



УДК: 616.314–008.87:616.379–008.64–02
<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-220-12-77-85>

Влияние кишечной микробиоты на развитие сахарного диабета

Червинец В. М., Червинец Ю. В., Ганзя Д. В., Беляев В. С., Зайцева В. С.

Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, (ул. Советская, д. 4., г. Тверь, 170100, Россия)

Для цитирования: Червинец В. М., Червинец Ю. В., Ганзя Д. В., Беляев В. С., Зайцева В. С. Влияние кишечной микробиоты на развитие сахарного диабета. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;220(12): 77–85. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-77-85

✉ Для переписки:

Зайцева

Виктория

Сергеевна

zaitse2001@gmail.com

Червинец Вячеслав Михайлович, д.м.н., проф. кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии

Червинец Юлия Вячеславовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии

Ганзя Денис Викторович, ассистент кафедры неврологии, реабилитации и нейрохирургии

Беляев Всеволод Станиславович, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии

Зайцева Виктория Сергеевна, студентка 4 курса

Резюме

Целью исследования являлось выявление патогенетической роли кишечной микробиоты в развитии сахарного диабета.

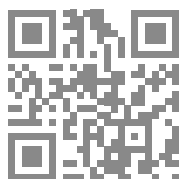
В обзоре представлены данные об особенностях развития микробиоты кишечника (МК), факторах, предопределяющих возникновение дисбиоза, а также о влиянии дисбиотических изменений МК на патогенез различных видов сахарного диабета. Изучена роль МК в возникновении инсулинорезистентности, а также метаболизме пептидов, определяющих пищевое поведение. Рассмотрен вклад короткоцепочечных жирных кислот, продуцируемых микроорганизмами, в регуляцию обмена при сахарном диабете, а также изучена роль факторов патогенности представителей МК.

Заключение. Микробиота кишечника вносит существенный вклад в регуляцию обмена посредством различных механизмов. Возникшие дисбиотические изменения могут негативно повлиять на обменные процессы и быть фактором риска развития сахарного диабета. Выявление новых патогенетических путей может быть полезным при нахождении точек приложения медикаментозной терапии, что будет способствовать улучшению результатов лечения СД.

Ключевые слова: микробиота, кишечник, сахарный диабет, дисбиоз, воспаление

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: TVNIYY



The effect of the intestinal microbiota on the development of diabetes mellitus

V.M. Chervinets, Yu.V. Chervinets, D.V. Ganzya, V.S. Zaitseva, V.S. Belyaev

Tver State Medical University, (4 Sovetskaya str., Tver, 170100, Russia)

For citation: Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Ganzya D.V., Zaitseva V.S., Belyaev V.S. The effect of the intestinal microbiota on the development of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12): 77–85. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-77-85

✉ Corresponding author:

Victoria S. Zaitseva

zaitse2001@gmail.com

Vyacheslav M. Chervinets, M.D, Professor of the Department of Microbiology and Virology with the course of Immunology; ORCID: 0000–0001–5304–1963

Yulia V. Chervinets, M.D, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology with the course of Immunology; ORCID: 0000–0001–9209–7839

Denis V. Ganzya, Assistant of the Department of Neurology, Rehabilitation and Neurosurgery; ORCID: 0000–0002–3376–6585

Vsevolod S. Belyaev, Assistant of the Department of Microbiology and Virology with the course of Immunology;

ORCID: 0000–0002–7165–5077

Victoria S. Zaitseva, 4th year student; ORCID: 0000–0002–2162–5582

Summary

The aim of the study was to identify the pathogenetic role of intestinal microflora in the development of diabetes mellitus.

The review presents data on the peculiarities of the development of the intestinal microflora (MC), factors that determine the occurrence of dysbiosis, as well as the effect of dysbiotic changes in MC on the pathogenesis of various types of diabetes mellitus. The role of MC in the occurrence of insulin resistance, as well as the metabolism of peptides that determine eating behavior, has been studied.

The contribution of short-chain fatty acids produced by microorganisms to the regulation of metabolism in diabetes mellitus is considered, and the role of pathogenicity factors of MC representatives is studied.

