробиоты на эффективность сахароснижающей терапии у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа / К.Г. Лобанова, Т.Ю. Демидова, Л.Д. Харчилава // Сборник тезисов XVII Международной (XXVI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, 2022. Т. 17. – С. 49. – 1/0,33 с.
8. Лобанова К.Г. Кишечные биомаркеры сахарного диабета 2 типа / К.Г. Лобанова, Т.Ю. Демидова, Л.Д. Харчилава // Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии», 2021. Т. 27. – С. 392. – 1/0,33 с.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1  
HbA1c – гликированный гемоглобин  
ГПН – глюкоза плазмы натощак  
ИМТ – индекс массы тела  
иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4  
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа  
КМ – кишечная микробиота  
МК – «микробиотический кооператив»  
КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
ОБ – окружность бедер  
ОТ – окружность талии  
ОТ/ОБ – соотношение окружности талии к окружности бедер  
ОХ – общий холестерин  
СД2 – сахарный диабет 2 типа  
ТГ – триглицериды  
ЭТ – энтеротип

## ГЛОССАРИЙ

**«Микробиотический кооператив»** – это устойчивое сообщество бактерий, обладающих схожим функциональным потенциалом [Volkh O., et al, 2017].

**Энтеротип** – это устойчивый вариант микробного состава кишечника [Arumugam M., et al., 2011].