



<sup>1</sup> Московский  
клинический  
научно-практический  
центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

# Роль печени и микрофлоры желудочно-кишечного тракта в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирения

Л.А. Звенигородская, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, М.В. Шинкин<sup>1</sup>, А.М. Мкртумян, д.м.н.,  
проф.<sup>1,2</sup>, А.О. Аكوпова<sup>1</sup>, И.А. Морозова, к.м.н.<sup>1</sup>, С.Ю. Сильвестрова, к.м.н.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Михаил Викторович Шинкин, jendis@yandex.ru

Для цитирования: Звенигородская Л.А., Шинкин М.В., Мкртумян А.М. и др. Роль печени и микрофлоры желудочно-кишечного тракта в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирения // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 36. С. 32–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-36-32-42

Кишечный микробиом может взаимодействовать с пищевыми компонентами, влияя на чувствительность организма к инсулину, кишечную проницаемость, глюкозу и жировой обмен. Ожирение и сахарный диабет 2 типа часто характеризуются изменением микрофлоры кишечника, воспалением и нарушением кишечного барьера. Так, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа наблюдается возрастание количества сульфатредуцирующих бактерий и снижение численности *Akkermansia muciniphila* – бактерий слизистой, которые участвуют в барьерной функции кишечника. Уменьшение количества бутират-продуцирующих бактерий может быть причиной нарушения метаболизма глюкозы. Поэтому модификация микробиоты рассматривается в качестве терапевтического подхода у пациентов с сахарным диабетом и ожирением. Этому могут способствовать функциональное питание и прием пребиотиков.

Закофальк NMX – первый пероральный препарат масляной кислоты и инулина в комплексной терапии метаболического синдрома для восполнения дефицита масляной кислоты (бутирата) и восстановления баланса кишечной микрофлоры.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, микрофлора, бутират, Закофальк NMX

Нарушение состава кишечной микрофлоры имеет важное значение в патогенезе целого ряда заболеваний [1–6]. Так, дисбиоз толстой кишки является одним из важных патогенетических механизмов абдо-

минального ожирения и сахарного диабета (СД) 2 типа – основных компонентов метаболического синдрома (МС) (рис. 1). Установлено, что у экспериментальных животных при ожирении и СД количество *Bacteroidetes*

снижается и соответственно увеличивается количество *Firmicutes*. Эти данные были подтверждены и у пациентов с МС. Ряд авторов полагают, что изменение в составе микробиоты кишечника можно рассматривать в качестве раннего диагностического маркера СД 2 типа [7, 8].

У пациентов с СД 2 типа наблюдается возрастание количества сульфатредуцирующих бактерий и снижение численности *Akkermansia muciniphila* – бактерий слизистой, которые участвуют в регуляции барьерной функции кишечника [9]. При СД 2 типа и ожирении отмечается более высокий уровень так называемой метаболической инфекции (*Desulfovibrio* spp., *Bacteroides* spp. и *Intestinibacter* spp., *Escherichia coli*), ассоциированной с эндотоксемией, воспалением и инсулинорезистентностью.

Установлено, что нормальная микробиота кишечника способствует поддержанию оптимальной продукции гормонов инкретинового ряда в ответ на прием пищи, передачи сигнала по блуждающему нерву и контроля гликемии. Дисбиоз кишечника при СД 2 типа приводит к развитию ре-



зистентности к рецепторам глюкагоноподобного пептида (ГПП) 1 и 2, что во многом обуславливает последующее нарушение передачи сигнала через блуждающий нерв и инсулинового ответа [10]. Дисбаланс микробиоты также приводит к воспалению, секреции цитокинов (интерлейкина 6, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ), инсулинорезистентности и микроциркуляторным поражениям слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) [8, 11]. Нарушение функций кишечной микробиоты при СД 2 типа приводит к увеличению мембранного транспорта сахаров или разветвленных аминокислот, активности ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков и углеводов, и восстановлению сульфатов, а также нарушению синтеза бутирата и метаболизма витаминов [1–6].

Изменение кишечной микробиоты вызывает повышенное поступление в кровь эндотоксина, который считается важным звеном формирования МС и атеросклероза. Дисбиотические нарушения в толстой кишке усиливают хронические циркуляторные расстройства. С последними ассоциируется ишемическое поражение толстой кишки. У больных СД 2 типа эти изменения в большинстве случаев остаются незамеченными, не проводится их своевременная диагностика и лечение. Так, микроишемический колит встречается у 54% больных СД. Дополнительным фактором его развития является нарушение тканевого метаболизма, обусловленное изменением микробиоты толстой кишки и метаболической дисфункцией короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), являющихся метаболитами кишечной микробиоты.

Короткоцепочечные жирные кислоты образуются при переработке неперевариваемых полисахаридов растительных волокон микроорганизмами, населяющими толстую кишку. К основным видам КЦЖК относят уксусную, пропионовую, масляную и валериановую кислоты. Каждая КЦЖК продуцируется анаэроб-

