

Н.М. Жердьова, д.м.н., професор, керівник відділу діагностики та лікування метаболічного синдрому ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

Застосування пробіотиків у комплексній терапії цукрового діабету

Відповідно до нещодавніх даних, загальносвітова поширеність обох типів цукрового діабету (ЦД) різко зростає, сягнувши 465 млн дорослих пацієнтів віком 20-79 років. За розрахунками експертів, до 2030 р. цей показник зростає до 578 млн, а до 2045 р. – до 700 млн (Lin X. et al., 2020). Ці епідеміологічні тенденції підкреслюють виклики, які діабет кидає медико-науковому суспільству, і потребують безперервного удосконалення терапевтичних стратегій.



Н.М. Жердьова

Складність досягнення контролю глікемії обумовлює потребу у винаході додаткових або альтернативних стратегій. У цьому контексті особливу увагу привертають пробіотики – живі мікроорганізми, які відновлюють баланс мікробіому, покращують бар'єрну функцію кишечника та знижують вираженість запалення. Ці ефекти здатні допомогти в лікуванні та навіть профілактиці ЦД (Baroni I. et al., 2024; Granhemo L. et al., 2022).

Мікробіом кишечника (МК) відіграє важливу роль у підтримці метаболічного здоров'я. В нормі шлунково-кишковий тракт містить ≈ 100 трлн бактерій різних видів, родів, родин і типів. Цей пул мікробів, які сумарно важать у межах 1500 г, можна вважати окремим органом, що виконує надзвичайно важливі функції, котрі організм людини не здатен виконати самостійно, зокрема травлення, отримання енергії з продуктів харчування, утворення вітамінів, метаболізм ксенобіотиків, синтез необхідних метаболітів та антиоксидантних сполук (Aysha I.E. et al., 2023).

У здорових дорослих осіб превалюють 6 типів бактерій: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* та *Verrucomicrobia*. Останні дані оновили кількість бактерій, що населяють людський організм, до $3 \times 8 \times 10^{13}$, тобто кількості клітин того ж порядку. Переважна більшість представлена *Firmicutes* (грампозитивні) та *Bacteroidetes* (грамнегативні), які охоплюють відповідно 60-80% та 20-30% усієї кишкової мікробіоти разом із *Proteobacteria* та *Actinobacteria* (Pitocco D. et al., 2020). У дослідженнях було показано, що велика кількість видів бактерій у мікробіоті є захисним фактором проти метаболічних захворювань, таких як ожиріння, метаболічний синдром і ЦД 2 типу. В умовах діабету видове співвідношення мікроорганізмів значно змінюється і під впливом лікування, зокрема застосування метформіну, вілдагліптину. Вважається, що кількісні та якісні зміни мікробіоти асоціюються з підвищенням проникності стінки кишечника та надмірною активацією імунної відповіді. Своєю чергою, підвищення проникності кишкової стінки зумовлює транслокацію бактерійних ліпополісахаридів із розвитком метаболічної ендотоксемії та інсулінорезистентності (Kumar A. et al., 2023; Corado Gomes A. et al., 2014).

Дійсно, МК робить можливим ферментацію кишкових рослинних волокон, що призводить до виробництва коротколанцюгових жирних кислот (SCFA), таких як бутират, пропіонат та ацетат. SCFA є своєрідними метаболітами, які беруть участь у фізіологічній активності клітин товстої кишки та в регуляції апетиту, відповіді на інсулін і запальних процесах. Показано, що порушення рівня SCFA беруть участь у патогенезі метаболічних, серцево-судинних та онкологічних захворювань (Liu P. et al., 2021). Пропіонат і бутират чинять стимулюючу дію на синтез лептину та анорексигенних гормонів (Xiong Y. et al., 2004), тоді як ацетат переважно індукує секрецію греліну та сприяє накопиченню жиру (Perry R.J. et al., 2016) Нові дані, отримані на моделях тварин і людей, вказують

