

Л. І. Маліновська, О. Г. Загричук, І. Я. Криницька, Л. Б. Романюк
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
МОЗ УКРАЇНИ

ВПЛИВ РІВНІВ ГЛІКЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ НА СТАН МІКРОБІОМУ РІЗНИХ БІОТОПІВ

Вступ. Цукровий діабет, частота виникнення якого невпинно зростає в людській популяції, та ускладнення, що розвиваються в таких пацієнтів і викликані представниками автохтонної мікрофлори, спонукають до вивчення причин, які сприяють таким процесам, зокрема впливу рівня глікованого гемоглобіну та зміни патогенних властивостей мікроорганізмів у хворих на цукровий діабет.

Для виконання цього огляду ми проаналізували статті, опубліковані у наукових журналах. При пошуку використовували бази даних провідних закордонних видань. Критеріями відбору обрано ті статті, що містять інформацію про перебіг цукрового діабету і стан мікробіому певних ділянок. В огляді наведено і проаналізовано результати вітчизняних та закордонних досліджень, з посиланнями на першоджерела, про зміну структури і певних властивостей мікроорганізмів – представників автохтонної мікрофлори ротової порожнини, шлунка, кишечника, кон'юнктиви, частоту виявлення патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів у вищенаведених біотопах, їх вплив на обмін глюкози, вплив різних рівнів глікемії на біорізноманіття і вірулентні властивості мікробіоти, зокрема *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus epidermidis* та інших, зміни співвідношення аеробної й анаеробної кишкової мікробіоти у пацієнтів із цукровим діабетом і при його поєднанні з іншими нозологічними формами та в експериментальних умовах.

Мета дослідження – проаналізувати літературні дані про зміни структури та властивостей мікробіому певних біотопів, хворих на цукровий діабет, з'ясувати вплив рівня глікованого гемоглобіну на властивості представників мікрофлори.

Висновки. Узагальнюючи результати опрацювання літературних даних, можна стверджувати, що рівень глікованого гемоглобіну безпосередньо чи опосередковано впливає на частоту виникнення бактеріальних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом, а саме шляхом підвищення вірулентних властивостей представників нормофлори різних біотопів, збільшення колонізації певним мікробом конкретних ділянок слизових оболонок або шкіри та порушення співвідношення між різними представниками окремого біотопу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: глікований гемоглобін; цукровий діабет; мікробіота.

Згідно зі статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я, на сьогодні кожна десята людина у світі хворіє на цукровий діабет. Хвороба має тенденцію до поширення: у 2000 р. вона забрала життя майже 1 млн людей. Статистично найвищу смертність за останнє десятиріччя спостерігали впродовж 2016 р., коли від цієї недуги у світі померло 1,6 млн людей. Зниження на 1/3 передчасної смертності від чотирьох таких захворювань, як серцево-судинні, онкологічні, респіраторні хвороби та діабет, є однією із цілей сталого розвитку ООН до 2030 р., яку, разом з іншими країнами, поставила перед собою й Україна [1, 2].

© Л. І. Маліновська, О. Г. Загричук, І. Я. Криницька, Л. Б. Романюк, 2022.

Важливим є вплив мікробіому різних біотопів на якість життя пацієнтів із цукровим діабетом, оскільки інфекційні захворювання досить часто викликають представники нормобіоти. Зазвичай склад мікробіоти доволі стабільний, але може змінюватись під впливом різноманітних чинників, таких, як характер їжі, вік, приймання медикаментів, хронічні захворювання тощо. Симбіотичні бактерії здійснюють метаболізм полісахаридів, продукують необхідні вітаміни, сприяють розвитку і диференціації епітелію та імунної системи, забезпечують захист від інвазії патогенів, відіграють ключову роль у підтримці гомеостазу епітеліальної тканини, таким чином підвищуючи опірність організму до екзогенних впливів і по-

кращуючи якість життя, що є надзвичайно важливим для хворих на цукровий діабет [3].

Метою нашої роботи було проаналізувати й узагальнити результати досліджень, оприлюднені в літературних джерелах, щодо впливу різних рівнів глікемії у пацієнтів із цукровим діабетом на стан мікробіому певних біотопів і власності його окремих представників та їх потенційної здатності викликати запальні процеси у власному біотопі або тій ніші, де вони перебувають транзиторно.