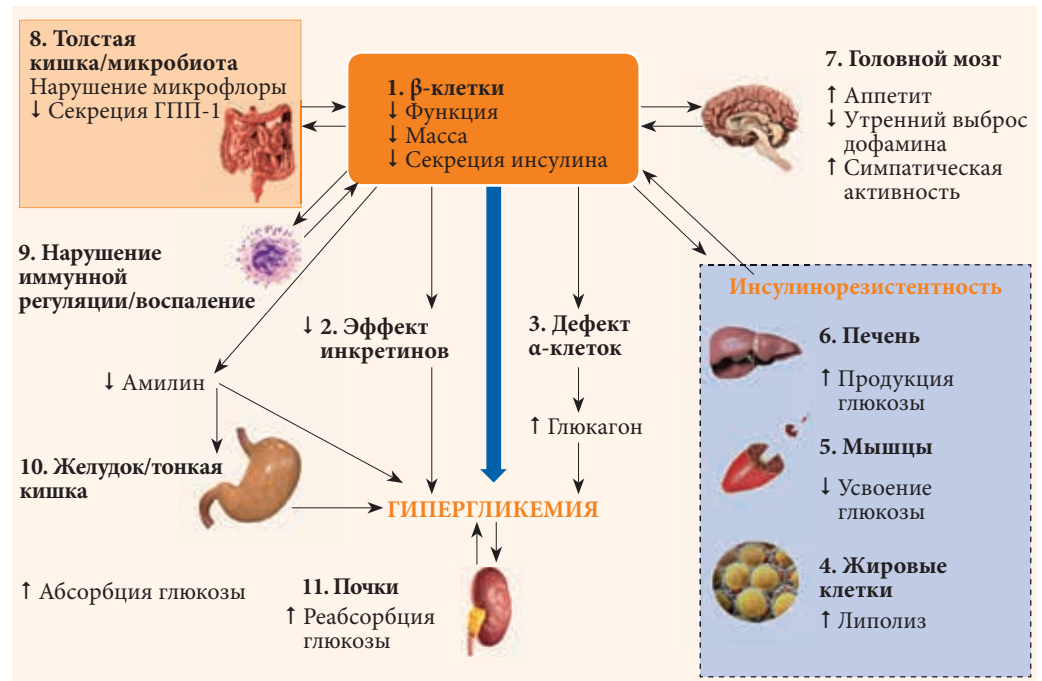


Рис. 1. Патогенез сахарного диабета 2 типа

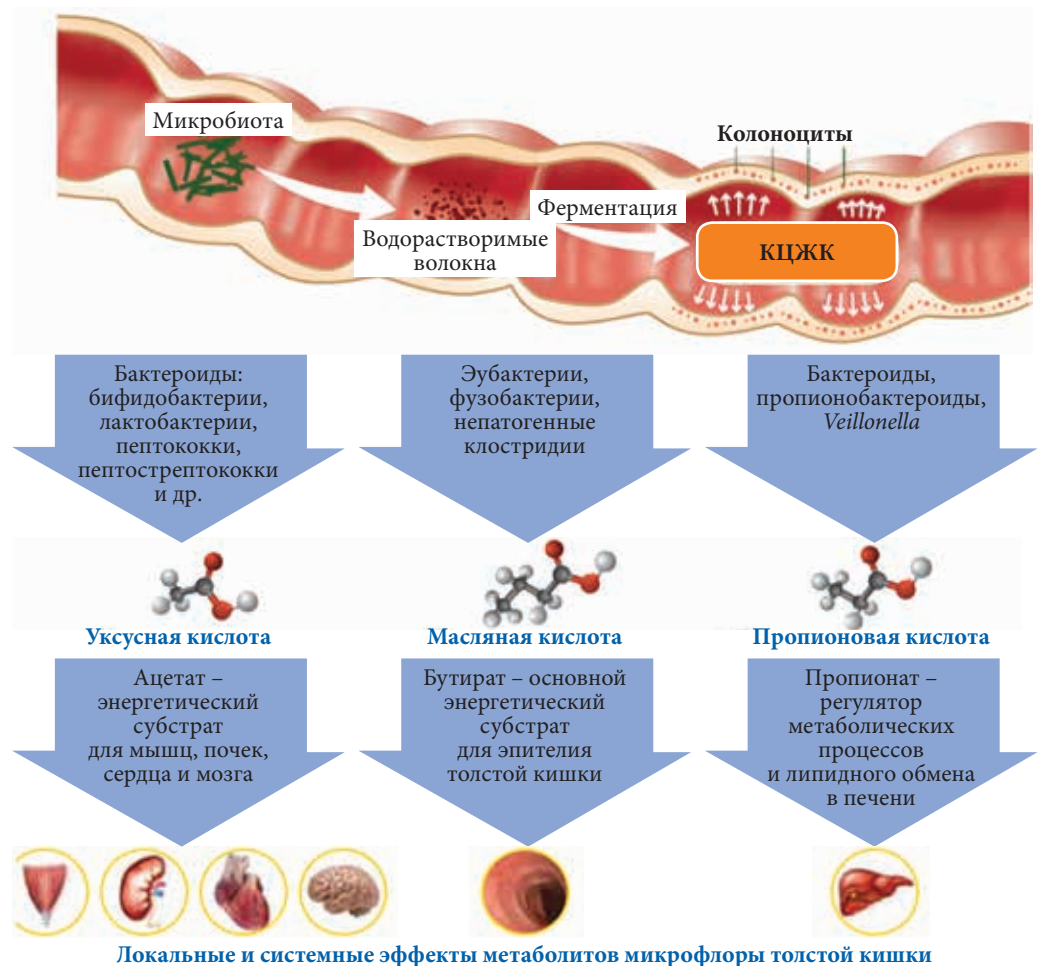


Рис. 2. Образование и метаболизм КЦЖК в организме



ными бактериями определенного вида, в частности уксусная кислота – бифидо- и лактобактериями, масляная кислота – бутират-продуцирующими *Roseburia* spp., *Eubacterium hallii*, *Faecalibacterium prausnitzii*.

Приблизительно 95% КЦЖК всасывается эпителием толстой кишки.

На продукцию КЦЖК микробиотой влияют такие факторы, как возраст, состав микробиоты, пищевой рацион, наличие сопутствующих заболеваний. Короткоцепочечные жирные кислоты должны продуцироваться в оптимальной пропорции. Так, соотношение ацетата, пропионата и бутирата должно составлять 60:20:20. Наиболее высокая концентрация КЦЖК в проксимальных отделах толстой кишки. По направлению к дистальным отделам она постепенно уменьшается из-за повышенного содержания токсичных и канцерогенных белковых субстанций [12–14] (рис. 2).

Лица с избыточным весом имеют более высокие уровни КЦЖК [15], в частности пропионата. Показано, что диетические добавки с КЦЖК могут способствовать улучшению гомеостаза глюкозы и чувствительности к инсулину, а также фактически препятствовать развитию ожирения. Так, Z. Gao и соавт. обнаружили, что

диета с высоким содержанием жиров вместе с бутиратом предотвращает развитие резистентности к инсулину и ожирение у мышей [16]. H.V. Lin и соавт. установили, что добавление диеты с высоким содержанием жиров вместе с бутиратом или пропионатом нивелировало последствия высокожировой диеты [17]. Очевидные противоречия между этими и более ранними исследованиями могут быть связаны с тем, что КЦЖК действуют не только как источники энергии, но и как сигнальные молекулы. Они оказывают множество других воздействий на организм хозяина, включая влияние на гормональную систему и процессы воспаления [18].

На сегодняшний день активно изучается роль снижения пула бутират-продуцирующих бактерий и соответственно дефицита бутирата в толстой кишке у пациентов с СД и ожирением. Анализ образцов фекалий человека показал, что *F. prausnitzii* является основной бактерией, продуцирующей бутират. В эксперименте по трансплантации фекальных бактерий пациенты с инсулинорезистентностью получали фекальную микробиоту от инсулинчувствительных доноров, что приводило к значительному улучшению чувствительности к инсулину с увеличением ко-

личества бактерий, продуцирующих бутират [19]. Согласно результатам крупномасштабных исследований метагеномных ассоциаций в различных популяциях, численность *F. prausnitzii* и *Roseburia* в микробиоте кишечника у пациентов с СД 2 типа оказалась ниже, чем у здоровых лиц. Кроме того, количество бактерий, продуцирующих бутират, было ниже и у пациентов с предиабетом [20], что может указывать на то, что отсутствие бактерий, продуцирующих бутират, является одним из предикторов заболевания.