на зменшення кількості видів МК, що продукують бутират, як одну з найважливіших особливостей, пов'язаних з мікробіотою, що відповідає за появу та розвиток ЦД 2 типу (Karlsson F.H. et al., 2013). Цікаво, що в пацієнтів з ожирінням, які отримували ванкомицин (антибіотик, який пригнічує ріст продуцентів бутирату), постійно розвивається резистентність до інсуліну (Vrieze A. et al., 2014). Відомо, що у хворих на ЦД МК демонструє переважання патогенних та умовно-патогенних грамнегативних видів за рахунок коменсальних. Дійсно, збільшення кількості патогенних бактерій, таких як *Enterobacteriaceae*, різні *Clostridiales*, *Escherichia coli*, *Bacteroides caccae* і *Lactobacilli*, а також *Prevotella copri* і *Bacteroides vulgates*, було виявлено в мікробіоті пацієнтів із діабетом. Бактероїди – це грамнегативні бактерії, присутність яких корелює зі збільшенням ліпополісахаридів (ЛПС), тоді як їх зменшення пов'язане з нижчою метаболічною ендотоксемією та зниженим запальним статусом (Pedersen N.K., 2016). Добре відомо, що цей субклінічний прозапальний статус спричинений ЛПС: залежне виробництво впливає на збільшення рівня запальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 (IL-1), IL-6 і фактор некрозу пухлини- α (TNF- α), сприяє розвитку інсулінорезистентності та ЦД 2 типу.

Протягом останньої декади було проведено багато досліджень пробіотиків як модуляторів глікемічного контролю. Показано, що деякі штами здатні покращувати чутливість до інсуліну, зменшувати вміст прозапальних маркерів і навіть регулювати постпрандіальні коливання глюкози. Як потенційні терапевтичні засоби, у фокусі уваги медико-наукової спільноти перебувають роди лактобацил і біфідобактерій. Дослідження свідчать, що ефективність цих пробіотиків у лікуванні різних хвороб, у т. ч. ЦД, залежить від патофізіологічного підґрунтя хвороби, виду, дозування препарату, тривалості його застосування. Механізми впливу пробіотиків на перебіг діабету є багатогранними та включають вплив на метаболізм глюкози, зниження інтенсивності запалення, пришвидшення насичення, антиоксидантний ефект тощо (рис. 1) (Kumar A. et al., 2023).

Основною гіпотезою щодо реалізації впливу кишкової мікробіоти на патогенез і перебіг ЦД є теорія осі «мікробіота – коротколанцюгові жирні кислоти – гормони організму», яка полягає у тому, що взаємодія між організмом-господарем та ентоероендокринними клітинами відбувається через сигнальні речовини, які продукують бактерії кишечника. Ця гіпотеза підтверджується тим, що більшість досліджень, які вивчають зв'язок між кишковою мікробіотою та ожирінням чи іншими метаболічними розладами, виявляють несприятливий вплив дисбіозу на секрецію гормоноактивних речовин кишечника, необхідних для регуляції метаболізму глюкози та контролю запальної відповіді (Purwanta M.L.A. et al., 2017). З огляду на це проводиться щоразу більше різноманітних досліджень пробіотиків в осіб із ЦД. Наприклад, S. Sabico та співавт. (2017) дослідили ефект мультиштамового

пробіотика в дозі 10^{10} колонієутворювальних одиниць (КУО)/добу протягом 12 тиж у дорослих пацієнтів, яким нещодавно було встановлено діагноз ЦД 2 типу. Фіксувалося зниження рівня глюкози натще та співвідношення окружності талії до окружності стегон. Через 6 міс застосування цього пробіотика спостерігалось також зниження сироваткового вмісту інсуліну. Схожі результати, а також здатність пробіотиків знижувати вміст глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) та холестерину, водночас покращуючи чутливість до інсуліну, отримано й іншими дослідницькими колективами (Hsieh M.C. et al., 2018; Khalili L. et al., 2019; Mobini R. et al., 2017; Firouzi S. et al., 2016). У дослідженні M.C. Hsieh та співавт. (2018) знижувальний вплив пробіотиків на HbA_{1c} був досить стійким і утримувався навіть через 3 міс після їхньої відміни.

