



Модификация микробиома кишечника на фоне применения метформина и других сахароснижающих препаратов

Лобанова К.Г., Теплова А.С., Титова В.В

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), г. Москва

В настоящее время отмечается стремительный рост изучения взаимосвязи кишечной микробиоты (КМ) с фармакокинетикой и фармакодинамикой лекарственных средств, в том числе сахароснижающих препаратов (ССП). В обзоре описываются возможные механизмы, посредством которых КМ может влиять на эффективность и безопасность различных СПП, описываются бактерии кишечника, влияющие на их фармакокинетику. Несмотря на то что данные о взаимосвязи КМ с эффективностью и развитием побочных эффектов СПП резко ограничены, на примере метформина установлено, что присутствие в КМ высокого количества продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и родов бактерий, ассоциированных с метаболизмом желчных кислот (ЖК), ассоциировано с высокой эффективностью препарата и развитием побочных эффектов. Это обусловлено тем, что КЦЖК и первичные ЖК являются триггерами секреции глюкагоноподобного пептида-1, который, с одной стороны, способствует улучшению показателей гликемии через инкретиновый эффект и регуляцию работы механизма «кишечник – мозг – периферия», а с другой определяет развитие дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта. Приведенные в статье данные позволяют предположить, что развитие побочных эффектов метформина на фоне высоких концентраций КЦЖК и первичных ЖК в просвете кишечника является некой «платой» за более выраженный гипогликемический эффект метформина. Тем не менее выявленная авторами закономерность требует последующих научных доказательств.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, фармакомикробиомика, кишечная микробиота, метформин, эффективность метформина, побочные эффекты метформина.

Для цитирования: Лобанова К.Г., Теплова А.С., Титова В.В. Модификация микробиома кишечника на фоне применения метформина и других сахароснижающих препаратов. FOCUS Эндокринология. 2025;6(3):86–95. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-06



Modification of the gut microbiome in response to metformin and other antidiabetic drugs

Lobanova K.G., Teplova A.S., Titova V.V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Currently, there is a rapid increase in the study of the relationship of the gut microbiota (GM) with the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, including hypoglycemic ones. The review describes possible mechanisms by which GM can influence the efficacy and safety of various hypoglycemic drugs (HDs). Moreover, intestinal bacteria affecting the pharmacokinetics of HDs are described. Despite the fact that data on the relationship of GM with the effectiveness and development of side effects of HDs are sharply limited, using the example of metformin, it was determined that the presence in GM of a high number of Short-chain fatty acids (SCFAs) producers and genera associated with bile acid metabolism is associated with high drug efficacy and the development of side effects. The fact is that SCFAs and primary bile acids are triggers for the secretion of glucagon-like peptide-1, which, on the one hand, contributes to the improvement of glycemic indices through the incretin effect and the operation of the “intestine – brain – perif” mechanism.

Key words: type 2 diabetes mellitus, gut microbiota, pharmacomicrobiomics, metformin, effectiveness of metformin, side effects of metformin.

For citation: Lobanova K.G., Teplova A.S., Titova V.V. Modification of the gut microbiome in response to metformin and other antidiabetic drugs. FOCUS Endocrinology. 2025;6(3):86–95. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-06

Введение

Несмотря на широкую доказательную базу относительно степени эффективности и уровня безопасности сахароснижающих препаратов (ССП), реалии кли-

нической практики демонстрируют, что одно и то же лекарственное средство может по-разному снижать показатели гликемии и с разной вероятностью оказывать побочные эффекты у пациентов с сахарным

диабетом 2 типа (СД2), обладающих одинаковыми клинико-лабораторными характеристиками и схожим фенотипом. Например, считается, что метформин снижает уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1,0–2,0% и не вызывает гипогликемических реакций.

В течение последнего десятилетия по мере развития фармакогенетики и фармакогеномики накапливаются данные о влиянии генетических факторов на эффективность и безопасность ССП. Так, установлено, что вариант *SLC2A2* (rs8192675) гена транспортера глюкозы GLUT2 ассоциирован с более выраженной сахароснижающей способностью метформина в течение первого года терапии у пациентов с впервые выявленным СД2. Схожим образом аллель А варианта гена рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (rs6923761) связан с ухудшением гипогликемических эффектов ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и парадоксальным увеличением индекса массы тела (ИМТ) на фоне терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1).

При всей важности генетических компонентов, чей вклад в фармакокинетику лекарственных средств оценивается в пределах от 20 до 95%, при изучении эффективности и безопасности различных препаратов (включая ССП) необходимо учитывать и другие дополнительные факторы, среди которых ведущим может являться микробиом человека. Дело в том, что кишечная микробиота (КМ), представленная более 100 триллионами бактерий и 5 миллионами генов, не только влияет на метаболизм лекарств, не только способствует модификации их эффектов и изменению фармакокинетики (абсорбции, распределения, выведения, динамики концентрации в плазме), но и вносит коррективы в мишени действия препаратов, инактивирует лекарственные средства или биологические пути восприимчивости макроорганизма к их фармакологическим эффектам [1].

Таким образом, для усовершенствования персонализированной медицины при лечении различных заболеваний, в том числе СД2, целесообразно более детальное изучение влияния КМ на эффективность и безопасность ССП.

Возможные механизмы влияния кишечной микробиоты на фармакокинетику пероральных лекарственных препаратов

Пероральные препараты являются наиболее распространенными формами лекарственных средств из-за их безопасности, удобства и простоты использования, низкой стоимости и хорошей приверженности пациентов к их приему. Больные с СД2 в большинстве случаев получают лечение именно пероральными ССП: по данным датского исследования, соответствующая доля пациентов достигает 63,5%, по данным США — до 62% [2].

Важно отметить, что пероральные препараты, в отличие от парентеральных, обладают хорошей абсорб-

цией и биодоступностью за счет высокой растворимости и проницаемости, устойчивости к изменениям pH и ферментным системам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), способности использовать транспортные системы кишечной стенки [3]. После приема препарата внутрь химическая молекула лекарственного средства претерпевает первичную биотрансформацию под действием ферментных систем кишечника, что способствует образованию метаболитов, способных к дальнейшей абсорбции и транспорту. Этот процесс именуется термином «эффект первичного прохождения». Затем следует второй этап биотрансформации, называемый «энтерогепатическая рециркуляция», при которой метаболиты лекарственного препарата через систему воротной вены попадают в печень, вступая там в реакции окисления и конъюгации под действием ферментов печени. Далее одни молекулы поступают в системный кровоток и достигают своей «точки приложения» для реализации терапевтического эффекта, а другие с током желчи повторно доставляются в кишечник, где инактивируются ферментами кишечника и элиминируются с калом или же повторно транспортируются в печень для дальнейшей утилизации. При этом как эффект первого прохождения, так и энтерогепатическая рециркуляция оказывают колоссальное воздействие на биодоступность пероральных препаратов.

