

Кишечная микробиота как фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа

Т.Ю. Демидова¹, К.Г. Лобанова¹, О.Ш. Ойноткинова¹⁻³

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Кишечная микробиота (КМ) – это совокупность бактерий, заселяющих желудочно-кишечный тракт. КМ и ее активные метаболиты принимают участие в кишечном и печеночном глюконеогенезе, в синтезе инкретиновых гормонов, влияют на регуляцию аппетита. Таким образом, КМ и ее продукты жизнедеятельности участвуют в гомеостазе углеводов и жиров. Дисбаланс состава кишечной флоры резко увеличивает риск развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа. В литературе имеются противоречивые данные о роли конкретных микроорганизмов в развитии метаболических нарушений. Необходимы дальнейшие исследования, основанные на выявлении отдельных видов бактерий и продуктов их жизнедеятельности, которые влияют на развитие ожирения и сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: кишечная микробиота, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, короткоцепочечные жирные кислоты.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (10): 97–104. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000778

Gut microbiota is a factor of risk for obesity and type 2 diabetes

T.Y. Demidova¹, K.G. Lobanova¹, O.S. Oinotkinova¹⁻³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Gut microbiota (GM) is a set of bacteria which colonize the gastrointestinal tract. GM and its active metabolites take part in intestinal and hepatic gluconeogenesis, in the synthesis of incretin hormones, and affect the regulation of appetite. Thus, GM and its metabolites participate in the homeostasis of carbohydrates and fats. An imbalance in the set of the intestinal flora and a disturbance of the production of active metabolites sharply increases the risk of developing obesity and type 2 diabetes. There are conflicting data in the literature on the role of specific microorganisms in the development of metabolic disorders. Research is needed to identify specific types of bacteria and their active metabolites which affect the development of obesity and type 2 diabetes.

Keywords: gut microbiota, short-chain fatty acids, obesity, type 2 diabetes.

For citation: Demidova T.Y., Lobanova K.G., Oinotkinova O.S. Gut microbiota is a factor of risk for obesity and type 2 diabetes. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (10): 97–104. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000778

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖК – желчная кислота

ИЛ – интерлейкин

КМ – кишечная микробиота

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

ПЖ – поджелудочная железа

ПОМК – проопиомеланокортин

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

ТФМ – трансплантация фекальной микробиоты

ФНО-α – фактор некроза опухоли α

FXR – рецептор фарнезоида X

GLUT-4 – белок-переносчик глюкозы в клетку

H₂S – сероводород

PYY – пептид YY

Введение

Кишечная микробиота (КМ) – это совокупность бактерий, колонизирующих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). КМ принимает участие в метаболизме жиров и углеводов посредством выработки активных метаболитов. Снижение разнообразия КМ или нарушение состава КМ приводит к изменению секреции этих метаболитов. В результате снижается синтез инкретиновых гормонов в кишечнике, подавляется кишечный глюконеогенез, нарушается центральная регуляция аппетита, развивается хроническое воспаление. Эти изменения являются ключевыми звеньями патогенеза эндокринных заболеваний, в частности ожирения и сахар-

ного диабета 2-го типа (СД 2). Целью данной статьи является определение роли КМ и ее метаболитов в развитии СД 2 и ожирения.

КМ: общие понятия

КМ представляет собой совокупность бактерий, колонизирующих ЖКТ. По данным Р. Нугон и соавт., идентифицировано 2172 вида бактерий, заселяющих кишечник. Эти бактерии классифицируются на 12 типов, доминирующими из которых являются *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes phyla* [1]. *Firmicutes* (основные виды – *Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus* и др.) и *Bacteroidetes*

(основные виды – *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella* и др.) составляют более 90% всех бактерий ЖКТ человека [2–4].

Состав кишечной микробиоты активно изменяется в течение жизни человека. Так, ЖКТ ребенка, находящегося в утробе матери, представлен преимущественно *Firmicutes* [5]. После рождения происходит активное заселение ЖКТ бактериями, причем если ребенок рождается через естественные родовые пути, то у него доминирует влагалищная флора матери, представленная лактобактериями [6]. Далее в зависимости от вида вскармливания, характеристик видимого прикорма, перехода ребенка на сбалансированное питание происходит колонизация ЖКТ соответствующими бактериями [7, 8]. К концу первого года жизни ребенок имеет индивидуальный состав КМ, сходный с микробным разнообразием взрослого человека. К концу второго года жизни КМ ребенка полностью соответствует КМ взрослого человека [8, 9].

Несмотря на то, что микробный состав ЖКТ формируется к 2 годам, КМ может быть изменена посредством ряда факторов, таких как возраст, характер питания, наличие сопутствующих заболеваний (патология ЖКТ, ожирение и др.), прием алкоголя, медикаментов, в том числе антибактериальных препаратов [10].

В настоящее время КМ называют «новым» органом, в связи с тем, что она выполняет множество функций: способствует поддержанию жизнедеятельности кишечного эпителия, участвует в перистальтике кишечника и переваривании сложных углеводов, синтезирует витамины К, В₁, В₁₂ и незаменимые аминокислоты, участвует в формировании иммунной защиты организма, метаболизме желчных кислот (ЖК) [11, 12]. Кроме того, КМ участвует в регуляции аппетита, гомеостазе глюкозы и липидов, влияя на уровень гликемии, массы тела, показатели артериального давления, через каскад синтезируемых гормонов [12]. Любое изменение состава КМ способствует изменению секреции гормонов кишечника, что опосредует не только нарушение перистальтики и развитие системного воспаления, но и предрасполагает к возникновению таких заболеваний, как ожирение и СД 2. Таким образом, КМ является не просто «новым» органом, а «новым» эндокринным органом, принимающим активное участие в гомеостазе, прежде всего углеводов и липидов.

Биологически активные метаболиты, вырабатываемые КМ

К основным биологически активным метаболитам, образующимся при жизнедеятельности КМ, относятся короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). КЦЖК – органические кислоты, состоящие из 1–6 атомов углерода. Они образуются при расщеплении сложных углеводов посредством ферментов, вырабатываемых КМ [12]. К основным

КЦЖК относят ацетат, пропионат и бутират. В просвете кишечника они присутствуют в соотношении 3:1:1 [11, 13].

