



Микробиом кишечника как предиктор развития метаболического синдрома у детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом

Харитонов Л. А.¹, Маяцкая Т. А.¹, Затевалов А. М.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия

² Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ул. Адмирала Макарова, д. 10, Москва, Россия

Для цитирования: Харитонов Л. А., Маяцкая Т. А., Затевалов А. М. Микробиом кишечника как предиктор развития метаболического синдрома у детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;209(1): 47–59. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-47-59

✉ Для переписки:

Харитонов

Любовь

Алексеевна

luba2k@mail.ru

Харитонов Любовь Алексеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей

Маяцкая Татьяна Александровна, ассистент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей

Затевалов Александр Михайлович, Гл.н.с. лаборатории Диагностики и профилактики инфекционных заболеваний

Резюме

Актуальность. В статье приведены результаты исследований микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом. Представлены показатели функциональной активности микробиома кишечника у исследуемой когорты детей. Статья заставляет обратить внимание специалистов на возможность влияния дисбиотически измененного микробиома кишечника на метаболизм и здоровье организма ребенка в целом.

Цель исследования. Совершенствовать раннюю диагностику нарушений микроэкологии кишечника у детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, путем изучения видового состава и состояния функциональной активности микробиома кишечника.

Материал и методы исследования. Исследование микробиома кишечника (МК) проведено у 105 детей в возрасте 1–3 лет, из них 33 ребенка от матерей с гестационным сахарным диабетом на инсулинотерапии (ГСД ИТ), 42 ребенка от матерей с гестационным сахарным диабетом на диетотерапии (ГСД ДТ), 30 детей от матерей без ГСД (контрольная группа — КГ). С этой целью были использованы методы: стандартного исследования кала на дисбактериоз, функциональное состояние микрофлоры кишечника по определению концентрации короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) методом газо-жидкостной хроматографии подкисленного супернатанта кала, оценка количественного распределения основных типов микроорганизмов кишечника у детей исследуемых групп при помощи метода секвенирования 16S рРНК бактерий.

За меру дисбиоза кишечника было принято биоразнообразие микробного сообщества, которое в биологии количественно определяется индексом Шеннона, соответствует числу видов микроорганизмов в микробном сообществе кишечника и рассчитывается по формуле: $H = -\sum_{i=1}^n p_i \log_2 p_i$, где $p_i = \frac{x_i}{\sum_{i=1}^n x_i}$

Нормированный индекс Шеннона имеет разброс значений от 0 до 1, что подходит для интерпретации состояния микробиоценоза. Полученные данные в ходе исследования были статистически обработаны с использованием программных пакетов Statistica 8.0. и MS Office Excel 2010.

Результы и обсуждение. При помощи метода NGS секвенирования кала было выявлено распределение типов микроорганизмов в кишечнике: в группах ГСД ИТ, ГСД ДТ и КГ Actinobacteria и Firmicutes — доминирующие типы бактерий, что является закономерным распределением для микробного сообщества в данном возрасте. Но для того, чтобы бактерии не реализовывали свои патогенные свойства важны их внутривидовая представленность и соотношение между собой. Выявлено, что у детей, рожденных от матерей с ГСД в целом, наблюдается тенденция к снижению представленности Actinobacteria по отношению к Firmicutes, в отличие от КГ. Что может свидетельствовать о нарушении баланса внутри микробиома кишечника у детей от матерей с ГСД и приводить к дисбиозу. Так Actinobacteria, являющиеся представителями МК в норме, у детей от матерей с ГСД ИТ представлены в достоверно более низком диапазоне значений, чем у детей из КГ ($p=0,033$). А у детей от матерей с ГСД ДТ Firmicutes представлены в большем количестве,

чем в КГ ($p=0,039$). Преобладание данных бактерий в старшем возрасте играет решающую роль в развитии метаболических нарушений. Согласно данным настоящего исследования выявлено, что у детей от матерей с ГСД в целом достоверно более высокая степень биоразнообразия МК, по сравнению с таковой в КГ. Так в группе ГСД ИТ выявлено 9 доминирующих видов микроорганизмов, в группе ГСД ДТ — 7 видов, в КГ — 3 вида. При этом у детей от матерей с ГСД ИТ отмечается повышенная представленность сапрофитной флоры (*Clostridium hiranonis* ($p=0,023$), *Actinomyces* spp. ($p=0,023$) и некоторых представителей резидентной флоры (*Coprococcus catus* ($p=0,045$), *Veillonellaceae* ($p=0,04$) и *Blautia producta* ($p=0,049$)) по сравнению с КГ, что может свидетельствовать о конкурентной среде для патогенов, но и не исключать вероятность неблагоприятных изменений в иммунной системе организма. У детей от матерей с ГСД ДТ выявлено повышение уровня *C. hiranonis*, по сравнению с КГ ($p=0,041$), а также представителей рода *Eggerthella* ($p=0,029$), участвующих в смешанных инфекциях, что может приводить к хроническому воспалению слизистой кишечника и нарушениям со стороны метаболической системы организма. Выявленные изменения МК у детей раннего возраста от матерей с ГСД сопровождаются особенностями метаболической активности. У детей от матерей с ГСД ИТ и ДТ показатели метаболической активности достоверно не отличались между собой. Но суммарный уровень КЦЖК характерный для нормально функционирующей микробиоты встречается чаще у детей в ГСД ИТ — 29 (88,0%), чем в КГ — 18 (60,0%), $p=0,036$. Также у детей от матерей с ГСД в целом выявлены метаболические пути, схожие с таковыми в МК у детей КГ, но имеющие сильные корреляционные связи и с патогенными типами бактерий. Вероятно, не смотря на дисбиоз, происходит формирование компенсаторных метаболических путей между МК и организмом хозяина. Но данные процессы нельзя назвать устойчивыми, т.к. МК детей данных групп может управлять своим видовым и численным составом без участия макроорганизма.

Заключение. Состав МК у детей раннего возраста, рожденных от матерей с ГСД в целом, достоверно отличается от МК у детей из КГ и носит дисбиотический характер.

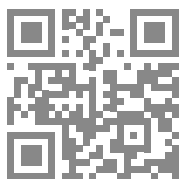
У детей, рожденных от матерей с ГСД ДТ, МК представлен в основном условно-патогенными и патогенными бактериями. В группе ГСД ИТ индигенная микрофлора выражена сильнее.

Метаболическая активность МК у данной когорты детей высокая, но достигается за счет активности как индигенной, так и сапрофитной флоры, что в будущем может привести к срыву компенсаторных механизмов и запуску метаболических нарушений в организме ребенка.

Ключевые слова: микробиом кишечника, гестационный сахарный диабет, дети раннего возраста, метаболизм, масляная кислота, уксусная кислота, функциональная активность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: GRGLKW





Gut microbiome as predictor of metabolic syndrome in young children born to mothers with gestational diabetes mellitus

L. A. Kharitonova¹, T. A. Mayatskaya¹, A. M. Zatevalov²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianova str. Moscow, 117997, Russia

² Gabrichevsky Moscow research Institute of epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov street, Moscow, 125212, Russia

For citation: Kharitonova L. A., Mayatskaya T. A., Zatevalov A. M. Gut microbiome as predictor of metabolic syndrome in young children born to mothers with gestational diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1): 47–59. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-47-59

✉ **Corresponding author:**

Lyubov A.

Kharitonova

luba2k@mail.ru

Lyubov A. Kharitonova, MD, Professor, Head of the Department of Pediatrics with infectious diseases in children of the Faculty of Continuing Professional Education; ORCID: 0000-0003-2298-7427, Scopus Author ID: 7004072783

Tatiana A. Mayatskaya, Assistant of the Department of Pediatrics with infectious diseases in children of the Faculty of Continuing Professional Education; ORCID: 0000-0001-8760-3231, Scopus: 57212526804

Alexander M. Zatevalov, Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher of Laboratory of diagnostics and prophylaxis of infectious diseases; ORCID: 0000-0002-1460-4362, Scopus ID: 57192157894

Summary

Relevance. The article presents the results of research of intestinal microbiocenosis in young children born from mothers with gestational diabetes. Indicators of functional activity of intestinal microbiome in the studied cohort of children are presented. The article forces the attention of specialists to the possibility of influence of the biochemically altered microbiome of the intestine on metabolism and health of the child in general.