КМ выступает неотъемлемой составляющей биотрансформации химических агентов до активных молекул лекарственного вещества. На этапе эффекта первого прохождения КМ способна синтезировать ряд ферментных систем, участвующих в преобразовании пролекарства в активную форму, дезактивации лекарственного средства с потерей его эффективности, превращении препарата в токсичный метаболит, который может служить причиной развития побочных эффектов. На этапе энтерогепатической рециркуляции КМ может воздействовать на биодоступность препаратов через изменение метаболизма и концентрации в просвете кишечника различных желчных кислот (ЖК) и их солей (для липофильных молекул), путем модификации экспрессии важнейших генов, необходимых для транспорта лекарств, или же посредством прямого связывания микроорганизма с транспортными системами хозяина [4].

При этом один из главных векторов влияния КМ на биодоступность ЛС определяется ее способностью к синтезу ряда ферментов, за счет которых она, к примеру, может стимулировать образование активной молекулы лекарственного вещества из пролекарства. Так, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium Lactis* и *Streptococcus salivarius* способны восстанавливать азосоединения посредством выработки ферментов азоредуктаз, которые, в свою очередь, могут активировать механизм пинг-понга, когда NADH действует как донор электронов через промежуточный гидразин. Такое восстановление приводит к образова-

нию активных лекарственных средств (типичный пример — сульфасалазин).

Аналогично под действием ферментных систем бактерий кишечника возможны инаktivация препарата и его превращение в токсичный метаболит. Возможность инаktivации лекарственных средств ферментами КМ была продемонстрирована в работе Balaich и соавт., в которой исследователи идентифицировали в КМ человека семейство белков, акарбозокиназ микробного происхождения, способных ингибировать гипогликемический эффект акарбозы. Типичным примером образования токсичного метаболита из ЛП под действием КМ может служить образование из противовирусного агента соливудина химического вещества (Е)-5-(2-бромвинил) урацила, нарушающего процесс печеночной деактивации противоопухолевого препарата 5-фторурацила. Именно поэтому одновременное введение соливудина и 5-фторурацила смертельно опасно и строго противопоказано [5].

Говоря о влиянии КМ на процесс энтерогепатической рециркуляции молекулы лекарственного вещества, необходимо отметить, что такие ее представители, как *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus* и некоторые другие в процессе своей жизнедеятельности синтезируют ряд ферментов из семейства β -глюкуронидаз, которые катализируют реакцию глюкуронидации, необходимую для инаktivации и выведения из организма ряда лекарств, например ралоксифена, пропранолола, эстрадиола и др. Следовательно, изменение состава КМ, ассоциированное со снижением концентрации ферментов семейства β -глюкуронидаз, потенциально может приводить к развитию побочных эффектов при приеме некоторых препаратов [6].

КМ также может изменять биодоступность пероральных препаратов, модулируя метаболизм ЖК. Дело в том, что первичные ЖК (холевая и дезоксихолевая кислоты), синтезирующиеся из холестерина в печени, сразу после своего образования конъюгируют с таурином или глицином на уровне гепатоцита, поэтому в кишечник попадают не свободные, а конъюгированные формы ЖК, которые в этом органе мгновенно превращаются в ионизированные соли. Соли ЖК, в свою очередь, имеют гидрофильную ОН-группу и гидрофобные метильные группы, что позволяет им взаимодействовать с лекарствами и образовывать мицеллы, в составе которых лекарственные агенты могут абсорбироваться в кровоток. Не случайно соли ЖК часто используются в качестве усилителя абсорбции лекарственных средств.

Вместе с тем в кишечнике соли конъюгированных первичных ЖК под действием фермента гидролазы желчных солей, синтезирующегося *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus rhamnosus*, подвергаются реакции деконъюгации с образованием свободных первичных ЖК. Последние служат субстратами для синтеза вторичных ЖК — дезоксихолевой и литохолевой кислоты. Процесс образования вторичных ЖК происхо-

дит в толстом кишечнике под действием ферментов 7 альфа-дегидроксилаз, поставщиками которых также выступают бактерии толстого кишечника (большинство представителей типа *Firmicutes*). Вторичные ЖК за счет своего химического состава характеризуются поддержанием процесса солюбилизации — растворения в мицеллах нерастворимых в воде химических соединений (в том числе липофильных лекарственных препаратов). Важно отметить, что за счет существования энтерогепатической рециркуляции в просвете кишечника находятся как соли конъюгированных ЖК, так и неконъюгированные первичные и вторичные ЖК, что определяет наличие всех необходимых этапов для абсорбции липофильных лекарственных препаратов: связывания солей ЖК с молекулами лекарственного вещества, образования мицелл и солюбилизации. Тем самым изменение соотношения первичных и вторичных ЖК в кишечнике вследствие изменения состава КМ и количества бактериальных ферментов, участвующих в трансформации ЖК, может существенно изменять биодоступность лекарств за счет нарушения процесса мицеллярной солюбилизации [7].

Еще одна возможная причина изменения биодоступности лекарственных агентов связана с их транспортировкой через биологические мембраны. По физиологическим механизмам этот процесс можно условно разделить на пассивный транспорт и транспорт за счет скоординированной работы белков-переносчиков. В процессе пассивного транспорта лекарства проходят через биологические мембраны без участия мембранных транспортных белков. Примерами этого процесса могут служить фильтрация водорастворимых молекул через поры биологических мембран, а также пассивная диффузия, когда лекарства диффундируют от более высокой концентрации к более низкой концентрации. Отметим, что большинство лекарственных препаратов транспортируются через биологические мембраны именно путем пассивной диффузии.

