

Корильчук Неоніла Іванівна кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, <https://orcid.org/0000-0002-1055-9292>

Грищенко Геннадій Васильович кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри охорони здоров'я, Приватний заклад вищої освіти "Міжнародний класичний університет імені Пилипа Орлика", м. Миколаїв, <https://orcid.org/0000-0003-3144-8089>

Лагодич Тетяна Сергіївна кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри фізіології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, <https://orcid.org/0009-0004-3531-471X>

ВПЛИВ КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ НА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ПІДХОДИ ДО ЇЇ КОРЕКЦІЇ ПРЕПАРАТАМИ ПРО- І МЕТАБІОТИКІВ

Анотація. Інсулінорезистентність є основою виникнення цукрового діабету 2 типу і метаболічного синдрому. Раніше вважалося, що розвиток інсулінорезистентності залежить від генетичних факторів. Водночас все більше уваги приділяється ролі кишкової мікробіоти у корекції метаболічних порушень. Перспективним напрямом профілактики і лікування інсулінорезистентності є відновлення балансу кишкової мікробіоти.

Мета роботи – розкрити роль кишкової мікробіоти у патогенезі інсулінорезистентності.

У статті проаналізовано сучасні дослідження, присвячені впливу кишкової мікробіоти на розвиток метаболічних порушень. Розглянуто основні механізми розвитку дисбіозу. Проаналізовано найпоширеніші представники кишкової мікробіоти, що сприяють формуванню інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу. Наведено взаємозв'язок розвитку мікробіота-індукованої метаболічної дисфункції. Виявлено, що зменшення кількості бактерій роду *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila* асоціюється з порушенням гомеостазу глюкози і призводить до розвитку інсулінорезистентності. Встановлено, що бактерії родів *Akkermansia*, *Roseburia*, *Bacteroides* і деякі види *Lactobacillus* здатні знижувати продукцію прозапальних цитокінів та нормалізувати чутливість тканин до інсуліну. У статті розглянуто вплив пробіотиків та метабіотиків на склад кишкової мікробіоти. Виявлено, що

клітковина, поліфеноли, антоціани і β -глюкани сприяють зростанню корисної мікрофлори. Проведений огляд досліджень щодо застосування пробіотиків, пребіотиків та синбіотиків при метаболічних порушеннях. Висвітлені сучасні погляди на механізми впливу пробіотиків і метабіотиків на метаболізм глюкози. Згідно з даними різних авторів, метабіотики можуть знижувати рівень HbA1c та індекс НОМА. Розглянуто перспективи застосування біоактивних речовин у лікуванні інсулінорезистентності. Модифікація кишкової мікробіоти розглядається як перспективний напрям профілактики та терапії інсулінорезистентності. Обговорено обмеження наявних досліджень, питання підбору і методології досліджень. Наявні дослідження мають обмежену вибірку та різні методики дослідження. Подальші дослідження передбачають масштабні клінічні дослідження впливу пробіотиків та метабіотиків на лікування інсулінорезистентності.

Ключові слова: кишкова мікробіота, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, дисбіоз, пробіотики, пребіотики, синбіотики, метабіотики, коротколанцюгові жирні кислоти.

Korylchuk Neonila MD, PhD, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, <https://orcid.org/0000-0002-1055-9292>

Hryshchenko Hennadii Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Human Health, Pylyp Orlyk International Classical University, Mykolaiv, <https://orcid.org/0000-0003-3144-8089>

Lagodych Tetiana Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Physiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, <https://orcid.org/0009-0004-3531-471X>

IMPACT OF GUT MICROBIOTA ON THE MECHANISMS OF INSULIN RESISTANCE DEVELOPMENT AND APPROACHES TO ITS CORRECTION WITH PRO- AND METABIOTIC DRUGS

Abstract. Insulin resistance is the underlying cause of type 2 diabetes and metabolic syndrome. It was previously believed that the development of insulin resistance depended on genetic factors. At the same time, increasing attention is being paid to the role of the gut microbiota in the correction of metabolic disorders. Restoring the balance of the gut microbiota is a promising approach to the prevention and treatment of insulin resistance.

The aim of this study is to elucidate the role of the gut microbiota in the pathogenesis of insulin resistance.

The article analyses current research on the influence of the gut microbiota on the development of metabolic disorders. The main mechanisms of dysbiosis development are examined. The most common representatives of the gut microbiota that contribute to the development of insulin resistance and type 2 diabetes are analysed. The relationship between the development of microbiota-induced metabolic dysfunction is presented. It has been found that a reduction in the number of bacteria of the genera *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia muciniphila* is associated with impaired glucose homeostasis and leads to the development of insulin resistance. It has been established that bacteria of the genera *Akkermansia*, *Roseburia*, *Bacteroides* and certain species of *Lactobacillus* are capable of reducing the production of pro-inflammatory cytokines and normalising tissue sensitivity to insulin. This article examines the effect of probiotics and metabiotics on the composition of the gut microbiota. It has been found that fibre, polyphenols, anthocyanins and β -glucans promote the growth of beneficial microflora. A review of studies on the use of probiotics, prebiotics and synbiotics in metabolic disorders is presented. Current views on the mechanisms by which probiotics and metabiotics influence glucose metabolism are discussed. According to data from various authors, metabiotics may lower HbA1c levels and reduce the HOMA index. The prospects for the use of bioactive substances in the treatment of insulin resistance are considered. Modification of the gut microbiota is viewed as a promising direction for the prevention and treatment of insulin resistance. The limitations of existing studies, as well as issues regarding study selection and methodology, are discussed. Existing studies have limited sample sizes and employ various research methods. Further research involves large-scale clinical trials investigating the effect of probiotics and metabiotics on the treatment of insulin resistance.