Research objective. To improve the early diagnosis of intestinal microecology disorders in children born to mothers with gestational diabetes by studying the species composition and state of functional activity of intestinal microbiome.

Material and methods. Intestinal microbiome study (MK) conducted in 105 children aged 1–3, of whom 33 children from mothers with gestational diabetes mellitus insulin therapy (GDM IT), 42 children from mothers with gestational diabetes mellitus on diet therapy (GDM DT), 30 children from mothers without GDM (control group — CG). To this end, methods were used: a standard stool study for dysbacteriosis, a functional state of intestinal microflora to determine the concentration of short-chain fatty acids (SHFA) by gas-liquid chromatography of acidified stool supernatant. Estimation of quantitative distribution of the main types of intestinal microorganisms in children of the studied groups using the method of sequencing 16s rRnk of bacteria.

The measure of intestinal dysbiosis was the biodiversity of the microbial community, which in biology is quantified by the Shannon index, corresponds to the number of microbial species in the intestine microbial community and is calculated by the formula: $H = -\sum_{i=1}^n p_i \log_2 p_i$, where $p_i = \frac{x_i}{\sum_{i=1}^n x_i}$

The normalized Shannon index has a range of values from 0 to 1, which is suitable for interpreting the state of microbiome. The results were statistically processed using Statistica 8.0. and MS Office Excel 2010.

Results and discussion. The NGS method of stool sequencing identified the distribution of types of microorganisms in the intestine: in the GDM IT, GDM DT and CG Actinobacteria and Firmicutes are the dominant types of bacteria, which is a regular distribution for the microbial community at this age. But in order for bacteria not to realize their pathogenic properties, it is important their intraspecific representation and relationship. It has been found that in children born to mothers with GDM in general, there is a tendency to decrease the representation of Actinobacteria relative to Firmicutes, in contrast to CG. This may indicate an imbalance within the microbiome of the intestine in children from mothers with GDM and lead to dysbiosis. So Actinobacteria, which are representatives of MK in the norm, in children from mothers with GDM IT are represented in a reliably lower range of values than in children from CG ($p=0,033$). And in children from mothers with DSS DT Firmicutes are represented in greater quantities than in CG ($p=0,039$).

The predominance of these bacteria in old age plays a crucial role in the development of metabolic disorders. According to this study, it has been found that children of GDM mothers generally have a reasonably higher degree of MK biodiversity than children with GDS. Thus, in the group of GDM IT 9 dominant types of micro-organisms were identified, in the group of GDM DT — 7 species, in CG — 3 species. At the same time, children from mothers with GDM IT have an increased representation of saprophyte flora (*Clostridium hiranonis* ($p=0,023$), *Actinomyces* spp. ($p=0,023$) and some representatives of resident flora (*Coprococcus catus* ($p=0,045$), *Veillonellaceae* ($p=0,04$) и *Blautia producta* ($p=0,049$)) compared to CG, which may indicate a competitive environment for pathogens, but also do not exclude the possibility of adverse changes in the body's immune system. Children from mothers with GDM DT found an increase in the level of *Cl. hiranonis*, compared to CG ($p=0,041$), as well as members of the

genus *Eggerthella* ($p=0,029$) involved in mixed infections, which can lead to chronic inflammation of the intestine mucous and disorders of the body's metabolic system. Revealed changes in MK in young children from mothers with GDM are accompanied by peculiarities of metabolic activity. In children from mothers with GDM IT and GDM DT metabolic activity did not differ reliably. But the total level of SHFA characteristic for a well-functioning microbiota is more common in children in GDM IT — 29 (88.0%) than in CG — 18 (60.0%), $p=0.036$. Also, children with GDM mothers generally have metabolic pathways similar to those found in MK in children of CG, but have strong correlation and pathogenic types of bacteria. Probably, despite dysbiosis, there is the formation of compensatory metabolic pathways between the MK and the host organism. But these processes can not be called stable, because the MK children of these groups can manage their species and size without the participation of macroorganism.

Conclusion. The composition of the MC for young children born to GDM mothers in general differs reliably from the MC for CG children and is dysbiotic.

In children born to GDM mothers, MK is represented mainly by opportunistic and pathogenic bacteria. In the group of GDM IT indigenic microflora is stronger.

Metabolic activity of MK in this cohort of children is high, but is achieved due to the activity of both individual and saprophytic flora, which in the future may lead to the breakdown of compensatory mechanisms and the start of metabolic disorders in the child.

Keywords: microbiome of the intestine, gestational diabetes, early childhood, metabolism, hydrochloric acid, acetic acid, functional activity

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время всемирным медицинским сообществом изучается микробиом человека и его влияние на здоровье макроорганизма. Данный вопрос является актуальным, т.к. микробиом – это совокупность геномов микробных популяций в человеке, обитающих на его соматических клетках. Микроорганизмы образуют дополнительный «открытый орган», их генный состав превышает количество собственных генов человека более, чем в 100 раз [1]. Микробиом в пределах определенной среды обитания является «функциональным ядром» и кроме видового состава его характеризуют метаболические и другие молекулярные функции [2]. В норме микробиом должен обладать определенной степенью устойчивости к внешним или внутренним изменениям и способностью восстанавливаться. Определение здорового микробиома может включать комбинации специфических семейств микробных генов, метаболические и регуляторные пути, которые вместе способствуют устойчивой экологии, связанной с хозяином [3,4]. Таким образом, микробиом становится неотъемлемой частью макроорганизма и находится с ним в тесных взаимоотношениях различной направленности, например, симбиоз или паразитизм. Наиболее стабильным и автономным является микробиологическое сообщество желудочно-кишечного тракта. За последние десятилетия в медицинском сообществе появилось достаточно большое количество исследований, посвященных микробиому кишечника человека. Стало известно, что микробиом кишечника участвует не только в переваривании пищи, обмене макро и микронутриентов, но и поддерживает фоновый уровень иммунологической реактивности, регулирует эндокринную и нервную системы, выполняет детоксикационную антиканцерогенную функции, в целом поддерживая нормальное состояние организма. Однако, болезни,

генетическая предрасположенность, особенности питания и образа жизни могут вносить изменения во взаимоотношения человека и микроорганизмов. Согласно исследованиям последних лет одним из заболеваний, связанным с изменением микробиома кишечника, в настоящее время является сахарный диабет (СД). Растёт количество исследований, связанных с изучением микробиома кишечника у беременных женщин, страдающих гестационным сахарным диабетом (ГСД). Данные исследования заслуживают внимания научного медицинского сообщества, т.к. изменения в организме женщины при беременности на фоне ГСД приводят к неблагоприятным последствиям со стороны организма ребенка. Так, при гестационном сахарном диабете возникает хроническое неблагоприятное воздействие на плод в целом, что приводит к гиперинсулинизму плода, повышению рисков срыва адаптационных процессов после рождения и развитию метаболических нарушений у ребенка. Также дислипидемия, инсулинорезистентность, гиперинсулинизм матери с ГСД и нарушение её кишечного микробиома на данном пренатальном фоне могут стать причиной дисбиоза у ребенка [5,6]. Проспективных исследований микробиома кишечника у детей раннего возраста выполненных с помощью новых медицинских технологий, в частности методом секвенирования 16S рРНК бактерий, у детей рожденных от матерей с ГСД в современной литературе мы не встретили. В связи с чем проведенный нами комплекс исследований микробиома кишечника у данной когорты детей является не только актуальными, но и необходимым.

Цель исследования: совершенствовать раннюю диагностику нарушений микрорекологии кишечника у детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, путем изучения видового состава и состояния функциональной активности микробиома кишечника.

