

УДК 612.821

## КИШЕЧНЫЙ ЭНДОТОКСИН В ИНДУКЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПЕРВОГО ТИПА

© 2011 г. П. Л. О कोरोков<sup>1</sup>, И. А. Аниховская<sup>1</sup>, И. Э. Волков<sup>2</sup>, М. Ю. Яковлев<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Институт общей и клинической патологии КДО РАЕН, Москва

<sup>2</sup> ГУ Российская детская клиническая больница, Москва

<sup>3</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва

Поступила в редакцию 21.09.2010 г.

Проведено исследование уровня эндотоксина кишечной микрофлоры в сыворотке крови 45 детей и подростков с сахарным диабетом первого типа в возрасте от 3 до 17 лет. У всех больных концентрация эндотоксина ( $2.89 \pm 0.33$  EU/мл) на порядок превышала показатели в контрольной группе ( $0.4 \pm 0.03$  EU/мл). Более высокий уровень эндотоксина в “дебюте” заболевания ( $3.93 \pm 0.79$  EU/мл), по сравнению с таковым у детей со стажем диабета более двух лет ( $2.37 \pm 0.27$  EU/мл), свидетельствует об участии эндотоксина в инициации заболевания.

*Ключевые слова:* эндотоксин, врожденный иммунитет, сахарный диабет 1 типа.

В основе развития сахарного диабета первого типа (СД 1) лежит селективное аутоиммунное повреждение  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Важную роль в патогенезе СД 1 отводят генетическим факторам. Однако генетическая предрасположенность может реализоваться развитием СД 1 лишь в случае воздействия на организм триггерного фактора. Им, как было предсказано более 20 лет назад, может быть кишечный эндотоксин (ЭТ) [1], который представляет из себя липополисахарид (ЛПС), являющийся облигатным компонентом клеточной мембраны всех грамотрицательных бактерий.

Совсем недавно в зарубежной печати стали появляться первые сообщения об участии микрофлоры кишечника в инициации СД 1 [2]. Сама возможность участия кишечного фактора в инициации СД предполагалась как “эндотоксиновой теорией” [3, 4], так и хорошо известной способностью ЛПС в десять раз снижать диабетогенную дозу стрептозоцина в экспериментах на животных [5].

ЛПС является наиболее изученной патоген-ассоциированной молекулярной структурой, которая распознается *Toll*-рецепторами врожденного иммунитета и активирует синтез широкого спектра провоспалительных цитокинов, хемокинов, адгезинов [6]. Роль врожденного иммунитета в патогенезе СД 1 и его специфических осложнений хорошо изучена [7–9]. В связи с этим, крайне интересен факт способности ЭТ через систему врожденного иммунитета определять активность

адаптивного [10], а следовательно инициировать развитие СД 1 и его сосудистых осложнений.

Таким образом, целью настоящей работы явилось определение возможной роли избытка кишечного ЛПС (“эндотоксиновой агрессии”) в инициации СД 1.

Для решения поставленных задач проводилось определение интегральных показателей концентрации ЭТ кишечного происхождения в сыворотке детей и подростков, больных СД 1, в начале развития заболевания (первая группа) и со стажем диабета более двух лет (вторая группа). Концентрация ЛПС определялась при помощи “Микро-ЛАЛ-теста”, авторской модификации ЛАЛ-теста, основанной на способности ЭТ вызывать образование белковых фракталов. Этот метод адаптирован сотрудниками Института общей и клинической патологии КДО РАЕН к клиническим условиям, позволяет определять интегральные показатели концентрации всех ЛПС в сыворотке крови, поскольку взаимодействует исключительно с общим фрагментом молекулы ЭТ – *Re*-гликолипидом. Оценка степени компенсации углеводного обмена осуществлялась при помощи рутинных методов определения уровня гликированного гемоглобина и потребности в инсулине в пересчете на килограмм массы тела.