Гістологічні дослідження острівцевої тканини людини показали, що бутират має захисну дію проти окисного та мітохондріального стресу, сприяючи виживанню

β -клітин *in vitro*. Примітно, що початковий аналіз станів, пов'язаних з аутоімунітетом β -клітин у дітей із ризиком ЦД 1 типу, виявив зменшення середньої популяції бактерій, що продукують бутират. Є докази того, що бутират бере участь у метаболізмі β -клітин в острівцях підшлункової залози завдяки його взаємодії з рецепторами, зв'язаними з G-білком (GPR), такими як рецептори вільних жирних кислот FFAR3 (GPR41) і FFAR2 (GPR43).

Під час нещодавнього метааналізу 45 досліджень ($n=29\,190$) виявлено достовірне зниження рівня глюкози в плазмі крові натще на тлі застосування пробіотиків (Zarezaeh M. et al., 2022). У систематичному огляді та метааналізі 41 рандомізованого контрольованого дослідження ($n=2991$), проведеному I. Baroni та співавт. (2024), отримані попередніми авторами результати підтвердилися. У 28 із цих досліджень оцінювався вплив про- та синбіотиків на рівень HbA_{1c} . Загальний розмір ефекту становив $-0,282$ (95% довірчий інтервал

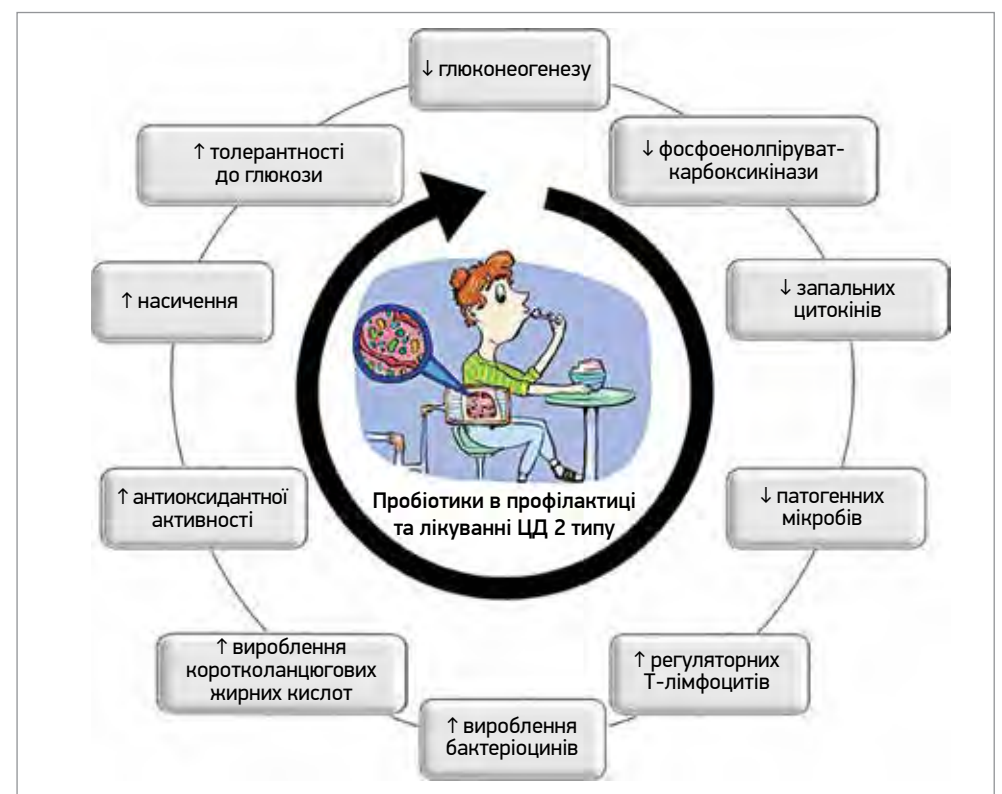


Рис. 1. Потенційні механізми дії пробіотиків при ЦД 2 типу

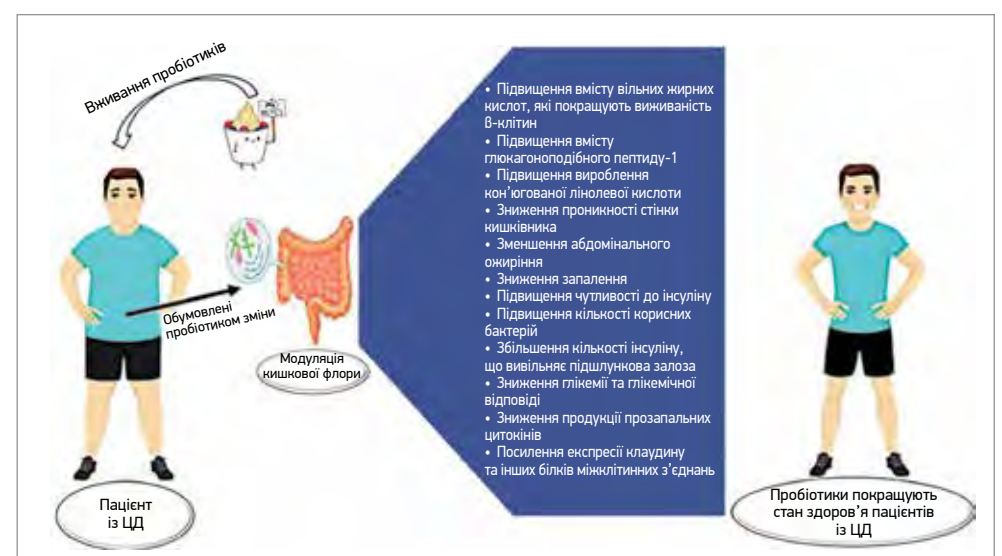


Рис. 2. Потенційні механізми впливу пробіотиків на здоров'я пацієнтів із ЦД (Kumar A. et al., 2023)