Материал и методы

Исследование микробиома кишечника (МК) проведено у 105 детей в возрасте 1–3 лет, из них 33 ребенка от матерей с гестационным сахарным диабетом на инсулинотерапии (ГСД ИТ), 42 ребенка от матерей с гестационным сахарным диабетом на диетотерапии (ГСД ДТ), 30 детей от матерей без ГСД (контрольная группа – КГ). С этой целью были использованы методы: функциональное состояние микрофлоры кишечника по определению концентрации короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) методом газо-жидкостной хроматографии подкисленного супернатанта кала, оценка количественного распределения основных типов микроорганизмов кишечника у детей исследуемых групп при помощи метода секвенирования 16s рРНК бактерий.

За меру дисбиоза кишечника было принято биоразнообразие микробного сообщества, которое в биологии количественно определяется индексом Шеннона, соответствует числу видов микроорганизмов в микробном сообществе кишечника и рассчитывается по формуле:

$$H = -\sum_{i=1}^n p_i \log_2 p_i, \text{ где } p_i = \frac{x_i}{\sum_{i=1}^n x_i}$$

Нормированный индекс Шеннона имеет разброс значений от 0 до 1, что подходит для интерпретации состояния микробиоценоза. Полученные данные в ходе исследования были статистически обработаны с использованием программных пакетов Statistica 8.0. и MS Office Excel 2010.

Результаты исследования и обсуждение

В ходе изучения количественного распределения основных типов микроорганизмов кишечника у детей исследуемых групп при помощи метода секвенирования 16s рРНК бактерий, были выявлены следующие показатели (рис. 1).

Согласно рис. 1. типы *Actinobacteria* и *Firmicutes* имеют наибольшую представленность среди основных типов микроорганизмов у детей в исследуемых группах, включая группу контроля. Также выявлено, что соотношение *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* не имеет статистической значимости или выраженной тенденции к преимуществу того или иного типа бактерий.

Соотношение между типами бактерий *Actinobacteria* и *Firmicutes* представлено на рис. 2.

Исходя из полученных данных (рис. 2), можно предположить, что у детей от матерей с ГСД в целом, наблюдается тенденция к снижению относительной представленности *Actinobacteria* по отношению к *Firmicutes*. Так, медианные значения и разброс относительной представленности *Actinobacteria* и *Firmicutes* у детей от матерей с ГСД значительно отличаются от таковых в КГ, где наблюдается их баланс. Полученные данные свидетельствуют о формировании дисбиотического микробного сообщества

у данной когорты детей, что может, в свою очередь, приводить к повышению рисков развития патологических процессов, начиная с раннего возраста.

В связи с полученными данными, представляло интерес изучить детальное распределение типов бактерий у детей исследуемых групп в зависимости от принадлежности их ко всем типам, встречающимся в микробиоме кишечника человека (табл. 1).

Как было выявлено ранее – во всех трех исследуемых группах чаще других в микробном пейзаже представлены бактерии типов *Actinobacteria* и *Firmicutes*. Полученные данные в целом закономерны для нормального микробиома кишечника, в случаях, если представителями *Firmicutes* являются индигенные облигатные и факультативные анаэробные бактерии. Однако второй доминирующий тип *Actinobacteria* в структуре ДНК содержит больше гуанина и цитозина, чем *Firmicutes*, и может состоять как из аэробных, так и анаэробных грамположительных бактерий [7]. Наиболее распространенными бактериями в рамках данного типа у детей раннего возраста в норме в микробиоте толстой кишки являются – *Bifidobacteria spp.* [8]. Согласно представленным данным (табл. 1) у детей

Рисунок 1. Распределение основных типов микроорганизмов толстой кишки у детей раннего возраста, исследуемых групп
Figure 1. Distribution of major types of colon microbes in young children in the study groups

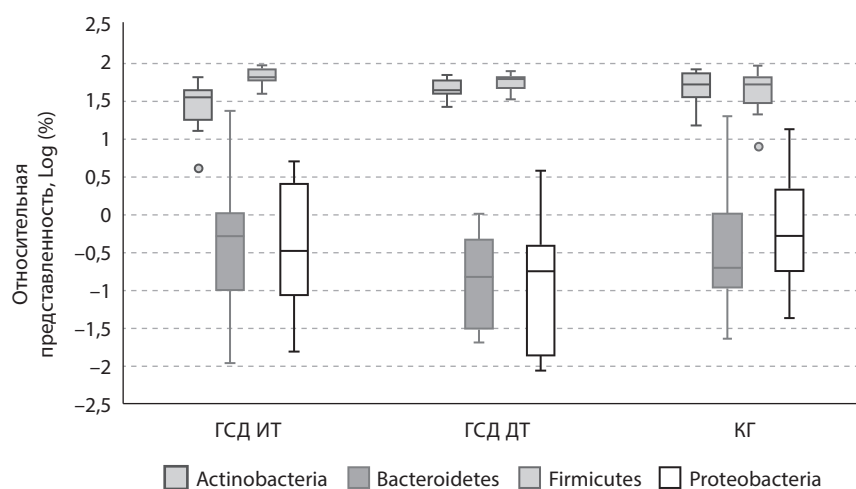


Рисунок 2.
Отношение
Actinobacteria
и Firmicutes в тол-
стой кишке детей
раннего возраста,
исследуемых групп
Figure 2.
Ratio of Actinobac-
teria and Firmicutes
in the colon of
young children,
studied groups

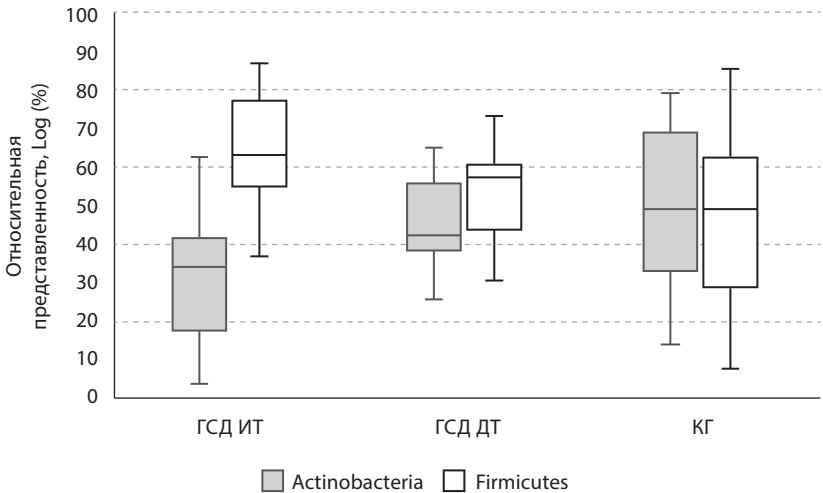
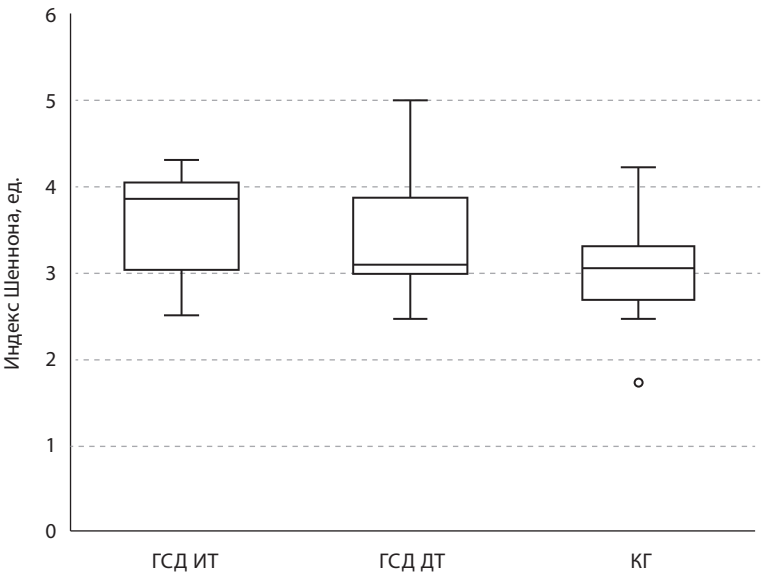