Keywords: gut microbiota, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, dysbiosis, probiotics, prebiotics, synbiotics, metabiotics, short-chain fatty acids.

Постановка проблеми. Інсулінорезистентність — це стан, при якому клітини печінки, м'язів і жирової тканини втрачають чутливість до інсуліну. При інсулінорезистентності тканини не можуть ефективно поглинати глюкозу з крові, що є причиною гіперглікемії, а також дисліпідемії, гіперурикемії та інших порушень обміну речовин. Якщо не вжити заходів, інсулінорезистентність може поступово перетворитися на цукровий діабет 2 типу, тому інсулінорезистентність є важливим прогностичним фактором розвитку цього захворювання.

При інсулінорезистентності м'язова тканина не може ефективно використовувати глюкозу, тому підшлункова залоза повинна виробляти більше інсуліну, щоб підтримувати нормальний рівень цукру в крові. Це призводить до гіперінсулінемії. З плином часу β -клітини підшлункової залози виснажуються і не можуть забезпечити достатню кількість інсуліну, що є причиною стійкої гіперглікемії. Хронічна гіперглікемія стимулює надмірний синтез жирних кислот у печінці і в результаті накопичення ліпідів не тільки в гепатоцитах, але й в інших

органах і тканинах. Одним з ключових факторів розвитку інсулінорезистентності є порушення функції жирової тканини. При зниженні чутливості адипоцитів до інсуліну відбувається посилене вивільнення вільних жирних кислот в системний кровотік. Збільшення їх концентрації підвищує ризик розвитку ліпотоксичності, оксидативного стресу та дисфункції β -клітин підшлункової залози, що поглиблює метаболічні порушення і прискорює розвиток цукрового діабету 2 типу. Світова поширеність інсулінорезистентності постійно збільшується. Відповідно до епідеміологічних досліджень, значна частина дорослих має ознаки інсулінорезистентності навіть у молодому віці. Також очікується подальше збільшення поширеності цукрового діабету 2 типу в усьому світі у найближчі десятиліття. Якщо наявність генетичної схильності є важливим фактором ризику розвитку інсулінорезистентності, то ключове значення у розвитку цього патологічного стану мають фактори способу життя, які можна змінити, такі як надмірне споживання калорійної їжі, нестача фізичної активності, ожиріння і хронічний стрес. В останні роки велика увага приділяється ролі кишкової мікробіоти у розвитку метаболічних порушень. Відомо, що дисбіоз кишечника – зміна кількості і якості мікроорганізмів – асоціюється з розвитком хронічного низького ступеня запалення, ожиріння, інсулінорезистентності і цукрового діабету 2 типу. Кишкова мікробіота є найбільшою мікробною екосистемою тіла людини і відіграє роль у регуляції енергетичного обміну, синтезі біологічно активних сполук, імунній відповіді та функціонуванні осі «кишечник–мозок».

Порушення бар'єрної функції кишечника при дисбіозі сприяє потраплянню бактеріальних ендотоксинів у системний кровообіг, що активує прозапальні сигнальні шляхи та погіршує чутливість тканин до інсуліну. Крім того, зміни складу мікробіоти впливають на синтез коротколанцюгових жирних кислот, жовчних кислот і метаболітів триптофану, які беруть участь у регуляції гомеостазу глюкози та ліпідів.

У зв'язку з цим модифікація кишкової мікробіоти розглядається як перспективний напрям профілактики та терапії інсулінорезистентності. Основними немедикаментозними підходами залишаються раціональне харчування і підвищення рівня фізичної активності, однак все більше досліджень підтверджує ефективність пробіотиків, пребіотиків і метабіотиків у корекції метаболічних порушень. Пробіотики можуть нормалізувати склад мікробіоти, знижувати системне запалення і покращувати бар'єрну функцію кишечника. Метабіотики, що містять біологічно активні продукти життєдіяльності корисних мікроорганізмів, можуть впливати на метаболічні процеси навіть без заселення кишечника бактеріями.

Отже, сучасні дані підтверджують тісний взаємозв'язок стану кишкової мікробіоти і розвитку інсулінорезистентності. Використання пробіотиків і метабіотиків відкриває нові можливості для комплексної терапевтичної корекції метаболічних порушень і профілактики прогресування ІР у цукровому діабеті 2-го типу.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Значна кількість досліджень останніх років присвячена вивченню взаємозв'язку між складом кишкової мікробіоти, хронічним запаленням, порушенням енергетичного обміну та змінами чутливості тканин до інсуліну. Фостер і Кларк [1] у своїй роботі акцентують увагу на функціонуванні осі «кишечник–мозок» та підкреслюють, що мікробіота кишечника бере участь не лише у травленні, а й у регуляції нейроендокринних та імунних процесів. Вони зазначають, що метаболіти бактерій можуть впливати на центральну нервову систему, апетит, енергетичний баланс і системне запалення, які мають безпосередній зв'язок із розвитком метаболічних порушень. Гаутам, Такасі і Шарма [2] розглядають цукровий діабет 2 типу як системне захворювання, що супроводжується імунною дисфункцією і хронічним низькоінтенсивним запаленням. Вони вказують, що порушення імунної регуляції при IP тісно пов'язане зі змінами кишкової мікробіоти та підвищенням проникності кишечника, що сприяє попаданню бактеріальних ендотоксинів у системний кровотік. Зигмунт та ін. [3] дають детальний опис механізмів взаємодії між кишковою мікробіотою та інсулінорезистентністю. Вони наголошують, що дисбіоз викликає активацію прозапальних сигнальних шляхів, порушення продукції коротколанцюгових жирних кислот і зміну метаболізму жовчних кислот. Водночас вони підкреслюють перспективи терапевтичних підходів, спрямованих на модифікування мікробіоти за допомогою пробіотиків, пребіотиків і трансплантації фекальної мікробіоти. Систематичний огляд Летчуманан і ін. [4], присвячений аналізу складу кишкової мікробіоти у пацієнтів з предіабетом і вперше діагностованим цукровим діабетом 2 типу, підтверджує наявність суттєвих змін в співвідношенні основних бактеріальних таксонів. Вони повідомляють про зменшення кількості бактерій з антивоспалітельними властивостями та збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів. Однак увагу дослідники звертають на значну варіабельність результатів залежно від етнічних особливостей, харчових звичок і методів секвенування. Круделе і ін. [5] Розглядають кишкову мікробіоту як перспективний терапевтичний таргет при цукровому діабеті 2-го типу. Вони наголошують, що зміни мікробного складу кишечника можуть впливати на експресію генів, пов'язаних із метаболізмом глюкози, а також регулювати рівень системного запалення.