В свою очередь, транспорт молекул через мембрану клеток за счет белков-переносчиков классифицируется на активный транспорт (против градиента концентрации с потреблением АТФ) и пассивную облегченную диффузию (определяется электрохимическим градиентом и происходит без участия АТФ). Основными мембранными транспортными белками в кишечнике являются транспортеры АТФ-связывающих кассет (ABC) и переносчики растворенных веществ (SLC). При этом белки-переносчики ABC преимущественно ответственны за транспортировку молекул из энтероцитов в просвет кишечника или из энтероцитов в портальную вену, тогда как белки-переносчики SLC, как правило, определяют процессы поступления молекул из кишечника в энтероцит. Следовательно, скоординированная работа белков-транспортеров ABC и SLC опосредует адекватную доставку лекарственных веществ из кишечника в кровоток [8]. Ключевые семейства белков ABC и SLC, связанные с транспортом лекарственных

Таблица 1. Ключевые семейства белков-транспортеров ABC и SLC, связанные с транспортном лекарственных средств [26]

Транспорт из кишечника в энтероцит	Транспорт из энтероцита в портальную вену
<ul style="list-style-type: none"> Семейство белков лекарственной устойчивости (MDR, ABCB). Семейство белков множественной лекарственной устойчивости (MRP, ABCC). Белок устойчивости к раку молочной железы (BCRP, ABCG2). Семейство белков множественной лекарственной и токсинной экстрюзии (MATE, SLC47) 	<ul style="list-style-type: none"> Семейство полипептидов, транспортирующих органические анионы (OATP, SLC21/SLCO). Семейство транспортеров органических анионов (OAT, SLC22). Семейство транспортеров органических катионов (OCT, SLC22). Семейство транспортеров органических катионов/карнитина (OCTN, SLC22).

Таблица 2. Наиболее изученные гены белков-переносчиков, осуществляющих транспорт некоторых сахароснижающих препаратов из кишечника в кровоток [26]

Сахароснижающий препарат	Гены белков-транспортеров
Метформин	SLC22A1/OCT1, SLC22A2/OCT2, SLC22A3/OCT3, SLC22A4/OCTN1
Глибенкламид	SLC15A1/PEPT1
Натеглинид	SLC15A1/PEPT1, SLC16A1/MCT1

препаратов, представлены в *таблице 1*, а ведущие гены белков-переносчиков, осуществляющие транспортировку некоторых ССП из кишечника в кровоток, приведены в *таблице 2*.

В настоящее время накапливается все больше данных о том, что КМ способна воздействовать на экспрессию генов белков-транспортеров в кишечнике (белок множественной лекарственной устойчивости-1a (MDR1a) и аквапорин 4 (AQP4)), влияя при этом на биодоступность, и, следовательно, эффективность терапевтических агентов. Однако данные о возможных способах изменения экспрессии генов белков-транспортеров различных лекарственных средств резко ограничены, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие гипотетическую роль КМ в системе транспортировки лекарственных препаратов.

Еще один механизм воздействия КМ на биодоступность лекарств — «конкуренция субстрата». Предполагается, что некоторые продукты жизнедеятельности КМ по своей химической структуре могут напоминать лекарственные средства и при высокой концентрации в просвете кишечника способны конкурировать с ними за связь с транспортными белками. Так, продукт метаболизма КМ уrolитин А служит субстратом для белка устойчивости к раку молочной железы (ABCG2/BCRP), являющегося белком-переносчиком ряда химиотерапевтических агентов [9]. Это допускает возможность снижения эффективности химиотерапии на фоне резкого увеличения уrolитина А в просвете кишечника. Однако данная гипотеза требует дальнейших научных подтверждений.

Таким образом, КМ может влиять на эффективность и безопасность лекарственных препаратов путем различных механизмов: за счет регулирования синтеза ферментов и желчных кислот, участвующих в биодоступности терапевтических агентов, контроля экспрессии генов транспортных систем в кишечнике и управления конкурентным взаимодействием между кишечными бактериями, молекулами лекарственных веществ и белками-переносчиками.

Влияние кишечной микробиоты на эффективность сахароснижающих препаратов

В течение последних 5 лет наблюдается увеличение количества публикаций, демонстрирующих связь определенных бактерий кишечника с фармакокинетикой и клинической эффективностью ССП. Ниже рассмотрены наиболее важные данные о воздействии КМ на сахароснижающую способность различных классов пероральных противодиабетических препаратов.

Метформин

Метформин служит препаратом первого выбора при лечении пациентов с СД2. Его назначение оправданно на всех этапах стратификации терапии вплоть до развития абсолютной недостаточности к инсулину. Стоит отметить, что метформин относится к 3 классу препаратов согласно СКБП (системе классификации биофармацевтических препаратов), а значит, его фармакокинетика тесно связана с работой специфических белков-переносчиков: переносчиков органических катионов, переносчиков моноаминов плазматической мембраны, переносчиков серотонина и высокоафинных переносчиков холина [10].

В настоящее время в широком доступе отсутствуют исследования, оценивающие взаимосвязь КМ с ключевыми белками-транспортерами метформина, расположенными в мембране энтероцитов. Тем не менее нами были найдены исследования, посвященные влиянию КМ на эффективность терапии этим препаратом. Так, в работе Ли и соавт. на примере здоровых мужчин было установлено, что увеличение представленности рода *Escherichia* в кишечнике на фоне приема метформина ассоциировано с улучшением его гипогликемического эффекта. Напротив, *Intestinibacter*, *Clostridium* и *Romboutsia*, принадлежащие к типу *Firmicutes*, были отрицательно связаны с сахароснижающим действием препарата [11]. В другом исследовании с участием пациентов с впервые выявленным СД2 было продемонстрировано, что повышение количества бактерий вида *Prevotella copri* ассоциировано с отсутствием должного снижения гликемии на фоне терапии метформином, тогда как обогащение КМ *Enterococcus*

faecium (Firmicutes), *Lactococcus Lactis* (Firmicutes), *Odoribacter* (Bacteroidetes) и *Dialister* (Firmicutes) связано с высокой эффективностью препарата [12]. В работе Ли и соавт. исследователи, изучив взаимосвязь между КМ и эффективностью ССП в 10 обсервационных и 4 рандомизированных исследованиях, опубликованных до июля 2023 г., установили таксоны, положительно коррелирующие с эффективностью терапии метформинотерапией (*E. faecium*, *Lactococcus Lactis*, *Odoribacter*, *Dialister*, *Blautia*, *Anaerostipes*, *Clostridium XIVa*, *Erysipelotrichaceae incertae sedis*, *Escherichia-Shigella*, *Fusobacterium*, *Flavonifractor*, *Lachnospiraceae*, *Lachnospiraceae incertae sedis*, *Clostridium XVIII* и *IV*) и отрицательно связанные с сахароснижающей способностью препарата (*Prevotella copri*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Alistipes*, *Oscillibacter* и *un-Ruminococcaceae*) [11]. Таким образом, стоит отметить, что в настоящее время ввиду высокой разрозненности релевантных данных невозможно определить биомаркеры эффективности метформина, но можно предположить, что высокая представленность в КМ макроорганизмов-продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) определяет более выраженный сахароснижающий эффект этого лекарственного средства.