Таблица 1. Типы микроорганизмов
кишечника у детей раннего
возраста в исследуемых груп-
пах, n=105, (Me [min; max])
Примечание: ГСД ИТ – гестационный
сахарный диабет инсулино-
терапия, ГСД ДТ – гестацион-
ный сахарный диабет дие-
тотерапия, КГ – контрольная
группа, n-количество детей
Для оценки статистической
значимости частот встреча-
емости использован U-кри-
терий Манна-Уитни p<0,05: *
в группе ГСД, ** в КГ
Table 1. Types of intestinal microor-
ganisms in young children
in the study groups, n = 105,
(Me [min; max])

Типы микроорганизмов	ГСД ИТ n=33	ГСД ДТ n=42	КГ n=30
<i>Euryarchaeota</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Actinobacteria</i>	33,78 ** [17,29–42,05]	42,11 [38,24–56,08]	48,92 [32,8–69,15]
<i>Bacteroidetes</i>	0,37 [0,04–0,68]	0,11 [0,03–0,29]	0,17 [0,07–0,78]
<i>Cyanobacteria</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Firmicutes</i>	63,25 [55,13–77,72]	57,62 ** [43,89–60,94]	48,99 [28,57–62,96]
<i>Proteobacteria</i>	0,33 [0,08–2,51]	0,17 [0,01–0,39]	0,51 [0,18–2,17]
<i>Tenericutes</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Verrucomicrobia</i>	0 [0–0,02]	0 [0–0,02]	0 [0–0,19]

Рисунок 3.
Индекс Шеннона
у детей раннего
возраста, исследу-
емых групп
Figure 3.
Shannon index for
early childhood
study groups



от матерей с ГСД ДТ и ГСД ИТ в периоде раннего детства наблюдается более интенсивный рост бактерий представителей типа *Firmicutes*, чем в КГ ($p=0,04$ и $p=0,03$ соответственно). Выраженный рост представителей *Firmicutes* у детей от матерей с ГСД ДТ и обеднение типа *Actinobacteria* у детей от матерей с ГСД ИТ могут свидетельствовать о наличии благоприятных условий для неконтролируемого роста условно-патогенных и патогенных бактерий, нарушении баланса внутри микробного сообщества и формировании дисбиоза в данных когортах. *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* уступают по численности *Actinobacteria* и *Firmicutes*, что соответствует структуре, дифференцированной МК детей раннего возраста [9].

Таким образом, выявленные особенности соотношения доминирующих типов бактерий МК у детей от матерей с ГСД обусловлены их биоразнообразием. Полученные данные были подтверждены расчётом индекса альфа биоразнообразия (индекс Шеннона) (рис. 3).

Согласно результатам, представленным на рис. 3, присутствует тенденция увеличения степени биоразнообразия от КГ к ГСД ДТ и далее к ГСД ИТ, что подтверждает высказанное нами ранее предположение о формирующемся дисбиозе у детей, рожденных от матерей с ГСД.

Изучение видового состава микроорганизмов в исследуемых группах детей подтвердило высказанные предположения (табл. 2).

Таблица 2.

Видовой состав микробиома кишечника детей раннего возраста, исследуемых групп, $n=105$ (Me [min; max])

Примечание: ГСД ИТ – гестационный сахарный диабет инсулинотерапия, ГСД ДТ – гестационный сахарный диабет диетотерапия, КГ – контрольная группа, n – количество детей. Для оценки статистической значимости частот встречаемости использован U-критерий Манна-Уитни $p<0,05$

Достоверные различия обозначены в таблице: * – между ГСД ИТ и ГСД ДТ, ** – между ГСД и КГ

Table 2. Species composition of the gut microbiome of young children, study groups, $n = 105$ (Me [min; max])

Виды микроорганизмов	ГСД ИТ n=33	ГСД ДТ n=42	КГ n=30
Actinobacteria			
<i>Actinomyces spp.</i>	4,57 ** [0–14,8]	0 [0–17,7]	0 [0–0,1]
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Bifidobacterium spp.</i>	2,4 [0–7,8]	0,07 [0–0,73]	0,17 [0–3,13]
<i>Varibaculum spp.</i>	0 [0–0]	0 [0–0,03]	0 [0–0]
<i>Adlercreutzia spp.</i>	0 [0–0,13]	0 [0–0,37]	0 [0–0]
<i>Rothiamucilaginoso</i>	1,9 [0,43–6]	0,77 [0,33–1,63]	0,5 [0–2,47]
<i>Eggerthella spp.</i>	0,03 [0–0,2]	0,2 ** [0,03–0,67]	0 [0–0,07]
<i>Collinsella stercoris</i>	0 [0–0,07]	0 [0–0]	0 [0–0,03]
<i>Eggerthella lenta</i>	0 [0–0,07]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	0,13 [0,03–2,2]	0,07 [0–0,5]	0,37 [0,1–2,53]
Bacteroidetes			
<i>Sediminibacterium spp.</i>	0 [0–0]	0 [0–0,03]	0 [0–0,17]
<i>Bacteroides vatus</i>	0 [0–0,53]	0 [0–0]	0 [0–0,4]
<i>Bacteroides caccae</i>	0 [0–0,07]	0,03 [0–0,13]	0 [0–0]
<i>Prevotella copri</i>	0 [0–0,03]	0 [0–0,03]	0 [0–0]
<i>Parabacteroides spp.</i>	0 [0–0,03]	0 [0–0,07]	0 [0–0]
<i>Bacteroides uniformis</i>	0 [0–0,03]	0 [0–0,07]	0,03 [0–0,9]
<i>Bacteroides spp.</i>	0 [0–0,17]	0,03 [0–0,1]	0 [0–0,07]
Firmicutes			
<i>Coprococcus catus</i>	0,07 ** [0,03–0,07]	0,03 [0–0,1]	0 [0–0,03]
<i>Clostridiales</i>	0,03 [0–3,8]	1,6 [0–3,4]	0 [0–8,7]
<i>Dialister spp.</i>	0,47 [0–5,7]	0 [0–8,73]	0 [0–4,3]
<i>Bulleidiamoorei</i>	9,77 [2,8–33,8]	21,4 [13,2–37,7]	45,8 [24,5–56,8] **
<i>Lactococcus spp.</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Lachnospira spp.</i>	0 [0–0,07]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Veillonella spp.</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Ruminococcus spp.</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Turicibacter spp.</i>	0,27 [0–0,5]	0,13 [0–0,53]	0,13 [0–0,73]
<i>Coprococcus spp.</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Anaerostipes spp.</i>	0 [0–0,47]	0,03 [0–1,4]	0 [0–0,07]
<i>Clostridium neonatale</i>	0 [0–0,03]	0,03 [0–0,13]	0,07 [0–0,47]
<i>Peptoniphilus spp.</i>	1,83 [0,23–7,27]	1,43 [0,17–6,1]	0,67 [0,2–1,17]
<i>Clostridium butyricum</i>	0 [0–0,2]	0 [0–0,03]	0 [0–0]
<i>Ruminococcus bromii</i>	0 [0–0]	0 [0–0,03]	0 [0–0]
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0,07 [0–1,67]	0 [0–1,37]	0,03 [0–0,3]
<i>Clostridium hiranonis</i>	8,4 [1,97–12,3]	4,2 [0,57–8,5]	0,43 [0–2,33] **
<i>Lactobacillales</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Dorea formicigenerans</i>	0 [0–0,03]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0,1 [0–0,2]	0 [0–0,1]	0 [0–0,03]
<i>Lachnospiraceae</i>	0,07 [0–1,83]	0 [0–0,03]	0 [0–0]
<i>Anaerococcus spp.</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]

Таблица 2.
(продолжение)
Table 2.
(continuation)