Водночас у роботі наголошується на необхідності проведення довготривалих клінічних досліджень для оцінки ефективності терапії, спрямованої на корекцію мікробіому. Кумар, Бхаргава та Чітара [6] досліджують роль нутрицевтиків у контролі ЦД2 і вказують, що біологічно активні речовини, які мають природне походження, можуть позитивно впливати на склад кишкової мікробіоти. Автори вважають, що застосування харчових волокон, поліфенолів і пробіотичних компонентів може сприяти покращенню чутливості до інсуліну та зниженню оксидативного стресу. Донг та співавт. [7] у своєму дослідженні показують, що споживання вівсяних висівок у разі високожирової дієти сприяє

відновленню кишкового мікробіому, знижує системне запалення та оксидативний стрес. Автори виявили, що корекція мікробного складу кишечника супроводжується покращенням метаболічних показників і функціонального стану м'язової тканини. Шарма, Джайсвал та Равіндра [8] вказують, що харчові добавки рослинного походження можуть модулювати мікробіоту травного тракту та запобігати розвитку інсулінорезистентності. Особливу увагу дослідники приділяють поліфенолам, пребіотикам і коротколанцюговим жирним кислотам, які сприяють регуляції запальних процесів і енергетичного обміну. Донаті Дзеппа та співавт. [9] вказують, що сучасні стратегії профілактики й лікування ЦД2 мають враховувати індивідуальні особливості кишкової мікробіоти пацієнтів. Автори вважають, що персоналізований підхід до корекції мікробіоти може підвищити ефективність терапії та знизити ризик прогресування метаболічних порушень. Аль Кассаба та співавт. [10] описують ось «кишкова мікробіота – інсулінорезистентність» як багатокомпонентну систему, у якій головну роль відіграють прозапальні цитокіни, ендотоксини бактерій і порушення бар'єрної функції кишечника. Автори розглядають також перспективи використання метабіотиків, постбіотиків і нових біотехнологічних підходів у лікуванні ІР. Олтеану та співавт. [11] роблять акцент на складних взаєминах між мікробіомом і тілом людини. Дослідники наголошують, що вплив терапевтичної модифікації кишкової мікробіоти може поширюватися не тільки на метаболічні процеси, але й на імунну відповідь, стан нервової системи і роботу інших органів. Васудева [12] у своєму огляді підсумовує сучасні знання щодо застосування пробіотиків, пребіотиків та інших методів корекції кишкової мікробіоти при інсулінорезистентності. Автор підкреслює, що нормалізація мікрофлори кишечника сприяє зниженню запалення, покращенню бар'єрної функції та підвищенню чутливості тканин до інсуліну.

Наявні дослідження підтверджують важливу роль кишкової мікробіоти в розвитку інсулінорезистентності та цукрового діабету 2-го типу. Незважаючи на досягнутий прогрес у вивченні механізмів взаємодії мікробіоти та метаболічних процесів, все ще існує багато невідомих. Зокрема, потребують подальшого вивчення особливості індивідуального мікробного профілю, довготривала ефективність застосування пробіотиків і метабіотиків, а також необхідність стандартизації методів оцінки змін кишкової мікробіоти у випадку метаболічних захворювань.

Мета статті – аналіз ролі кишкової мікробіоти у патогенезі інсулінорезистентності та оцінка можливостей терапевтичної корекції метаболічних порушень за допомогою пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків і метабіотиків.

Виклад основного матеріалу. Кишкова мікрофлора – складне співтовариство мікроорганізмів, що населяють кишковий тракт людини і беруть участь у підтримці метаболічного, імунного й енергетичного гомеостазу [1,7]. Більшу частину мікробіоти кишечника становлять анаеробні бактерії, які переважно належать до таксономічних типів *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*,