Масляная кислота (бутират, бутановая кислота) считается важным энергетическим субстратом для кишечного эпителия, тогда как пропионат и ацетат используются в качестве субстратов для липогенеза и глюконеогенеза в печени и периферических тканях [21]. Около 70% энергетической потребности эпителиоцитов кишечника удовлетворяется бутиратом, который преимущественно расходуется на синтез АТФ и фосфолипидов мембран клетки. Однако физиологические эффекты бутирата не ограничиваются только энергообеспечением колоноцитов. Бутират участвует практически во всех важнейших процессах поддержания кишечного гомеостаза: контролирует рост и нормальное развитие клеток кишечника, регулирует обмен воды и электролитов, поддерживает целостность слизистой оболочки кишечника, оказывает противовоспалительное действие, за счет регуляции pH (создает слабокислую среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микрофлоры (рис. 3) [22].

Важнейшим физиологическим эффектом масляной кислоты является регуляция барьерной функции кишечника и восстановление нормальной кишечной проницаемости. В настоящее время доказано, что повышение кишечной проницаемости играет ключевую роль в патогенезе как неалкогольной жи-

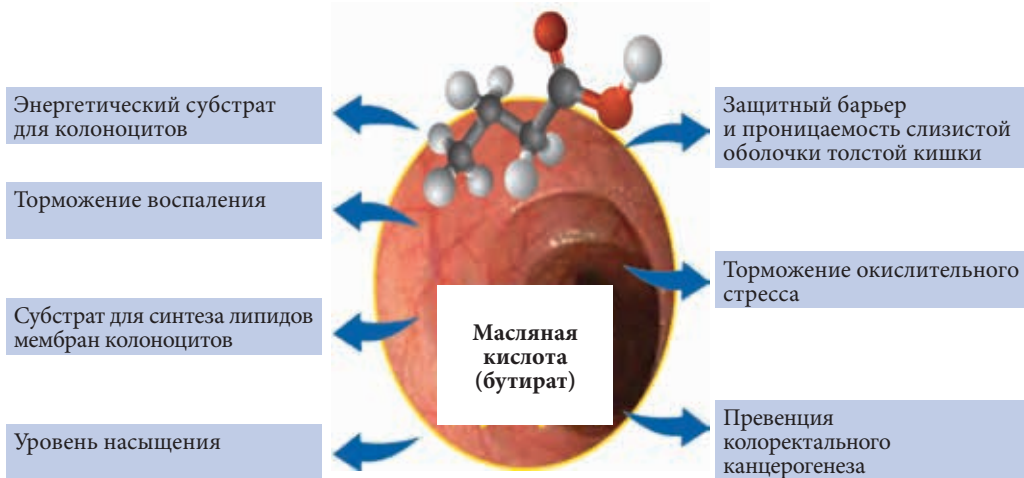
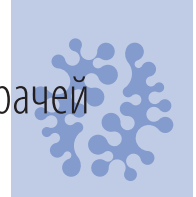


Рис. 3. Основные физиологические эффекты масляной кислоты в поддержании гомеостаза толстой кишки



вой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), так и СД 2 типа и ожирения. Известно, что у пациентов с СД 2 типа и ожирением повышенная кишечная проницаемость коррелирует с более высоким уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c), гликемии, триглицеридов и биомаркеров воспаления В-лимфоцитов [23]. Установлено, что бутират может способствовать экспрессии белков плотных контактов и влиять на барьерную функцию слизистых оболочек [13, 24, 25]. Защитное воздействие бутирата в отношении кишечного барьера реализуется благодаря индуцированию синтеза муцина, он снижает проницаемость кишечника и предотвращает проникновение бактерий. Масляная кислота также уменьшает окислительный стресс и воспаление. Кроме того, бутират стимулирует выработку бокаловидными клетками слизи, противовоспалительных белков и др., по сути регулируя целостность кишечного барьера на всех уровнях защиты (рис. 4) [26].

Бутират также влияет на чувство насыщения путем стимуляции синтеза и секреции регулирующих аппетит пептидов (ГПП-1 и пептида YY (PYY)) [16]. Так, добавление в корм инулина и фруктоолигосахаридов – субстратов для образования КЦЖК, в том числе бутирата, приводило к ускорению насыщения, снижению массы тела и увеличению ГПП-1 и PYY у животных [16, 27]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что бутират увеличивает секрецию ГПП-1 и PYY [28–30]. ГПП-1 – гормон желудочно-кишечного тракта, который секретируется в основном энтероэндокринными L-клетками в дистальном отделе кишечника. Он оказывает множество биологических эффектов, включая глюкозозависимое инсулинотропное действие на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, снижение аппетита и замедление опорожнения желудка [30–32]. Используя систему культивирования клеток,

#### Элементы защитного кишечного барьера

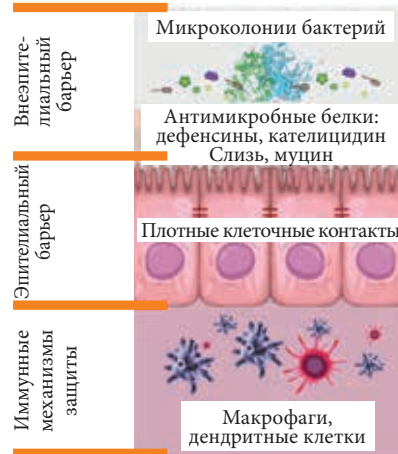


Рис. 4. Эффекты масляной кислоты в регуляции целостности кишечного барьера

Н. Yadav и соавт. показали, что бутират стимулирует высвобождение ГПП-1 из L-клеток кишечника [28]. Однако в нескольких исследованиях на мышах с дефицитом FFAR3 установлено, что последний играет незначительную роль в стимуляции бутиратом ГПП-1. Полученные данные свидетельствуют о наличии дополнительных механизмов в опосредованной бутиратом стимуляции ГПП-1. PYY также синтезируется и высвобождается из эндокринных L-клеток. Данный пептид участвует в регуляции приема пищи, моторики кишечника и секреции инсулина. Как гормон кишечника, PYY может способствовать снижению ожирения [16, 27–36]. В многочисленных исследованиях продемонстрирована тесная связь между бутиратом и экспрессией PYY [37, 38]. На моделях *in vitro* P. Larraufige и соавт. установили, что бутират может увеличивать экспрессию PYY за счет усиления чувствительности микробов, которая зависит от Toll-подобных рецепторов [37]. Бутират также оказывает положительное влияние на секрецию и метаболическое действие гормона роста (GH) [39–42]. Используя линию опухолевых клеток гипофиза крысы, M.C. Miletta и соавт. показали, что бутират стимулировал синтез и секрецию GH, что улучшало липолиз и окислительный метаболизм [43].