Виды микроорганизмов	ГСД ИТ n=33	ГСД ДТ n=42	КГ n=30
<i>Ruminococcus spp.</i>	0 [0–0]	0 [0–0,03]	0 [0–0]
<i>Roseburia spp.</i>	0 [0–0,2]	0 [0–1,03]	0 [0–0]
<i>Veillonellaceae</i>	0 [0–1,77] **	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Blautia producta</i>	0,5 [0–0,8] *	0 [0–0,13]	0 [0–0,37]
<i>Ruminococcus torques</i>	0 [0–0,03]	0 [0–0,03]	0 [0–0,03]
<i>Lactobacilluszeae</i>	0 [0–0]	0 [0–0,03]	0 [0–0]
<i>Lachnobacterium spp.</i>	0 [0–0,03]	0 [0–0,03]	0 [0–0,03]
<i>Enterococcaceae</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Dorea spp.</i>	0,03 ** [0–0,3]	0,17 [0,03–0,5]	0,5 [0,07–1,83]
<i>Clostridium perfringens</i>	0 [0–0,03]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Streptococcus spp.</i>	16,4 [2,57–25,5]	16,8 [8,03–24,7]	10,2 [0,13–22,4]
<i>Staphylococcus spp.</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,33 [0,03–1,1]	0,23 [0,1–3,17]	0,07 [0–0,37]
<i>Lactobacillus spp.</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Lactobacillaceae</i>	0,03 [0–0,07]	0 [0–0,03]	0 [0–0,03]
<i>Eubacterium spp.</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Coprobacillus spp.</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Blautia spp.</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>SMB53 spp.</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0,03]
<i>Bacillus spp.</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Erysipelotrichaceae</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0,3]
Proteobacteria			
<i>Alphaproteobacteria</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Acetobacteraceae</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Vibrionaceae</i>	0 [0–0,07]	0 [0–0]	0 [0–0,17]
<i>Burkholderiabryophila</i>	0 [0–0,03]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Proteobacteria</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Sutterella spp.</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Bilophila spp.</i>	0,13 [0,03–0,5]	0,03 [0–0,47]	0,07 [0–0,5]
<i>Nitrosomonadaceae</i>	0,83 [0,17–6,6]	2,3 [0,2–3,83]	0,43 [0–2,9]
<i>Thiotrichaceae</i>	0 [0–0]	0 [0–0,07]	0 [0–0]
<i>Acinetobacter spp.</i>	2,37 [0,87–6,63]	2,13 [1,07–6,9]	3,5 [0,67–12,3]
<i>Hydrocarboniphaga spp.</i>	0,03 [0–0,43]	0,2 [0–0,33]	0 [0–0,2]
<i>Enterobacteriaceae</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
<i>Xanthobacteraceae</i>	1,77 ** [0,87–3,93]	0,33 [0,07–4,7]	0,53 [0–1,1]
Tenericutes			
<i>RF39</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
Verrucomicrobia			
<i>Akkermansia muciniphila</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
Cyanobacteria			
<i>Streptophyta</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
Euryarchaeota			
<i>ANME-1</i>	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]
Bacteria			
<i>Bacteria</i>	0,27 [0–2,77]	0,63 [0,03–3,93]	0,17 [0–1,07]

Согласно данным табл. 2. наибольшее количество видов микроорганизмов, определяемых методом NGS-секвенирования – это бактерии, относящиеся к типу *Firmicutes*. А разнообразие видов представленных типов бактерий увеличивается в ряду:

В контрольной группе: *Bulleidiamoorei* – 46%, *Streptococcus spp.* – 10%, *Acinetobacter spp.* – 3%.

В группе ГСД ДТ: *Bulleidiamoorei* – 21%, *Streptococcus spp.* – 17%, *Clostridium hiranonis* – 4%, *Nitrosomonadaceae* – 2%, *Acinetobacter spp.* – 2%, *Clostridiales* – 2%, *Peptoniphilus spp.* – 1%.

В группе ГСД ИТ: *Streptococcus spp.* – 16%, *Bulleidiamoorei* – 10%, *Clostridium hiranonis* – 8%,

Actinomyces spp. – 5%, *Bifidobacterium spp.* – 2%, *Acinetobacter spp.* – 2%, *Rothiamuci laginosa* – 2%, *Peptoniphilus spp.* – 2%, *Xanthobacteraceae* – 2%.

Таким образом, у детей, рожденных от матерей с ГСД ИТ выявлено 9 доминирующих видов микроорганизмов, в группе ГСД ДТ – 7 видов микроорганизмов, в КГ – 3 вида микроорганизмов. В группе ГСД ИТ доминирующим микроорганизмом является *Streptococcus spp.*, но среди прочих доминирующих видов оппортунистов выявлены индигенные *Bifidobacterium spp.*, в отличие от ГСД ДТ. В группах ГСД ДТ и КГ доминирует *Bulleidiamoorei*. Но *Bulleidiamoorei* встречается достоверно реже у детей

от матерей с ГСД ИТ 9,77 Lg/KOE ($p < 0,01$) и с ГСД ДТ 21,4 Lg/KOE ($p = 0,033$), чем в КГ – 45,8 Lg/KOE. *Clostridium hiranonis* в большем количестве выделены у детей от матерей с ГСД ИТ 8,4 Lg/KOE ($p = 0,023$) и ГСД ДТ 4,2 Lg/KOE ($p = 0,041$), по отношению к КГ – 0,43 Lg/KOE. *Clostridium hiranonis* принадлежит к кластеру XI рода *Clostridium* (кластер, включающий патогенны, такие как *C. difficile*) и могут вызывать инфекционные заболевания в благоприятных для этого условиях [10]. В группе ГСД ИТ отмечается повышенная представленность *Actinomyces spp.*, которая не наблюдается в КГ ($p = 0,023$). Представители рода *Actinomyces* (тип *Actinobacteria*) являются сапрофитами человека, могут вызывать актиномикоз, но также установлена их способность выделять биологически активные вещества способные избирательно подавлять жизнеспособность других бактерий и регулировать состав МК [11]. *Eggerthella spp.* в большем количестве выделена у детей от матерей с ГСД ДТ, чем в КГ ($p = 0,029$). Известно, что *Eggerthella* (тип *Actinobacteria*) связана с липидным обменом человека, является нормальным представителем пристеночной микробиоты, но у людей с ослабленным иммунитетом способна вызывать бактериемии и участвовать в смешанных инфекциях, что может приводить к хроническому воспалению слизистой кишечника и нарушениям со стороны метаболической системы организма [12,13]. *Coprococcus catus* в большем количестве выделена у детей от матерей с ГСД ИТ, чем в КГ ($p = 0,045$). Данная бактерия производит бутират или пропионат, в зависимости от определенных условий. *Veillonellaceae* в большем количестве выделена у детей от матерей с ГСД ИТ, чем в КГ ($p = 0,04$). *Coprococcus catus* и *Veillonellaceae* – представители

резидентной микрофлоры (тип *Firmicutes*), и при определенных условиях могут вызвать воспаление в кишечнике [14,15]. *Blautia producta* в большем количестве выделена у детей от матерей с ГСД ИТ, чем в ГСД ДТ ($p = 0,049$). В настоящее время у данного представителя резидентной микрофлоры выявлены потенциально пробиотические свойства для человека [16]. *Xanthobacteraceae* (изучен не до конца) в большем количестве выделена у детей от матерей с ГСД ИТ, чем в КГ ($p = 0,025$). *Dorea spp.*, которая ассоциируются с синдромом метеоризма [17], в меньшем количестве выделена у детей от матерей с ГСД ИТ, чем в КГ ($p = 0,037$).

Таким образом, у детей, рожденных от матерей с ГСД, отмечается увеличение дисбиотических изменений за счет увеличения разнообразия потенциально патогенных бактерий в кишечнике. Но у детей от матерей с ГСД ИТ также выявлен рост полезных бактерий и микроорганизмов способных конкурировать с патогенами за питательный субстрат и сдерживать их рост в МК.

Такие компенсаторные механизмы регуляции МК у детей от матерей с ГСД не могут подчиняться законам здорового МК, т.к. изменения в микробиоценозе могут приводить к малассимиляции и малабсорбции. Что в будущем приведет к недостатку питательных веществ, преобладанию процессов катаболизма над анаболизмом, метаболическим расстройствам и окажет негативное влияние на рост и развитие детей от матерей с ГСД.