Verrucomicrobia, *Proteobacteria* та *Methanobacteria*. Збалансований склад мікрофлори кишечника має важливе значення для підтримки цілісності кишкового бар'єра, регуляції проникності кишечника, обміну речовин і нормального функціонування імунної системи. Зміщення кількісного або якісного складу кишкової мікрофлори, що відоме як дисбіоз, вважається одним із ключових механізмів розвитку метаболічних захворювань та інсулінорезистентності [12]. У більшості випадків ці порушення поєднуються між собою і створюють сприятливі умови для розвитку хронічного низькоінтенсивного запалення. Результати клінічних досліджень показують, що низьке різноманіття кишкової мікрофлори асоціюється з підвищеним ризиком ожиріння, порушення толерантності до глюкози, розвитку інсулінорезистентності і цукрового діабету 2-го типу. У хворих на цукровий діабет 2-го типу часто спостерігаються зміни співвідношення між представниками *Firmicutes* і *Bacteroidetes*. Ці зміни пов'язані з метаболічними змінами кишкової екосистеми. Однак результати досліджень [3] вказують на наявність етнічних та регіональних особливостей у складі мікробіоти. Вони можуть бути пов'язані з особливостями харчування, генетичними факторами, способом життя та застосуванням лікарських препаратів. Дослідники приділяють особливу увагу ролі деяких бактеріальних родів у регуляції вуглеводного обміну. Наприклад, бактерії роду *Prevotella* є одними з ключових гравців у підтримці гомеостазу глюкози і ферментації харчових волокон. Але результати досліджень щодо їх ролі у розвитку цукрового діабету 2 типу є суперечливими. У деяких популяціях хворих, кількість *Prevotella* зменшується, що може свідчити про їх роль у патогенезі цукрового діабету. В інших, навпаки, спостерігається збільшення кількості *Prevotella*. Подібна варіабельність характерна і для представників роду *Lactobacillus*. Деякі види, зокрема *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus acidophilus* та *Lactobacillus salivarius*, можуть асоціюватися з розвитком метаболічних порушень, тоді як *Lactobacillus amylovorus* демонструє потенційний захисний ефект щодо інсулінорезистентності [3,5]. Такі дані свідчать про необхідність оцінки не лише родової, але й видової належності мікроорганізмів під час вивчення їхнього впливу на метаболічне здоров'я. Однією з ключових ланок у патогенезі ожиріння та інсулінорезистентності, що формується на тлі дисбіозу, є недостатність бар'єрної функції кишечника. При зниженні кількості бактерій, що продукують муцин, відбувається потрапляння бактеріальних ендотоксинів та патогенних факторів у системну циркуляцію. Це явище отримало назву «метаболічної ендотоксемії». Потрапляння у кров ліпополісахаридної частини клітинних стінок бактерій активує утворення прозапальних цитокінів, зокрема TNF- α , IL-6, IL-7 та IL-8, що призводить до розвитку хронічного системного запалення, яке є однією із причин інсулінорезистентності [10]. Певні представники звичайної мікробіоти, навпаки, є потужними природними протизапальними агентами. Бактерії родів *Akkermansia*, *Roseburia*, *Bacteroides* і деякі види *Lactobacillus* здатні знижувати продукцію прозапальних цитокінів, підтримувати бар'єрну функцію кишечника

та нормалізувати чутливість тканин до інсуліну. Вони також беруть участь у синтезі коротколанцюгових жирних кислот (пропіонової та масляної), що має позитивний вплив на енергетичний обмін, синтез інкретинів і регуляцію рівня глюкози. Навпаки, надмірне розмноження таких видів, як *Fusobacterium nucleatum* та *Ruminococcus gnavus*, асоціюється з підсиленням протизапальної реакції та порушенням метаболізму. У дослідженнях було показано, що особи з низьким генетичним різноманіттям мікробіому, мають підвищену схильність до накопичення патогенних бактерій та, відповідно, більший ризик розвитку ожиріння та інсулінорезистентності (Табл. 1).

Тому склад кишкової мікробіоти може як посилювати, так і пом'якшувати патогенетичні механізми захворювань. Дисбіоз кишечника призводить до хронічного системного запалення, ендотоксемії та розвитку інсулінорезистентності. Проте підтримання балансу кишкової мікрофлори є перспективною стратегією профілактики та корекції інсулінорезистентності. Це відкриває нові можливості використання пробіотиків, пребіотиків та інших методів впливу на склад мікробіоти для лікування метаболічних захворювань [12].

Таблиця 1

Представники кишкової мікробіоти, що сприяють формуванню інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу

Кишкові мікроорганізми	Зміни при інсулінорезистентності та цукровому діабеті 2 типу (ЦД2)	Основна біологічна дія та роль у розвитку інсулінорезистентності
<i>Akkermansia muciniphila</i>	↓ Зниження кількості	Підтримує цілісність слизового шару кишечника, зміцнює кишковий бар'єр, знижує проникність епітелію та рівень метаболічної ендотоксемії; асоціюється з покращенням чутливості до інсуліну
<i>Roseburia spp.</i>	↓ Зниження кількості	Продукує коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), зокрема бутират, що сприяє протизапальному ефекту та нормалізації вуглеводного обміну
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	↓ Зниження кількості	Має виражені протизапальні властивості, пригнічує синтез прозапальних цитокінів, підтримує енергетичний гомеостаз
<i>Bacteroides vulgatus</i>	↑ Підвищення кількості	Умовно-патогенний мікроорганізм; асоціюється з порушенням метаболізму глюкози та розвитком системного запалення

Кишкові мікроорганізми	Зміни при інсулінорезистентності та цукровому діабеті 2 типу (ЦД2)	Основна біологічна дія та роль у розвитку інсулінорезистентності
<i>Bacteroides intestinalis</i>	↓ Зниження кількості	Підтримує цілісність кишкової стінки, зменшує утворення ліпополісахаридів (ЛПС), сприяє зниженню запальної реакції
Представники типу <i>Firmicutes</i>	Порушення співвідношення <i>Firmicutes</i> з <i>Bacteroidetes</i>	Беруть участь у синтезі муцину та підтриманні бар'єрної функції кишечника; дисбаланс асоціюється з ожирінням та інсулінорезистентністю
<i>Clostridium clostridioforme</i>	↑ Підвищення при ЦД2 та переддіабеті	Умовно-патогенна бактерія; асоціюється з підвищенням рівня глюкози в плазмі крові та метаболічними порушеннями
<i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. salivarius</i>	Варіабельні зміни залежно від виду	Підтримують функцію слизової оболонки кишечника, стимулюють продукцію муцину та беруть участь у регуляції імунної відповіді
<i>Streptococcus mutans</i>	↑ Підвищення кількості	Умовно-патогенний мікроорганізм; може бути пов'язаний із посиленням запальних процесів та порушенням метаболічного гомеостазу
<i>Prevotella copri</i>	↑ у деяких популяціях; ↓ в інших	Впливає на вуглеводний обмін; надлишкова кількість може асоціюватися з хронічним запаленням та підвищеним ризиком ожиріння
<i>Clostridia spp.</i>	↑ Підвищення кількості	Умовно-патогенні бактерії, що можуть брати участь у розвитку дисбіозу та метаболічного запалення
<i>Bifidobacterium spp.</i>	↓ Зниження кількості	Підтримують гомеостаз глюкози, знижують проникність кишечника, пригнічують ріст патогенних бактерій
<i>Ruminococcus gnavus</i>	↑ Підвищення кількості	Прозапальна бактерія; асоціюється з активацією імунної відповіді, розвитком хронічного запалення та інсулінорезистентності

