

## Перспективы фармакотерапии сахарного диабета с применением коррекции микробиоты желудочно-кишечного тракта

Е.А. Нургалева<sup>1</sup>, О.И. Линецкая<sup>1</sup>, Я.В. Левина<sup>2</sup>, Т.Н. Нуруллина<sup>2✉</sup>, Н.В. Рогова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

<sup>2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Аннотация.** В статье предлагаются новые стратегии лечения сахарного диабета, ассоциированного с ожирением. Цель работы – изучить влияние высокоуглеводного типа питания на качественный и количественный состав микробиоты толстого кишечника и кала крыс и возможности коррекции микробиома пробиотическим препаратом «Нормобакт». По результатам работы микрофлора кишечника предложена как потенциальная эффективная терапевтическая мишень для улучшения результатов лечения сахарного диабета и ожирения.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ожирение, микробиота, углеводная диета, пробиотики

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-157-160>

## Prospects for pharmacotherapy of diabetes mellitus using modern approaches to the correction of the gut microbiota

E.A. Nurgaleeva<sup>1</sup>, O.I. Linetskaya<sup>1</sup>, Ya.V. Levina<sup>2</sup>, T.N. Nurullina<sup>2✉</sup>, N.V. Rogova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Abstract.** The article proposes new strategies for the treatment of obesity-associated diabetes mellitus. The aim of the work was to study the effect of a high-carbohydrate type of nutrition on the qualitative and quantitative composition of the gut microbiota and feces of rats and the possibility of correcting the microbiome with the probiotic drug "Normobakt". Based on the results the gut microflora is proposed as a potential effective therapeutic target for improving the results of the treatment of diabetes mellitus and obesity.

**Keywords:** diabetes mellitus, obesity, microbiota, carbohydrate diet, probiotics

Сахарный диабет (СД) – социально значимое заболевание с пандемическими темпами роста распространенности. По актуальным данным International Diabetes Federation количество пациентов с СД достигает 463 млн человек [1]. В Российской Федерации (РФ), как и во всем мире, продолжается рост распространенности и заболеваемости СД. Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2021 г., по данным Федерального регистра СД (ФРСД) [2], составляет 4 799 552 человека (3,23 % населения РФ), из них большая часть приходится на СД 2 – 92,5 % (4,43 млн человек).

Одним из серьезных сопутствующих состояний на фоне СД является ожирение. Ожирение можно рассматривать, с одной стороны, как фактор риска развития СД, с другой – как тяжелое самостоятельное заболевание, которое отягощает течение СД, приводя еще к большим показателям инвалидности и летальности среди таких пациентов. Высокая распространенность

ожирения не только среди взрослого населения, но и среди подростков, является одной из важнейших проблем общественного здравоохранения в развитых и развивающихся странах [3]. По новейшим данным, ожирение и избыточная масса тела во всем мире ежегодно становятся причиной более 1,3 млн летальных исходов [4].

В настоящее время большой интерес в качестве одного из крупных звеньев патогенетических изменений при СД, ассоциированного с ожирением, вызывает наименее изученный – микробиота кишечника человека. По результатам крупного исследования MGWAS установлено, что у пациентов с СД и ожирением выявлены нарушения в количественном соотношении двух основных видов бактерий – *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, которые преобладают в составе кишечной микробиоты здорового человека. В свою очередь изменение состава микрофлоры кишечника являются потенциальными триггерами ожирения [5], так формируется порочный

круг. Известно, что микробиота может влиять на инсулинорезистентность [5], что открывает перспективы разработки новых стратегий лечения СД, ассоциированного с ожирением.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние высокоуглеводного типа питания на состав микробиоты толстого кишечника и кала крыс и оценить возможности коррекции микробиоты пробиотическим препаратом «Нормобакт».

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте принимало участие 3 группы лабораторных крыс линии Вистар, в каждой группе содержалось по 10 крыс. В группе 1 получали пищу с высоким содержанием углеводов, группа 2 – на фоне такого же питания дополнительно получали препарат «Нормобакт», в состав которого входят штаммы живых бактерий *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacter* BB-12Y в соотношении 1 : 1, группа 3 (контрольная группа) – находились на сбалансированном типе питания. Исследование проводилось в течение 7 недель до достижения крысами препубертатного периода.

Бактериологические исследования фекалий и тканей толстого кишечника лабораторных животных выполнялись в соответствии с методическими указаниями [6], использовались селективные и дифференциально-диагностические питательные среды: Блаурокка, МРС-4, Сабура, Вильсон-Блера, желточно-солевой агар (ЖСА). Инкубирование выполнялось при температуре 37 °C длительностью от 24–48 ч до 5 суток в зависимости от вида возбудителя. Идентификация микроорганизмов осуществлялась по морфологическим, культуральным, биохимическим свойствам. Количество микроорганизмов в 1 г фекалий и тканей толстого кишечника выражали в КОЕ и обозначали в десятичных логарифмах.