В связи с полученными данными об особенностях микробиома кишечника у детей раннего возраста, рожденных от матерей с ГСД, была проведена оценка функциональной активности МК (табл. 3).

Таблица 3.

Функциональная активность микробиома кишечника у детей, исследуемых групп, $n = 105$ (Me [min; max])

Примечание: ГСД ИТ – гестационный сахарный диабет инсулинотерапия, ГСД ДТ – гестационный сахарный диабет диетотерапия, КГ – контрольная группа, n – количество детей. Для оценки статистической значимости частот встречаемости использован U-критерий Манна-Уитни $p < 0,05$. * в группе ГСД, ** с КГ

Table 3. Functional activity of intestinal microbiome in children of studied groups, $n = 105$ (Me [min; max])

Обозначение	Показатели	Исследуемые группы		
		ГСД ИТ n=33	ГСД ДТ n=42	КГ n=30
Концентрации короткоцепочечных жирных кислот в кале, ммоль/г				
C2	Уксусная	61,01 [30,77–104,56]	42,26 [22,59–73,27]	40,7 [16,32–79,51]
C3	Пропионовая	12,83 [10,38–22,12]	12,33 [7,05–18,43]	14,85 [2,98–21,13]
iC4	Изомасляная	1,73 [1,23–3,3]	1,29 [0,96–2,64]	1,17 [0,81–1,88]
C4	Масляная	11,31 [4,36–16,56]	6,09 [2,91–15,12]	8,15 [2,27–14,31]
iC5	Изовалериановая	1,28 [0,85–3,07]	1,03 [0,59–2,2]	0,62 [0,4–1,59]
C5	Валериановая	0,6 [0,15–1,05]	0,24 [0,16–0,73]	0,2 [0,09–0,34]
iC6	Изокапроновая	0,06 [0,05–0,08]	0,05 [0,03–0,07]	0,06 [0,03–0,08]
C6	Капроновая	0,06 [0,04–0,09]**	0,05 [0,04–0,08]	0,04 [0,03–0,06]
ОУ	Суммарная концен- трация КЦЖК	91,86 [57,06–137,9]	73,87 [37,44–114,16]	74,85 [31,25–137,91]
Индексы, ед.				
СИ	Структурный индекс	0,61 [0,4–0,87]	0,58 [0,45–0,9]	0,5 [0,35–0,9]
ИИ	Индекс изокислот	0,4 [0,24–0,69]	0,42 [0,21–0,69]	0,35 [0,15–0,86]
Соотношение уксусной: пропионовой: масляной кислот,%				
C2	Уксусная	66,15 [61,43–77,05]	67,14 [58,31–73,05]	69,82 [57,69–79,14]
C3	Пропионовая	19,75 [15,81–24,52]	22,2 [15,96–28,26]	20,62 [10,39–26,47]
C4	Масляная	11,68 [6,25–17,62]	10,66 [7,92–13,78]	10,98 [7,03–15,18]
Относительная представленность,%				
C2	Уксусная	62,3 [53,41–71,56]	63,13 [52,57–68,99]	66,7 [53,88–74,2]
C3	Пропионовая	18,43 [14,97–21,28]	21,04 [15,24–25,21]	19,47 [9,75–25,85]
iC4	Изомасляная	2,2 [1,24–3,76]	2,43 [1,21–4,22]	2,01 [1,12–3,99]

Таблица 3.
(продолжение)
Table 3.
(continuation)

Обозначение	Показатели	Исследуемые группы		
		ГСД ИТ n=33	ГСД ДТ n=42	КГ n=30
C4	Масляная	11,29 [5,64–15,32]	10,08 [7,57–12,37]	9,79 [6,88–14,66]
iC5	Изовалериановая	1,86 [0,88–3,39]	1,9 [0,81–3,5]	1,56 [0,48–3,8]
C5	Валериановая	0,43 [0,24–1,41]	0,43 [0,19–0,99]	0,33 [0,17–1,38]
iC6	Изокапроновая	0,08 [0,04–0,11]	0,07 [0,04–0,13]	0,08 [0,04–0,16]
C6	Капроновая	0,07 [0,03–0,11]	0,08 [0,04–0,13]	0,06 [0,03–0,14]

В табл. 3. показано, что изменения концентраций КЦЖК для детей от матерей с ГСД в целом не имеют статистически значимой разницы между собой. Но у детей от матерей с ГСД ИТ капроновой кислоты выделяется больше, чем у детей из КГ (p=0,039).

Помимо сигнальных и регуляторных функций изучены противомикробные свойства капроновой кислоты против *Streptococcus spp.*, *Candida albicans* [18]. Известно, что в высоких концентрациях и поступлении последней в кровоток она может оказывать токсическое действие на нервную ткань. В связи с чем важно знать какие бактерии и в каком количестве выделяют и перерабатывают капроновую кислоту, что может свидетельствовать как о наличии компенсаторных механизмов, так и о неспособности МК у детей от матерей с ГСД ИТ.

Отсутствие других различий в показателях ЛЖК может быть обусловлено высокой дисперсией значений концентраций КЦЖК в кале.

Расчет суммарного уровня КЦЖК, характерного для нормально функционирующей микробиоты, позволил более точно определить патологические нарушения в составе микробиоты кишечника у детей раннего возраста, родившихся от матерей с ГСД (табл. 4).

В результате анализа полученных данных (табл. 4) выявлено, что показатели метаболической активности МК у детей, рожденных от матерей с ГСД в целом, не имеют статистически значимых отличий от таковых у детей КГ. Но суммарный уровень КЦЖК характерный для нормально функционирующей микробиоты встречается чаще у детей в ГСД ИТ – 29 (88,0%), чем в КГ – 18 (60,0%),

p=0,036. Это может свидетельствовать о высокой метаболической активности кишечного микробиома у детей от матерей с ГСД ИТ за счет высокого биоразнообразия.

Для оценки метаболических путей взаимодействия внутри МК проведен корреляционный анализ концентраций КЦЖК у детей исследуемых групп (рис. 4 а-с, на цветной вклейке в журнал, стр. III).

На рис. 4 а-с представлено, что во всех исследуемых группах есть прямая корреляция концентрации уксусной, пропионовой и масляной кислот с общим уровнем КЦЖК, этот феномен закономерен для любого микробного сообщества. Соотношение уксусной, пропионовой, масляной кислот является важным индикатором целостности микробного сообщества кишечника [19]. При симбиотических отношениях бактерий индигенной микрофлоры в микробно тканевом комплексе толстой кишки соотношение этих метаболитов сохраняет постоянство в рамках небольшого интервала концентраций [20]. У детей от матерей с ГСД пропионовая кислота коррелирует с уксусной кислотой прямо пропорционально, а с изокапроновой обратно пропорционально. Бактерии, продуцирующие пропионовую кислоту (это *Propionibacterium*: *Agathia* и представители семейства *Veillonellaceae*) в процессе пропионовокислого брожения, играют важную роль. Известно, что около 90% количества пропионовой кислоты проходит метаболизм в печени, где участвует в глюконеогенезе, а также является регулятором липидного обмена (оказывает противовоспалительное действие на подкожную жировую ткань человека, что сопровождается

Таблица 4. Частота встречаемости показателей функциональной активности микробиоценоза кишечника в рамках референтных значений, n=105 (%)
Примечание: ГСД ИТ – гестационный сахарный диабет инсулинотерапия, ГСД ДТ – гестационный сахарный диабет диетотерапия, КГ – контрольная группа, КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты, n-количество детей
Для оценки статистической значимости частот встречаемости использован критерий согласия Пирсона, с
Table 4. Frequency of occurrence of indicators of functional activity of intestinal microbiome within reference values, n=105 (%)