Еще одна важная особенность метформина — способность модулировать состав КМ в сторону увеличения представленности бактерий, продуцирующих КЦЖК и активизирующих синтез глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП) в кишечнике (*Bifidobacterium bifidum*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Akkermansia muciniphila*), а также в сторону снижения количества бактерий (*Bacteroides fragilis*), подавляющих активность гидролазы солей ЖК [14]. Дело в том, что уменьшение активности этого фермента вызывает повышение уровня вторичных ЖК в просвете кишечника, ингибирование печеночного глюконеогенеза и улучшение гомеостаза глюкозы в организме, и это также может косвенно влиять на улучшение сахароснижающей способности метформина [15].

Таким образом, в настоящее время показано, что эффективность метформина определяется исходным составом КМ макроорганизма. Ограниченность данных пока не позволяет установить кишечные маркеры, ассоциированные с улучшением гипогликемической способности препарата. Однако действие самого метформина на уровне кишечника направлено на изменение бактериального разнообразия в сторону увеличения продуцентов КЦЖК и активаторов синтеза инкретиновых гормонов, бактерий, обладающих противовоспалительным потенциалом и улучшающих метаболизм солей ЖК. Все это в совокупности может способствовать улучшению показателей гликемии у пациентов с СД2.

В клинической практике самой частой причиной отмены метформина становятся нежелательные явления со стороны ЖКТ. Помимо традиционной лекарственной формы метформина, существует еще пролонгированная форма (Глюкофаж Лонг). Ее отличительная особенность заключается в применении передовой системы постепенной диффузии активного вещества через гелевый барьер

GelShield. Попадая в желудок, метформин пролонгированного действия гидратируется и набухает, что обеспечивает медленное высвобождение лекарственного вещества. Такой механизм позволяет достичь максимальной концентрации препарата в плазме крови через 7 ч после приема, в то время как у традиционного метформина этот показатель составляет 2,5 ч.

Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы (ТЗД) — группа ССП, чей гипогликемический эффект ассоциирован с улучшением чувствительности жировой ткани и в меньшей степени, мышечной ткани к инсулину. ТЗД относятся ко 2 классу СКБП, следовательно, на их фармакокинетику влияют ферментные системы бактерий, белки-переносчики в кишечнике и концентрация ЖК в ЖКТ. К настоящему времени исследования патогенетических путей взаимосвязи КМ с ТЗД не проводилось. Тем не менее есть работы, оценивающие воздействие КМ на эффективность этой группы ССП.

Для более глубокого понимания возможных «точек соприкосновения» КМ и ТЗД важно определить, что эти препараты являются лигандами гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR-γ), которые в большом количестве экспрессируются не только в жировой ткани, но и в ЖКТ. Активация PPAR-γ в ЖКТ ассоциирована с контролем процессов дифференцировки энтероцитов и снижением выраженности воспаления в кишечной стенке. Отсутствие проницаемости кишечного барьера для эндотоксинов и липополисахаридов, сохранность плотных контактов между колоноцитами, а также адекватное функционирование энтероэндокринных клеток кишечника определяют возможность снижения системного хронического метаболического воспаления, адекватный инкретиновый эффект, слаженную работу системы «кишечник — мозг — периферия», что потенциально способствует улучшению показателей гликемии у пациентов с углеводными нарушениями. Таким образом, терапия ТЗД может оказывать гипогликемические эффекты не только за счет снижения инсулинорезистентности жировой ткани, но посредством влияния на активацию PPAR-рецепторов в ЖКТ [16].

Учитывая высокую концентрацию PPAR-рецепторов в ЖКТ, стоит предположить, что КМ может изменять их активность. Действительно, в работе Nepelska и соавт. было установлено, что активация PPAR-γ индуцируется КМ. При этом представители типа *Firmicutes*, особенно *Roseburia hominis* и *Roseburia intestinalis*, а также представители типа *Fusobacteria* (преимущественно *Fusobacterium naviforme*) демонстрировали наиболее сильную способность к стимуляции активности PPAR-рецепторов, в то время как у представителей типа *Actinobacter* отмечалось полное отсутствие действия на функциональную активность этих рецепторов [17]. Таким образом, предполагается, что исходно более высокие уровни представителей типа *Firmicutes* и *Fusobacteria* потенциально способны усиливать гипогликемические эффекты ТЗД за счет

*Как деревья
жизненно важны
для природы, так
метформин незаменим
для лечения диабета*,¹*

Выдающаяся терапия в лечении сахарного диабета 2 типа/ предиабета²



ЛВ Глюкофаж® Лонг

Ссылка на Государственный реестр лекарственных средств:



Глюкофаж® Лонг 1000 мг
ЛП-№(005878)-(ПГ-РУ)-230125



Глюкофаж® Лонг 750 мг
ЛП-№(005896)-(ПГ-РУ)-290125



Глюкофаж® Лонг 500 мг
ЛП-№(005399)-(ПГ-РУ)-130525

Информация для специалистов здравоохранения.

* Когда метформин не противопоказан

1. World Health Organization; 2023 (WHO/MHP/HPS/EML/2023.02)

2. Bailey C.J, doi: 10.1111/dom.15663

3. ЛВ по применению препарата Глюкофаж® Лонг 500 мг ЛП-№(005399)-(ПГ-РУ)-130525, 750 мг ЛП-№(005896)-(ПГ-РУ)-290125, 1000 мг ЛП-№(005878)-(ПГ-РУ)-230125.

000 «Мерк»; 115054, Москва, ул. Валуевая, д. 35

Тел.: +7(495) 937-33-04, факс: +7(495) 937-33-05; www.merck.ru

RU-GLUPL-00661
Реклама

MERCK

синергического влияния на PPAR-рецепторы в ЖКТ. Однако и эта гипотеза требует последующих научных доказательств.