(ДІ) від -0,428 до -0,137; $p < 0,001$), що доводить статистично достовірний вплив пробіотиків на HbA_{1c} . Під час аналізу окремих підгруп пробіотиків виявлено, що багатостамові засоби чинили достовірний вплив на HbA_{1c} (середній розмір ефекту складав -0,305; 95% ДІ від -0,491 до -0,120) на відміну від монопрепаратів і засобів, для яких не було уточнено кількості штамів. Ефект був достовірно виражений і для пробіотиків, і для синбіотиків, але для пробіотиків гетерогенність досліджень виявилася нижчою (49,5 проти 78,2% для синбіотиків), що свідчить про меншу варіабельність отриманих даних. Метарегресійний аналіз продемонстрував, що жоден із додатково проаналізованих факторів (індекс маси тіла, стать, рік проведення дослідження, середній вік учасників) не впливав на розмір ефекту.

Пробіотики також статистично достовірно знижували рівень глюкози плазми крові натще; середня відмінність між групою пробіотиків і контролю складала -0,175 (95% ДІ від -0,318 до -0,032; $p = 0,017$). За даними аналізу підгруп, достовірний вплив на рівень глікемії натще чинили монопрепарати. Як і у випадку HbA_{1c} , під час метарегресійного аналізу не спостерігалось впливу жодних із проаналізованих чинників на потужність впливу пробіотиків на глікемію натще.

Рівень інсуліну оцінювався у 23 із включених до метааналізу досліджень. Пробіотики чинили достовірний знижувальний вплив на цей показник, середня відмінність складала -0,273 (95% ДІ від -0,435 до -0,111; $p = 0,001$). Під час проведення подальших статистичних обчислень для уточнення отриманих результатів виявлено, що в наявній літературі вплив пробіотиків може недооцінюватися.