Firmicutes, включая *Lachnospiraceae* и *Faecalibacterium prausnitzii*, синтезируют бутират из сложных углеводов и некоторых аминокислот (глутамата, лизина, цистеина, серина и др.) [12, 14]. Бутират является наиболее важной КЦЖК, в связи с тем, что он основной источник энергии для колоноцитов. Бутират также влияет на пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток кишечника, обладает противовоспалительным действием, усиливает барьерную функцию кишечника, стимулирует выработку интерлейкина (ИЛ)-18, ответственного за поддержание и восстановление целостности кишечного эпителия. Кроме того, бутират обладает способностью вызывать апоптоз раковых клеток. Имеются данные, что бутират принимает участие в экспрессии генов, участвующих в активации кишечного глюконеогенеза. Тем самым бутират влияет на гомеостаз глюкозы в организме [12, 15].

Bacteroides, *Negativicutes*, а также некоторые виды *Clostridium* ответственны за выработку пропионата. Пропионат образуется при ферментативном расщеплении сложных углеводов и аминокислот – аспартата, аланина, треонина и метионина [12, 16]. Пропионат так же, как и бутират, является источником энергии для колоноцитов, однако большая его часть всасывается в кровь и через портальную вену попадает в печень. В печени пропионат принимает участие в глюконеогенезе. Кроме того, пропионат участвует в регуляции аппетита, кишечного глюконеогенеза и способствует синтезу глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и пептида YY (РYY). Кроме того, по данным А. Pingitore и соавт., пропионат улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы (ПЖ) и увеличивает секрецию инсулина [17]. Таким образом, пропионат принимает активное участие в гомеостазе глюкозы [12].

Ацетат продуцируется большинством кишечных анаэробов. Это объясняется тем, что ацетат является основным фактором, принимающим участие в поддержании жизнедеятельности бактерий кишечника. Например, *F. prausnitzii* не будет расти в отсутствие ацетата. В организме человека ацетат транспортируется в периферические ткани и используется для метаболизма холестерина, участвует в процессах липогенеза и играет важную роль в регуляции аппетита [12, 18].

Участие ацетата в регуляции аппетита подтверждается тем, что ацетат проходит через гематоэнцефалический барьер и накапливается в гипоталамусе, что приводит к увеличению синтеза проопиомеланокортина (ПОМК) и снижению агаути-пептида [18]. По данным G. Frost и соавт., при введении мышам внутрибрюшинной инъекции ацетата у животных снижается аппетит. При этом концентрации ГПП-1 и РYY в крови не изменяются, а концентрации производных ПОМК увеличиваются, агаути-пептида – снижаются [18]. Производные ПОМК образуются в результате протеолиза ПОМК, который синтезируется дугообразными ядрами гипоталамуса. Синтез производных ПОМК стимулируется лептином. Кроме того, что ПОМК является предшественником АКТГ, МСГ, липотропина и эндорфина, ПОМК и его

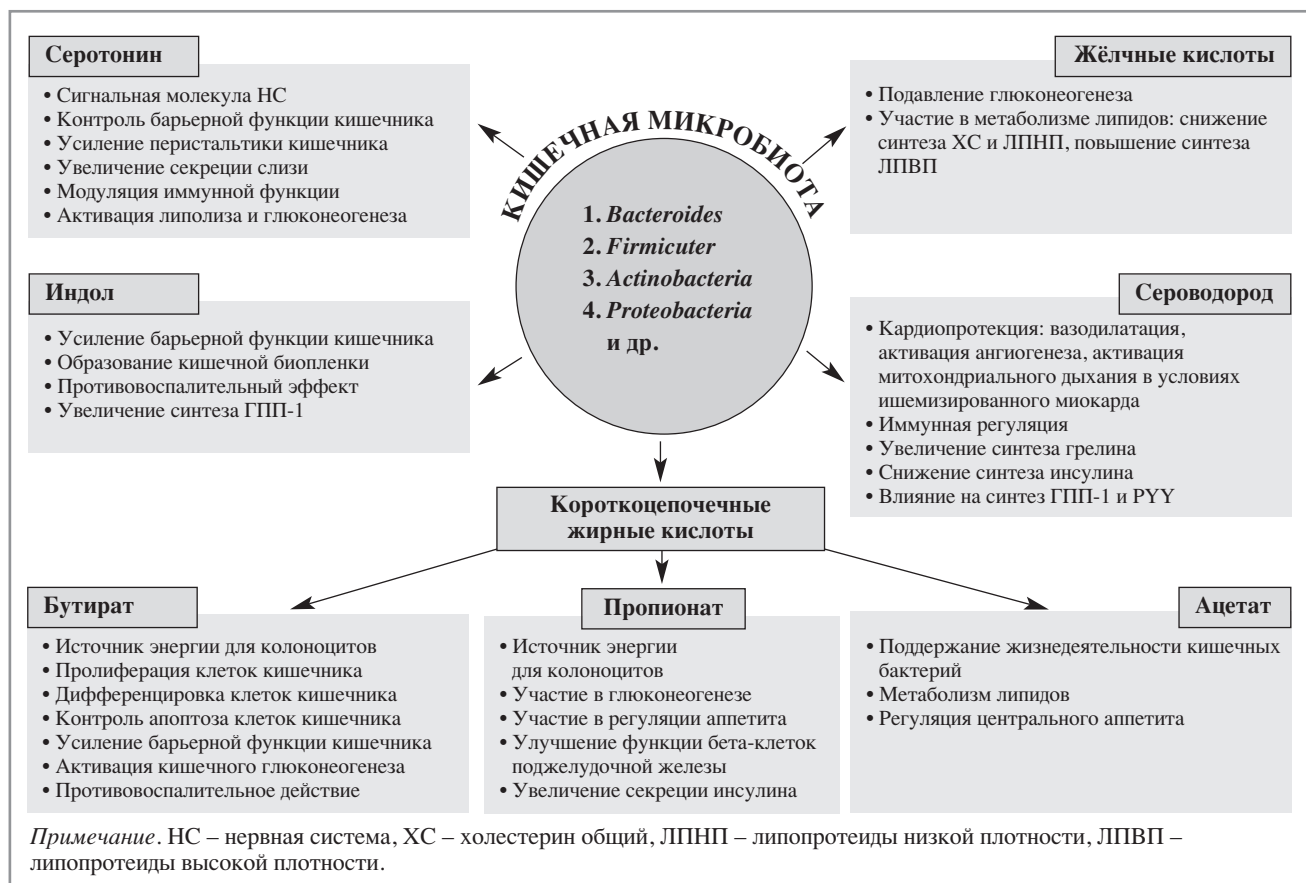
Сведения об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Ойроткинова Ольга Шонкоровна – д.м.н., проф. каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и лучевой медицины лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», нач. отд. ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента». ORCID: 0000-0002-9856-843

Контактная информация:

Лобанова Кристина Геннадьевна – ассистент каф. эндокринологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(915)490-76-32; e-mail: miss.sapog@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044-1684



Основные активные метаболиты КМ и их основные функции [11–40].