Еще один возможный вклад КМ в улучшение эффективности ТЗД — потенцирование плейотропного действия этих препаратов на печеночную ткань. В работе Kasahara и соавт. на примере лабораторных животных было показано, что терапия пиоглитазоном ассоциирована не только с увеличением численности *Lactobacillus* в кишечнике, но и с возрастанием количества продуктов жизнедеятельности этих бактерий — метаболитов линолевой кислоты, депонирующихся в жировой ткани [18]. Важно отметить, к плейотропным эффектам пиоглитазона относятся улучшение функции печени за счет снижения выраженности стеатоза и стеатогепатита и уменьшение прогрессирования фиброза, однако их точный механизм неизвестен. Kasahara и соавт. обнаружили, что увеличение *Lactobacillus* в кишечнике и метаболита ленолевой кислоты 10-гидроксис-12-октадеценной кислоты в жировой ткани мышей достоверно значительно улучшало гистологическую картину печени за счет снижения экспрессии генов, ответственных за активацию процесса фиброза [18]. Как следствие, можно предположить, что исходно более высокий уровень *Lactobacillus* в кишечнике может улучшать эффекты пиоглитазона в отношении печеночной ткани вследствие увеличения выработки этими микроорганизмами различных метаболитов, в том числе 10-гидроксис-12-октадеценной кислоты. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования, требующие подтверждения или опровержения этой гипотезы.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Действие иДПП-4 сосредоточено на пролонгации действия секретируемых энтероцитами ГПП-1 и ГИП посредством ингибирования активности фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), разрушающего эти гормоны.

иДПП-4 являются пероральными препаратами, относящимися к 1 и 3 классам СКБП. Следовательно, КМ может влиять на фармакокинетику этой группы ССП через систему ферментных систем кишечника и изменение функционирования белков-переносчиков на уровне кишечника.

В настоящее время продемонстрировано, что КМ может снижать эффективность некоторых иДПП-4 за счет своих ферментных систем. Так, в работе Wang и соавт. было показано, что представители рода *Bacteroides* spp. вырабатывают ряд ферментов (а именно 71 фермент), которые схожи по химическому составу и биологическим эффектам с ДПП-4 человека, однако их функциональная активность не ингибируется иДПП-4 (ситаглиптином) [19]. В более поздней работе Olivares и соавт. также были выявлены гены, кодирующие ферменты, схожие с ДПП-4 [20]. Однако данные ферменты вырабатывали не только *Bacteroides*, но и другие грамотрицательные бактерии — *Alistipes*, *Prevotella*, *Barnesiella* и *Paraprevotella*. Кроме того, в этой работе было продемонстрировано, что наиболее распространенный среди пациентов с СД2 бактериальный

ДПП-4-подобный фермент (pmDPP4Δ23), продуцируемый *P. merade*, не подвергался ингибированию ситаглиптином, но в то же время подавление активности этого фермента отмечалось среди пациентов, получавших терапию саксаглиптином и вилдаглиптином [20]. Вероятно, объяснением этому служит то, что ситаглиптин, в отличие от саксаглиптина и вилдаглиптина, является более селективным препаратом, связывающимся с обширным участком S2 на молекуле ДПП-4, который отсутствует у родственных пептидов (ДПП-8, ДПП-9) и, вероятно, у бактериальных ферментов, схожих с ДПП-4. Таким образом, у пациентов с СД2 при резком увеличении представленности *Bacteroides* spp., а также некоторых других родов бактерий лечение высокоселективными иДПП-4 потенциально может вызывать снижение эффективности этих препаратов.

Другим исследованием, доказывающим влияние КМ на эффективность иДПП-4, стала работа Zhang и соавт., продемонстрировавшая, что исходно более высокие уровни *Barnesiella intestinihominis* и *Clostridium citroniae* были связаны с более высоким уровнем ГПП-1 и более выраженным гликемическим ответом на иДПП-4 [21]. При этом более высокие уровни *Veillonella parvula* и *Prevotella copri* ассоциировались с низкой концентрацией ГПП-1 и менее выраженным снижением уровня гликемии. Результаты этого исследования продемонстрировали тесную связь КМ и уровня ГПП-1 на фоне терапии иДПП-4, что, вероятно, объясняется или способностью некоторых бактерий кишечника к синтезу ферментов, снижающих эффективность иДПП-4, или влиянием КМ на функциональную активность ЭЭК кишечника. Результаты этой научной работы диктуют необходимость более прицельного изучения эффектов КМ в отношении эффективности иДПП-4 сквозь призму инкретинового эффекта.

На сегодняшний день исследования, изучающие влияние КМ на транспорт иДПП-4 из кишечника в кровоток, не выполнялись. Тем не менее следует обратить внимание на потенциальную возможность улучшения транспорта иДПП-4 в системный кровоток за счет транспортных возможностей КМ, так как некоторые препараты этой группы относятся к классу 3 СКБП. Вероятно, достижение более высоких концентраций иДПП-4 в системном кровотоке может расширить потенциал возможных плейотропных эффектов этих лекарственных средств. Но и это предположение требует дополнительных доказательств.

Таким образом, данные опубликованных научных работ демонстрируют возможность влияния КМ на эффективность иДПП-4. Увеличение представленности в кишечнике *Bacteroides*, а также *Alistipes*, *Prevotella*, *Barnesiella* и *Paraprevotella*, по-видимому, служит потенциальным биомаркером более низкой эффективности иДПП-4, что должно стать предметом последующих исследований.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

АрГПП-1 — препараты, которые способствуют активации рецепторов ГПП-1, что клинически проявляется снижением гликемии и массы тела, кардиопротекцией, нефропротекцией, развитием побочных эффектов со сто-

роны ЖКТ и др. [1]. Препараты этой группы представлены преимущественно парентеральными лекарственными формами. Единственный представитель арГПП-1, выпускаемый в пероральной форме, семаглутид, относится ко 2 классу СКБП. КМ может влиять на фармакокинетику пероральных форм арГПП-1 через систему ферментов кишечника, концентрацию ЖК в ЖКТ и работу белков-переносчиков.