Conclusion. The gut microbiota makes a significant contribution to the regulation of metabolism through various mechanisms. The resulting dysbiotic changes can negatively affect metabolic processes and be a risk factor for the development of diabetes mellitus. The identification of new pathogenetic pathways can be useful in finding points of application of drug therapy, which will contribute to improving the results of DM treatment.

Keywords: microbiota, intestines, diabetes mellitus, dysbiosis, inflammation

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Сахарный диабет является одним из самых распространенных заболеваний во всем мире [1]. На СД 2 типа приходится около 90–95% случаев диабета и включает людей с инсулинорезистентностью и относительным дефицитом инсулина.

На диабет 1 типа приходилось 10% всех случаев, он характеризуется абсолютным дефицитом секреции инсулина, вызванным разрушением β -клеток поджелудочной железы, обычно в результате аутоиммунной атаки.

В *Глобальном отчете* Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о диабете за 2016 г. говорится, что в 2014 г. распространенность диабета достигла 8,5% среди взрослого населения, в то время как более 1 из 10 взрослых страдали ожирением. Сахарный диабет был седьмой причиной смерти в 2016 году и, по прогнозам, к 2030 году поднимется в рейтинге [2, 3].

В последние годы изучается влияние микробиоты кишечника на развитие сахарного диабета.

Микробиота кишечника содержит более чем 100 триллионов микроорганизмов, включая более 1000 различных видов бактерий. Несмотря на огромное разнообразие микроорганизмов, доминирующими являются представители пяти

филюмов бактерий: грамположительные *Firmicutes*, *Actinobacteria*, грамотрицательные *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, при этом более 90% всех видов бактерий составляют представители *Firmicutes* и *Bacteroides* [4, 5].

Функции микробиоты кишечника весьма разнообразны – защитная, колонизационная резистентность, регуляция иммунной, эндокринной и нервной систем, пищеварение и производство витаминов, желчных кислот, биологически активных соединений, дезинтоксикация и др. [6]. Причина развития дисбиоза кишечника состоит в количественных и качественных изменениях в кишечной микробиоте (КМ) [7].

Накопленные в последние годы результаты научных исследований позволили говорить об участии микробиоты не только в поддержании гомеостаза и разложении питательных веществ, но и в патофизиологии метаболических нарушений, особенно при ожирении и сахарном диабете 2 типа (СД2) [8, 9].

Цель исследования – выявить патогенетическую роль кишечной микробиоты в развитии сахарного диабета. Установить связь между дисбиозом кишечной микробиоты и развитием сахарного диабета.

Материалы и методы исследования

Анализ литературы по теме исследования. Поиск литературы проводился в базах цитирования Web

ofscience, Science direct, library. В обзор были включены источники с 2007 по 2021 год.

Результаты исследования и их обсуждение

Сахарный диабет 2 типа стал одной из самых быстрорастущих проблем общественного здравоохранения во всем мире. Он характеризуется нарушением обмена веществ множественной этиологии, хронической гипергликемией, возникающей в результате недостаточности секреции инсулина, действия инсулина или того и другого вместе [10, 11]. Считается, что болезнь включает

сложный процесс, включающий генетическую предрасположенность и факторы окружающей среды [10]. В патогенезе данных заболеваний важное значение имеет изменение состава микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое может быть опосредовано антибиотикотерапией или, в том числе препаратов, предназначенных для лечения СД [12].

В патогенезе СД2 значительную роль играет хроническое генерализованное воспаление кишечника с последующим развитием инсулинорезистентности, которое может возникать при изменении состава микробиоты [8].

Незначительное воспаление широко связано с нарушениями глюкометаболических путей, наблюдаемыми у людей с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Некоторые цитокины увеличиваются в обращении людей с метаболическим синдромом, и оказывают негативное воздействие на метаболизм периферических тканей. Например, люди с инсулинорезистентностью и непереносимостью глюкозы имели более высокий воспалительный тонус и измененную реакцию на респираторные вирусные инфекции по сравнению с людьми, чувствительными к инсулину [13].