Джерело: систематизовано авторами на основі [3,7,12]

У таблиці 1 представлено результати клінічних досліджень мікробіоти кишечника пацієнтів із інсулінорезистентністю і цукровим діабетом 2 типу та здорових осіб. Встановлено, що порушення балансу між корисними й умовно-патогенними бактеріями відіграє ключову роль у розвитку хронічного низькоінтенсивного запалення та метаболічних розладів. Встановлено, що зниження кількості бактерій із протизапальними та бар'єрно-захисними

властивостями сприяє метаболічним розладам. Це стосується *Akkermansia muciniphila*, *Roseburia spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* та *Bifidobacterium spp.*, Більшість з цих мікроорганізмів призводять до утворення коротколанцюгових жирних кислот та знижують активність запалення. Натомість збільшення кількості бактеріальних видів, які є патогенними або пов'язані з розвитком запалення. Наприклад, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium clostridioforme*, *Ruminococcus gnavus* і *Streptococcus mutans* спричинюють активацію вироблення прозапальних цитокінів та посилення інсулінорезистентності.

Дослідження [12] показують, що певні продукти харчування і біологічно активні речовини сприятливо впливають на склад кишечної мікробіоти і метаболічні процеси організму. Деякі речовини рослинного походження здатні змінювати пропорції лакто- і біфідобактерій, знижувати запалення та покращувати чутливість тканин до інсуліну. Склад кишкової мікробіоти значною мірою залежить від харчування. Дієта є одним із головних факторів, що визначає її різноманіття та функціональний стан. Важливе значення має початковий стан мікробіоти. У людей із певним базовим складом бактерій зниження інсулінорезистентності після зміни харчування є більш вираженим. Це вказує на індивідуальну реакцію організму на дієтичні втручання. Дієти з високим вмістом рослинної клітковини та низьким вмістом насичених жирів також позитивно впливають на кишкову мікробіоту. Вони збільшують кількість бактерій типу *Bacteroidetes* і зменшують деякі умовно-патогенні мікроорганізми. У пацієнтів із предіабетом такий тип харчування покращує бар'єрну функцію кишечника і знижує рівень запалення. Це пов'язано з активним утворенням коротколанцюгових жирних кислот, зокрема бутирату. Окрему роль відіграють біоактивні сполуки рослинного походження. Антоціани, що містяться у ягодах, сприяють росту *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*. Це покращує обмін глюкози та ліпідів і підтримує цілісність кишкового бар'єра. Загалом, позитивний вплив біоактивних речовин пов'язують зі збільшенням корисних бактерій і зниженням дисбалансу між основними бактеріальними групами.

Пребіотики — це речовини їжі, які практично не перетравлюються в організмі людини, але служать перевагам мікроорганізмів кишечника. Вони стимулюють зростання корисної мікрофлори та благотворно впливають на метаболізм. Одним із найвідоміших пребіотиків є інулін. Для людини він не розщеплюється ферментами, але зазнає активного ферментативного розщеплення кишковими бактеріями з утворенням коротколанцюжкових жирних кислот. На тлі його збільшується кількість *Bifidobacterium* та *Faecalibacterium*, крім того, підвищується рівень бутирату. У клінічних дослідженнях інулін, зокрема, підвищував кількість *Akkermansia muciniphila* у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Метааналізи свідчать, що прийом пребіотиків загалом сприяє зниженню рівня глюкози та інсуліну крові. Подібні ефекти відзначаються при вживанні харчових продуктів з високим вмістом харчових волокон, таких як насіння, зерна та рослинні корми. Вони покращують мікрофлору та стимулюють

утворення корисних метаболітів. Основними мішенями дії пребіотиків є бактерії *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*

Пробіотики — це живі бактерії, користь яких для нашого організму доведена. Вони покращують стан травного тракту, знижують кількість шкідливих бактерій, синтезують коротколанцюгові жирні кислоти і підтримують імунітет. Вони зменшують проникність кишкового бар'єру і рівень запальних цитокінів, що має важливе значення в лікуванні метаболічних захворювань. Клінічні дослідження з використанням *Akkermansia muciniphila* у хворих з інсулінорезистентністю довели зниження у хворих плазмового рівня інсуліну і відсотка жиру, що пов'язують із її протизапальною дією. Переважною причиною позитивного впливу пробіотиків вважаються штами *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*. Зазвичай комбінації декількох штамів є більш ефективними, ніж прийом одного штаму. У дослідженнях хворих на діабет суміш *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* і *Bifidobacterium bifidum*, прийнята протягом 6 місяців, сприяла зниженню рівня інсуліну і покращувала чутливість до інсуліну. Важливе значення мають бактерії, що синтезують бутират. Зокрема, *Anaerobutyricum soehngenii* покращувала глікемічний контроль у хворих на метаболічний синдром. У хворих на переддіабет пробіотики також дають позитивний ефект. У одному клінічному дослідженні прийом пробіотиків або синбіотиків протягом 24 тижнів супроводжувався зниженням рівня інсуліну, НОМА-IR і HbA1c. Розглянуті дослідження мають певні обмеження: невеликі вибірки, неоднорідність методів оцінки, коротка тривалість спостережень.