#### Масляная кислота (бутират) и регулирование кишечного барьера на разных уровнях защиты

Элемент кишечного барьера	Физиологические эффекты масляной кислоты
Муцин, слой слизи	Стимулирует синтез муцина и секрецию слизи бокаловидными клетками кишечника
Антимикробные пептиды	Стимулирует синтез антимикробных белков, которые блокируют инвазию патогенных микробов
Плотные клеточные контакты	Активирует белки плотных клеточных контактов (клаудин 1, окклюдин 1) и перераспределение окклюдина, которые усиливают связь между колоноцитами
Репарация поврежденных колоноцитов	Нормализует уровень транслугтаминазы, которая усиливает процесс репарации поврежденных клеток
Колоноциты	Обеспечивает энергией, ускоряет клеточную миграцию и созревание здоровых колоноцитов
Иммунная защита	Подавляет выработку модуляторов воспаления, снижает гиперактивацию клеток иммунной защиты

Особый интерес могут представлять данные о том, что масляная кислота улучшает чувствительность гепатоцитов к ГПП-1 и, возможно, предотвращает прогрессирование НАЖБП [44].

Бутират влияет на инсулинорезистентность и обмен холестерина, что связано с усилением расхода энергии клетками, за счет усиления функции митохондрий [12].

Еще один из недавно открытых важных эффектов масляной кислоты – снижение повреждения эндотелия почечных клубочков при диабетической нефропатии. По-видимому, бутират подавляет пироптоз эндотелиальных клеток почечных клубочков, вызванный гипергликемией. Полагают, что масляная кислота блокирует индукцию каспазы 1, ингибируя тем самым высвобождение интерлейкина 1 и образование лизосом, что предотвращает повреждение клеток [45].

Как указывалось выше, нарушение тканевого метаболизма, обусловленное метаболической дисфункцией КЦЖК, является фактором риска развития микроишемического колита у пациентов с СД 2 типа. Масляная кислота, как основной источник энергии и регулятор клеточных функций эпителия кишечника, повышает способность слизистой кишечника к регенерации, предотвращает/уменьшает степень

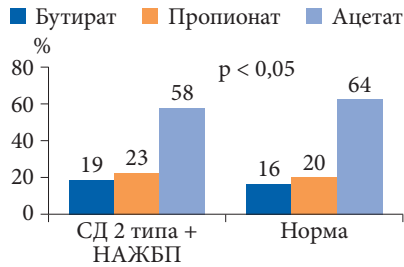


Рис. 5. Структура основных бактериальных метаболитов толстой кишки в исследуемых группах

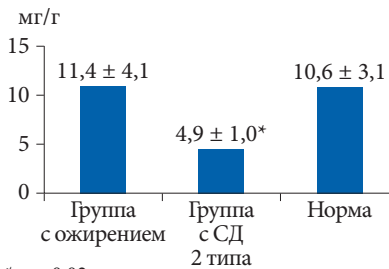


Рис. 6. Суммарная концентрация КЦЖК у больных СД 2 типа

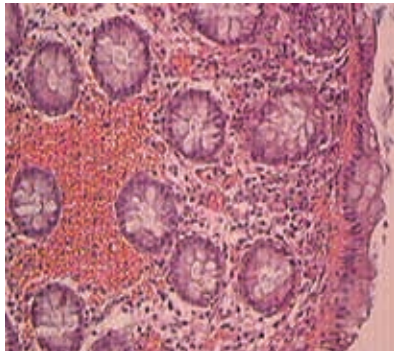


Рис. 7. Дистрофия и некробиоз поверхностного эпителия, дилатация сосудов, стаз крови в капиллярах, эритроцитарные экстравазаты, отек собственной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1:300)

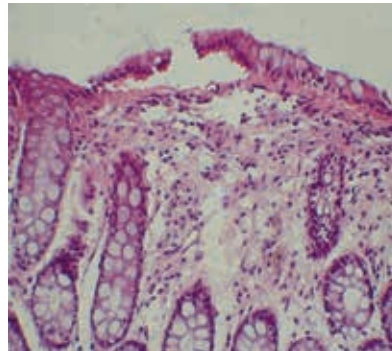


Рис. 8. Эрозии слизистой оболочки, укорочение крипт, уменьшение числа бокаловидных клеток, усиленная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1:300)

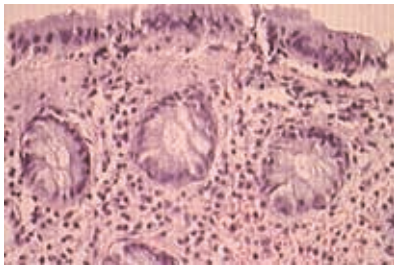


Рис. 9. Некроз и десквамация в просвете клеток поверхностного эпителия, отек и лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1:300)

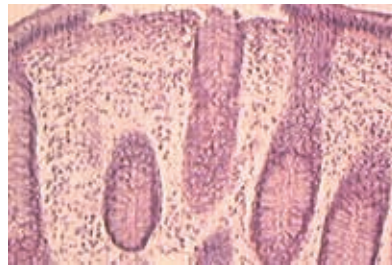


Рис. 10. Эрозии слизистой оболочки, укорочение крипт, уменьшение числа бокаловидных клеток, усиленная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1:300)

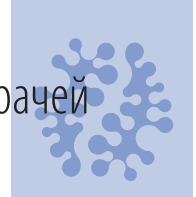
выраженности повреждений слизистой при обратимой ишемии кишечника, способствует ускорению ее восстановления [46]. Необходимо отметить, что применение КЦЖК при метаболическом синдроме не ограничивается рамками только экспериментальных исследований. Благодаря разработке новых лекарственных форм

с доставкой активного вещества непосредственно в толстую кишку появились пероральные препараты, содержащие «чистый» бутират в эффективно заданной дозе. Данные лекарственные формы позволяют избежать всасывания бутирата в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и обеспечить высвобождение в толстой

кишке. К таким препаратам относится Закофальк (компания «Доктор Фальк Фарма»). Он содержит 250 мг готового бутирата и 250 мг пищевого волокна инулина.

В пилотном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном N. Roshanavan и соавт., оценивалась эффективность комбинации бутирата и инулина у пациентов с СД 2 типа в течение 45 дней [47]. На фоне такого лечения существенно снизились показатели системного воспаления (снижение уровня фактора некроза опухоли  $\alpha$ ) и окислительного стресса по сравнению с приемом плацебо ( $p < 0,05$ ), а также достоверно увеличилось количество *A. muciniphila* в фекалиях. В другом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании комбинация бутирата и инулина положительно повлияла на показатели абдоминально-висцерального ожирения у пациентов с СД 2 типа. В данной группе достоверно уменьшались окружность талии, соотношение окружности талии к окружности бедер по сравнению с группой плацебо. У получавших комбинацию бутирата и инулина также наблюдалось достоверное снижение уровня глюкозы натощак и существенное повышение уровня сывороточного ГПП-1 [48].