Взаимосвязь микробиоты кишечника и развитием инсулинорезистентности доказывает способность пробиотических препаратов, содержащих штаммы *Lactobacillus* (один из наиболее распространенных комменсалов в микробиоте кишечника) снижать инсулинорезистентность у пациентов с СД2. Так, по данным Покровской Е. В. и соавт. (2019) в группе пациентов с СД2, получающих *Lactobacillus* в течение 4 недель, сохранялась или нормализовалась чувствительность к инсулину, в то время как в группе плацебо она снижалась [8].

Пептиды, которые секретируются в ЖКТ, влияют на регуляцию жизненно важных функций, таких как рост, аппетит, стресс, перистальтика кишечника, расход энергии, пищеварение и воспаление, а также на гомеостаз глюкозы и липидов. В настоящее время подчеркивается, что на положительные метаболические результаты, связанные с нормализацией микробиоты кишечника, влияет увеличение секреции глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и пептида YY, а также снижение продукции ацилированного грелина [14].

У здоровых людей GLP-1 секретируется после еды и снижает концентрацию глюкозы за счет увеличения секреции инсулина и подавления высвобождения глюкагона [15]. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа комбинация аналога GLP-1 с инсулином приводила к потере веса. У большинства пациентов, начинающих терапию инсулином, наблюдалось развитие инсулинорезистентности и увеличение веса [16].

Дополнительные эффекты GLP-1 включали подавление аппетита и, возможно, ингибирование апоптоза β -клеток [15, 17]. Процессинг проглюкагона в L-клетках кишечника приводит к образованию глюкагона, GLP-1 и GLP-2. Молекула GLP-1 становится активной под действием проконвертазы 1 и инактивируется дипептидилпептидазой IV (DPP-IV), так что период полу-жизни эндогенного GLP-1 составляет 2–3 мин. GLP-1 стимулирует секрецию инсулина β -клетками островков Лангерганса. Наиболее достоверные измерения с помощью сцинтиграфии твердых или жидких веществ и абсорбции ацетаминофена через 30 или 60 минут показывают, что связанные с GLP-1 препараты, используемые при диабете или ожирении, замедляют опорожнение желудка, и это связано со снижением гликемии и различными эффектами

на прием пищи и аппетит. Двойные агонисты, нацеленные на GLP-1 и другой рецептор GIP, не замедляют опорожнение желудка. Таким образом, агонисты и аналоги GLP-1 являются неотъемлемой частью лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением [18].

Показано, что ключевой точкой приложения действия препаратов на микробиоту кишечника пациентов с СД2 принято считать бутиратпродуцирующие бактерии, а точнее, отношение *Bacteroides* и *Firmicutes* (B : F), где оно увеличилось в пользу *Bacteroides* и снизилось в пользу *Firmicutes*, что ассоциировалось с инсулинорезистентностью [19]. Эффективным и безопасным сахароснижающим средством, которое широко применяется в качестве лечения диабета 2 типа, является метформин [20]. Метформин (MET) вызывает широкий спектр физиологических эффектов, однако механизм его действия до сих пор изучен недостаточно. У человека и животных MET абсорбируется и накапливается преимущественно в кишечнике. Установлено, что его содержание в тонкой кишке во много раз превышает таковое в плазме и других тканях. Именно этим объясняется развитие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме препарата [21]. Под влиянием метформина отношение B: F значительно возрастает, и с этим связано терапевтическое действие препарата.

В настоящее время ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) являются чрезвычайно перспективным, активно развивающимся классом сахароснижающих препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа. Одним из представителей данного класса является вилдаглиптин [22]. В эксперименте была выявлена способность вилдаглиптина изменять микробиоту таким образом, что доля бутират-продуцирующих бактерий значительно возросла, а доля предположительно ответственных за воспаление и инсулинорезистентность представителей *Firmicutes* снизилась. В результате применения вилдаглиптина ожидаемо снизилась гликемия, а также инсулинорезистентность и уровень провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6. Таким образом установлено разностороннее воздействие кишечной микробиоты и сахароснижающих препаратов.