Синбіотики — це поєднання пробіотиків і пребіотиків. Вони діють комплексно і можуть мати більш виражений ефект на кишкову мікробіоту. У пацієнтів із діабетом, зокрема на гемодіалізі, застосування синбіотиків призводило до зниження рівня HbA1c. Подібні результати отримані і в метааналізах, де також відзначали зниження глюкози натще. У клінічному дослідженні в Китаї поєднання берберину з пробіотиками давало кращий контроль HbA1c, ніж застосування лише берберину. Це підтверджує синергічний ефект такої комбінації. Разом із тим, деякі дослідження не виявили суттєвого впливу синбіотиків на рівень глюкози та інсуліну. Наразі доказова база щодо пробіотиків і синбіотиків залишається недостатньо стабільною. Результати різних досліджень відрізняються через різні штами бактерій, різні групи пацієнтів і різну тривалість лікування. Також складно відокремити ефект самих добавок від впливу дієти та змін способу життя, які зазвичай застосовують паралельно. Це ускладнює оцінку їх реальної ефективності при інсулінорезистентності.

Метабіотики — це вже готові біологічно активні продукти життєдіяльності корисних бактерій або їх структурні компоненти. Вони не містять живих мікроорганізмів. До метабіотиків належать: коротколанцюгові жирні кислоти, бактеріоцини, ферменти, пептиди, фрагменти клітинних стінок бактерій, вітаміни та інші метаболіти бактерій. Метабіотики діють швидше і є стабільнішими, оскільки не потребують виживання бактерій у кишечнику.

Вплив біоактивних сполук харчових продуктів на кишкову мікробіоту та метаболізм представлено у табл.2.

Таблиця 2

**Вплив біоактивних сполук на кишкову мікробіоту
та механізми зниження інсулінорезистентності**

Біоактивні сполуки та харчові джерела	Вплив на склад кишкової мікробіоти	Основні механізми впливу на інсулінорезистентність
Антоціанідини (ягоди: чорниця, ожина, малина, чорна смородина)	↑ <i>Bifidobacterium spp.</i>	Покращення бар'єрної функції кишечника, зниження проникності епітелію, пригнічення системного запалення та підвищення чутливості тканин до інсуліну
Гесперидин, нарингін (цитрусові)	↑ <i>Lactobacillus spp.</i>	Стимуляція утворення коротколанцюгових жирних кислот (SCFA), покращення метаболізму глюкози та інсулінової чутливості
Берберин	↑ <i>Bifidobacterium spp.</i> ; ↑ <i>Lactobacillus spp.</i>	Зменшення ендотоксемії, пригнічення прозапальних цитокінів, нормалізація ліпідного та вуглеводного обміну
Алкалоїди та поліфеноли (вівсяні висівки)	↑ <i>Ruminococcus</i> ; ↓ <i>Prevotella</i>	Посилення синтезу SCFA, зниження оксидативного стресу та системного запалення, покращення метаболічного профілю
Поліфеноли (зелений чай, чорний чай, улун)	↑ <i>Akkermansia muciniphila</i> ; ↑ <i>Bifidobacterium spp.</i>	Зменшення запальних процесів, покращення цілісності кишкового бар'єра, стимуляція продукції SCFA та регуляція секреції інсуліну
Ресвератрол (черве вино, виноград)	↑ <i>Lactobacillus spp.</i> ; ↑ <i>Bifidobacterium spp.</i>	Покращення толерантності до глюкози, активація антиоксидантного захисту та зниження інсулінорезистентності
Лікопен (томати, моринга)	↑ <i>Bifidobacterium spp.</i> ; ↓ <i>Proteobacteria</i>	Відновлення кишкового бар'єра, зменшення ЛПС-індукованого запалення та покращення функції β-клітин підшлункової залози
β-глюкани (гриби, дріжджі, овес)	↑ корисних сахаролітичних бактерій; ↑ <i>Bifidobacterium spp.</i>	Уповільнення всмоктування глюкози, зниження рівня глікемії, стимуляція продукції SCFA та покращення інсулінової відповіді
Метабіотики (бутират, ацетат, пропіонат, бактеріальні пептиди, постбіотичні комплекси)	Підтримка росту <i>Akkermansia spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> та інших корисних бактерій; зниження активності прозапальної мікрофлори	Зменшення хронічного запалення, відновлення кишкового бар'єра, покращення чутливості до інсуліну, регуляція енергетичного обміну та секреції інкретинів

Джерело: систематизовано авторами на основі [3,7,12]

У табл. 2 представлені основні біологічно активні речовини і продукти харчування, що їх містять. Наведено їхній вплив на склад кишкової мікробіоти й можливі механізми зниження інсулінорезистентності. Поліфеноли, антоціанідини, β -глюкани, ресвератрол та інші природні речовини сприяють збільшенню кількості корисних для здоров'я бактерій. Бактерії родів *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* та *Akkermansia muciniphila*. Вживання біоактивних речовин супроводжується поліпшенням бар'єрної функції кишечника, зниженням системного запалення, нормалізацією індексу НОМА та покращенням інсулінової чутливості.

Дискусія. В цілому, результати досліджень, що розглянуті у статті, показують, що кишкова мікробіота відіграє важливу роль у розвитку інсулінорезистентності та цукрового діабету 2-го типу. У більшості робіт дисбіоз кишечника розглядається як один з механізмів порушення обміну глюкози, розвитку хронічного запалення та погіршення чутливості тканин до інсуліну [3, 5, 10].