Для виконання цього огляду ми проаналізували статті, опубліковані у наукових журналах. При пошуку використовували бази даних провідних закордонних видань. Критеріями відбору обрано ті статті, що містять інформацію про перебіг цукрового діабету і стан мікробіому певних біотопів організму пацієнтів із вказаною патологією.

Багато досліджень доводить роль ушкодженої мікробіоти у розвитку метаболічного синдрому, жирової дистрофії печінки, інсулінової резистентності, гіперхолестеринемії, автоімунних хвороб, у тому числі ревматоїдного артриту, порушення функцій травної системи і запальних захворювань кишечника, алергії, розвитку окремих типів раку та багатьох інших гострих і хронічних патологічних процесів [4–6].

Проте, з іншого боку, глікемія може спричинити зміни властивостей окремих мікроорганізмів, оскільки їх фактори вірулентності виявились чутливими до рівня глікемії. У грампозитивних бактерій у великій кількості міститься ензим, що контролює катаболізм глюкози (CspA), зокрема в осіб із гіперглікемією бактерія *Staphylococcus aureus* викликає серйозні, небезпечні для життя інфекції. Важливість CspA у регулюванні вуглеводного катаболізму в *S. aureus* свідчить про те, що цей ензим може бути маркером активності мікроорганізмів при інфекційних станах в осіб із гіперглікемією. З метою вивчення впливу рівня глікемії в досліді було взято мишей – гіперглікемічних діабетиків з рівнем глюкози у крові ≥ 20 моль/л та здорових мишей з рівнем глюкози у крові ≤ 10 моль/л. Тварин обох груп заражали мишачим патогеном – штамом *S. aureus* Newman та ізольованим CspA (MST14), а також визначали вплив на інфекційність цього штаму. В діабетичних тварин, заражених CspA, вказаний ензим посилює симптоми інфекції на моделі гострої пневмонії мишей відносно контрольної групи. Ці дані свідчать про те, що CspA важливий для інфекційності *S. aureus* в осіб із гіперглікемією [4].

Щороку дедалі більше доказів вказує на те, що мікробіота кишечника сприяє розвитку та прогресуванню цукрового діабету 2 типу [6]. В багатьох країнах світу в останні роки основним

показником тяжкості перебігу цукрового діабету є показник глікованого гемоглобіну. Він дає змогу встановити наявність у пацієнта цукрового діабету або переддіабету. Іншими назвами цього показника можуть бути гемоглобін A1c, HbA1c, глікогемоглобін, глікозильований гемоглобін. По суті цей аналіз ґрунтується на здатності гемоглобіну, що міститься в еритроцитах, постійно і необоротно зв'язуватися з молекулами глюкози. Чим більше таких комплексів утворюється, тим вищий рівень глюкози у крові. У нормі пов'язаних еритроцитів повинно бути в межах 5–7 %. Підвищення даних показників свідчить про зростання вмісту цукру (глюкози) у крові протягом попередніх трьох місяців життя еритроцитів, це найбільш достовірно свідчить про наявність порушень вуглеводного обміну [7].

Однак мало відомо про вплив різних рівнів гемоглобіну A1c (глікований гемоглобін; HbA1c) на мікробіоту. Є роботи, присвячені змінам мікробного складу кишечника, пов'язаним з різними рівнями HbA1c у хворих на цукровий діабет 2 типу. Зокрема, 30 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу було випадковим чином поділено на 3 групи відповідно до рівня HbA1c: групу А (рівень HbA1c ≥ 53 , але < 75 ммоль/моль), групу В (рівень HbA1c ≥ 75 , але ≤ 97 ммоль/моль), групу С (рівень HbA1c $> 97,0$ ммоль/моль). Для аналізу впливу різних рівнів HbA1c на мікробіоту кишечника провели секвенування 16S-рДНК [8]. Результати показали, що в міру підвищення рівня HbA1c мікробне багатство та внутрішня різноманітність мікробіому кишечника дещо зросли. Крім того, співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes знижувалося зі збільшенням рівня глюкози у крові, що вказувало на потенційну стратегію регулювання метаболізму глюкози в майбутньому. Проте істотним недоліком цього дослідження було те, що не включили жодної групи з нормальним рівнем HbA1c [9].