В настоящее время в литературе отсутствуют работы по изучению ведущего биофармацевтического механизма, посредством которого КМ влияет на фармакокинетику арГПП-1. Тем не менее накапливаются данные о воздействии отдельных представителей кишечной флоры на эффективность препаратов этого класса. Так, в работе Tsai и соавт. выявлена отрицательная роль *Prevotella copri*, *Ruminococcaceae* sp., *Bacteroidales* sp., *Eubacterium coprostanoligenes* sp., *Dialister succinatiphilus*, *Alistipes obesi*, *Mitsuokella* spp., *Butyricimonas virosa*, *Moryella* sp. и *Lactobacillus mucosae* и положительная роль *Bacteroides dorei* и *Roseburia inulinivorans*, *Lachnospiraceae* sp. и *Butyricoccus* sp. в отношении динамики снижения гликемии на фоне терапии арГПП-1 [22]. Также было показано, что более высокие уровни *Escherichia* — *Shigella* ассоциированы с более сильным снижением уровня HbA1c, тогда как высокие уровни *Lachnospiraceae* ND3007 group и *Catenibacterium* были связаны с менее выраженной динамикой HbA1c через 3 мес. терапии семаглутидом 1 мг в неделю. При этом стоит отметить, что рода бактерий, отрицательно ассоциированные с эффективностью арГПП-1, характеризуются провоспалительным потенциалом, тогда как рода, положительно связанные с гипогликемическим эффектом арГПП-1, демонстрируют противовоспалительный и КЦЖК-продуцирующий потенциал. Адекватная продукция КЦЖК бактериями кишечника обеспечивает секрецию ГПП-1 и других гормонов кишечника, предотвращает развитие системного метаболического воспаления, косвенно регулирует работу кишечного глюконеогенеза и функционирование сети «кишечник — мозг — периферия». Следовательно, можно предположить, что увеличение в просвете кишечника бактерий, ответственных за продукцию КЦЖК, способно потенцировать действие лекарственных средств, нацеленных на инкретиновое звено патогенеза СД2.

Другим доказательством того, что КМ способна отражаться на эффективности арГПП-1, является работа Martchenko и соавт., в которой на примере лабораторных животных было обнаружено влияние бактерий кишечника на циркадные ритмы секреции ГПП-1 [23]. Так, у здоровых мышей минимальный уровень ГПП-1 отмечался в 8 утра и на протяжении всего дня увеличивался, достигая пика секреции в 8 ч вечера. При этом ген циркадного ритма BMAL1, определяемый как в L-клетках кишечника, так и в панкреатических островках поджелудочной железы и регулирующий циркадный ритм секреции ГПП-1 и инсулина, был выше в утренние часы, чем в вечерние, что указывает на инициацию секреции гормонов преимущественно

утром. В свою очередь, уровень *Akkermansia muciniphila* положительно коррелировал с концентрацией ГПП-1: чем больше представителей этого рода бактерий отмечалось в КМ, тем выше был пик секреции этого гормона. Напротив, у мышей с резко обедненной КМ на фоне антибиотикотерапии отмечалось отсутствие циркадной секреции ГПП-1 и гена циркадного ритма BMAL1. Отметим, что нарушение баланса циркадных генов, особенно CLOCK и BMAL1, приводит к резкому увеличению риска развития гипергликемии. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что циркадные ритмы секреции ГПП-1 контролируются КМ, а циркадность секреции инкретина определяет должное выделение инсулина в кровотоки. Следовательно, изменение состава КМ способно нарушать инкретиновый эффект (ГПП-1-опосредованную секрецию инсулина), что, вероятно, клинически будет проявляться резистентностью к арГПП-1.

Таким образом, сигнатура микробиоты кишечника может предсказывать эффективность арГПП-1.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) — класс пероральных ССП, действие которых направлено на ингибирование НГЛТ-2, расположенных в проксимальных канальцах нефрона и реабсорбирующих глюкозу и натрий из просвета канальцев в кровотоки. Действие этих препаратов преимущественно сфокусировано на уровне почки, обеспечивающей глюкозурию и натрийурез, однако некоторые из них (канаглифлозин, сотаглифлозин) способны ингибировать НГЛТ-1, расположенные не только в почечных канальцах, но и в кишечнике [23]. Важно отметить, что высокоселективные иНГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин) относятся к 1 классу СКБП, тогда как канаглифлозин — ко 2 классу. Как следствие, абсорбция высокоселективных иНГЛТ-2 ассоциирована с ферментными системами кишечника, тогда как всасывание канаглифлозина — с ферментными системами и белками-переносчиками в кишечнике.

В настоящее время отсутствуют данные, определяющие и подтверждающие пути взаимодействия КМ и иНГЛТ-2, однако косвенно можно подтвердить возможную связь КМ с НГЛТ-1 (транспортёр глюкозы и натрия) и эффективностью иНГЛТ-2. Дело в том, что КМ влияет на секрецию ГПП-1 за счет метаболизации клетчатки до простых углеводов, которые связываются с НГЛТ-1, расположенными на апикальной мембране энтероцитов. Это, с одной стороны, активирует абсорбцию глюкозы из кишечника в кровотоки, а с другой инициирует секрецию ГПП-1 L-клетками кишечника [24]. Отсюда существует предположение, что присутствие в КМ родов бактерий, ассоциированных с метаболизмом сложных углеводов до моносахаров, может быть ассоциировано с более выраженным гипогликемическим эффектом иНГЛТ-2 из-за активации кишечного глюконеогенеза и синтеза инкретиновых гормонов на фоне снижения абсорбции глюкозы в кишечнике и повышенной глюкозурии на уровне почек.

В литературе имеются единичные работы, изучающие взаимосвязь представителей кишечной микрофлоры с гликемическим действием иНГЛТ-2. По данным одной из ранних работ, исходный состав КМ не предсказывал характер изменения гликемического контроля, уровня инсулина натощак, ИМТ, процента жировой массы и окружности талии после 12-недельного лечения дапаглифлозином. Однако в недавно опубликованном исследовании было обнаружено, что более высокие уровни *Candidatus Soleaferrea* и *UBA1819* ассоциированы с более выраженным снижением концентрации HbA1c, а более высокие уровни *Prevotellaceae NK3B31* — с менее выраженной динамикой HbA1c через 3 мес. терапии эмпаглифлозином в дозе 10 мг в сутки [25].

Таким образом, данные о влиянии КМ на эффективность иНГЛТ-2 резко ограничены. Имеющиеся результаты противоречивы и диктуют необходимость дальнейших исследований в этой области.

Влияние кишечной микробиоты на безопасность сахароснижающих препаратов

Данные о влиянии КМ на развитие побочных эффектов ССП на сегодня крайне ограничены. Тем не менее некоторые опубликованные результаты исследований демонстрируют взаимосвязь бактериального состава кишечника с развитием нежелательных явлений на примере метформина. Так, некоторые научные работы наглядно демонстрируют, что увеличение содержания бактерий родов *Escherichia*, *Escherichia/Shigella* на фоне количественного снижения *Intestinibacter* обуславливает развитие побочных эффектов метформина со стороны ЖКТ [26, 27]. Также к родам, ассоциированным с возникновением нежелательных явлений на фоне терапии метформином, относят *Veillonella*, *Serratia*, *Allisonella*, *Akkermansia*, *Bacteroides* и *Paraprevotella*, *Clostridium sensu stricto* и *Streptococcus*. При этом в одном исследовании было установлено, что в группе пациентов, которым требовалась отмена метформина на 5-й день терапии из-за серьезных побочных эффектов со стороны ЖКТ, отмечался высокий уровень бактерий *Subdoligranulum*, численность которых резко возрастает при СД2.