Показатель	Исследуемые группы, %		
	ГСД ИТ n=33	ГСД ДТ n=42	КГ n=30
Суммарная концентрация КЦЖК	29(88,0) **	30(71,4)	18(60,0)
Структурный индекс	24(72,7)	34(81,0)	18(60,0)
Индекс изокилот	19(58,0)	22(52,4)	18(60,0)
Концентрация масляной кислоты	29(88,0)	34(81,0)	21(70,0)
Соотношение уксусной: пропионовой: масляной кислот			
Уксусная	22(67,0)	34(81,0)	18(60,0)
Пропионовая	28(85,0)	36(85,7)	21(60,0)
Масляная	19(58,0)	29(69,0)	16(53,3)

Таблица 5. Корреляционный анализ концентраций КЦЖК и индекса Шеннона, n=105
Примечание: ГСД ИТ – гестационный сахарный диабет инсулинотерапия, ГСД ДТ – гестационный сахарный диабет диетотерапия, КГ – контрольная группа, КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты, n-количество детей
Полужирным шрифтом выделены статистически значимые результаты (p<0,05)
Table 5. Correlation analysis of SHFA and Shannon index, n=105

Концентрации КЦЖК	ГСД ИТ	ГСД ДТ	КГ
Уксусная	-0,45	0,26	0,69
Пропионовая	0,37	-0,04	-0,35
Изомасляная	0,07	-0,47	-0,58
Масляная	0,37	-0,06	-0,64
Изовалериановая	0,13	-0,42	-0,82
Валериановая	0,33	-0,14	-0,78
Изокапроновая	-0,23	-0,56	-0,15
Капроновая	0,01	-0,54	-0,33
Структурный индекс	0,44	-0,37	-0,7
Индекс изокислот	-0,06	-0,43	-0,38

улучшенной экспрессией параметров, связанных с липогенезом и поглощением глюкозы).

Структурный индекс имеет сходные связи во всех группах и характеризуется прямой корреляцией с изомасляной, изовалериановой кислотами. Индекс изокислот в группе ГСД ИТ обратно коррелирует с масляной кислотой. В группе ГСД ДТ имеет прямую корреляцию с капроновой и изокапроновой кислотами, и обратную с уксусной и масляной кислотами. В КГ он прямо коррелирует с изомасляной, изокапроновой и капроновой кислотами. Индекс изокислот является показателем протеолитической активности МК. Полученные данные также свидетельствуют о наличии компенсаторных метаболических путей внутри МК у детей раннего возраста, рожденных от матерей с ГСД. Но учитывая дисбиотический состав МК у детей от матерей с ГСД, данные механизмы могут носить временный и неустойчивый характер, что требует дальнейшего наблюдения в динамике.

Для оценки взаимосвязи показателей функциональной активности МК с индексом биоразнообразия проведен корреляционный анализ концентраций КЦЖК и индекса Шеннона, определенного при NGS секвенировании (табл. 5).

Согласно данным табл. 5. статистически значимые коэффициенты корреляции отмечаются только в КГ. Так, прямая корреляционная связь отмечается

для индекса биоразнообразия и уксусной кислоты, это объясняется тем, что продуцентами уксусной кислоты являются и аэробные и анаэробные микроорганизмы. Увеличение концентрации уксусной кислоты может быть обусловлено кратковременным увеличением концентрации просветной микрофлоры (чаще транзитной). Без нарушения консорциума МК биопленки у здоровых детей. Для остальных монокарбоновых кислот продуцентами являются анаэробные микроорганизмы, присутствующие в своем большинстве в кишечнике пристеночно, являясь представителями биопленки и включающими индигенных представителей микробиома. Поэтому у детей КГ обратная корреляция с индексом биоразнообразия Шеннона отмечается для структурного индекса и монокарбоновых кислот. Тогда как в группах ГСД ИТ и ГСД ДТ корреляционной связи с индексом биоразнообразия Шеннона не обнаружено. Вероятно, высокие внутренние корреляции в КГ указывают на структурированность микробиоценоза кишечника, а отсутствие корреляционных связей КЦЖК и коэффициента Шеннона у детей от матерей с ГСД подтверждают нарушение структурированности МК.

Представляло интерес изучить отношение отдельных типов микроорганизмов и концентраций КЦЖК в кале (табл. 6)

Таблица 6. Корреляционный анализ концентраций КЦЖК и относительной представленности типов микроорганизмов, n=105
Примечание: ГСД ИТ – гестационный сахарный диабет инсулинотерапия, ГСД ДТ – гестационный сахарный диабет диетотерапия, КГ – контрольная группа, КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты, n-количество детей
Полужирным шрифтом выделены статистически значимые результаты (p<0,05)
Table 6. Correlation analysis of SHFA concentrations and relative representation of types of micro-organisms, n=105

Показатель	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Firmicutes</i>	<i>Proteobacteria</i>
КГ				
Уксусная	-0,56	0,06	0,71	-0,22
Пропионовая	0,41	0,29	-0,43	0
Изомасляная	0,43	-0,14	-0,54	0,04
Масляная	0,41	-0,39	-0,59	0,37
Изовалериановая	0,58	-0,27	-0,84	0,43
Валериановая	0,5	-0,26	-0,82	0,59
Изокапроновая	0,18	0,01	-0,01	-0,41
Капроновая	0,42	-0,03	-0,22	-0,21
Структурный индекс	0,45	-0,12	-0,76	0,4
Индекс изокислот	0,4	0,1	-0,32	-0,21
ГСД ДТ				
Уксусная	-0,02	0,35	-0,09	0,6
Пропионовая	-0,17	-0,31	0,26	-0,67
Изомасляная	0,33	-0,54	-0,25	-0,53
Масляная	0,04	0,07	-0,01	0,14

Таблица 6.
(продолжение)
Table 6.
(continuation)

Изовалериановая	0,28	-0,54	-0,18	-0,57
Валериановая	-0,34	0,19	0,35	-0,56
Изокапроновая	0,44	-0,42	-0,37	-0,4
Капроновая	0,32	-0,33	-0,28	-0,45
Структурный индекс	0,14	-0,41	-0,04	-0,54
Индекс изокислот	0,51	-0,37	-0,5	-0,12
ГСД ИТ				
Уксусная	-0,31	0,62	0,27	0,35
Пропионовая	0,16	-0,32	-0,21	-0,43
Изомасляная	-0,09	0,12	-0,13	0,32
Масляная	0,41	-0,79	-0,17	-0,39
Изовалериановая	-0,11	0,1	-0,13	0,29
Валериановая	0,34	0	-0,56	-0,19
Изокапроновая	-0,14	0,38	0,04	0,56
Капроновая	-0,21	0,29	0,14	0,39
Структурный индекс	0,32	-0,65	-0,25	-0,33
Индекс изокислот	-0,59	0,6	0,15	0,37

По полученным данным (табл. 6), выявлено, что корреляционные связи концентрации КЦЖК в кале с микроорганизмами у детей от матерей с ГСД ИТ характерны для Bacteroidetes; для группы ГСД ДТ – Proteobacteria, для КГ – Firmicutes. Для детей группы ГСД ИТ увеличение относительной представленности Bacteroidetes связано с увеличением концентрации уксусной кислоты и снижением структурного индекса, а также концентрации масляной кислоты.

Bacteroidetes вовлечены в кишечнике в процессы сбраживания углеводов, утилизации белков и биотрансформации жёлчных кислот. Из-за их широкого метаболического потенциала роль Bacteroidetes в желудочно-кишечной микробиоте является неоднозначной (связь с ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией, воспалительным фенотипом), в связи с чем подчеркивается актуальность сбалансированного МК для предупреждения рисков развития патологических процессов в организме, чего не наблюдается у детей от матерей с ГСД ИТ.

Выводы

У детей раннего возраста, рожденных от матерей с ГСД в целом, высокая ферментативная активность микробиоты не носит возрастозависимый характер, сохраняется на протяжении первых трех лет жизни и имеет сильные корреляционные связи с типами бактерий, которые включают большое количество условно-патогенных и патогенных микроорганизмов.