Уделяя внимание таким факторам, как режим и качество питания, поступление микронутриентов, достаточное количество клетчатки, можно не только повысить эффективность сахароснижающей терапии, но и предотвратить прогрессирование многих патологических состояний [19].

Короткоцепочечные жирные кислоты – short-chain fatty acids (SCFA) благоприятно влияют на метаболический фенотип хозяина [23]. SCFA, преимущественно ацетат, бутират и пропионат, продуцируются кишечной микробиотой при ферментации пищевых волокон и непереваренных углеводов [24, 25, 26]. Бутират является одним из основных источников энергии эпителия кишечника, и его повышенный уровень может вызывать глюконеогенез кишечника, который снижает выработку глюкозы в печени, снижает массу тела и улучшает функцию стенок кишечника. Пропионат защищает от ожирения, вызванного диетой, и непереносимости

глюкозы, являясь одним из субстратов глюконеогенеза [27].

SCFA образуются в желудочно-кишечном тракте в миллимолярных количествах и особенно встречаются в больших количествах в тех областях, где преобладают анаэробные микроорганизмы. SCFAs представляют собой летучие насыщенные жирные кислоты, которые имеют 1–6 атомов углерода в алифатической цепи, существующие в прямой или разветвленной конформации [28].

Взаимодействие SCFA с рецепторами, связанными с G-белками, влияет на чувствительность к инсулину в адипоцитах и периферических органах, регулируя таким образом энергетический обмен [29].

Вследствие общей гидрофобности и низкой молекулярной массы SCFAs в их протонированных формах могут легко абсорбироваться посредством неионной диффузии через апикальную мембрану колоноцитов.

Добавление бутирата различными способами может оказывать положительное влияние на предотвращение ожирения и инсулинорезистентности, которые характеризуются отклонением метаболизма в периферических тканях. Например, нарушение митохондриального β -окисления жирных кислот, приводящие к неполному β -окислению и избыточному накоплению липидов в жировой ткани, наблюдаются при ожирении, инсулинорезистентном состоянии [30].

Считается, что дефицит SCFA связан с СД2. Короткоцепочечные жирные кислоты участвуют в стимуляции выработки инкретинов, метаболизме глюкозы, регуляции местного иммунитета, выработке провоспалительных цитокинов. Есть подтверждение того, что SCFA обладают защитным действием на кишечный барьер и приводят к снижению количества бактерий, продуцирующих бутират, что может привести к изменениям кишечной проницаемости. SCFA активируют афферентные нейроны блуждающего нерва, которые устанавливают связь между кишечником и мозгом. Эта связь влияет на контроль пищевого поведения человека [31].

Были синтезированы данные о генотипировании всего генома, кишечных геномных последовательностях и уровне фекальных SCFA у 952 людей с нормальным уровнем глюкозы в крови. Результаты показали, что бутират и пропионат оказались вовлеченными в причинно-следственную связь с диабетом, а пероральный тест на толерантность к глюкозе показал положительную корреляцию между бутиратом, а также между мальабсорбцией пропионовой кислоты и заболеваемостью СД2, что свидетельствует о причинном влиянии кишечной микробиоты на метаболические характеристики [31].

Липополисахарид (ЛПС) индуцирует воспалительные цитокины через иммунные клетки и адипоциты, вызывая воспаление слабой степени. Но в то же время уксусная кислота или бутират могут регулировать функцию иммунных клеток. ЛПС происходит из клеточной стенки грамотрицательных бактерий [31, 32]. ЛПС содержат липид А в своей структуре и способны проникать через

слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта через неплотные кишечные контакты или путем инфильтрации хиломикронов, липопротеинов, ответственных за абсорбцию пищевых триглицеридов и холестерина из кишечника в плазму. Достигнув системного кровотока, ЛПС проникает в такие ткани, как печень или жировая ткань, вызывая врожденный иммунный ответ. В частности, LPS связывают LPS-связывающий белок плазмы, который активирует рецепторный белок CD14, расположенный в плазматической мембране макрофагов. Созданный таким образом комплекс связывает Toll-подобный рецептор 4 (TLR4) на поверхности макрофагов, затем он инициирует сигнальный каскад, вызывая воспалительный ответ, а также экспрессию и секрецию цитокинов. Сигнальный путь TLR4 считается одним из основных триггеров воспалительной реакции, вызванной ожирением.