производные являются сильнейшими анорексиками, т.е. гормонами, эффект которых направлен на снижение массы тела [19–21]. Агаути-пептид – это нейропептид, вырабатываемый дугообразными ядрами гипоталамуса. К его основным эффектам относят повышение аппетита и снижение уровня обмена веществ. Синтез агаути-пептида стимулируется грелином и ингибируется лептином [21, 22]. Таким образом, центральный контроль аппетита и массы тела осуществляется не только за счет эффектов кишечных гормонов, но и за счет нейромедиаторов, синтез которых регулируется гормонами и КЦЖК.

Промежуточными продуктами метаболизма, образующимися при ферментации сложных углеводов, являются газы: H_2 , H_2S , CO_2 , NH_4 и др. Водород активно используется для окисления органических субстратов, участвует в метаногенезе, синтезе сероводорода (H_2S) и ацетата [12]. H_2S в ЖКТ образуется как промежуточный продукт синтеза КЦЖК, а также непосредственно вырабатывается сульфатвосстанавливающими бактериями [23]. H_2S играет важную роль в сердечно-сосудистой, иммунной и гормональной регуляции. Кардиопротективные свойства H_2S связаны с вазодилатирующими свойствами, способностью активировать ангиогенез, модулировать митохондриальное дыхание в условиях ишемизированного миокарда [24]. Участие в гормональной регуляции H_2S подтверждается рядом исследований [25, 26]. L. Wu и соавт. продемонстрировали, что у грызунов важную роль в нарушении метаболизма глюкозы играет повышенное производство H_2S , нарушающее секрецию инсулина [27]. Нарушение секреции инсулина бета-клетками ПЖ объясняется тем, что H_2S влияет на АТФ-зависимые калиевые каналы. В результате калиевые каналы не закрываются в ответ на проникновение глюкозы в клетку. Таким образом, бета-клетка остается гиперполяризована, кальциевые каналы не открываются и секреция инсулина подавляется. Механизм связывания H_2S с АТФ-зависимыми калиевыми каналами на данный момент неизвестен, однако имеется предположение, что H_2S связывается с остатками цистеина, входящими в состав структурных белков калиевых каналов [28–30].

Также имеются единичные данные о роли H_2S в секреции ГПП-1, РYY и грелина. По данным V. Vала и соавт., H_2S модулирует секрецию ГПП-1 и РYY энтероэндокринными клетками посредством активации связанного с G-белком рецептора ЖК – TGR5 [31]. В исследовании E. Slade и соавт. выявлена корреляция между повышением концентрации H_2S в крови и повышением секреции грелина у грызунов. Данные исследования подтверждают необходимость дальнейшего изучения роли H_2S в секреции гормонов ЖКТ.

КМ принимает активное участие в ферментации аминокислот. Это приводит к образованию аммиака, жирных кислот, фенола, индола и их производных [12]. Индол является метаболитом триптофана. Производится широким спектром бактерий: *Escherichia*, *Bacteroides* и *Clostridium*. Индол увеличивает количество плотных соединений между колоноцитами, стимулирует секрецию ГПП-1 L-клетками кишечника, способствует образованию кишечной биопленки, снижает синтез провоспалительных цитокинов [32–34]. Другим метаболитом триптофана является серотонин. Серотонин – основная сигнальная молекула нервной системы. В ЖКТ серотонин участвует в контроле проницаемости эпи-

телиальных клеток кишечника и модуляции иммунных реакций [35].

КМ принимает участие в метаболизме ЖК. ЖК синтезируются из холестерина в печени, конъюгируют с трехатомным спиртом глицеролом и выделяются в составе желчи в просвет тонкой кишки для того, чтобы переваривать липиды. В дальнейшем большая часть ЖК в дистальном отделе тонкой кишки обратно всасывается в кровь и поступает в печень. Около 1–5% ЖК поступает в толстую кишку. В толстой кишке КМ изменяет структуру и свойства ЖК. В результате образуется преимущественно дезоксиолево-вая кислота, активность которой в 10 раз превосходит своих предшественников [12]. ЖК также считаются важными сигнальными молекулами, служащими лигандами для рецептора фарнезоида X (FXR). Благодаря связыванию с этими рецепторами ЖК могут регулировать метаболизм липидов: снижать синтез холестерина и липопротеидов низкой плотности и повышать синтез липопротеидов высокой плотности [36, 37]. Влияние ЖК на углеводный обмен является предметом дискуссий. В настоящее время имеются данные об участии ЖК в регуляции процессов глюконеогенеза [38]. Исследования на мышах показали, что взаимодействие ЖК с рецептором FXR приводит к снижению образования ферментов глюкоза-6-фосфатазы и фосфоенолпируваткарбоксикиназы, участвующих в глюконеогенезе в печени [39, 40]. Механизм, приводящий к снижению концентрации данных ферментов, неизвестен. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить участие ЖК в метаболизме глюкозы.

На рисунке представлены схема основных активных метаболитов КМ и их основные функции.

Роль КМ и ее метаболитов в развитии ожирения

Ожирение – это хроническое метаболическое заболевание, которое приводит к избыточному накоплению жировой ткани в организме. Основной причиной ожирения является повышенное потребление энергетических ресурсов [41].