Отримані результати різнилися для різних засобів. Так, для багатостамових пробіотиків спостерігався достовірний ефект: відмінність від групи контролю становила -0,250 (95% ДІ від -0,426 до -0,073; $p = 0,006$); гетерогенність результату була помірною. Для моноштамових препаратів відмінність виявилася недостовірною ($p = 0,063$), а гетерогенність – високою.

Під час зіставлення пробіотиків і синбіотиків також було зафіксовано відмінності. Для пробіотиків середня відмінність від групи контролю складала -0,246 (95% ДІ від -0,386 до -0,107; $p = 0,001$), а гетерогенність отриманих результатів була помірною (38,5%). Натомість для синбіотиків ефект виявився статистично недостовірним (-0,329; 95% ДІ від -0,801 до 0,143; $p = 0,172$), а гетерогенність – високою (84,8%).

Важлива детермінанта ефективності – штам бактерій. Так, певні штами лактобацил (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*) та *Bifidobacterium lactis* були особливо дієвими, особливо в складі багатоконпонентних комбінацій. Отже, терапевтичний потенціал пробіотичних засобів може бути штамспецифічним, що обумовлює потребу в подальших дослідженнях окремих штамів.

Багатоконпонентні засоби достовірно знижували HbA_{1c} , але були менш ефективними в зниженні глікемії натще, отже, саме такі пробіотики можуть краще впливати на довготривалий контроль глікемії (Baroni I. et al., 2024).

Н. Мемон і співавт. (2023) проаналізували бази даних MEDLINE й EMBASE та порівняли ефективність монотерапії ЦД 2 типу метформіном із комплексним лікуванням із додаванням пробіотиків. До метааналізу увійшло 17 досліджень за участю 1009 пацієнтів. З'ясувалося, що додавання пробіотиків до метформіну спричиняло достовірне зниження рівня глюкози натще на 0,64 ммоль/л (95% ДІ від -1,06 до -0,22) та HbA_{1c} на 0,29% (95% ДІ від -0,47 до -0,10). Крім того, за умови включення до комплексної терапії пробіотиків спостерігалася достовірно менша кількість гастроінтестинальних побічних ефектів (відношення ризиків 0,18; 95% ДІ від 0,09 до 0,38).

Отже, в сучасному контексті досліджень, присвячених ЦД, пробіотики розглядаються як потенційні засоби для комплексного лікування ЦД 1 та 2 типів, оскільки вони здатні забезпечувати достовірне покращення за 3 основними маркерами ЦД: HbA_{1c} , рівнем глюкози плазми крові натще та сироватковим вмістом інсуліну, а також підвищувати ефективність лікування метформіном. Потужність пробіотичних засобів залежить від штаму мікроорганізмів, тому для формування чіткої життєздатної стратегії комплексного лікування ЦД із включенням пробіотиків потребує прицільних тематичних випробувань.

Наростання поширеності ЦД і збільшення доказової бази користі пробіотиків у лікуванні цієї хвороби обумовлюють потребу в дослідженнях, систематичних оглядах і метааналізах, присвячених вивченню потенціалу пробіотичних препаратів як комплементарного підходу до лікування ЦД. Безумовно, слід пам'ятати, що ЦД обох типів – багатфакторне захворювання, тому пробіотики та синбіотики не можуть бути монотерапією.

Наявні наразі дослідження та узагальнювальні метааналізи свідчать, що пробіотики збільшують вміст асоційованих з інсуліном сигнальних молекул, підвищують чутливість до інсуліну, знижують інтенсивність запалення, пригнічують сигнальний шлях ядерного фактора κB , нормалізують продукцію коротколанцюгових жирних кислот, покращують бар'єрну функцію стінки кишечника тощо (рис. 2) (Kumar A. et al., 2023).