Системные LPS обнаруживаются в низких концентрациях у здоровых людей, но достигают высоких концентраций у людей с ожирением, состоянием, называемым метаболической эндотоксемией. Было предложено несколько механизмов, связывающих ожирение и метаболическую эндотоксемию: во время употребления диеты с высоким содержанием жиров изменяется микробиота кишечника, что приводит к увеличению проницаемости кишечника и повышению системных уровней бактериальных продуктов, таких как ЛПС. Кроме того, избыточное потребление жиров вызывает увеличение количества хиломикронов в кишечнике после еды, что способствует проникновению ЛПС в кровотоки [29, 31]. У мышей хроническая инфузия LPS нарушала толерантность к глюкозе, вызывая печеночную инсулинорезистентность и препятствуя стимулируемой глюкозой секреции инсулина. У людей также была отмечена связь между концентрацией ЛПС и некоторыми аспектами метаболического синдрома [13]. Было обнаружено, что нарушение метаболизма липопротеинов у пациентов с диабетом 2 типа снижает катаболизм ЛПС и может усиливать воспаление, связанное с эндотоксемией [29]. Таким образом, при дисбактериозе повышение уровня ЛПС способствует повреждению кишечного барьера, а также наличию провоспалительной среды, которая способствует развитию заболевания [33].

Фактор некроза опухоли (TNF), который в основном экспрессируется и секретируется макрофагами жировой ткани, был одним из первых цитокинов, повышенных в жировой ткани и циркуляции крови у людей с СД2 и ожирением. Экспрессия TNF в жировой ткани обратно коррелировала с чувствительностью к инсулину у людей с ожирением без СД2 по сравнению с контрольной группой здоровых людей. Интересно, что введение крысам TNF нарушало чувствительность к инсулину уже в первые сутки. Нейтрализация TNF путем инфузии реактивных иммуноглобулинов крысам улучшала инсулино-стимулированное поглощение глюкозы [13].

Данные исследований на животных и *in vitro* показывают, что как специфические таксоны бактерий, так и продукты их метаболизма влияют на барьерную функцию кишечника [34]. Кишечный

эпителий является основным защитным барьером, используемым для сохранения надежности кишечника и защиты хозяина от экосистемы. Этот эпителий содержит устойчивые окклюзионные внутриклеточные соединения, называемые плотными соединениями. Кроме того, эпителий кишечника усилен плотной пленкой слизи, которая включает в себя гликозилированные гликопротеины, называемые муцинами, в основном созданные бокаловидными клетками [35].

Целостность кишечного барьера играет решающую роль в развитии ожирения и СД2, поддерживает функциональный баланс слизистой оболочки, который может быть максимально абсорбирован при сохранении эффективного защитного ответа [31]. Также нарушение целостности кишечного барьера с последующим увеличением антигенов и возникновением воспаления кишечника низкой степени тяжести предшествует началу СД1 и напрямую связано с его патогенезом [36].

Большое количество LPS может нарушить целостность кишечного барьера и увеличить его абсорбцию. Исследования на животных показали, что LPS участвует в регуляции механизмов, связанных с диабетом, что может характеризоваться возникновением повышенной воспалительной реакции [31]. Кроме того, некоторые исследования показывают, что пробиотики, в том числе *Bifidobacterium* SPP, *Lactobacillus* SPP, а также другие бактерии молочной кислоты, были связаны с целостностью барьерной функции в пробирке и в естественных условиях [34].