Особенности становления МК, выявленные у детей, рожденных от матерей с ГСД, методом NGS-секвенирования заключаются в скудности представленности бактерий, формирующих становление нормобиоценоза и симбионтных отношений с макроорганизмом.

У детей, рожденных от матерей с ГСД встречается большее видовое разнообразие

Для детей группы ГСД ДТ увеличение относительной представленности Proteobacteria, которые в норме являются меньшинством в структуре здорового дифференцированного микробиома, связано со снижением концентрации пропионовой кислоты, что может свидетельствовать о вытеснении из микробиома кишечника полезных Propionibacterium, с последующим снижением пропионовой кислоты.

В КГ увеличение относительной представленности Firmicutes сопряжено с увеличением концентрации уксусной кислоты и снижением структурного индекса, валериановой и изовалериановой кислот. Известно, что Firmicutes – наиболее широко представленная группа микроорганизмов, включающих в себя, как факультативных, так и облигатных анаэробов. Повышение количества представителей Firmicutes и повышение уксусной кислоты, а соответственно снижение СИ закономерно для гармоничного микробного сообщества.

условно-патогенных бактерий. Увеличение биоразнообразия микробиоты кишечника возрастает в ряду КГ – ГСД ДТ – ГСД ИТ.

У детей, рожденных от матерей с ГСД ДТ, микробиом кишечника представлен в основном условно-патогенными и патогенными бактериями. Но в отличие от детей от матерей с ГСД ДТ, в группе ГСД ИТ индигенная микрофлора выражена сильнее, но присутствующее равновесие не устойчиво и носит компенсаторный характер.

Таким образом, у детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, формируется дисбиотический микробиом кишечника, который в будущем может определять развитие метаболических нарушений.

Литература | References

- Natividad J.M., Verdu E. F. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacol Res.* 2013 Mar;69(1):42–51. doi: 10.1016/j.phrs.2012.10.007.
- Shafquat A., Joice R., Simmons S.L., Huttenhower C. Functional and phylogenetic assembly of microbial communities in the human microbiome. *Trends Microbiol.* 2014 May;22(5):261–6. doi: 10.1016/j.tim.2014.01.011.
- Xu Z., Malmer D., Langille M. G., Way S. F., Knight R. Which is more important for classifying microbial communities: who's there or what they can do? *ISME J.* 2014 Dec;8(12):2357–9. doi: 10.1038/ismej.2014.157.
- Martiny J.B., Jones S. E., Lennon J. T., Martiny A. C. Microbiomes in light of traits: A phylogenetic perspective. *Science.* 2015 Nov 6;350(6261):aac9323. doi: 10.1126/science.aac9323.
- Brown J., de Vos W.M., DiStefano P.S., Doré J., Huttenhower C., Knight R., Lawley T.D., Raes J., Turnbaugh P. Translating the human microbiome. *Nat Biotechnol.* 2013 Apr;31(4):304–8. doi: 10.1038/nbt.2543.
- Rudge M.V., Calderon I.M., Ramos M.D., Peraçoli J.C., Pim A. Hypertensive disorders in pregnant women with diabetes mellitus. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;44(1):11–5. doi: 10.1159/000291401.
- Ehrenberg H.M., Durnwald C. P., Catalano P., Mercer B.M. The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Sep;191(3):969–74. doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.057.
- Ursova N.I. Microbiocenose system in the process of adaptation to environmental environments. *RMJ.* 2004;16:957. (in Russ.)
Урсова Н.И. Микробиоценоз открытых биологических систем организма в процессе адаптации к окружающей среде. Русский медицинский журнал. – 2004. – № 16. – С. 957.
- Ley R.E. Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010 Jan;26(1):5–11. doi: 10.1097/MOG.0b013e328333d751.
- Yutin N., Galperin M. Y. A genomic update on clostridial phylogeny: Gram-negative spore formers and other misplaced clostridia. *Environ Microbiol.* 2013 Oct;15(10):2631–41. doi: 10.1111/1462-2920.12173.
- Sergeeva A. G., Kuimova N.G. Aktinomycetes as producers of biologically active substances. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration.* 2006;(S22):88–90. (in Russ.)
Сергеева А. Г., Куимова Н. Г. Актиномицеты как продуценты биологически активных веществ. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2006. – № S22. – С. 88–90.
- Cho G.S., Ritzmann F., Eckstein M., Huch M., Briviba K., Behnsnlian D., Neve H., Franz C. M. Quantification of *Slackia* and *Eggerthella* spp. in Human Feces and Adhesion of Representatives Strains to Caco-2 Cells. *Front Microbiol.* 2016 May 9;7:658. doi: 10.3389/fmicb.2016.00658.
- Jiang S., E J., Wang D., Zou Y., Liu X., Xiao H., Wen Y., Chen Z. *Eggerthella lenta* bacteremia successfully treated with ceftizoxime: case report and review of the literature. *Eur J Med Res.* 2021 Sep 20;26(1):111. doi: 10.1186/s40001-021-00582-y.
- Reichardt N., Duncan S. H., Young P., Belenguer A., McWilliam Leitch C., Scott K. P., Flint H. J., Louis P. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J.* 2014 Jun;8(6):1323–35. doi: 10.1038/ismej.2014.14.
- Campbell C., Adeolu M., Gupta R. S. Genome-based taxonomic framework for the class Negativicutes: division of the class Negativicutes into the orders Selenomonadales emend., Acidaminococcales ord. nov. and Veillonellales ord. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2015 Sep;65(9):3203–3215. doi: 10.1099/ijss.0.000347.
- Liu X., Guo W., Cui S., Tang X., Zhao J., Zhang H., Mao B., Chen W. A Comprehensive Assessment of the Safety of *Blautia producta* DSM 2950. *Microorganisms.* 2021 Apr 23;9(5):908. doi: 10.3390/microorganisms9050908.
- Karpeeva Yu.S., Novikova V. P., Khavkin A. I., Kovtun T. A., Makarkin D. V., Fedotova O. B. Microbiota and human diseases: dietary correction. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2020; 65(5): 116–125. (in Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125.
Карпеева Ю. С., Новикова В. П., Хавкин А. И., Ковтун Т. А., Макаркин Д. В., Федотова О. Б. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Рос вестн перинатол и педиатр. 2020; 65(5):116–125. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125.
- Huang C.B., Alimova Y., Myers T.M., Ebersole J.L. Short- and medium-chain fatty acids exhibit antimicrobial activity for oral microorganisms. *Arch Oral Biol.* 2011 Jul;56(7):650–4. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.01.011.
- Zatevalov A.V., Selkova E. P., Afanasiev S. S., Aleshkin A. V., Mironov A. Yu., Gusarova M. P., Gudova N. V. The evaluation of microbiological disorders of microflora of oropharynx and intestine using mathematical modeling technique. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2016; 61 (2): 117–121. (in Russ.) doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-2-117-121.
Затевалов А. М., Селькова Е. П., Афанасьев С. С., Алешкин А. В., Миронов А. Ю., Гусарова М. П., Гудова Н. В. Оценка степени микробиологических нарушений микрофлоры ротоглотки и кишечника с помощью методов математического моделирования. Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – 61 (2): 117–121. doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-2-117-121.
- Ardatskaya, M. D., Minushkin, O.N. [Probiotics in the treatment of functional bowel disease]. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2012. (3), 106–113. (in Russ.)
Ардатская М. Д., Минушкин О. Н. Пробиотики в лечении функциональных заболеваний кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. № 3:106–113.

К статье

Микробиом кишечника как предиктор развития метаболического синдрома у детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом (стр. 47–59)

To article

Gut microbiome as predictor of metabolic syndrome in young children born to mothers with gestational diabetes mellitus (p. 47–59)

Рисунок 4 (а-с). Корреляционный анализ концентраций КЦЖК в кале детей 1–3 лет, рожденных от матерей с ГСД ИТ (а), ГСД ДТ (б), КГ (с)
Figure 4 (a-c). Correlation analysis of CHC concentrations in kala of children 1–3 years born to mothers with GDM IT (a), GDM DT (b), CG (c)