В работе J.H. Burton и соавт. также доказана эффективность бутирата (в составе модуляторов микробиома) в комбинации с метформинном в снижении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне применения последнего и уровня глюкозы у пациентов с СД 2 типа [49]. В Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова в 2019 и 2020 гг. авторами было проведено пилотное исследование по применению Закофалька в комплексной терапии у пациентов с СД 2 типа и ожирением. Обследовано 68 больных СД 2 типа и 28 – с ожирением (индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>). Контрольную группу составили 20 человек. Группы были сопо-



ставимы по возрасту, полу, сахароснижающей терапии. Кроме проведенного тщательного клинического обследования у всех участников исследования определялось содержание КЦЖК до и через четыре недели терапии Закофальком. У 45 пациентов с СД 2 типа при обследовании, включая капсульную эндоскопию, диагностированы эндоскопические и гистологические изменения СOTK, свойственные не диагностированному ранее микроишемическому колиту. У большинства пациентов с СД 2 типа и ожирением сопутствующим заболеванием был синдром раздраженного кишечника. Результаты исследования содержания КЦЖК представлены на рис. 5 и 6.

Суммарное определение КЦЖК нередко бывает малоинформативным и зависит от многих факторов. Информативным методом признан спектр качественного и количественного содержания основных КЦЖК. На рис. 7–10 представлены результаты гистологического исследования СOTK в сопоставлении с содержанием основных КЦЖК. Они свидетельствуют о признаках микроишемического поражения СOTK вследствие дефицита бутирата, который обладает протективным действием в отношении СOTK. Кроме того, отмечалась тенденция к нормализации углеводного обмена и снижению уровня HbA1c (рис. 11).

Во многих исследованиях доказана тесная связь между СД 2 типа, НАЖБП и желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Так, обнаружена корреляция индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) с ЖКБ (отношение рисков 2,25,  $p = 0,03$ ). Распространенность ЖКБ выше среди пациентов с СД 2 типа. Сочетание жирового гепатоза (ЖГ) с СД 2 типа выявляется в 100% случаев, НАСГ и ЖКБ – в 42% случаев [50]. Проведенные собственные морфологические исследования печени и стенки желчного пузыря у больных СД 2 типа и ЖКБ свидетельствуют об однотипных изменениях в стенке желчного

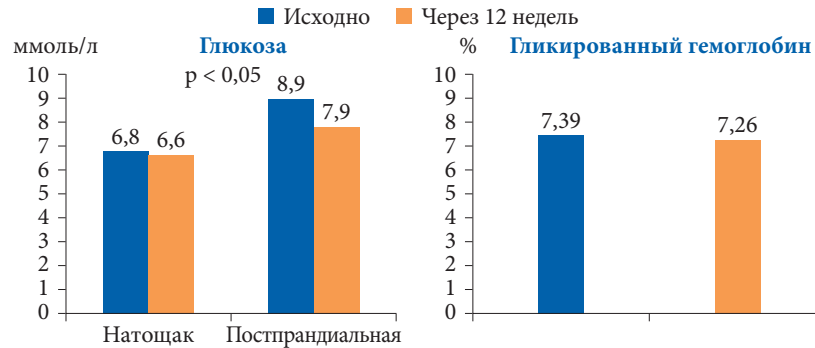


Рис. 11. Влияние Закофалька на состояние углеводного обмена у больных СД 2 типа

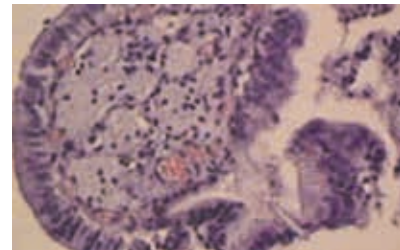


Рис. 12. Пенистые клетки в подслизистом слое стенки желчного пузыря

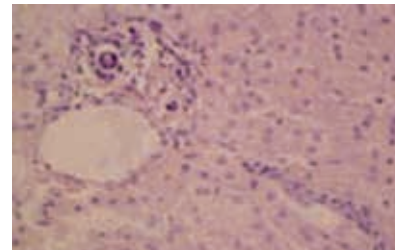


Рис. 13. Выраженная пролиферация дуктул на фоне стеатоза печени

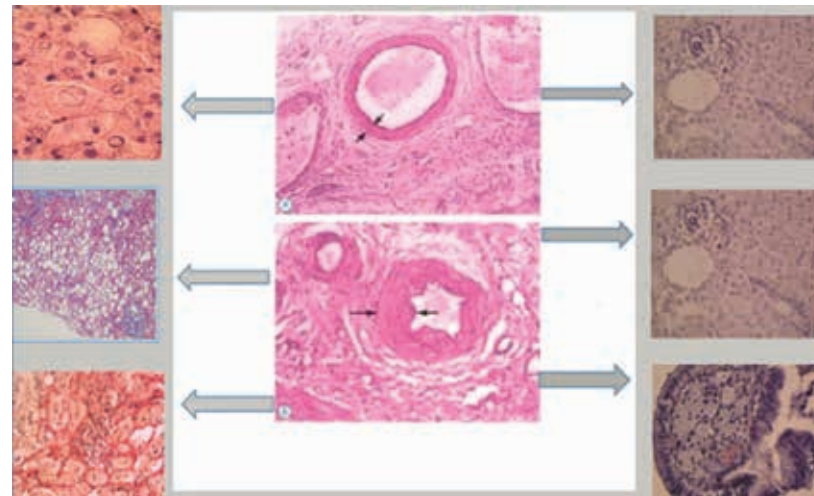


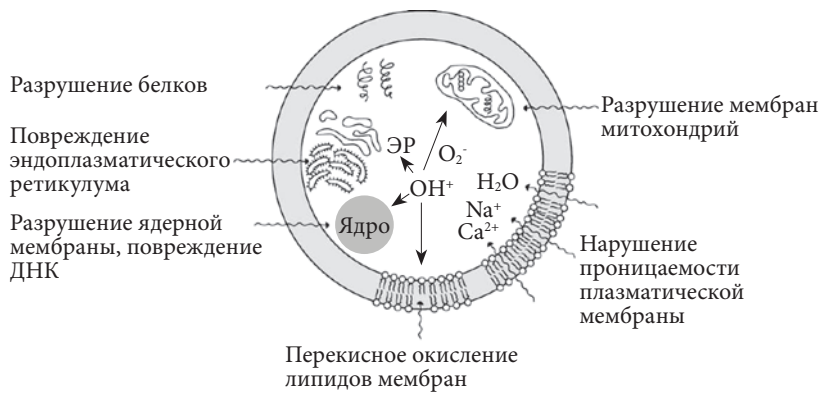
Рис. 14. Сосуды стенки желчного пузыря у больного СД 2 типа и НАЖБП

пузыря и сосудах эластического типа при атеросклерозе (рис. 12) [50].

Почти у 50% пациентов с СД 2 типа клинические проявления ЖКБ предшествуют диагностике НАЖБП [51]. Однако, согласно результатам собственных исследований, процессы камнеобразования, развития НАСГ и стеатоза печени протекают одновременно, о чем свидетельствует пролиферация дуктул на фоне стеатоза печени (рис. 13 и 14) [52].