S. Maluf та ін. з університету Падуї (Італія) визначали зв'язок рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) з ендоскопічною діагностикою і місцевим та системним виділенням протизапальних цитокінів при інфікуванні *Helicobacter pylori* [10]. У процесі дослідження з'ясували, що хворі, інфіковані *H. pylori*, мали вищий середній рівень HbA1c, ніж неінфіковані *H. pylori*. Цікаво відзначити, що, коли пацієнтів поділили на інфікованих та неінфікованих *H. pylori*, а також на переддіабетичних і непереддіабетичних, було помічено, що навіть у хворих непереддіабетичних, але інфікованих *H. pylori*, рівень HbA1c перевищував показник пацієнтів непереддіабетичних, але не інфікованих *H. pylori* (додатковий малюнок S3), це свідчить про те, що *H. pylori* є важливим агентом, пов'язаним зі зростанням рівня HbA1c.

Також дослідники порівнювали результати ендоскопічної діагностики з рівнем HbA1c і відмітили, що серед пацієнтів з діагнозом пангастриту рівень HbA1c був значно більшим у хворих, інфікованих *H. pylori*, ніж у пацієнтів неінфікованих. Аналогічно серед пацієнтів з пептичними виразками він був значно вищим у хворих, інфікованих *H. pylori*, ніж у пацієнтів без інфекції [11–13]. Більше того, коли дослідники порівнювали групу хворих з ендоскопічним діагнозом пангастриту, пов'язаного з інфікуванням *H. pylori*, з іншою групою пацієнтів з ендоскопічним діагнозом пептичної виразки, які не були інфіковані, то відмітили значно вищий рівень HbA1c у групі хворих, інфікованих *H. pylori*, порівняно з групою пацієнтів без інфекції. Ці дані дозволили спочатку припустити, що фактори, пов'язані з *H. pylori*, можуть викликати порушення рівня HbA1c [14, 15].

Natalia Pimentel Moreno, Renaldo Duarte Moreno, Luciene Barbosa Sousa з Бразилії дослідили аеробну бактеріальну мікробіоту кон'юнктиви у хворих на цукровий діабет з нормальним і зміненим рівнями глікованого гемоглобіну [16].

При оцінці бактеріальної флори кон'юнктивального мішка у пацієнтів до операції з видалення катаракти не спостерігали суттєвої різниці в кількості бактерій, виявлених серед хворих на цукровий діабет (усього 197 пацієнтів), щодо рівня глікованого гемоглобіну, а також глюкозурії та діабетичної ретинопатії [16, 17]. Причина цього не зрозуміла, але можливо, дані фактори мало впливають на мікробіоту кон'юнктиви. Оскільки мікроорганізми, виділені з ока, особливо з рогівки та кон'юнктиви, безпосередньо контактують з навколишнім середовищем і походять зі шкіри повік, на них впливають мейбомієві залози й ендогенна флора, тому відповідальними можуть бути декілька джерел.

Хоча рівень глікованого гемоглобіну не вплинув на більший ріст бактерій у зібраних зразках, було відмічено, що пацієнти із цукровим діабетом з вищим рівнем глюкози у крові натще мали більшу ймовірність розвитку бактерій у забраних пробах порівняно з хворими на цукровий діабет з нижчим рівнем глюкози у крові та з пацієнтами без цукрового діабету. Різниця не була статистично значущою ($p > 0,05$), ймовірно, через малий розмір вибірки в цьому дослідженні.

З даними, отриманими в цьому дослідженні, можна оцінити важливість рівня глюкози у крові натще для росту бактерій, оскільки забір крові відбувався одночасно зі збором очного секрету. Наявність глюкози в шкірі, сечі, слизовій оболонці та слизах створює сприятливе середовище для росту мікроорганізмів, а також може викли-

кати пришвидшення росту бактерій, що спостерігали в цьому дослідженні [15].