Нарушение целостности *кишечного* барьера у мышей, несущих трансгенный Т-клеточный рецептор, специфичный для аутоантигена бета-клеток, приводит к активации островковых Т-клеток в слизистой оболочке кишечника и возникновению СД1. Активация в кишечнике островковых Т-клеток требует наличия кишечной микробиоты и отменяется, когда у мышей истощается эндогенная комменсальная микробиота в результате лечения антибиотиками. Результаты исследований показывают, что потеря непрерывности кишечного барьера может привести к активации островковых Т-лимфоцитов в слизистой оболочке кишечника и к аутоиммунному диабету, и являются веским основанием для разработки инновационных терапевтических вмешательств у лиц «группы риска», направленных на восстановление целостности кишечного барьера и для предотвращения появления СД1 [36].

Экстракты овощей и их биоактивные компоненты, модулируя микробиоту кишечника, облегчают СД2. Капсаицин может улучшить гомеостаз глюкозы и толерантность к инсулину у мышей линии ob / ob с ожирением и диабетом за счет увеличения продукции SCFA и регулирования микробиоты кишечника.

В целом, многие исследования были сосредоточены на влиянии различных натуральных продуктов, таких как овощи, фрукты, пищевые волокна и лекарственные растения на СД2 путем регулирования микробиоты кишечника и улучшения его микробиологии. С другой стороны, в литературе немного работ о влиянии натуральных продуктов

на СД1 путем регулирования микробиоты кишечника. Необходимы дополнительные исследования для изучения влияния различных натуральных продуктов и биоактивных компонентов на СД1 через механизмы, связанные с кишечной микробиотой [37].

Существует несколько механизмов, которые связывают микробиоту с появлением инсулинорезистентности и диабета, среди них изменения кишечной проницаемости, эндотоксемии, взаимосвязи с желчными кислотами, изменения доли коричневой жировой ткани и эффекты, связанные с использованием таких лекарств, как метформин [38].

Исследование на животных моделях продемонстрировало, как трансплантация кишечного микробиома от мышей-близнецов с дискордантным ожирением мышам без микробов повлияла на метаболическое устройство хозяина. Более конкретно, мыши, получавшие трансплантат фекалий от доноров с ожирением, имели более высокую тенденцию к развитию ожирения по сравнению с мышами, получавшими трансплантат от худого донора. Интересно, что диета модулирует колонизацию микробиома и действует как защитник от развития фенотипа ожирения [2].

Выявляются существенные различия детских и взрослых типов микрофлоры [40]. Микробиом кишечника новорожденных и младенцев играет важную роль в здоровье кишечника и, следовательно, в развитии ребенка [41]. Гипотеза Баркера – или гипотеза о «происхождении болезни у взрослых» – утверждает, что неблагоприятные воздействия в течение внутриутробной жизни могут привести к постоянным физиологическим и метаболическим изменениям, что приводит к повышенному риску заболевания во взрослом возрасте [42]. Состояние микробиоты недоношенного ребенка – один из важнейших факторов, определяющих его здоровье как в период новорожденности, так и на последующих возрастных этапах. Дальнейшее углубленное изучение становления и возрастной динамики микробиоты с использованием современных молекулярно-генетических методов позволит разработать направленную профилактику ближайших и отдаленных последствий перинатальной патологии у недоношенных детей [43].

По данным метагеномного анализа фекальных образцов новорожденных первого месяца жизни, проведенного в Швеции, кишечная микробиота младенцев, родившихся естественным путем, обильно представлена представителями родов *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides*, *Escherichia/Shigella* ($p < 0,05$), попавших из организма матери. У недоношенных младенцев, особенно рожденных оперативным путем, выявлено резкое уменьшение частоты встречаемости и количества представителей нормальной ротовой и кишечной микробиоты, увеличение дрожжевых грибов рода *Candida*. Из фекалий новорожденных доношенных и недоношенных детей выделены лактобациллы, принадлежащие к видам: *L. fermentum*, *L. pentosus*, *L. rhamnosus*, *L. paracasei*. *L. rhamnosus*, *L. paracasei*, выделенные из фекалий новорожденных. Они обладали высокой антагонистической активностью ко всем тестовым штаммам

грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов. Полученные данные свидетельствуют о том, что *L. rhamnosus* и *L. paracasei* перспективны для конструирования новых пробиотиков для коррекции микробиома у новорождённых детей [44].