Сочетанное течение НАЖБП, ЖКБ и СД 2 типа обусловлено множеством однотипных патогенетических механизмов. В частности, эндотоксин-опосредованное увеличение свободнорадикального перекисного окисления липидов приводит к повреждению многих структурных компонентов клеток (рис. 15).

В основе формирования холестериновых камней при ЖКБ лежит перенасыщение желчи холестерином вследствие дисли-



Примечание. ЭР – эндоплазматический ретикулум.

Рис. 15. Повреждающее действие свободных радикалов на компоненты клетки

пидемии, нарушения энтерогапатической циркуляции желчных кислот и метаболической регуляции желчных кислот. Дефицит желчных кислот может приводить к синдрому избыточного бактериального роста, эндотоксину-опосредованному хроническому воспалению. Нарушение метаболической активности желчных кислот также играет важную роль в патогенезе НАЖБП, которая является основной причиной неэффективности лечения многих метаболических болезней, в том числе СД 2 типа.

В связи с этими данными обоснованным и оправданным становится применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в комплексной терапии СД 2 типа и ожирения.

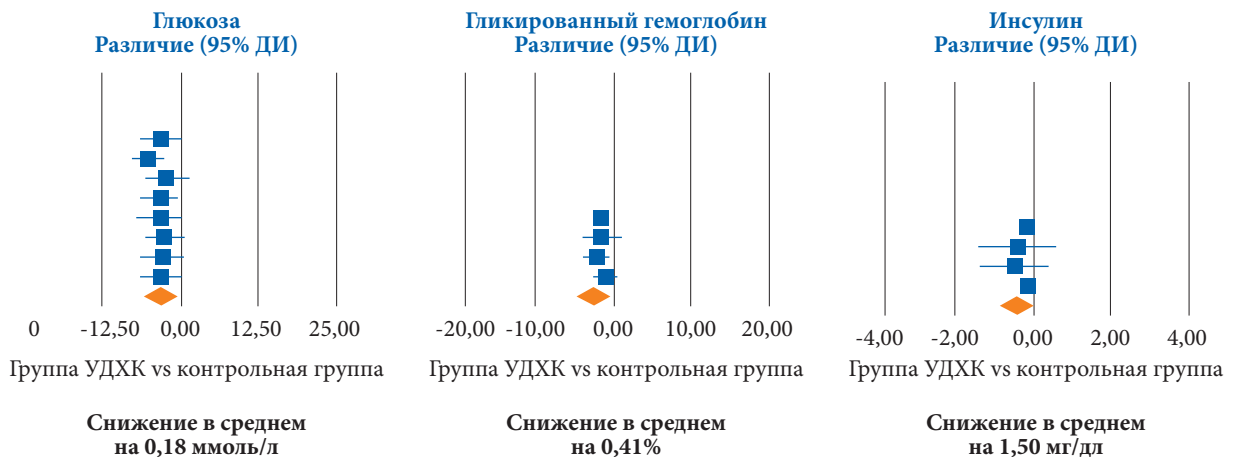
Согласно представленному ниже метаанализу, УДХК может не только безопасно применяться у пациентов с СД 2 типа, но и обеспечивать снижение HbA1c на 0,5% за счет лечения НАСГ (рис. 16) [53].

В исследовании, проведенном V. Ratziu и соавт., продемонстрированы дополнительные эффекты высоких доз УДХК (25–30 мг/кг) при НАСГ, в частности улучшение показателей углеводного обмена при СД 2 типа и нарушении толерантности к глюкозе (рис. 17) [54]. Кроме того, УДХК является единственным препаратом, разрешенным к применению для растворения сладжа и желчных камней и профилактики их образования. Согласно данным метаанализа, применение УДХК

при снижении массы тела на низкокалорийной диете и после бариатрической хирургии привело к более выраженному результату во втором случае (медиана – 10 кг, диапазон – от 6 до 25 кг против медианы 41 кг, диапазона от 25 до 51 кг). Однако профилактическое действие УДХК было более отчетливым у пациентов после низкокалорийной диеты, чем после бариатрической хирургии [55].

Оптимальным препаратом УДХК является Урсофальк (компания «Доктор Фальк Фарма»), который признан референтным препаратом УДХК в Российской Федерации и Евросоюзе. Выбор Урсофалька среди препаратов УДХК различных производителей определяется тем, что концентрация УДХК в желчи, по данным различных исследований с использованием одинаковых доз у пациентов, существенно различается [56]. Самая высокая концентрация УДХК в желчи определяется при лечении Урсофальком.

Высокая эффективность Урсофалька продемонстрирована в целом ряде клинических исследований. Так, в исследовании Л.И. Буторовой и соавт. доказана более высокая эффективность Урсофалька по сравнению с другими препаратами УДХК в растворении билиарного сладжа (рис. 18) [57]. Урсофальк оказался более эффективным и при выраженной стадии сладжа – замазкообраз-



Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Рис. 16. Влияние УДХК на углеводный обмен

# ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЗДОРОВЬЮ КИШЕЧНИКА



## ЗАКОФАЛЬК® НМХ –

комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



**Масляная кислота** – основной метаболит микрофлоры, источник энергии колоноцитов и регулятор метаболических и сигнальных процессов в кишечнике.



**Инулин** – природное пищевое волокно, стимулирует рост собственной микрофлоры, источник эндогенной масляной кислоты.



**Полимерная мультиматриксная система NMX** – инновационная лекарственная форма доставляет действующие вещества в толстую кишку с высвобождением на всем ее протяжении.



Представительство компании «Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия  
Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 4, 5  
+7 (495) 933-99-04  
info@drfalkpharma.net, www.drfalkpharma.ru

Все  
о Закофальке  
на сайте

[www.zacofalk.ru](http://www.zacofalk.ru)

Реклама

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.  
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.