Т. Kocsis і співавт. (2020) – автори масштабного метааналізу 32 клінічних досліджень – вважають, що через статистично достовірний вплив пробіотиків на рівні загального холестерину, тригліцеридів, С-реактивного білка, HbA_{1c} , глікемії натще, сироватковий рівень інсуліну та навіть рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску пробіотичні препарати доцільно вносити до рекомендацій з лікування ЦД як підтримувальний засіб, здатний сприятливо модифікувати кардіометаболічні фактори ризику.

Оскільки показано, що саме багатостамові препарати пробіотиків мають достовірну ефективність у зниженні HbA_{1c} і сироваткового рівня інсуліну, до комплексної терапії пацієнтів із ЦД обох типів доцільно включати капсули Лактіале® Мульти (фармацевтична компанія «Фармак», Україна). Мультиштамний пробіотик Лактіале® Мульти містить комбінацію із 14 штамів пробіотичних мікроорганізмів (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactococcus lactis ssp. lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus salivarius*) – сумарно $2,0 \times 10^9$ КУО пробіотичних мікроорганізмів. Науково доведено, що пробіотичні мікроорганізми, які входять до складу Лактіале® Мульти, сприяють підтриманню та збереженню балансу кишкової флори; допомагають зміцнювати природний захист організму; сприяють урівноваженню імунної відповіді; підсилюють стійкість організму до шкідливого впливу навколишнього середовища, в т. ч. за прийому антибіотиків, дієти, в літньому віці, за стресових ситуацій, при т. зв. діареї мандрівників; допомагають поповнювати пул природних корисних мікроорганізмів, наявних у кишечнику.

Для лактобацил, які входять до складу Лактіале® Мульти, продемонстровано антидіабетичну дію, зокрема здатність покращувати толерантність до глюкози, знижувати продукцію протизапальних цитокинів, протидіяти окисному стресу (Chen P. et al., 2014; Singh S. et al., 2017; Li X. et al., 2017; Wang G. et al., 2017). Аналогічний ефект описано і для *Bifidobacterium*

breve та *Bifidobacterium longum*. J. Minami та співавт. (2018) у дослідженні за участю пацієнтів з ожирінням показали достовірне зниження загального та вісцерального жиру вже на 12-му тижні прийому *Bifidobacterium breve*. Біфідобактерії є одним із найчастіше призначуваних родів пробіотиків, які продукують молочну кислоту. Додаткові переваги всіх біфідобактерій – здатність зміцнювати слизовий шар на поверхні слизової оболонки кишечника, підвищення продукції фолієвої кислоти та ферментування великих полісахаридів для надання джерел енергії іншим мікроорганізмам. Окрім того, біфідобактерії переживають транзит через верхні відділи травного тракту та є високоефективними для людини (Van Syoc E. P. et al., 2024; Chaiyasut C. et al., 2023).

Використання *B. bifidum* у лікуванні діабету нещодавно почало привертати більше наукової уваги. Одноразове введення дози 1×10^7 КУО/мл щодня протягом 28 днів знижувало рівень глюкози в крові натще, глікозильованого гемоглобіну, тригліцеридів і загального холестерину в щурів Вістар (Sharma P. et al., 2016). Крім того, пацієнти із ЦД, які отримували набір пробіотиків, включаючи *B. bifidum* (2×10^9 КУО/мл) щодня протягом 12 тиж, значно знизили резистентність до інсуліну, рівень глюкози в крові натще, а також підвищили чутливість до інсуліну та рівень холестерину ЛПВЩ. Це також покращило загальну антиоксидантну здатність і знизило рівень С-реактивного білка (Raygan F. et al., 2018). Ще один цінний компонент Лактіале® Мульти – *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* – всесвітньо відома болгарська паличка. За даними Р-У. Чу та співавт. (2024), щоденне споживання 1×10^8 КУО цього пробіотика протягом 12 тиж зумовлювало суттєве зниження вмісту тригліцеридів в осіб із надлишковою масою тіла. Оскільки ожиріння тісно пов'язано із ЦД 2 типу, цей ефект може бути сприятливим і для останніх.