Стоит подчеркнуть, что вышеупомянутые рода бактерий, связанные с развитием нежелательных эффектов метформина со стороны ЖКТ, обладают противовоспалительным потенциалом и служат ключевыми поставщиками КЦЖК. По всей видимости, резкое увеличение КЦЖК в кишечнике является ключевой причиной развития дискомфорта в ЖКТ, диареи и вздутия на фоне приема метформина, так как их действие направлено на увеличение продукции ГПП-1 в кишечнике. Более того, повышение образования КЦЖК и секреции ГПП-1 на уровне кишечника при приеме метформина определяет снижение проницаемости кишечного барьера для эндотоксинов, активацию кишечного глюконеогенеза и ингибирование печеночного глюконеогенеза, согласованную работу механизма «кишечник — мозг — периферия», что непосредственно связано с улучшением показателей гликемии

на фоне лечения этим препаратом. Иными словами, возникновение гастроинтестинальных побочных эффектов метформина можно считать своего рода «платой» за его гипогликемическое действие.

В то же время не во всех исследованиях наблюдалась типичная картина развития нежелательных эффектов метформина на фоне высокой представленности в КМ продуцентов КЦЖК. Так, в работе Zhang H. et al. на примере китайской когорты пациентов с СД2 на фоне терапии метформином не было продемонстрировано типичного увеличения кишечных бактерий, ассоциированных с синтезом КЦЖК и определяющих побочные эффекты препарата [28]. При этом в группе исследования дискомфорт в ЖКТ, с одной стороны, был связан со снижением численности бактерий рода *Barnesiella* и вида *P. Goldsteinii*, ассоциированных с противовоспалительной активностью, а с другой — с увеличением содержания продуцентов первичных ЖК из семейства *Lactobacillaceae* (*Weissella confusa*, *Weissella paramesenteroides*, *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus plantarum*) и с уменьшением представленности флоры, разлагающей первичные ЖК (например, вид *Parabacteroides distasonis*) [28]. Соответственно еще одной причиной развития побочных эффектов со стороны ЖКТ при использовании метформина является увеличение концентрации первичных ЖК в просвете кишечника, которое ассоциировано с активацией рецепторов фарзеноида X, ответственных за секрецию ГПП-1 ЭЭК. Это также доказывает неоспоримый вклад инкретинных гормонов в развитие нежелательных гастроинтестинальных эффектов данного ССП.

Таким образом, побочные эффекты метформина со стороны ЖКТ, вероятно, обусловлены тем, что улучшение метаболического профиля макроорганизма при применении этого препарата происходит на фоне резкого увеличения продукции КЦЖК и первичных ЖК микробиомом кишечника. Тем не менее ввиду скудости данных о бактериальном разнообразии кишечника, связанном с побочными эффектами метформина, говорить о возможных кишечных биомаркерах, предопределяющих его нежелательные эффекты, в настоящее время рано.

Заключение

Развитие фармакомикробиотики как науки позволило не только определить возможные механизмы, посредством которых бактерии кишечника могут изменять биодоступность лекарственных средств, но также установить пути влияния КМ на эффективность и безопасность различных фармакологических препаратов, включая ССП, а значит, и расширить возможности персонализированного лечения.

Несмотря на то что в настоящее время данные о взаимосвязи КМ с эффективностью и развитием побочных эффектов ССП довольно ограничены, на примере метформина установлено, что присутствие в КМ высокого количества продуцентов КЦЖК и родов, ассоциированных с метаболизмом ЖК, обуславливает как более высокую эффективность этого препарата, так и повышенный риск развития его побочных эффектов. Дело в том, что

КЦЖК и первичные ЖК выступают триггерами секреции инкретиновых гормонов, которые способствуют улучшению показателей гликемии через инкретинный эффект и регуляцию механизма «кишечник — мозг — периферия», но вместе с тем вызывают и дискомфорт в ЖКТ, проявляющийся отрыжкой, вздутием, диареей или запором.

Таким образом, можно сделать вывод, что развитие побочных эффектов метформина на фоне высоких концентраций КЦЖК и первичных ЖК в просвете кишечника — некая дань, которую организм платит за выраженный гипогликемический эффект препарата. Тем не менее эта и другие освещенные в этой статье гипотезы и выявленные закономерности требуют последующих доказательств.