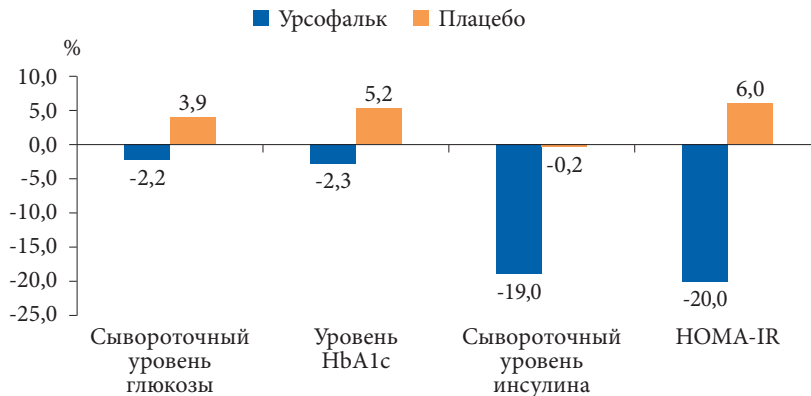


Рис. 17. Влияние высоких доз УДХК (25–30 мг/кг) на показатели углеводного обмена у больных НАСГ

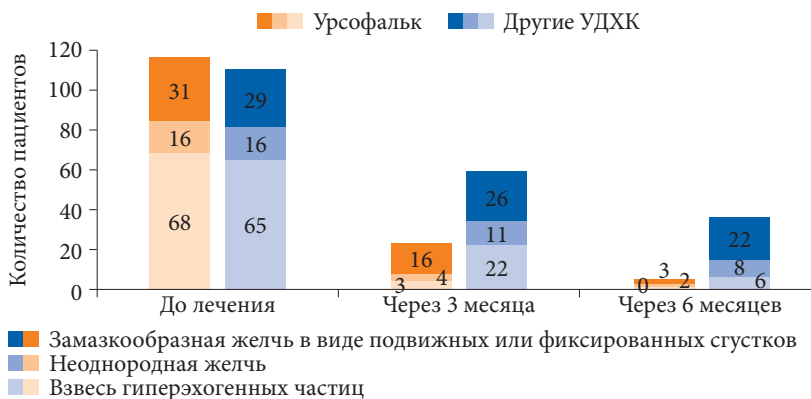


Рис. 18. Сравнение эффективности Урсофалька и других препаратов УДХК в лечении билиарного сладжа

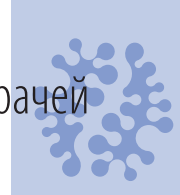
ной желчи в виде подвижных или фиксированных сгустков.

Таким образом, перспективным подходом, позволяющим повысить эффективность лечения пациентов с СД 2 типа и ожирением, представляется назначение бутирата. Применение бутирата (Закофалька) в комплексной терапии приводит к снижению системного и местного воспаления, регуляции выработки ГПП-1 и ГПП-2, PYY, перепрофилированию микробиоты с лактата на бутират, снижению инсулинорезистентности, улучшению гликемического профиля, восстановлению целостности кишечного барьера, висцеральной чувствительности кишечника, стимуляции собственной бутират-продуцирующей микробиоты. При лечении микроишемического колита препарат способствует уменьшению метеоризма, болевого абдоминального синдрома, нормализации стула, модификации пищевого поведения.

В настоящее время продемонстрирована сильная патофизиологическая связь между СД 2 типа, НАЖБП и ЖКБ. Препаратом выбора при СД 2 типа и НАЖБП является Урсофальк. 🌐

## Литература

1. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 5. С. 13–50.
2. Роль микробиоты в развитии сахарного диабета 2 типа и ожирения, а также возможные пути коррекции // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2019. Т. 15. № 22. С. 64–70.
3. Martínez I., Muller C.E., Walter J. Long-term temporal analysis of the human fecal microbiota revealed a stable core of dominant bacterial species // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 7. ID e69621.
4. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins // Nature. 2009. Vol. 457. № 7228. P. 480–484.
5. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // Nature. 2010. Vol. 464. № 7285. P. 59–65.
6. Rey F.E., Faith J.J., Bain J. et al. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens // J. Biol. Chem. 2010. Vol. 285. № 29. P. 22082–22090.
7. Hartstra A.V., Bouter K.E., Bäckhed F., Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 1. P. 159–165.
8. Kahn S.E., Cooper M.E., Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future // Lancet. 2014. Vol. 383. № 9922. P. 1068–1083.
9. Delzenne N.M., Cani P.D., Everard A. et al. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes // Diabetologia. 2015. Vol. 58. № 10. P. 2206–2217.
10. Grasset E., Puel A., Charpentier J. et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces glp-1 resistance through an enteric no-dependent and gut-brain axis mechanism // Cell. Metab. 2017. Vol. 26. № 1. P. 278.
11. Allin K.H., Nielsen T., Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus // Eur. J. Endocrinol. 2015. Vol. 172. № 4. P. R167–R177.



12. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения / под ред. М.Д. Ардатской. М.: Прима-принт, 2016.
13. *Guilloteau P., Martin L., Eeckhaut V. et al.* From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate // *Nutr. Res. Rev.* 2010. Vol. 23. № 2. P. 366–384.
14. *Li W.-Z., Stirling K., Yang J.-J., Zhang L.* Gut microbiota and diabetes: From correlation to causality and mechanism // *World J. Diabetes.* 2020. Vol. 11. № 7. P. 293–308.
15. *Kimura I., Ozawa K., Inoue D. et al.* The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43 // *Nat. Commun.* 2013. Vol. 4. ID 1829.
16. *Gao Z., Yin J., Zhang J. et al.* Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice // *Diabetes.* 2009. Vol. 58. № 6. P. 1509–1517.
17. *Lin H.V., Frassetto A., Edward J. et al.* Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 4. P. e35240.
18. *Besten D.G., Bleeker A., Gerding A. et al.* Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPARgamma-dependent switch from lipogenesis to fat oxidation // *Diabetes.* 2015. Vol. 68. № 4. P. 2398–2408.
19. *Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science.* 2005. Vol. 308. № 5728. P. 1635–1638.
20. *Tamanai-Shacoori Z., Smida I., Bousarghin L. et al.* Roseburia spp.: a marker of health? // *Future Microbiol.* 2017. Vol. 12. P. 157–170.
21. *Schwartz A., Taras D., Schäfer K. et al.* Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects // *Obesity (Silver Spring).* 2010. Vol. 18. № 1. P. 190–195.
22. *Hamer H.M., Jonkers D., Venema K. et al.* Review article: the role of butyrate on colonic function // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 27. № 2. P. 104–119.
23. *Chassaing B., Raja S.M., Lewis J.D. et al.* Colonic microbiota encroachment correlates with dysglycemia in humans // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 4. № 2. P. 205–221.
24. *O'Hara A.M., Shanahan F.* The gut flora as a forgotten organ // *EMBO Rep.* 2006. Vol. 7. № 7. P. 688–693.
25. *Tang W.H., Kitai T., Hazen S.L.* Gut microbiota in cardiovascular health and disease // *Circ. Res.* 2017. Vol. 120. № 7. P. 1183–1196.
26. *Canani R.B., Di Costanzo M., Leone L. et al.* Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17. № 12. P. 1519–1528.
27. *Lin H.V., Frassetto A., Kowalik E.J. et al.* Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 4. P. e35240.
28. *Yadav H., Lee J.H., Lloyd J. et al.* Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288. № 35. P. 25088–25097.
29. *Keim N.L., Martin R.J.* Dietary whole grain-microbiota interactions: insights into mechanisms for human health // *Adv. Nutr.* 2014. Vol. 5. № 5. P. 556–557.
30. *DeFronzo R.A., Buse J.B., Kim T. et al.* Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials // *Diabetologia.* 2016. Vol. 59. № 8. P. 1645–1654.
31. *Rondas D., D'Hertog W., Overbergh L., Mathieu C.* Glucagon-like peptide-1: modulator of  $\beta$ -cell dysfunction and death // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. Suppl. 3. P. 185–192.
32. *Murphy K.G., Bloom S.R.* Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis // *Nature.* 2006. Vol. 444. № 7121. P. 854–859.
33. *Psichas A., Sleeth M., Murphy K. et al.* The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents // *Int. J. Obes. (Lond.).* 2015. Vol. 39. № 3. P. 424–429.
34. *Diamant M., Blaak E.E., de Vos W.M.* Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? // *Obes. Rev.* 2011. Vol. 12. № 4. P. 272–281.
35. *Puertollano E., Kolida S., Yaqoob P.* Biological significance of short-chain fatty acid metabolism by the intestinal microbiome // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2014. Vol. 17. № 2. P. 139–144.
36. *Steinert R.E., Feinle-Bisset C., Asarian L. et al.* Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY (3–36): secretory controls and physiological roles in eating and glycemia in health, obesity, and after RYGB // *Physiol. Rev.* 2017. Vol. 97. № 1. P. 411–463.
37. *Larraufie P., Doré J., Lapaque N., Blottière H.M.* TLR ligands and butyrate increase PYY expression through two distinct but inter-regulated pathways // *Cell. Microbiol.* 2017. Vol. 19. № 2. P. e12648.
38. *Frost G.S., Walton G.E., Swann J.R. et al.* Impacts of plant-based foods in ancestral hominin diets on the metabolism and function of gut microbiota in vitro // *mBio.* 2014. Vol. 5. № 3. P. e00853–00914.
39. *Jumpertz R., Le D.S., Turnbaugh P.J. et al.* Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. Vol. 94. № 1. P. 58–65.
40. *Kato S.I., Sato K., Chida H. et al.* Effects of Na-butyrate supplementation in milk formula on plasma concentrations of GH and insulin, and on rumen papilla development in calves // *J. Endocrinol.* 2011. Vol. 211. № 3. P. 241–248.
41. *Zhang Y., Fang F., Goldstein J.L. et al.* Reduced autophagy in livers of fasted, fat-depleted, ghrelin-deficient mice: reversal by growth hormone // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. Vol. 112. № 4. P. 1226–1231.