Избыточное потребление высококалорийных продуктов (содержащих в первую очередь жиры и легкие углеводы) на фоне снижения потребления продуктов растительного происхождения определяет высокую вероятность набора массы тела. Так, при снижении потребления растительной пищи уменьшается образование КЦЖК в связи с тем, что основным источником КЦЖК являются неперевариваемые углеводы. Снижение образования КЦЖК приводит к снижению выработки инкретиновых гормонов – РУУ, ГПП-1. Это опосредует нарушение механизма «кишка–мозг–периферия». Тем самым не происходит ингибирования центра голода и активации центра насыщения, расположенных в продолговатом мозге, не замедляются процессы эвакуации пищи из желудка, перистальтика кишечника. Нарушение центральных механизмов регуляции аппетита приводит к увеличению чувства голода. Человек начинает потреблять избыточное количество высококалорийной пищи (жиры и легкоусвояемые углеводы), что опосредует прогрессивный набор массы тела [42, 43].

С другой стороны, при резком повышении в кишечнике бактерий, продуцирующих КЦЖК, избыток КЦЖК начинает поступать в печень для превращения в липиды [12, 18]. Липиды депонируются в подкожно-жировой клетчатке, мышечной ткани, печени [41]. Это также способствует набору массы тела. Значит, повышение КЦЖК ассоциировано с ожирением. Так, концентрация КЦЖК в фекалиях у паци-

ентов с ожирением почти на 20% превосходит концентрацию КЦЖК у худых добровольцев [44]. В исследовании Р. Turnbaugh и соавт. у мышей с ожирением наблюдается более высокий уровень бутирата и ацетата по сравнению с мышами, имеющими нормальную массу тела [45]. Таким образом, как выраженное снижение, так и резкое повышение концентрации КЦЖК в ЖКТ и крови опосредуют более высокий риск развития ожирения.

Также по данным ряда исследований, ожирение ассоциировано с изменением состава КМ [46–51]. В первую очередь набор массы тела возникает на фоне нарушения соотношения *Bacteroidetes/Firmicutes* в сторону снижения количества *Bacteroidetes* и повышения количества *Firmicutes* [46–49]. Так, повышение количества бактерий *Clostridium ramosum*, относящихся к классу *Firmicutes*, определяет увеличение массы тела за счет повышения экспрессии транспортера глюкозы-2 в слизистой оболочке подвздошной кишки. Повышенная экспрессия этих транспортеров приводит к увеличению всасывания углеводов и жиров, что ведет к повышенному поступлению калорий в организм и определяет набор массы тела [50].

Однако в исследовании А. Schwirtz и соавт. ожирение ассоциировано с повышением количества *Bacteroidetes* и снижением количества *Firmicutes*, что противоречит предыдущим исследованиям [44]. Разрозненные данные можно объяснить тем, что соотношение *Bacteroidetes* к *Firmicutes* является приблизительной мерой, поскольку тип *Firmicutes* включает как патогенные бактерии, например *Clostridium botulinum* или *Listeria monocytogenes*, которые неспособны продуцировать КЦЖК, так и бактерии, которые живут в симбиозе с хозяином и продуцируют бутират, например *Eubacterium rectale* и *F. prausnitzii* [51].

Такие критерии риска развития ожирения, как концентрация КЦЖК в кале пациентов или соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes*, не являются высокочувствительными маркерами риска развития ожирения у данных пациентов. Необходимы дальнейшие поиски более точных параметров, признаков, позволяющих определить риск развития ожирения.

Роль состава КМ и ее метаболитов в развитии СД 2

СД 2 – хроническое заболевание, возникающее в результате инсулинорезистентности или относительной инсулиновой недостаточности, приводящее к хронической гипергликемии и повреждению органов-мишеней – почек, сетчатки, нервной системы, сердечно-сосудистой системы [52]. На данный момент выделяют 11 звеньев патогенеза СД. Одним из этих звеньев является дисбаланс состава КМ [53].

По данным ряда исследований, у пациентов с СД 2 увеличивается количество грамотрицательных бактерий и снижается количество грамположительных [54, 55]. Грамотрицательные бактерии в составе своей клеточной стенки имеют липополисахариды. Липополисахариды активируют Toll-подобные рецепторы 4-го типа, расположенные на макрофагах, тучных и дендритных клетках, что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α – ФНО- α) [56]. ИЛ-1 ингибирует функцию и индуцирует апоптоз бета-клеток ПЖ. ФНО- α и ИЛ-6 способствуют развитию инсулинорезистентности жировой ткани [57].

М. Gurung и соавт. определили некоторые виды бактерий, участвующие в развитии и ингибировании реакций хронического воспаления у пациентов с СД 2. Так, *Bacteroides*

и *Akkermansia* ассоциированы с ингибированием продукции ФНО- α . Бактерии видов *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus casei* снижают продукцию цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8. Также представляют интерес бактерии *Roseburia intestinalis*, *Bacteroides fragilis*, *Akkermansia muciniphila*, *L. plantarum*, *L. casei*, ассоциированные с синтезом ИЛ-10, и бактерия *R. intestinalis*, активирующая синтез ИЛ-22. ИЛ-10 и ИЛ-22 обладают мощным противовоспалительным эффектом, а также обеспечивают снижение резистентности периферических тканей к инсулину. С другой стороны, авторы отмечают, что бактерии *Fusobacterium nucleatum* и *Ruminococcus gnavus* индуцируют синтез провоспалительных цитокинов и поддерживают процессы хронического воспаления в кишечнике [58].

Также подтверждением того, что у пациентов с СД 2 снижается количество бактерий, ответственных за подавление каскада воспалительных реакций, является исследование J.-P. Furet и соавт., в котором снижение количества *F. prausnitzii*, ассоциированных с выраженным противовоспалительным эффектом, коррелирует с возникновением СД 2 и ожирением. После проведения бариатрических операций, направленных на снижение массы тела и нормализацию гликемии, количество *F. prausnitzii* значительно повышается [59].