У дослідженнях Фостера і Кларка [1] та Олтеану та співавт. [11] підкреслюється мультифакторіальна природа взаємодії між кишковою мікробіотою та організмом людини. Автори зазначають, що зміни в мікробному складі впливають не лише на обмін речовин, але й на імунну та нервову системи через вісь «кишечник–мозок». Схожі висновки наведені у дослідженні Гаутама, Такасі та Шарми [2]. В дослідженнях Зигмунта та співавт. [3], Круделе та співавт. [5] і Аль Кассаба та співавт. [10] показано, що дисбіоз супроводжується підвищенням проникності кишкової стінки та транслокацією бактеріальних ендотоксинів у системний кровотік. Це стимулює продукування прозапальних цитокінів і сприяє формуванню інсулінорезистентності. Аналогічні механізми описані й у дослідженнях, присвячених порушенню бар'єрної функції кишечника та розвитку метаболічної ендотоксемії [8, 12]. Так, у систематичному огляді Летчуманан та співавт. [4] показано, що у людей із предіабетом і цукровим діабетом 2 типу відзначається зниження кількості *Faecalibacterium prausnitzii* та *Bifidobacterium spp.*. Водночас збільшується кількість умовно-патогенних мікроорганізмів, які асоціюються з посиленням системного запалення. Подібні зміни мікробіоти відображені і в результатах дослідження. В останній час багато уваги приділяється вивченню впливу харчування на стан кишкової мікробіоти. Кумар, Бхаргава та Чітара [6] відзначають, що нутриціенти та біоактивні сполуки можуть позитивно змінювати мікробний склад кишечника та покращувати метаболічні показники. Схожі результати отримали Донг та співавт. [7], які показали, що дієти з високим вмістом клітковини сприяють зменшенню оксидативного стресу та системного запалення за рахунок відновлення кишкового мікробіому. У дослідженні Шарма, Джайсвал та Равіндра [8] показано, що поліфеноли та інші біоактивні сполуки стимулюють ріст корисних бактерій і пригнічують прозапальні процеси. Подібні дані наведені у роботі Донаті Дзеппа та співавт. [9], де автори акцентують на перспективності персоналізованого

підходу до модифікації мікробіоти за допомогою дієтичних втручань, пребіотиків і пробіотиків. За словами Васудеви [12], використання пробіотичних штамів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* сприяє зниженню рівня глюкози, покращенню показників НОМА-IR та зменшенню запальної реакції. Аналогічні результати описані у роботах [3,5], де пробіотики розглядаються як перспективний допоміжний метод терапії інсулінорезистентності. Проте результати окремих досліджень залишаються неоднозначними. Летчуманан та співавт. [4] вказують на істотні етнічні та регіональні відмінності складу мікробіоти. Крім того, ефективність пробіотиків і синбіотиків залежить від штамового складу, тривалості застосування та вихідного стану мікробіоти пацієнта [9,12]. Це ускладнює стандартизацію терапевтичних підходів і порівняння результатів між різними дослідженнями. Обмеженням більшості наявних робіт є невеликі вибірки пацієнтів, короткий період спостереження та різні методи аналізу кишкової мікробіоти. Частина досліджень має переважно експериментальний або оглядовий характер, що також обмежує можливість формування остаточних клінічних рекомендацій [3,10,12]. Водночас для підтвердження ефективності цих підходів необхідні масштабні клінічні дослідження з уніфікованими методами оцінки результатів.

Висновки. У роботі проведено систематичний аналіз провідних наукових досліджень щодо ролі кишкової мікробіоти у патогенезі інсулінорезистентності. Розглянуто існуючі підходи щодо терапевтичної корекції метаболічних порушень за допомогою пробіотиків та метабіотиків. Виявлено, що стан кишечника відіграє ключову роль у розвитку даних патологічних станів. Виявлено, що у пацієнтів з інсулінорезистентністю та цукровим діабетом 2-го типу спостерігається зниження кількості бактерій родів *Roseburia spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* та *Bifidobacterium spp.* Водночас зазначено про збільшення частки умовно-патогенних і прозапальних бактерій. У результаті активується системне запалення і розвивається інсулінорезистентність. Окремо слід зазначити про зниження продукції коротколанцюгових жирних кислот. Відмічено, що збільшення частки бактерій роду *Ruminococcus gnavus* або *Clostridium clostridioforme* посилює метаболічні порушення. Аналіз літератури показав, що раціон харчування є одним з основних факторів, що визначає склад кишкової мікрофлори. Біоактивні сполуки, такі як поліфеноли, антоціани, β -глюкани і ресвератрол, додатково стимулюють ріст *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* і *Akkermansia muciniphila*. Це супроводжується покращенням чутливості до інсуліну. Пробиотики, пребіотики і синбіотики мають позитивний вплив на маркери метаболічного синдрому, проте їх ефективність варіює. Найбільша користь досягається при застосуванні комплексних пробіотиків або в поєднанні з пребіотиками. Водночас обмеженням є різна якість препаратів, різні дослідження і різний початковий стан мікрофлори у пацієнтів. Встановлено, що метабіотики знижують запалення, відновлюють кишковий бар'єр і покращують інсулінову чутливість. Дані літератури

підтверджують тісний зв'язок між мікробіомом кишківника та розвитком інсулінорезистентності. Втручання в мікрофлору за допомогою дієти, пробіотиків і метабіотиків розглядається як перспективний напрямок для профілактики та допоміжної терапії метаболічних порушень. Подальші дослідження будуть присвячені пошуку оптимальних схем і оцінці довготривалих клінічних наслідків.