У мікробіоті хворих на цукровий діабет найчастіше зустрічаються види в порядку спадання: коагулазонегативний стафілокок (в основному *Staphylococcus epidermidis*), *Corynebacterium spp.* і *Staphylococcus aureus*. У цьому дослідженні види бактерій, виділені в культурах кон'юнктиви хворих на цукровий діабет, нічим не відрізнялися від тих, які було виявлено у кон'юнктиві пацієнтів без діабету. Таке явище також описали Martins та ін., які досліджували нормальну бактеріальну флору, аеробними агентами, які найчастіше трапляються, є *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium spp.* та *Propionibacterium acne* [15, 18, 19]. Більшість дослідників констатує, що *Staphylococcus epidermidis* – мікроорганізм, який найчастіше зустрічається в аеробній бактеріальній флорі нормальних кон'юнктив [20].

При вивченні співвідношення аеробної та анаеробної мікробіоти багато дослідників відмічає підвищений ріст аеробних бактерій у пацієнтів зі зміненим рівнем глюкози у крові натще і не спостерігає різниці у зростанні аеробних бактерій у хворих на цукровий діабет щодо рівня глікованого гемоглобіну на момент збору. Не існувало жодної різниці між двома оціненими ділянками в жодному аспекті дослідження. Виявлені мікроорганізми були подібними до знайдених під час досліджень бактеріальної флори нормальних кон'юнктив та пацієнтів із цукровим діабетом, а *Staphylococcus epidermidis* був основною виявленою аеробною бактерією [21].

Отже, узагальнюючи результати проведених досліджень, можна стверджувати, що рівень глікованого гемоглобіну безпосередньо чи опосередковано впливає на частоту виникнення бактеріальних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом не в усіх біотопах. Його вплив реалізується шляхом підвищення вірулентних властивостей представників нормобіоти різних біотопів, збільшення колонізації певним мікробом конкретних ділянок слизових оболонок або шкіри та порушення співвідношення між різними представниками окремого біотопу (рис.).

ВИСНОВКИ. Глікований гемоглобін впливає на частоту виникнення бактеріальних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом, підвищуючи вірулентні властивості представників нормобіоти, в тому числі й умовно-патогенних, збільшуючи колонізацію певним мікробом конкретних ділянок слизових оболонок або шкіри та порушуючи співвідношення між різними представниками окремого біотопу. Тому пацієнти, які контролюють рівень глікованого гемоглобіну й

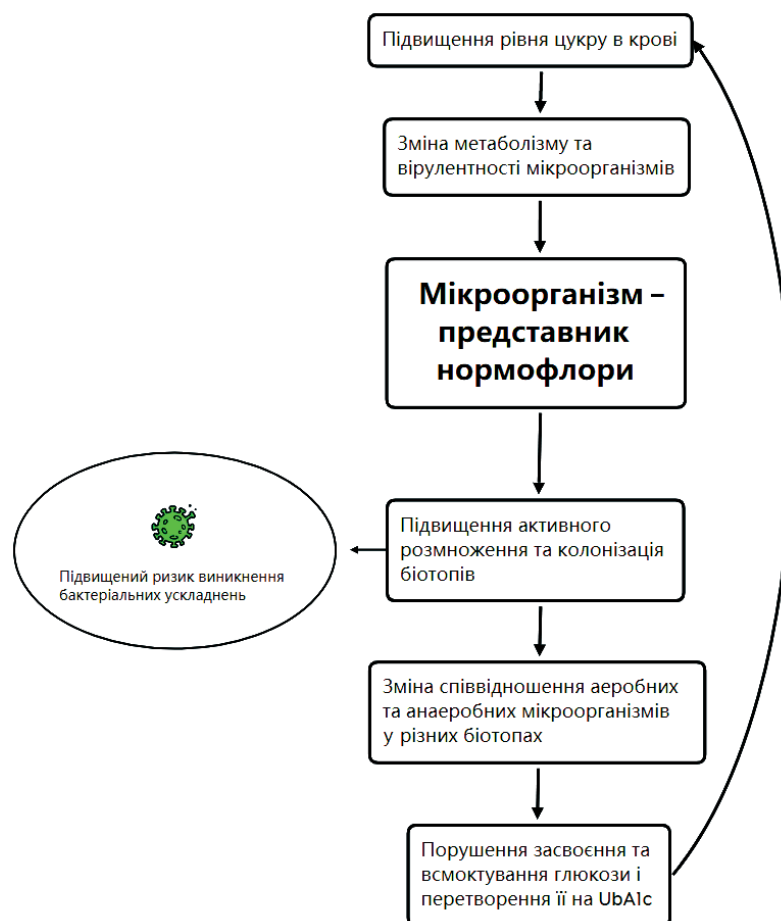


Рис. Взаємний вплив різних рівнів глікемії і стану мікробіому певного біотопу.