Говоря о СД 2 невозможно не упомянуть об инсулинорезистентности как основном звене патогенеза данного заболевания. Одним из ключевых факторов развития инсулинорезистентности при СД 2 является активация серинового фосфорилирования инсулинового рецептора под действием избытка жирных кислот. Результатом фосфорилирования являются снижение активности инсулинового сигнального пути, нарушение функционирования специфических белков-переносчиков глюкозы в клетку (GLUT-4) и снижение экспрессии GLUT-4. Нарушение функционирования и снижение экспрессии GLUT-4 приводят к нарушению поступления глюкозы в клетку, снижению синтеза гликогена и активации процессов гликолиза, что усугубляет картину гипергликемии [60]. Имеются данные, что *Lactobacillus gasseri* увеличивает экспрессию GLUT-4, а *Bifidobacterium lactis* улучшает транслокацию GLUT-4 в клетках и стимулирует инсулиноопосредованное поглощение глюкозы тканями. Более того, *Bacteroides acidifaciens*, *L. gasseri*, *L. casei*, *Akkermansia muciniphila* увеличивают окисление жирных кислот, что, с одной стороны, приводит к снижению фосфорилирования инсулинового рецептора и увеличению его активности и, с другой – к снижению риска ожирения. Однако количество данных бактерий у пациентов с СД 2 по мере прогрессирования заболевания значительно снижается [58].

Также роль КМ в развитии СД 2 объясняется снижением синтеза КЦЖК, в частности бутирата, который продуцируется преимущественно грамположительными бактериями типа *Firmicutes* (*Roseburia* spp., *Faecalibacterium* spp. и др.) [61, 62]. Гипогликемический эффект КЦЖК объясняется тем, что они опосредуют выработку пролифератов пероксисом, которые активируют метаболизм липидов и глюкозы в периферических тканях. Кроме того, КЦЖК, связываясь с рецептором GPR43 на L-клетках кишечника, увеличивают синтез ГПП-1. К основным эффектам ГПП-1 относят активацию синтеза инсулина бета-клетками и снижение синтеза глюкагона альфа-клетками ПЖ [63]. Таким образом, снижение концентрации КЦЖК приводит к снижению инкретинного ответа и постпрандиальному повышению гликемии [64].

Однако не все грамположительные бактерии ответственны за синтез бутирата. Так в исследовании L. Egshatyan

и соавт. повышенная концентрация рода *Blautia* коррелирует с возникновением предиабета и СД 2 [65]. Это объясняется тем, что данные бактерии не способны продуцировать бутират и ферментировать сложные углеводы [66]. Эти данные подтверждают тот факт, что концентрация грамположительных (тип *Firmicutes*) и грамотрицательных (тип *Bacteroides*) бактерий не является высокочувствительным критерием риска развития СД 2. Необходимы дальнейшие исследования с целью выявления конкретных видов бактерий, ответственных за нарушение углеводного обмена.

Возможности коррекции измененной КМ у пациентов с ожирением и СД 2

В связи с тем, что КМ является фактором риска развития ожирения и СД 2, стоит предположить, что модификация состава кишечной флоры сможет улучшить показатели массы тела и гликемии у данных пациентов.

В настоящее время активно изучается влияние пребиотиков, пробиотиков и трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) на показатели углеводного обмена и массы тела у пациентов с СД 2 и ожирением [67].

Пребиотики представляют собой компоненты пищевых волокон, которые обладают триадой признаков: устойчивостью к действию пищеварительных ферментов, возможностью ферментации КМ и способностью к стимуляции роста и активности кишечной флоры, участвующей в нормальном метаболизме [67, 68]. К пребиотикам относят растительные волокна, содержащие клетчатку, целлюлозу, инулин, лактулозу, олигофруктозу и др. [68]. Источниками пищевых волокон являются растительные субстраты: злаковые, бобовые, фрукты, овощи, орехи [68, 69]. Важно отметить, что волокна, полученные из разных растительных субстратов, обладают уникальными физико-химическими свойствами, в связи с чем они классифицируются на нерастворимые и растворимые в воде [68]. К нерастворимым волокнам относят целлюлозу, гемицеллюлозу, лигнин и крахмал, основными источниками которых являются оболочка зерен, кожура фруктов, отруби, злаки, орехи [68, 69]. Патогенетическое влияние нерастворимых пищевых волокон на углеводный и липидный обмен базируется на увеличении образования КЦЖК кишечными бактериями и стимуляции перистальтики кишечника. Усиленная моторика кишечника приводит к сокращению времени транзита пищевого химуса по ЖКТ, а значит, к снижению всасывания жиров и углеводов в кишечнике [68].

Отличительной особенностью растворимых волокон является способность образовывать вязкий гель при поступлении в ЖКТ, который обволакивает стенки кишечника и защищает кишечный эпителий от эффектов патогенной микрофлоры. Более того, сорбционные свойства вязкого геля обеспечивают связывание жирных кислот, ЖК, липидов, моносахаридов в кишечнике, что также подтверждает роль пищевых волокон в улучшении показателей липидного и углеводного обменов. К растворимым пищевым волокнам относят β -глюканы, инулин и пектин, псиллиум и др. [68].

В настоящий момент имеются спорные данные о влиянии нерастворимых и растворимых пищевых волокон на показатели углеводного и липидного обменов. Так, в более ранних исследованиях указывается доминирующая роль нерастворимых пищевых волокон в контроле углеводного обмена. В метаанализе M. Weickert и соавт., включающем 328 212 пациентов, у лиц, потребляющих клетчатку, отмечалось снижение риска развития СД 2 на 33%, при этом риск развития СД 2 не изменялся у пациентов, потребляющих большое ко-

личество фруктов и овощей, содержащих растворимые волокна [70]. Однако в более поздних исследованиях роль водорастворимых волокон в патогенезе углеводных нарушений подтверждается. Так, в исследовании, проведенном на мышцах, на фоне приема пребиотиков (саго, желудей или инулина) в течение 8 нед отмечаются более быстрый клиренс глюкозы в течение 2 ч при проведении орального глюкозотолерантного теста и более быстрое снижение уровня глюкозы в крови в ответ на подкожное введение инсулина по сравнению с контрольной группой мышей, получающей плацебо [71]. Более того, в исследовании J. Jalanka и соавт. применение псиллиума – пищевого волокна, полученного из шелухи семян подорожника исфагула, ассоциировано с достоверно значимым повышением КЦЖК на фоне увеличения численности таких бактерий, как *Faecalibacterium*, *Phascolactobacterium*, *Veillonella*, ассоциированных с продукцией бутирата, пропионата и ацетата соответственно [72].