Было обследовано 45 детей (24 мальчика и 21 девочка) в возрасте от 3 до 17 лет ( $10.46 \pm 0.72$  лет), больных СД 1 типа, с неотягощенной по СД наследственностью и стажем заболевания от 0 до 13 лет ( $4.94 \pm 0.59$  лет), проходивших об-

## Характеристика исследуемых групп

Показатель	Группы пациентов		Контрольная группа
	1 группа	2 группа	
Количество обследованных	15	30	50
Средний возраст, лет	6.6 ± 1.12	12.3 ± 0.71	11.14 ± 0.57
Половая структура обследованных	М – 9 (60%) Ж – 6 (40%)	М – 15(50%) Ж – 15 (50%)	М – 29 (58%) Ж – 15(42%)
Уровень гликированного гемоглобина, %	8.1 ± 0.59	8.73 ± 0.33	4.56 ± 0.04
Уровень кишечного эндотоксина, EU/мл	3.93 ± 0.79	2.37 ± 0.27	0.4 ± 0.03
Стаж заболевания, лет	0.83 ± 0.19	6.99 ± 0.6	–
Наличие осложнений, %	0	86.6	–
Структура осложнений		Диабетическая полинейропатия – 100%. Диабетическая нефропатия – 19%. Диабетическая ретинопатия – 3.8%	–
Потребность в инсулине, Ед/кг	0.45 ± 0.07	0.94 ± 0.04	–

следование в отделении диабетологии и эндокринологии Российской детской клинической больницы. Также была обследована контрольная группа из 50 здоровых детей, без каких-либо нарушений углеводного обмена. Подробная характеристика групп приведена в таблице.

У всех обследованных пациентов уровень кишечного ЭТ в плазме крови ( $2.89 \pm 0.33$  EU/мл) был значимо ( $p < 0.0001$ ) повышен по сравнению с показателями контрольной группы ( $0.4 \pm 0.03$  EU/мл). Достоверно отличались ( $p < 0.0001$ ) и уровни кишечного ЛПС в каждой из исследуемых групп по сравнению с группой контроля. Важно отметить, что у детей и подростков в “дебюте” диабета концентрация ЛПС значительно выше ( $p < 0.05$ ), нежели у пациентов со стажем заболевания более двух лет (рис. 1).

У больных первой группы отмечалась более низкая потребность в инсулине ( $0.45 \pm 0.07$  Ед/кг) в сравнении с детьми, длительность заболевания которых превышала 2 года ( $0.94 \pm 0.04$  Ед/кг). Уровень гликированного гемоглобина также был меньше в группе детей со стажем заболевания менее двух лет ( $8.1 \pm 0.591\%$  в “дебюте” заболевания против  $8.73 \pm 0.33\%$  – у пациентов со стажем). Различия в группах по уровню гликированного гемоглобина и потребности в инсулине оказались ожидаемы и объяснимы. После манифестации заболевания и назначения адекватных доз инсулинотерапии, у многих детей и подростков отмечается период “медового месяца”, характеризующийся низкой потребностью в инсулине и снижением средних показателей гликемии, а

следовательно, и уровня гликированного гемоглобина. Высокая инсулинопотребность и уровень гликированного гемоглобина в группе пациентов со стажем сахарного диабета более двух лет закономерны, так как для подростков характерна “пубертатная инсулинорезистентность” и ухудшение качества самоконтроля, что приводит к неудовлетворительной компенсации углеводного обмена.

Более высокие концентрации ЭТ в “дебюте” заболевания могут свидетельствовать об участии эндотоксиновой агрессии кишечного происхождения в инициации СД 1, а сам патогенез заболе-

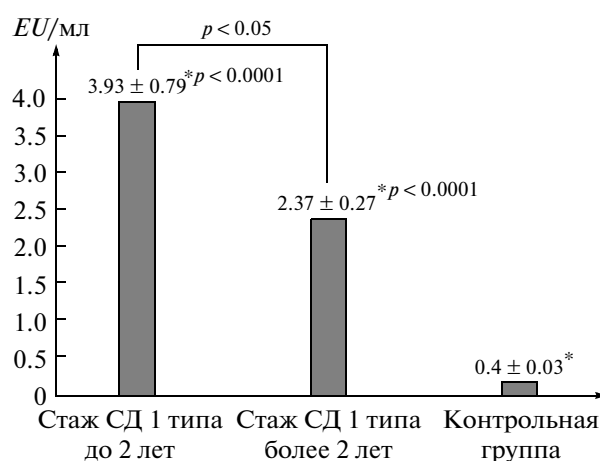


Рис. 1. Зависимость интегральных показателей кишечного эндотоксина от стажа сахарного диабета 1 типа (СД 1) у детей и подростков.