Литература/References

- Pottegard A, Andersen JH, Sondergaard J, Thomsen RW, Vilsboll T. Changes in the use of glucose-lowering drugs: A Danish nationwide study. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(4):1002–10. doi: 10.1111/dom.14947.
- Zhang X, Han Y, Huang W, Jin M, Gao Z. The influence of the gut microbiota on the bioavailability of oral drugs. *Acta Pharm Sin B*. 2021;11(7):1789–812. doi: 10.1016/j.apsb.2020.09.013.
- Dhurjad P, Dhavalikar C, Gupta K, Sonti R. Exploring drug metabolism by the gut microbiota: Modes of metabolism and experimental approaches. *Drug Metab Dispos*. 2022;50(3):224–34. doi: 10.1124/dmd.121.000669.
- Bashiardes S, Christodoulou C. Orally Administered drugs and their complicated relationship with our gastrointestinal tract. *Microorganisms*. 2024;12(2):242. doi: 10.3390/microorganisms12020242.
- Balaich J., Estrella M., Wu G., et al. The human microbiome encodes resistance to the antidiabetic drug acarbose. *Nature*. 2021 Dec;600(7887):110–115. doi: 10.1038/s41586-021-04091-0.
- Pavlovic N, Golocorbin-Kon S, Danic M, Stanimirov B, Al-Salami H, Stankov K, Mikov M. Bile acids and their derivatives as potential modifiers of drug release and pharmacokinetic profiles. *Front Pharmacol*. 2018;9:1283. doi: 10.3389/fphar.2018.01283.
- Drozdzik M, Czekawy I, Oswald S, Drozdzik A. Intestinal drug transporters in pathological states: An overview. *Pharmacol Rep*. 2020;72(5):1173–94. doi: 10.1007/s43440-020-00139-6.
- Bocci G, Oprea TI, Benet LZ. State of the art and uses for the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): New additions, revisions, and citation references. *AAPS J*. 2022;24(2):37. doi: 10.1208/s12248-022-00687-0.
- Cheng M, Ren L, Jia X, Wang J, Cong B. Understanding the action mechanisms of metformin in the gastrointestinal tract. *Front Pharmacol*. 2024;15:1347047. doi: 10.3389/fphar.2024.1347047.
- Lee Y, Kim AH, Kim E, Lee S, Yu KS, Jang IJ et al. Changes in the gut microbiome influence the hypoglycemic effect of metformin through the altered metabolism of branched-chain and nonessential amino acids. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;178:108985. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108985.
- Li R, Shokri F, Rincon AL, Rivadeneira F, Medina-Gomez C, Ahmadizar F. Bi-directional interactions between glucose-lowering medications and gut microbiome in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Genes (Basel)*. 2023;14(8):1572. doi: 10.3390/genes14081572.
- Elbere I, Silamikelis I, Dindune II, Kalnina I, Briviba M, Zaharenko L et al. Baseline gut microbiome composition predicts metformin therapy short-term efficacy in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *PLoS One*. 2020;15(10):e0241338. doi: 10.1371/journal.pone.0241338.
- Ke H, Li F, Deng W, Li Z, Wang S, Lv P, Chen Y. Metformin exerts anti-inflammatory and mucus barrier protective effects by enriching Akkermansia muciniphila in mice with ulcerative colitis. 2021. *Front Pharmacol*. 2021;12:726707. doi: 10.3389/fphar.2021.726707.
- Sun L, Xie C, Wang G, Wu Y, Wu Q, Wang X et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med*. 2018;24(12):1919–29. doi: 10.1038/s41591-018-0222-4.
- Danic M, Stanimirov B, Pavlovic N, Vukmirovic S, Lazic J, Al-Salami H, Mikov M. Transport and biotransformation of gliclazide and the effect of deoxycholic acid in a probiotic bacteria model. *Front Pharmacol*. 2019;10:1083. doi: 10.3389/fphar.2019.01083.
- Madsen MSA, Gronlund RV, Eid J, Christensen-Dalsgaard M, Sommer M, Rigbolt K et al. Characterization of local gut microbiome and intestinal transcriptome responses to rosiglitazone treatment in diabetic db/db mice. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110966. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110966.
- Nepelska M, de Wouters T, Jacouton E, et al. Commensal gut bacteria modulate phosphorylation-dependent PPAR γ transcriptional activity in human intestinal epithelial cells. *Sci Rep*. 2017 Mar 7;7:43199. doi: 10.1038/srep43199.
- Kasahara N, Imai Y, Amano R, Shinohara M, Okada K, Hosokawa Y et al. A gut microbial metabolite of linoleic acid ameliorates liver fibrosis by inhibiting TGF- β signaling in hepatic stellate cells. *Sci Rep*. 2023;13(1):18983. doi: 10.1038/s41598-023-46404-5.
- Wang K, Zhang Z, Hang J, et al. Microbial-host-isozyme analyses reveal microbial DPP4 as a potential antidiabetic target. *Science*. 2023 Aug 4;381(6657):eadd5787. doi: 10.1126/science.add5787.
- Olivares M, Hernandez-Calderon P, Cardenas-Brito S, Liebana-Garcia R, Sanz Y, Benitez-Paez A. Gut microbiota DPP4-like enzymes are increased in type-2 diabetes and contribute to incretin inactivation. *Genome Biol*. 2024;25(1):174. doi: 10.1186/s13059-024-03325-4.
- Zhang X, Ren H, Zhao C, et al. Metagenomic analysis reveals crosstalk between gut microbiota and glucose-lowering drugs targeting the gastrointestinal tract in Chinese patients with type 2 diabetes: a 6 month, two-arm randomised trial. *Diabetologia*. 2022 Oct;65(10):1613–1626. doi: 10.1007/s00125-022-05768-5.
- Tsai CY, Lu HC, Chou YH, et al. Gut Microbial Signatures for Glycemic Responses of GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetic Patients: A Pilot Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jan 10;12:814770. doi: 10.3389/fendo.2021.814770.
- Martchenko SE, Martchenko A, Cox BJ, et al. Circadian GLP-1 Secretion in Mice Is Dependent on the Intestinal Microbiome for Maintenance of Diurnal Metabolic Homeostasis. *Diabetes*. 2020 Dec;69(12):2589–2602. doi: 10.2337/db20-0262.
- Zhang Y, Xie P, Li Y, Chen Z, Shi A. Mechanistic evaluation of the inhibitory effect of four SGLT-2 inhibitors on SGLT 1 and SGLT 2 using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling approaches. *Front Pharmacol*. 2023;14:1142003. doi: 10.3389/fphar.2023.1142003.
- Klemets A, Reppo I, Liis Krigul K, Volke V, Aasmets O, Org E. Fecal microbiome predicts treatment response after the initiation of semaglutide or empagliflozin uptake. *medRxiv*. 2024.07.19.24310611. Preprint. doi: 10.1101/2024.07.19.24310611.
- Li F, Dong YZ, Zhang D, Zhang XM, Lin ZJ, Zhang B. Molecular mechanisms involved in drug-induced liver injury caused by urate-lowering Chinese herbs: A network pharmacology study and biology experiments. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216948. doi: 10.1371/journal.pone.0216948.
- Bryrup T, Thomsen CW, Kern T, Allin KH, Brandslund I, Jorgensen NR et al. Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men: Results of a non-blinded, one-armed intervention study. *Diabetologia*. 2019;62(6):1024–35. doi: 10.1007/s00125-019-4848-7.
- Zhang H, Lai J, Zhang L, Zhang W, Liu X, Gong Q et al. The co-regulation of the gut microbiome and host genes might play essential roles in metformin gastrointestinal intolerance. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2023;481:116732. doi: 10.1016/j.taap.2023.116732.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Лобанова Кристина Геннадьевна — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044-1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru

Теплова Анна Сергеевна — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет); e-mail: anna_kochina_@mail.ru ORCID:0000-0002-6826-5924

Титова Виктория Викторовна — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку: miss.sapog@mail.ru

Рукопись получена 21.05.2025. Рецензия получена 13.09.2025. Принята к публикации 08.10.2025.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

*Kristina G. Lobanova — C. Sci. (Med.), assistant at the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044-1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru

Anna S. Teplova — Assistant of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-6826-5924; e-mail: anna_kochina_@mail.ru

Victoria V. Titova — assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

*Corresponding author: miss.sapog@mail.ru

Received: 21.05.2025. Revision Received: 13.09.2025. Accepted: 08.10.2025.