Наличие дискордантных данных о влиянии пищевых волокон на улучшение показателей углеводного обмена, возможно, объясняется количественными и качественными характеристиками КМ. Так, *Ruminococcus brotii* и *Bifidobacterium*, особенно *Bifidobacterium adolescentis*, обладают способностью ферментировать нерастворимые волокна до образования КЦЖК. Большинство *Bifidobacterium*, *E. rectale*, *F. prausnitzii* и семейства *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* типа *Firmicutes* ферментируют инулин и другие растворимые волокна [73]. Таким образом, для того, чтобы повысить эффективность гипогликемического и анорексигенного эффектов пищевых волокон, необходимо их персонализировать в соответствии с составом КМ или назначать в комплексной терапии с пробиотиками.

Пробиотики – препараты, содержащие живые представители нормальной микрофлоры кишечника. Большинство пробиотиков в своем составе содержит штаммы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [67].

Применение пробиотиков у пациентов с избыточной массой тела или нарушениями углеводного обмена основано на изменении состава КМ в сторону доминирования штаммов, ответственных за ферментацию сложных углеводов, образование КЦЖК, поддержание процессов иммунной регуляции, регуляции метаболизма ЖК и синтеза инкретиновых гормонов [74]. По данным исследования Sh. Sabico и соавт., прием мультипробиотика, содержащего 8 бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Lactococcus*, *Propionibacterium*, в течение 6 мес ассоциирован с улучшением показате-

лей углеводного обмена (снижение НОМА-IR на 64%, инсулина – на 38%, гликемии натощак – на 38%) и липидного обмена (снижение триглицеридов на 48%, общего холестерина – на 19%) у пациентов с СД 2 [75]. Эти данные подтверждаются в ряде исследований [76–78], а также в метаанализе Q. Zhang и соавт., в котором прием пробиотиков в течение 8 нед приводил к снижению уровня гликемии натощак в среднем на 0,88 ммоль/л и снижению гликированного гемоглобина на 0,54% [79].

Новым методом коррекции состава КМ является ТФМ. ТФМ осуществляется за счет перорального приема фекальной суспензии, содержащей живые представители нормальной микрофлоры здоровых доноров [67]. В настоящий момент имеется небольшое количество исследований, проведенных на людях, которые оценивают эффективность гликемического контроля на фоне ТФМ. Однако имеющиеся клинические данные указывают на выраженные изменения состава КМ после трансплантации, что клинически проявляется снижением периферической инсулинорезистентности и уровня гликированного гемоглобина [80, 81]. В связи с отсутствием накопленного опыта применения ТФМ в медицинской практике, а также учитывая скудные данные о безопасности трансплантации микробиоты от здоровых доноров реципиенту, необходимо проведение дальнейших исследований, выявляющих показания и противопоказания к проведению ТФМ и определяющих эффективность гликемического контроля и контроля динамики массы тела на фоне ТФМ у пациентов с ожирением и СД 2.

Заключение

В настоящий момент имеется множество данных, подтверждающих роль КМ и ее активных метаболитов в развитии ожирения и СД 2. Однако патогенетические звенья влияния состава КМ и ее метаболитов на развитие эндокринных заболеваний еще не до конца изучены. Необходимы дальнейшие исследования, определяющие роль КМ в развитии ожирения и СД 2; исследования, направленные на поиск химических взаимодействий, рецепторных звеньев, ферментных систем, через которые КМ выполняет свои метаболические функции; а также исследования, оценивающие возможности медикаментозной коррекции КМ у пациентов с метаболическими нарушениями.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hugon P, Dufour JC, Colson P, et al. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(10):1211-9. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00293-5
- Nima H. Jazani, Javad Savoj, et al. Impact of Gut Dysbiosis on Neurohormonal Pathways in Chronic Kidney Disease. *Diseases*. 2019;7(1): 1. doi: 10.3390/diseases7010021
- Junjie Qin, Ruiqiang Li, et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821
- Ulker İ, Yildiran H. The effects of bariatric surgery on gut microbiota in patients with obesity: a review of the literature. *Biosci Microbiota Food Health*. 2019;38(1):3-9. doi: 10.12938/bmfh.18-018
- Moles L, Gómez M, et al. Bacterial Diversity in Meconium of Preterm Neonates and Evolution of Their Fecal Microbiota during the First Month of Life. *PLoS One*. 2013;8(6):e66986. doi: 10.1371/journal.pone.0066986
- Avershina E, Storrø O, Øien T, et al. Major faecal microbiota shifts in composition and diversity with age in a geographically restricted cohort of mothers and their children. *FEMS Microbiol Ecol*. 2014;87(1-sue 1):280-90. doi: 10.1111/1574-6941.12223
- Katherine M. Hunt, James A. Foster, et al. Characterization of the Diversity and Temporal Stability of Bacterial Communities in Human Milk. *PLoS One*. 2011;6(6):e21313. doi: 10.1371/journal.pone.0021313
- Juan Miguel Rodríguez, Kiera Murphy, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:10.3402/mehd.v26.26050. doi: 10.3402/mehd.v26.26050
- Tanya Yatsunenکو, Federico E. Rey, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-7. doi: 10.1038/nature11053
- Nihal Hasan, Hongyi Yang. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *Peer J*. 2019;7:e7502. doi: 10.7717/peerj.7502

11. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-36. doi: 10.1042/BCJ20160510
12. Rowland I, Gibson G, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1-24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8
13. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*. 1987;28(10):1221-7. doi: 10.1136/gut.28.10.1221
14. Louis P, Young P, Holtrop G, et al. Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA: acetate CoA-transferase gene. *Environ Microbiol*. 2010;12(2):304-14. doi: 10.1111/j.1462-2920.2009.02066.x
15. Renan Corrêa-Oliveira, José Luís Fachi, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunol*. 2016;5(4):e73. doi: 10.1038/cti.2016.17
16. Reichardt N, Duncan SH, et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J*. 2014;8(6):1323-35. doi: 10.1038/ismej.2014.14
17. Pingitore A, Chambers ES, Hill T, et al. The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):257-65. doi: 10.1111/dom.12811
18. Frost G, Sleeth ML, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun*. 2014;5:3611. doi: 10.1038/ncomms4611
19. Royalty JE, Konradsen G, Eskerod O, et al. Investigation of safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and multiple doses of a long-acting α -MSH analogue in healthy overweight and obese subjects. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(4):394-404. doi: 10.1002/jcph.211
20. Asai M, Ramachandrapa S, Joachim M, et al. Loss of function of the melanocortin 2 receptor accessory protein 2 is associated with mammalian obesity. *Science*. 2013;341(6143):275-8. doi: 10.1126/science.1233000.40
21. Загоскин П.П., Загоскина И.П., Савельева Н.А., Ляляев В.А. Современные подходы к проблеме регуляции массы тела (обзор). *СТМ*. 2014;6(3):104-17 [Zagoskin PP, Zagoskina IP, Savelieva NA, Lyalyaev VA. Modern Approaches to the Problem of Body Weight Regulation (Review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2014;6(3):104-17 (In Russ.)].
22. Bäckberg M, Madjid N, Ogren SO, et al. Downregulated expression of agouti-related protein (AGRP) mRNA in the hypothalamic arcuate nucleus of hyperphagic and obese tub/tub mice. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004;125(1-2):129-39. doi: 10.1016/j.molbrainres.2004.03.012
23. Xingguo Shen, Mattias Carlström, et al. Microbial Regulation of Host Hydrogen Sulfide Bioavailability and Metabolism. *Free Radic Biol Med*. 2013;60:195-200. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.024
24. Fadi N Salloum. Hydrogen sulfide and cardioprotection – Mechanistic insights and clinical translatability. *Pharmacol Ther*. 2015;152:11-7. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.04.004
25. Wei Yang, Guangdong Yang, et al. Activation of KATP channels by H2S in rat insulin-secreting cells and the underlying mechanisms. *J Physiol*. 2005;569(Pt 2):519-31. doi: 10.1113/jphysiol.2005.097642
26. Pichette J, Fynn-Sackey N, Gagnon J. Hydrogen Sulfide and Sulfate Prebiotic Stimulates the Secretion of GLP-1 and Improves Glycemia in Male Mice. *Endocrinology*. 2017;158(10):3416-25. doi: 10.1210/en.2017-00391
27. Wu L, Yang W, Jia X, et al. Pancreatic islet overproduction of H₂S and suppressed insulin release in Zucker diabetic rats. *Lab Invest*. 2009;89(1):59-67. doi: 10.1038/labinvest.2008.109
28. Asif K Mustafa, Moataz M, et al. H₂S Signals Through Protein S-Sulfhydration. *Sci Signal*. Author manuscript; available in PMC 2010 Dec 8. doi: 10.1126/scisignal.2000464
29. Tang G, Zhang L, Yang G, et al. Hydrogen sulfide-induced inhibition of L-type Ca²⁺ channels and insulin secretion in mouse pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2013;56(3):533-41. doi: 10.1007/s00125-012-2806-8
30. Pichette J, Gagnon J. Implications of Hydrogen Sulfide in Glucose Regulation: How H₂S Can Alter Glucose Homeostasis through Metabolic Hormones. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3285074. doi: 10.1155/2016/3285074
31. Bala V, Rajagopal S, et al. Release of GLP-1 and PYY in response to the activation of G protein-coupled bile acid receptor TGR5 is mediated by Epac/PLC- ϵ pathway and modulated by endogenous H₂S. *Front Physiol*. 2014;5:420. doi: 10.3389/fphys.2014.00420
32. Tarun Bansal, Robert C Alaniz, et al. The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(1):228-33. doi: 10.1073/pnas.0906112107
33. Chimere C, Emery E, et al. Bacterial Metabolite Indole Modulates Incretin Secretion from Intestinal Enteroendocrine L Cells. *Cell Rep*. 2014;9(4):1202-8. doi: 10.1016/j.celrep.2014.10.032
34. Jing Gao, Kang Xu, et al. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:13. doi: 10.3389/fcimb.2018.00013
35. Camilleri M. Serotonin in the Gastrointestinal Tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16(1):53-9. PMID: 19115522.
36. Yanqiao Zhang, Xuemei Ge, et al. Loss of FXR Protects against Diet-Induced Obesity and Accelerates Liver Carcinogenesis in ob/ob Mice. *Mol Endocrinol*. 2012;26(2):272-80. doi: 10.1210/me.2011-1157
37. Houten SM, Watanabe M, Auwerx J. Endocrine functions of bile acids. *EMBO J*. 2006;25(7):1419-25. doi: 10.1038/sj.emboj.7601049
38. Shapiro H, Kolodziejczyk AA, et al. Bile acids in glucose metabolism in health and disease. *J Exp Med*. 2018;215(2):383-96. doi: 10.1084/jem.20171965
39. Potthoff MJ, Boney-Montoya J, et al. FGF15/19 Regulates Hepatic Glucose Metabolism By Inhibiting the CREB-PGC-1 α Pathway. *Cell Metab*. 2011 Jun 8;13(6):729-38. doi: 10.1016/j.cmet.2011.03.019
40. Yanqiao Zhang, Florence Ying Lee, et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(4):1006-11. doi: 10.1073/pnas.0506982103
41. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53-70 [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. doi: 10.14341/OMET2018153-70 (In Russ.)].
42. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31. doi: 10.1038/nature05414
43. Кравчук Е.Н., Неймарк А.Е., Гринева Е.Н., Галагудза М.М. Регуляция метаболических процессов, опосредованная кишечной микрофлорой. *Сахарный диабет*. 2016;19(4):280-5 [Kravchuk EN, Neimark AE, Grineva EN, et al. The role of gut microbiota in metabolic regulation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(4):280-5. doi: 10.14341/DM7704 (In Russ.)].
44. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(1):190-5. doi: 10.1038/oby.2009.167
45. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31. doi: 10.1038/nature05414
46. Ley RE, Bäckhed F, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(31):11070-5. doi: 10.1073/pnas.0504978102
47. Turnbaugh PJ, Hamady M, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457(7228):480-4. doi: 10.1038/nature07540
48. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31. doi: 10.1038/nature05414
49. Armougom F, Henry M, et al. Monitoring Bacterial Community of Human Gut Microbiota Reveals an Increase in Lactobacillus in Obese Patients and Methanogens in Anorexic Patients. *PLoS One*. 2009;4(9):e7125. doi: 10.1371/journal.pone.0007125
50. Anni Woting, Nora Pfeiffer, et al. Clostridium ramosum Promotes High-Fat Diet-Induced Obesity in Gnotobiotic Mouse Models. *mBio*. 2014;5(5):e01530-14. doi: 10.1128/mBio.01530-14