Рис. 2. Стадии развития сахарного диабета (цит. по [11], модификация).

вания с позиций эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека может быть представлен в следующем виде, представленном на рис. 2.

Таким образом, полученные нами научные факты позволяют рассматривать эндотоксиновую агрессию кишечного происхождения как наиболее вероятную причину развития СД 1 (при наличии у детей генетической предрасположенности), что открывает новые возможности в лечении и профилактике заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. У детей с генетической предрасположенностью к развитию сахарного диабета первого типа, эндотоксиновая агрессия кишечного происхождения может быть единственным индуктором развития заболевания.

2. Дальнейшее изучение роли кишечного эндотоксина и врожденного иммунитета в патогенезе сахарного диабета первого типа позволит создать принципиально новые подходы в лечении и профилактике заболевания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю. Патология органов пищеварения и системная эндотоксинемия // Архив патологии. 1989. № 12. С. 74.
2. Vaarala O., Atkinson M.A., Neu J. The “Perfect Storm” for type 1 diabetes the complex interplay between intes-

tinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity// Diabetes. 2008. V. 57. P. 2555.

3. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления // Казанский мед. журнал. 1988. № 5. С. 353.
4. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека: Автореф. дис.... докт. мед. наук. М., 1993.
5. Flechner I., Muntefering H., Smadja Y., Lawn Z. Immunomodulation of streptozotocin-induced diabetes in mice by a lipopolysaccharide // Diabetes Res. 1984. V. 1. № 4. P. 231.
6. Меджидов Р., Джанневей Ч. Врожденный иммунитет // Казанский мед. журнал. 2004. № 3. С. 161.
7. Zipris D. Innate immunity and its role in type 1 diabetes // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2008. V. 15. № 4. P. 326.
8. Зак К.П., Попова В.В. Цитокины и сахарный диабет 1-го типа у человека // Укр. мед. Часопис. 2006. № 1. С. 78.
9. Devaraj S., Dasu M.R., Park S.H., Jialal I. Increased levels of ligands of Toll-like receptors 2 and 4 in type 1 diabetes // Diabetologia. 2009. V. 52. № 8. P. 1665.
10. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образ-распознающих рецепторов. М.: Книжный дом “Либроком”, 2009.
11. Eisenbarth G.S., Naley R.S., Rabinow S.L. Type I diabetes as a chronic autoimmune disease // J. Diabet Complications. 1988. V. 2. № 2. P. 54. .

## **Intestinal Endotoxin Like a Trigger of Type 1 Diabetes**

**P. L. Okorokov, I. A. Anikhovskaya, I. Ed. Volkov, M. Yu. Yakovlev**

We studied serum level of intestinal flora endotoxin (LPS) in 45 children and adolescents aged 3–17 years old with diabetes mellitus type 1. Levels of endotoxin, were significantly elevated in type 1 diabetic patients ( $2.89 \pm 0.33$  *Eu/ml*) compared with control ( $0.4 \pm 0.03$  *Eu/ml*). There was significant difference in serum LPS levels in patients with type 1 diabetes onset ( $3.93 \pm 0.79$  *Eu/ml*) compared with children and adolescent with old time diabetes ( $2.37 \pm 0.27$  *Eu/ml*). These results have a major implication on our understanding of the role of gut flora endotoxin in pathogenesis of type 1 diabetes.

*Keywords:* endotoxin, innate immunity, type 1 diabetes.