утримують його в межах норми, не лише зменшують ризик виникнення трофічних ускладнень, але і забезпечують профілактику розвитку бактеріальних ускладнень різного генезу, особливо

тих, що виникають внаслідок активації автохтонної мікробіоти в різних біотопах, зменшують використання антибактеріальних препаратів та покращують якість свого життя.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи / М. Н. Цитовський // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. – 2017. – № 1 (55). – С. 168–177.
2. The early life origin theory in the development of cardiovascular disease and type 2 diabetes / R. Lindblom, K. Ververis, S. M. Tortorella, T.C. Karagiannis // *Molecular Biology Reports*. – 2015. – **42** (4). – P. 791–797. Epub 2014/10/02. PMID:25270249.
3. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota / A. W. Walker // *ISME J*. – 2011. – No. 5. – P. 220–230.
4. Gut microbiota, immune development and function / S. Bengtmark // *Pharmacol. Res.* – 2012. – No. 7. – P. 1023–1029.
5. Effect of probiotic bacteria on microbial host defense, growth, and immune function in human immunodeficiency virus type-1 infection / S. Cunningham-

- Rundles, S. Ahrne, R. JohannLiang [et al.] // *Nutrients*. – 2011. – No. 3. – P. 1042–1070.
6. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core / J. Tap, S. Mondot, F. Levenez [et al.] // *Environ. Microbiol.* – 2009. – **11**. – P. 2574–2584.
7. Shim E. Glycated albumin produced in diabetic hyperglycemia promotes monocyte secretion of inflammatory cytokines and bacterial adherence to epithelial cells / E. Shim, J. P. Babu // *J. Periodontal. Res.* – 2015. – **50**. – P. 197–204
8. Helicobacter pylori infection is associated with type 2 diabetes among a middle- and old-age Chinese population / X. Han, Y. Li, J.Wang [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2016. – **32**. – P. 95–101. DOI: 10.1002/dmrr.2677
9. Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA:acetate CoA transferase gene / P. Louis, P. Young, G. Holthrop,

H. J. Flint // *Environ. Microbiol.* – 2010. – **12**. – P. 304–331.

10. Increased glycosylated hemoglobin levels in patients with *Helicobacter pylori* infection are associated with the grading of chronic gastritis / S. Maluf, J. V. Salgado, D. N. Cysne [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – **11**. – P. 2121. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02121

11. Association between gastrointestinal tract infections and glycosylated hemoglobin in school children of poor neighborhoods in Port Elizabeth, South Africa / N. S. N. Htun, P. Odermatt, I. Müller [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2018. – **12**. e0006332. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006332

12. Association of *Helicobacter pylori* infection with glycemic control in patients with diabetes: a meta-analysis / C. Horikawa, S. Kodama, K. Fujihara [et al.] // *J. Diabetes Res.* – 2014. – **2014**:250620. DOI: 10.1155/2014/250620

13. Chen Y. Association between gastric *Helicobacter pylori* colonization and glycosylated hemoglobin levels / Y. Chen, M. J. Blaser // *J. Infect. Dis.* – 2012. – **205**. – P. 1195–202. DOI: 10.1093/infdis/jis106

14. A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia / C. Weyer, R. L. Hanson, P. A. Tataranni [et al.] // *Diabetes.* – 2000. – **49**. – P. 2094–2101. DOI: 10.2337/diabetes.49.12.2094

15. Acharya A. B. Evaluation of serum interleukin-10 levels as a predictor of glycemic alteration in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus / A. B. Acharya, S. Thakur, M. V. Muddapur // *J. Indian Soc. Periodontol.*

Acharya. – 2015. – **19**. – P. 388–392. DOI: 10.4103/0972-124X.150876

16. Moreno N. P. Aerobic bacterial microbiota of the conjunctiva in diabetic patients with normal and altered glycosylated hemoglobin levels in two regions in Brazil / N. P. Moreno, R. D. Moreno, L. B. Sousa // *Arq. Bras. Oftalmol.* – 2014. – **77**, No. 6. – P. 351–354. ISSN 0004-2749. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20140088>.