Bacillus subtilis теж має антидіабетичну активність. Описано клінічні випадки успішного лікування цим пробіотиком пацієнтів із ЦД, які не відповідали на стандартну фармакотерапію. Важливо, що ці бацили здатні утворювати резистентні спори, які успішно адаптуються в кислому середовищі шлунка, досягають кишечника та розмножуються там з утворенням значної кількості активних форм пробіотика. *B. subtilis* здатна утворювати стійкі біоплівки в кишечнику, що забезпечує довготривалу реалізацію сприятливих ефектів (Cardinale N. et al., 2020).

Streptococcus thermophilus належить до бактерій, які продукують молочну кислоту та часто використовується у виробництві молокопродуктів. Для медичного застосування цінним є те, що *Streptococcus thermophilus* усуває вільні радикали та чинить модульований вплив на імунну систему кишечника. В експериментальних і клінічних дослідженнях продемонстровано здатність цієї бактерії запобігати розвитку інсулінорезистентності, знижувати рівень глікемії натще, покращувати толерантність до глюкози та зменшувати вміст холестерину й прозапальних медіаторів у сироватці крові (Asemi Z. et al., 2013; Gao X. et al., 2019).

Отже, пробіотичні штами у складі Лактіале® Мульти є саме тими мікроорганізмами, які чинять протидіабетичну й антиобезогенну (сприяє зниженню маси тіла) дію, не лише знижуючи показники глікемії, а й усуваючи інші фактори ризику кардіометаболічного кластера хвороб, зокрема проатерогенну дисліпідемію, ожиріння.

Дітям віком 8-12 років слід вживати Лактіале® Мульти по 1 капсулі 1 р/добу чи за рекомендацією лікаря, а дітям віком >12 років і дорослим – по 1 капсулі 2 р/добу або за рекомендацією лікаря. Лактіале® Мульти необхідно вживати під час прийому їжі. Дітям і дорослим, котрі мають проблеми з ковтанням, перед споживанням можна розчинити вміст капсули в кип'яченій воді або молоці.



мультиштамний пробіотик для нормалізації мікрофлори кишечника!¹

Лактіале Мульти містить 14 запатентованих компанією ADM Protexin Ltd. штамів пробіотичних бактерій з доведеною ефективністю^{1,2}

Усі штами, які входять до складу Лактіале мають розшифрований геном та код безпеки (PXN)²



ЛАКТІАЛЕ® МУЛЬТІ

- ✓ *Lactobacillus casei* PXN 37*
- ✓ *Lactobacillus plantarum* PXN 47*
- ✓ *Lactobacillus rhamnosus* PXN 54*
- ✓ *Lactobacillus acidophilus* PXN 35*
- ✓ *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* PXN 39*
- ✓ *Lactobacillus helveticus* PXN 45*
- ✓ *Lactobacillus salivarius* PXN 57*
- ✓ *Bifidobacterium bifidum* PXN 23*
- ✓ *Bifidobacterium breve* PXN 25*
- ✓ *Bifidobacterium longum* PXN 30*
- ✓ *Bifidobacterium infantis* PXN 27*
- ✓ *Lactococcus lactis ssp. lactis* PXN 63*
- ✓ *Streptococcus thermophilus* 89 PXN 66*
- ✓ *Bacillus subtilis* PXN 21*

¹ Інструкція з використання дієтичної добавки Лактіале Мульти
² Г.А. Аронін «Мікробіота і глікометаболічний стан людини», Гастроентерологія, Гепатологія, Колопроктологія № 2 (60) 2021 р.
 Рецензія дієтичної добавки на класифікований засіб. Декларація про відповідність продукції вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від 31.07.2019. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Христинська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87; e-mail: info@lactiale.ua; web-сайт: www.lactiale.ua; УКР19ПРОМ/05/2023/ДД/Лак.М/ДМ/001