42. Deal C.L., Tony M., Höybye C. et al. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. № 6. P. E1072–1087.
43. Milella M.C., Petkovic V., Eble A. et al. Butyrate increases intracellular calcium levels and enhances growth hormone release from rat anterior pituitary cells via the G-protein-coupled receptors GPR41 and 43 // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 10. P. e107388.
44. Zhou D., Pan Q., Xin F.Z. et al. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier // World J. Gastroenterol. 2017. Vol. 23. № 1. P. 60–75.
45. Gu J., Huang W., Zhang W. et al. Sodium butyrate alleviates high-glucose-induced renal glomerular endothelial cells damage via inhibiting pyroptosis // Int. Immunopharmacol. 2019. Vol. 75. ID 105832.
46. Ильянкова А.А., Иваников И.О. Ишемический колит: новые подходы к лечению // Опыт применения препарата Закофалк в различных областях гастроэнтерологии / под ред. М.Д. Ардатской. М., 2013.
47. Roshanravan N., Mahdavi R., Alizadeh E. et al. The effects of sodium butyrate and inulin supplementation on angiotensin signaling pathway via promotion of Akkermansia muciniphila abundance in type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Cardiovasc. Thorac. Res. 2017. Vol. 9. № 4. P. 183–190.
48. Roshanravan N., Mahdavi R., Alizadeh E. et al. Effect of butyrate and inulin supplementation on glycemic status, lipid profile and glucagon-like peptide 1 level in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind, placebo-controlled trial // Horm. Metab. Res. 2017. Vol. 49. № 11. P. 886–891.
49. Burton J.H., Johnson M., Johnson J. et al. Addition of a gastrointestinal microbiome modulator to metformin improves metformin tolerance and fasting glucose levels // J. Diabetes Sci. Technol. 2015. Vol. 9. № 4. P. 808–814.
50. Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г., Лычкова А.Э. Перспективные методы лечения дислипидемий у больных с НАЖБП // Клиническая фармакология. 2019. Т. 163. № 3. С. 81–88.
51. Venneman N.G., van Erpecum K.J. Pathogenesis of gallstones // Gastroenterol. Clin. North Am. 2010. Vol. 39. № 2. P. 171–183.
52. Овсянникова О.Н., Звенигородская Л.А., Ильченко А.А. и др. Медикаментозная коррекция атерогенных дислипидемий у пожилых с ИБС и холестерозом желчного пузыря // Клиническая геронтология. 2006. Т. 12. № 1. С. 12–15.
53. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // Pharmacol. Res. 2018. Vol. 135. P. 144–149.
54. Ratziu V., de Leding hen V., Oberti F. et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // J. Hepatol. 2011. Vol. 54. № 5. P. 1011–1019.
55. Stokes C.S., Gluud L.L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 12. № 7. P. 1090–1100.
56. Angelin B., Carlson L.A. Bile acids and plasma high density lipoproteins: biliary lipid metabolism in fish eye disease // Eur. J. Clin. Invest. 1986. Vol. 16. № 2. P. 157–162.
57. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А. и др. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа // Терапевтический архив. 2020. Т. 92. № 8. С. 60–65.

## The Role of Liver and Microflora of Gastrointestinal Tract in Pathogenesis of Diabetes Mellitus Type 2 and Obesity

L.A. Zvenigorodskaya, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, M.V. Shinkin<sup>1</sup>, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, A.O. Akopova<sup>1</sup>, I.A. Morozova, PhD<sup>1</sup>, S.Yu. Silvestrova, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Mikhail V. Shinkin, jendis@yandex.ru

*The gut microbiome can interact with food components, affecting the body's insulin sensitivity, intestinal permeability, glucose, and fat metabolism. Obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are often characterized by changes in the intestinal microflora, inflammation and violation of the intestinal barrier. Thus, in patients with T2DM, there is the increase in the number of sulfate-reducing bacteria and the decrease in the number of Akkermansia muciniphila – mucosal bacteria that are involved in the barrier function of the intestine. The decrease in the number of butyrate-producing bacteria may be the cause of impaired glucose metabolism. That is why, microbiota modification is considered as the therapeutic approach in patients with diabetes and obesity. This can be facilitated by the functional diet and use of prebiotics. Zakofalk NMX is the first oral preparation of butyric acid and inulin in the complex therapy of metabolic syndrome to fill the deficiency of butyric acid (butyrate) and restore the balance of intestinal microflora.*

**Key words:** metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, microflora, butyrate, Zakofalk NMX