17. Does *Strongyloides stercoralis* infection protect against type 2 diabetes in humans? Evidence from Australian aboriginal adults / R. Hays, A. Esterman, P. Giacomini [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2015. – **107** (3). – P. 355–361. Epub 2015/02/07. pmid:25656764.

18. World Health Organization. Preventive chemotherapy in human helminthiasis Geneva, Switzerland. – 2006.

19. C-reactive protein, insulin resistance, and metabolic syndrome in a population with a high burden of subclinical infection: insights from the Genetics of Coronary Artery Disease in Alaska Natives (GOCADAN) study / B. V. Howard, L. Best, A. Comuzzie [et al.] // *Diabetes Care.* – 2008. – **31**. – P. 2312–2314.

20. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study / R. T. Demmer, D. R. Jr. Jacobs, M. Desvarieux // *Diabetes Care.* – 2008. – **31**. – P. 1373–1379.

21. Systemic antimicrobials adjuvant to periodontal therapy in diabetic subjects: a meta-analysis / A. P. Grellmann, C. S. Sfreddo, J. Maier [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2016. – **43**. – P. 250–260.

REFERENCES

1. Tsitovsky, M.N. (2017). Statistical, clinical and morphological aspects of the influence of diabetes on the state of the cardiovascular system. *Scientific Bulletin of Uzhhorod University*, 1 (55), 168-177.

2. Lindblom, R., Verwer, K., Tortorella, S.M., Karagiannis, T.C. (2015). The early life origin theory in the development of cardiovascular disease and type 2 diabetes. *Molecular Biology Reports*, 42 (4): 791-797. Epub 2014/10/02. pmid:25270249.

3. Walker, A.W. (2011). Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J*, 5, 220-230.

4. Bengtsson, S. (2012). Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacol. Res.*, 7, 1023-1029.

5. Cunningham-Rundles, S., Ahme, S., Johann Liang, R. (2011). Effect of probiotic bacteria on microbial host defense, growth, and immune function in human immunodeficiency virus type-1 infection. *Nutrients*, 3, 1042-1070.

6. Tap, J., Mondot, S., Levenez, F., Pelletier, E., Caron, C. et al. (2009). Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol.*, 11, 2574-2584.

7. Shim, E., Babu, J.P. (2015). Glycosylated albumin produced in diabetic hyperglycemia promotes monocyte secretion of inflammatory cytokines and bacterial adherence to epithelial cells. *J. Periodontol. Res.*, 50, 197-204

8. Han, X., Li, Y., Wang, J., Liu, B., Hu, H., Li, X., et al. (2016). *Helicobacter pylori* infection is associated with type 2 diabetes among a middle- and old-age Chinese population. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 32, 95-101. DOI: 10.1002/dmrr.2677

9. Louis, P., Young, P., Holtrop, G., Flint, H.J. (2010). Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA:acetate CoA transferase gene. *Environ. Microbiol.*, 12, 304-331.

10. Maluf, S., Salgado, J.V., Cysne, D.N., Camello, D.M.F., Nascimento, J.R. et al. (2020). Increased glycosylated hemoglobin levels in patients with *Helicobacter pylori* infection are associated with the grading of chronic gastritis. *Front. Immunol.*, DOI: 10.3389/fimmu.2020.02121

11. Htun, N.S.N., Odermatt, P., Müller, I., Yap, P., Steinmann, P., Schindler, C. et al. (2018). Association between gastrointestinal tract infections and glycosylated hemoglobin in school children of poor neighborhoods in Port Elizabeth, South Africa. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 12, e0006332. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006332

12. Horikawa, C., Kodama, S., Fujihara, K., Yachi, Y., Tanaka, S., Suzuki, A. et al. (2014). Association of *Helicobacter pylori* infection with glycemic control in patients with diabetes: a meta-analysis. *J. Diabetes Res.*, 2014, 50620. DOI: 10.1155/2014/250620

13. Chen, Y., Blaser, M.J. (2012). Association between gastric *Helicobacter pylori* colonization and

glycated hemoglobin levels. *J. Infect. Dis.*, 205, 1195-202. DOI: 10.1093/infdis/jis106