51. Karlsson F, Tremaroli V, et al. Assessing the Human Gut Microbiota in Metabolic Diseases. *Diabetes*. 2013;62(10):3341-9. doi: 10.2337/db13-0844
52. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. (доп.). М., 2019 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. 9th Ed. (revised). Moscow, 2019. doi: 10.14341/DM221S1(In Russ.)].
53. Schwartz SS, Epstein S, et al. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β -Cell – Centric Classification Schema. *Diabetes Care*. 2016;39(2):179-86. doi: 10.2337/dc15-1585
54. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-72. doi: 10.2337/db06-1491
55. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(3):E740-7. doi: 10.1152/ajpendo.00302.2006
56. Noce A, Marrone G, et al. Impact of Gut Microbiota Composition on Onset and Progression of Chronic Non-Communicable Diseases. *Nutrients*. 2019;11(5):1073. doi: 10.3390/nu11051073
57. Sikalidis AK, Maykish A. The Gut Microbiome and Type 2 Diabetes Mellitus: Discussing a Complex Relationship. *Biomedicines*. 2020;8(1):pii: E8. doi: 10.3390/biomedicines8010008
58. Gurung M, Li Zh, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *E Bio Med*. 2020;51:102590. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.051
59. Furet J-P, Kong L-Ch, et al. Differential Adaptation of Human Gut Microbiota to Bariatric Surgery-Induced Weight Loss. *Diabetes*. 2010;59(12):3049-57. doi: 10.2337/db10-0253
60. Дедов И.И., Шестакова М.В. и др. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. М.: Медицинское информационное агентство, 2016 [Dedov II, Shestakova MV, et al. Type 2 diabetes mellitus: from theory to practice. Moscow: Medical information Agency, 2016 (In Russ.)].
61. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60. doi: 10.1038/nature11450
62. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498(7452):99-103. doi: 10.1038/nature12198
63. Covasa M, Stephen RW, et al. Intestinal Sensing by Gut Microbiota: Targeting Gut Peptides. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:82. doi: 10.3389/fendo.2019.00082
64. Baothman OA, Zamzami MA, et al. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids Health Dis*. 2016;15:108. doi: 10.1186/s12944-016-0278-4
65. Egshatyan L, Kashtanova D, Popenko A, et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. *Endocr Connect*. 2016;5(1):1-9. doi: 10.1530/EC-15-0094.
66. Дзгоева Ф.Х., Егшатын Л.В. Кишечная микробиота и сахарный диабет типа 2. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2018;7(3):55-63 [Dzgoeva FK, Egshatyan LV. Intestinal microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(3):55-63. doi: 10.24411/2304-9529-2018-13005 (In Russ.)].
67. Adeshirlarijane A, Gewirtz AT. Considering gut microbiota in treatment of type 2 diabetes mellitus. *Gut Microbes*. 2020. doi: 10.1080/19490976.2020.1717719
68. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2017;8(2):172-84. doi: 10.1080/19490976.2017.1290756
69. Weickert MO, Pfeiffer AFH. Impact of Dietary Fiber Consumption on Insulin Resistance and the Prevention of Type 2 Diabetes. *J Nutr*. 2018;148(Issue 1):7-12. doi: 10.1093/jn/nxx008
70. Weickert MO, Pfeiffer AFH. Metabolic Effects of Dietary Fiber Consumption and Prevention of Diabetes. *J Nutr*. 2008;138(3):439-42. doi: 10.1093/jn/138.3.439
71. Ahmadi Sh, Nagpal R, Wanget Sh, et al. Prebiotics from acorn and sago prevent high-fat diet-induced insulin resistance via microbiome-gut-brain axis modulation. *J Nutr Biochem*. 2019;67:1-13. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.01.011
72. Jalanka J, Major G, et al. The Effect of Psyllium Husk on Intestinal Microbiota in Constipated Patients and Healthy Controls. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):433. doi: 10.3390/ijms20020433
73. Baxter NT, Schmidt AW, et al. Dynamics of Human Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Response to Dietary Interventions with Three Fermentable Fibers. *mBio*. 2019;10(1):e02566-18. doi: 10.1128/mBio.02566-18
74. Periyannaina Kesika, Bhagavathi Sundaram Sivamaruthi, Chaiyavat Chaiyasut. Do Probiotics Improve the Health Status of Individuals with Diabetes Mellitus? A Review on Outcomes of Clinical Trials. *BioMed Res Intern*. 2019. doi: 10.1155/2019/1531567
75. Sabico Sh, Al-Mashharawi A, Al-Daghri NM, et al. Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rand Control Trial*. 2019;38(Issue 4):1561-9. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.009
76. Firouzi S, Majid HA, Ismail A, et al. Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2017;56:1535-50. doi: 10.1007/s00394-016-1199-8
77. Kobyliaka N, Falalyeyevab T, Mykhalchyshyna G, et al. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clin Res Rev*. 2018;12(Issue 5):617-24. doi: 10.1016/j.dsx.2018.04.015
78. Sabico Sh, Al-Mashharawi A, Al-Daghri NM, et al. Effects of a multi-strain probiotic supplement for 12 weeks in circulating endotoxin levels and cardiometabolic profiles of medication naïve T2DM patients: a randomized clinical trial. *J Transl Med*. 2017;15(249). doi: 10.1186/s12967-017-1354-x
79. Zhanga Q, Wub Yu, Feia X. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina*. 2016;52(Issue 1):28-34. doi: 10.1016/j.medic.2015.11.008
80. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Clin Translat Rep*. 2017;26(Issue 4):611-9. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.008
81. de Groot P, Scheithauer T, Bakker GJ, et al. Donor Metabolic Characteristics Drive Effects of Faecal Microbiota Transplantation on Recipient Insulin Sensitivity, Energy Expenditure and Intestinal Transit Time. *Gut*. 2020;69(3):502-12. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318320

Поступила 08.06.2020