Література:

1. Foster J., Clarke G. The gut-brain axis. *Microbiota brain axis*. 2024. P. 1–15. URL: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814800-6.00008-x>.
2. Gautam M., Takasi A. B., Sharma D. Type-2 Diabetes Mellitus and its effect on immune system. *Biochemical immunology of diabetes and associated complications*. 2024. P. 49–58. URL: <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-13195-0.00003-x>.
3. Gut microbiota and insulin resistance: mechanisms, therapeutic strategies, and future directions / A. E. Zygmunt et al. *Journal of education, health and sport*. 2025. Vol. 80. P. 58309. URL: <https://doi.org/10.12775/jehs.2025.80.58309>.
4. Gut microbiota composition in prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a systematic review of observational studies / G. Letchumanan et al. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022. Vol. 12. URL: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.943427>.
5. Gut microbiota in the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes / L. Crudele et al. *EBioMedicine*. 2023. Vol. 97. P. 104821. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104821>.
6. Kumar K., Bhargava S., Chitara D. Optimizing type 2 diabetes control with nutraceuticals. *Nutraceuticals in management and prevention of diabetes*. New York, 2025. P. 297–320. URL: <https://doi.org/10.1201/9781998511310-12>.
7. Oat bran prevents high-fat-diet induced muscular dysfunction, systemic inflammation and oxidative stress through reconstructing gut microbiome and circulating metabolome / R. Dong et al. *Food research international*. 2023. P. 113127. URL: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.113127>.
8. Sharma B. R., Jaiswal S., Ravindra P. V. Modulation of gut microbiota by bioactive compounds for prevention and management of type 2 diabetes. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2022. Vol. 152. P. 113148. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113148>.
9. Targeting the gut microbiota for prevention and management of type 2 diabetes / S. Donati Zeppa et al. *Nutrients*. 2024. Vol. 16, no. 22. P. 3951. URL: <https://doi.org/10.3390/nu16223951>.
10. The gut microbiota–insulin resistance axis: mechanisms, clinical implications, and therapeutic potential / M. Al Qassab et al. *FASEB BioAdvances*. 2026. Vol. 8, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1096/fba.2025-00218>.
11. Unraveling the microbiome–human body axis: a comprehensive examination of therapeutic strategies, interactions and implications / G. Olteanu et al. *International journal of molecular sciences*. 2024. Vol. 25, no. 10. P. 5561. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms25105561>.
12. Vasudeva V. Regulation of gut microbiota a potential therapeutic option for insulin resistance - A review. *International journal of high school research*. 2025. Vol. 7, no. 7. P. 82–90. URL: <https://doi.org/10.36838/v7i7.82>.

References:

1. Foster, J., & Clarke, G. (2024). The gut-brain axis. У *Microbiota brain axis* (с. 1–15). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814800-6.00008-x>
2. Gautam, M., Takasi, A. B., & Sharma, D. (2024). Type-2 Diabetes Mellitus and its effect on immune system. У *Biochemical immunology of diabetes and associated complications* (с. 49–58). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-13195-0.00003-x>

3. Zygmunt, A. E., Drabczyk, M., Karoń, K., Karoń, Ł. M., Grabowski, W., Pedrycz, D., Drapała, G., Pedrycz, E., & Karoń, S. (2025). Gut microbiota and insulin resistance: Mechanisms, therapeutic strategies, and future directions. *Journal of Education, Health and Sport*, 80, 58309. <https://doi.org/10.12775/jehs.2025.80.58309>
4. Letchumanan, G., Abdullah, N., Marlini, M., Baharom, N., Lawley, B., Omar, M. R., Mohideen, F. B. S., Addnan, F. H., Nur Fariha, M. M., Ismail, Z., & Pathmanathan, S. G. (2022). Gut microbiota composition in prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: A systematic review of observational studies. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.943427>
5. Crudele, L., Gadaleta, R. M., Cariello, M., & Moschetta, A. (2023). Gut microbiota in the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes. *EBioMedicine*, 97, 104821. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104821>
6. Kumar, K., Bhargava, S., & Chitara, D. (2025). Optimizing type 2 diabetes control with nutraceuticals. *У Nutraceuticals in management and prevention of diabetes* (с. 297–320). Apple Academic Press. <https://doi.org/10.1201/9781998511310-12>
7. Dong, R., Peng, K., Shi, L., Niu, Q., Rafique, H., Liu, Y., Yuan, L., Zou, L., Li, L., Cristina Messia, M., & Hu, X. (2023). Oat bran prevents high-fat-diet induced muscular dysfunction, systemic inflammation and oxidative stress through reconstructing gut microbiome and circulating metabolome. *Food Research International*, 113127. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.113127>
8. Sharma, B. R., Jaiswal, S., & Ravindra, P. V. (2022). Modulation of gut microbiota by bioactive compounds for prevention and management of type 2 diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 152, 113148. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113148>
9. Donati Zeppa, S., Gervasi, M., Bartolacci, A., Ferrini, F., Patti, A., Sestili, P., Stocchi, V., & Agostini, D. (2024). Targeting the gut microbiota for prevention and management of type 2 diabetes. *Nutrients*, 16(22), 3951. <https://doi.org/10.3390/nu16223951>
10. Al Qassab, M., Chaarani, N., Hamou, A., Harb, R., Jradi, A., Zeineddine, M., Ghadieh, H. E., Khattar, Z. A., Azar, S., Kanaan, A., & Harb, F. (2026). The gut microbiota–insulin resistance axis: Mechanisms, clinical implications, and therapeutic potential. *FASEB BioAdvances*, 8(1). <https://doi.org/10.1096/fba.2025-00218>
11. Olteanu, G., Ciucă-Pană, M.-A., Busnatu, Ş. S., Lupuliasa, D., Neacşu, S. M., Mititelu, M., Musuc, A. M., Ioniţă-Mîndrican, C.-B., & Boroghina, S. C. (2024). Unraveling the microbiome–human body axis: A comprehensive examination of therapeutic strategies, interactions and implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(10), 5561. <https://doi.org/10.3390/ijms25105561>
12. Vasudeva, V. (2025). Regulation of gut microbiota a potential therapeutic option for insulin resistance - A review. *International Journal of High School Research*, 7(7), 82–90. <https://doi.org/10.36838/v7i7.82>

Дата першого надходження статті до видання: 01.05.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 13.05.2026