Исследования проводились в соответствии с требованиями правил проведения работ с экспериментальными животными, с соблюдением принципов

гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России от 18.10.2017, протокол № 7.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Рассчитывались медиана (Me), межквартильные интервалы [25 %, 75 %]. Достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали, используя U-критерий Манна – Уитни. Критической величиной уровня значимости считали 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования микробиоты толстого кишечника крыс в группе 1 было зарегистрировано достоверно низкое содержание *Bifidobacterium spp.* ( $p = 0,0235$ ) и достоверно высокое содержание *Candida spp.* ( $p = 0,0233$ ). После коррекции препаратом «Нормобакт» достоверно возрастало содержание *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* ( $p = 0,0006$  и  $p = 0,0002$  соответственно), а грибы рода *Candida spp.*, *Staphylococcus spp.* и *Clostridium spp.* в микробиоме не определялись (данные представлены в табл. 1).

В результате исследования микробиоты кала крыс в группе 1 было также зарегистрировано достоверно высокое содержание *Candida spp.* ( $p = 0,0493$ ) и достоверно низкое содержание *Bifidobacterium spp.* ( $p = 0,0233$ ) и *Lactobacillus spp.* ( $p = 0,0376$ ). После коррекции препаратом «Нормобакт» достоверно возрастало содержание *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* ( $p = 0,0233$  и  $p = 0,0001$  соответственно), а грибы рода *Candida spp.* не определялись (табл. 2).

Применение высокоуглеводной диеты способствовало дисбалансу со стороны микробиома, а именно – росту грибов рода *Candida spp.* и снижало численность *Bifidobacterium spp.* в толстом кишечнике и кале в сравнении с контрольной группой крыс, которые находились на сбалансированном питании.

Таблица 1

Состояние микробиоценоза толстого кишечника крыс  
в экспериментальных и контрольной группах

Микробиота	Группа 1, Lg КОЕ/г	Группа 2, Lg КОЕ/г	Группа 3, Lg КОЕ/г
<i>Staphylococcus spp.</i>	2,47 ± 0,14	0	2,30 ± 0,21
<i>Candida spp.</i>	2,90 ± 0,95*^^	0^^	2,30 ± 0,26*
<i>Clostridium spp.</i>	2,00 ± 0,04	0	2,30 ± 0,22
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10,02 ± 0,99*^^^	11,00 ± 0,52 ^^	10,60 ± 0,41*
<i>Lactobacillus spp.</i>	5,33 ± 0,94^^	6,95 ± 0,69 ^^	10,60 ± 0,41

\*  $p \leq 0,05$ ; ^  $p \leq 0,05$ ; ^^  $p \leq 0,01$ ; ^^  $p \leq 0,001$ .

Таблица 2

## Состояние микробиоты кала крыс в экспериментальных и контрольной группах

Микробиота	Группа 1, Lg КОЕ/г	Группа 2, Lg КОЕ/г	Группа 3, Lg КОЕ/г
<i>Staphylococcus spp.</i>	2,30 ± 0,04	0	2,30 ± 0,15
<i>Candida spp.</i>	3,79 ± 0,92*^^	0^^	3,32 ± 0,19*
<i>Clostridium spp.</i>	2,30 ± 0,25	0	2,47 ± 0,30
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10,60 ± 1,11^	11,00 ± 0,96 ^	11,00 ± 0,18
<i>Lactobacillus spp.</i>	5,07 ± 1,04*^^	6,95 ± 0,58^^	7,60 ± 0,27*

\*  $p \leq 0,05$ ; ^  $p \leq 0,05$ ; ^^  $p \leq 0,01$ .

Полученные результаты согласуются и с рядом проведенных исследований [7, 8, 9], которые доказывают дисбаланс микробиома на фоне высокого содержания углеводов в рационе. Для коррекции выявленных изменений, вызванных несбалансированным питанием, был использован препарат «Нормобакт», содержащий в своем составе *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium* BB-12Y. В результате коррекции в составе микробной популяции толстого кишечника и кала отмечалось достоверное увеличение численности *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* при одновременном подавлении роста условно-патогенной микрофлоры.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеются данные о взаимосвязи обменных нарушений и сопутствующем увеличении массы тела с большим количеством углеводов в рационе [10]. Коррекция микробиома, в том числе путем назначения компонентов персонализированных продуктов (пребиотиков, пробиотиков, парапробиотиков, постбиотиков, аутопробиотиков), может приводить к изменению видового разнообразия, метаболического профиля микробиома кишечника и регуляции обменных процессов [11]. Таким образом, микрофлора кишечника может стать потенциальной эффективной терапевтической мишенью для улучшения результатов лечения СД и ожирения.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org/en>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. doi: 10.14341/DM12759.
3. Линецкая О.И., Нургалева Е.А., Эткина Э.И. Динамика биохимических параметров крови крыс пре-пубертатного возраста на фоне углеводного типа питания

с дополнительной коррекцией микробиома желудочно-кишечного тракта биотиком. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):366–373. doi: 10.23888/HMJ201863366-373.