14. Weyer, C., Hanson, R.L., Tataranni, P.A., Bogardus, C., Pratley, R.E. (2000). A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. *Diabetes*, 49:2094–101. DOI: 10.2337/diabetes.49.12.2094

15. Acharya, A.B., Thakur, S., Muddapur, M.V. (2015). Evaluation of serum interleukin-10 levels as a predictor of glycemic alteration in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J. Indian Soc. Periodontol.*, 19, 388-392. DOI: 10.4103/0972-124X.150876

16. Moreno, N.P., Moreno, R.D., Sousa, L. B. (2014). Aerobic bacterial microbiota of the conjunctiva in diabetic patients with normal and altered glycated hemoglobin levels in two regions in Brazil. *Arq. Bras. Oftalmol.*, 77 (6), 351-354. ISSN 0004-2749. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20140088>.

17. Hays, R., Esterman, A., Giacomini, P., Loukas, A., McDermott, R. (2015). Does *Strongyloides stercoralis*

infection protect against type 2 diabetes in humans? Evidence from Australian Aboriginal adults. *Diabetes Research and Clinical Practice.*, 107 (3), 355-361. Epub 2015/02/07. pmid:25656764.

18. *World Health Organization*. Preventive chemotherapy in human helminthiasis Geneva, Switzerland; 2006.

19. Howard, B.V., Best, L., Comuzzie, A. (2008). C-reactive protein, insulin resistance, and metabolic syndrome in a population with a high burden of subclinical infection: insights from the Genetics of Coronary Artery Disease in Alaska Natives (GOCADAN) study. *Diabetes Care*, 31, 2312-2314.

20. Demmer, R.T., Jacobs, DR.Jr., Desvarieux, M. (2008). Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care*, 31, 1373-1379

21. Grellmann, A.P., Sfreddo, C.S., Maier, J., Lenzi, T.L., Zanatta, F.B. (2016). Systemic antimicrobials adjuvant to periodontal therapy in diabetic subjects: a meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.*, 43, 250-260

L. I. Malinovska, O. H. Zahrychuk, I. Ya. Krynytska, L. B. Romanyuk
I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

INFLUENCE OF GLYCEMIA LEVELS IN PATIENTS WITH DIABETES ON THE STATUS OF THE MICROBIOME OF DIFFERENT BIOTOPES

Summary

Introduction. The incidence of diabetes mellitus, which is steadily increasing in the human population, and the complications that occur in such patients, caused by representatives of the autochthonous microflora, prompt the study of the reasons that contribute to such processes, in particular, the influence of glycated hemoglobin levels and changes in the pathogenic properties of microorganisms in patients with diabetes.

The aim of the study – to investigate literature data on changes in the structure and properties of the microbiome of certain biotopes, patients with diabetes, and to find out the influence of glycated hemoglobin levels on the properties of representatives of the microflora.

Research Methods. To carry out this review, we analyzed articles published in scientific journals. For the search, we used databases of leading foreign publications. Those articles containing information about the course of diabetes and the state of the microbiome of certain areas were chosen as the selection criteria.

Results and Discussion. The review presents and analyzes the results of domestic and foreign research, with references to primary sources, on changes in the structure and certain properties of microorganisms – representatives of the autochthonous microflora of the oral cavity, stomach, intestines, conjunctiva, the frequency of detection of pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms in the above biotopes. Their impact on glucose metabolism, the impact of glycemic levels on biodiversity and virulence properties of microbiota, in particular *S. aureus*, *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus epidermidis* and others, changes in the ratio of aerobic and anaerobic intestinal microbiota in patients with diabetes and when it is combined with other nosological forms and in experimental conditions.

Conclusions. Summarizing the results of the studied literature data, it can be stated that the level of glycated hemoglobin directly or indirectly affects the frequency of bacterial complications in patients with DM, namely by increasing the virulence properties of representatives of the normal flora of different biotopes, increasing the colonization of specific areas of the mucous membranes or skin by a certain microbe, and disrupting the relationship between different representatives of a separate biotope.

KEY WORDS: glycated hemoglobin; diabetes; microbiota.

Отримано 07.11.22

Адреса для листування: Л. Б. Романюк, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: romanyuk@tdmu.edu.ua.