Раннее рождение ребенка означало переход его от «стерильных» условий внутриутробного развития к существованию в разнообразном мире микробов. Однако, в современных исследованиях [40] начали рассматривать другую теорию – о «внутриутробной колонизации матки», которая освещает тот факт, что внутриутробные условия пребывания плода нестерильны, т.к. при микробиологическом исследовании околоплодных вод, плаценты, пуповинной крови и мекония обнаруживались бактерии родов *Enterococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* и *Streptococcus*.

Еще внутриутробно у плода формируется иммунологическая память о микробиоценозе матери. Кишечная микробиота влияет на становление иммунной системы, созревание CD4+, CD8+ лимфоцитов и дендритных клеток. При нарушении микробиоценоза у матери, ее условно-патогенные и патогенные аллохтонные микроорганизмы становятся индигенными для плода. А так как во время раннего периода жизни ребенка иммунная система слишком незрелая для ликвидации кишечных микроорганизмов это становится причиной нарушения становления гармоничного микробиоценоза. В связи с этим изучение состояния микробиоты кишечника у детей, родившихся от матерей с СД, в первые 28 дней после рождения представляет особый интерес.

Так, формирование нормальной микрофлоры ребенка зависит от многих факторов, а именно от здоровья матери до и во время беременности, состояния её родовых путей, особенностей микробного загрязнения окружающей среды, активности неспецифических защитных механизмов, степень активности пассивного иммунитета и других. В связи с этим появлялся интерес изучить особенности микробиома кишечника у детей, родившихся от матерей с гестационным сахарным диабетом [40].

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это заболевание, которое характеризуется гипергликемией. Гипергликемия у матери связана с ускоренным ростом плода и перинатальной заболеваемостью.

Исследования показали, что потомство женщин с ГСД имеет повышенный риск ожирения и развития метаболического синдрома, а также преддиабета или явного развития болезни. Точно так же явный диабет 2 типа у беременных связан с измененным бактериальным составом мекония их младенцев. Исследование потомства, рожденного от матерей с ГСД, показало, что гликемическая дисрегуляция на поздних сроках беременности связана с относительно умеренными изменениями микробиоты кишечника их новорожденных на первой неделе жизни и в младенчестве. Дети, рожденные от матерей с ГСД, имеют повышенный риск развития метаболических нарушений в детстве и во взрослом возрасте по сравнению с детьми, рожденными от матерей с нормальной гестационной регуляцией глюкозы [45].

Особое значение приобретают нарушения формирования микробиоты у детей первых месяцев жизни, поскольку воздействия в критические периоды онтогенеза создают предпосылки для отсроченной патологии, связанной прежде всего с нарушениями созревания иммунной системы кишечника [43]. К основным факторам, негативно влияющим на микробиоту новорожденного ребенка, относят: оперативное родоразрешение, позднее прикладывание к груди, искусственное вскармливание, антибактериальную терапию, продолжительность пребывания детей в отделении реанимации, а у недоношенных детей еще гестационный возраст и вес при рождении [46, 47].

В течение нормальной беременности организм женщины претерпевает существенные гормональные, иммунологические и метаболические изменения. Так, при метаболическом синдроме, наличие гипергликемии, избыточного накопления жировой ткани и вялотекущего воспаления предрасполагает к развитию сахарного диабета 2-го типа.

К III триместру происходит снижение чувствительности к инсулину, которое коррелирует с изменениями в иммунном статусе во время беременности, в том числе с повышением уровня цитокинов – фактора некроза опухоли и интерлейкина 6. При этом именно такие иммунные сдвиги являются отражением ассоциированного с ожирением метаболического воспалительного процесса. Однако, в отличие от ожирения как болезни, наносящей ущерб здоровью, накопление жировой ткани и снижение чувствительности к инсулину при физиологической беременности являются необходимыми сдвигами для обеспечения роста ребенка и подготовки организма к высоким энергетическим затратам в период лактации [48].