4. World Health Organization. URL: <https://www.who.int>.
5. Hartstra A.V., Bouter K.E., Bäckhed F. et al Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):159–165. doi: 10.2337/dc14-0769.
6. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника: метод. рекомендации. Сост. Р.В. Эпштейн-Литвак, Ф.Л. Вильшанская. М., 1977. 20 с.
7. Berg A.M., Kelly C.P., Farraye F.A. Clostridium difficile infection in the inflammatory bowel disease patient. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2013;19(1):194–204. doi: 10.1002/ibd.22964.
8. Ting S.Y., Ishola O.A., Ahmed M.A. et al. Metabolic adaptation via regulated enzyme degradation in the pathogenic yeast *Candida albicans*. *Journal of Medical Mycology*. 2017;27(1):98–108.
9. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(33):14691–14696. doi: 10.1073/pnas.1005963107.
10. Маевская М.В., Маевский Р.М. Еда как образ жизни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(5):104–115.
11. Малаева Е.Г., Стома И.О. Возможности и перспективы модификации кишечного микробиома. *Архивъ внутренней медицины*. 2022;12(5):341–351. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-341-351.

## REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org/en>.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the data of the Federal Register of Diabetes Mellitus as of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) doi: 10.14341/DM12759
3. Linetskaya O.I., Nurgaleeva E.A., Etkina E.I. Dynamics of biochemical parameters of the blood of prepubertal rats on the background of a carbohydrate type of nutrition with additional

correction of the microbiome of the gastrointestinal tract with a biotic. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium) = Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):366–373. (In Russ.) doi: 10.23888/HMJ201863366-373.

4. World Health Organization. URL: <https://www.who.int>.

5. Hartstra A.V., Bouter K.E., Bäckhed F. et al Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):159–165. doi: 10.2337/dc14-0769.

6. Bacteriological diagnosis of intestinal dysbiosis. Guidelines. Comp. R.W. Epstein-Litvak, F.L. Vilshanskaya. Moscow, 1977. 20 p. (In Russ.).

7. Berg A.M., Kelly C.P., Farraye F.A. Clostridium difficile infection in the inflammatory bowel disease patient. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2013;19(1):194–204. doi: 10.1002/ibd.22964.

8. Ting S.Y., Ishola O.A., Ahmed M.A. et al. Metabolic adaptation via regulated enzyme degradation in the patho-

genic yeast *Candida albicans*. *Journal of Medical Mycology*. 2017;27(1):98–108.

9. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(33):14691–14696. doi: 10.1073/pnas.1005963107.

10. Maevskaya M.V., Maevsky R.M. Food as a way of life. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolo-proktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):104–115 (In Russ.).

11. Malaeva E.G., Stoma I.O. Opportunities and prospects for modification of the intestinal microbiome. *Arkhiv" vnutrennei meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(5):341–351. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-341-351.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### Информация об авторах

Елена Александровна Нургалева – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; [nurgaleeva@bk.ru](mailto:nurgaleeva@bk.ru)

Ольга Игоревна Линецкая – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; [olineckaya@list.ru](mailto:olineckaya@list.ru)

Яна Владимировна Левина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [yanalevin@mail.ru](mailto:yanalevin@mail.ru)

Татьяна Николаевна Нуруллина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [tata\\_razdrogina@mail.ru](mailto:tata_razdrogina@mail.ru)

Наталья Вячеславовна Рогова – кандидат медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [corfnv1709@hotmail.com](mailto:corfnv1709@hotmail.com)

Статья поступила в редакцию 10.04.2023; одобрена после рецензирования 04.05.2023; принята к публикации 12.05.2023.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

#### Information about the authors

Elena A. Nurgaleeva – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathological Physiology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; [nurgaleeva@bk.ru](mailto:nurgaleeva@bk.ru)

Olga I. Linetskaya – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Children's Diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; [olineckaya@list.ru](mailto:olineckaya@list.ru)

Yana V. Levina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [yanalevin@mail.ru](mailto:yanalevin@mail.ru)

Tatiana N. Nurullina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [tata\\_razdrogina@mail.ru](mailto:tata_razdrogina@mail.ru)

Natalia V. Rogova – Candidate of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [corfnv1709@hotmail.com](mailto:corfnv1709@hotmail.com)

The article was submitted 10.04.2023; approved after reviewing 04.05.2023; accepted for publication 12.05.2023.