Для недоношенных детей микробный мир гастроинтестинального тракта имеет решающее значение в поддержании целостности кишечного барьера, повреждение которого может привести к сепсису, некротическому энтерокоlitу и синдрому системной воспалительной реакции. До недавнего времени считалось, что ЖКТ здорового доношенного новорожденного стерилен, однако новые доказательства внутриутробной бактериальной транслокации и наличие микробной рибосальной РНК (рРНК) в меконии новорожденных подтвердили, что кишечник младенца заселен еще до рождения. Выявление липополисахарида бактерий в пуповинной крови недоношенных новорожденных свидетельствует о наличии процесса внутриутробной транслокации [43, 49].

Раннее прикладывание к груди матери и последующее грудное вскармливание дают существенные преимущества ребенку как в отношении созревания его иммунной системы, так и для формирования микробиоты кишечника. Грудное молоко обеспечивает энтеральное поступление непосредственно после рождения ребенка не только идеального пищевого субстрата, но и целого комплекса иммунных факторов. Высокое (до 1 г/л в зрелом молоке и значительно выше в молозиве) содержание секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA) обеспечивает пассивный иммунитет к патогенам. Помимо того, грудное молоко

содержит антитела классов G, M и A, компоненты комплемента, лизоцим, лактоферрин, интерфероны и цитокины. Клеточный иммунный ответ представлен в грудном молоке В и Т лимфоцитами, нейтрофилами, макрофагами, моноцитами. Обнаружение бактерий в составе грудного молока в значительных количествах (от 10^3 до 10^4 КОЕ/мл) позволило в последние годы сформулировать такое понятие, как «микробиом грудного молока», и внесло важные дополнения к значимости роли грудного вскармливания при формировании микробиоценоза ребенка [48].

Диабет 1 типа (СД1) – это многофакторное аутоиммунное заболевание, опосредованное генетическими, эпигенетическими факторами и факторами окружающей среды. В последние годы появление высокопроизводительного секвенирования позволило изучить роль кишечной микробиоты в развитии СД1 [50]. Исследования на животных показали, что СД1 связан с составом микробиоты кишечника [51, 37]. Например, численность *Proteobacteria* показала более заметные изменения, чем у преобладающих типов, таких как *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, по сравнению со здоровым контролем в модели СД1 на крысах, индуцированной стрептозотоцином.

В другом исследовании кишечная микробиота мышей с диабетом без ожирения (NOD) без гена первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 (MyD88) была перенесена на мышей NOD дикого

типа, что снизило интенсивность инсулина и задержало начало аутоиммунного диабета у реципиентов, уменьшая количество *Lactobacillaceae* и увеличение количества *Lachnospiraceae* и *Clostridiaceae*. Более того, дефицит интерферона- β , индуцирующего адаптер, содержащий TIR-домен, у мышей NOD может предотвратить диабет за счет изменения микробиоты кишечника, например, пропорции видов *Sutterella*, *Rikenella* и *Turicibacter*. Кроме того, мышинный β -дефенсин 14 (mBD14) в эндокринных клетках поджелудочной железы у мышей NOD может предотвращать аутоиммунный диабет, в то время как дисбактериоз микробиоты может вызывать дефицит экспрессии mBD14 в поджелудочной железе, что приводит к более высокой частоте СД1 [37].

Исследование Li BY et al. 2019 показало, что пропорции филума *Firmicutes* и класса *Clostridia*, а также соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes* уменьшились, тогда как численность класса *Betaproteobacteria* увеличилась у пациентов с СД2. Кроме того, у пациентов с СД2 снизилась концентрация *Faecalibacterium prausnitzii* и численность представителей рода *Blautia*. Более того, исследование случай-контроль продемонстрировало, что у пациентов с СД2 и ожирением количество бактерий рода *Lactobacillus*, особенно его видов (*L. acidophilus*, *L. plantarum* и *L. reuteri*), было ниже, чем в контрольной.

Выводы

Таким образом, существует большой спектр механизмов влияния микробиоты кишечника на развитие СД: дисрегуляция синтеза глюканоподобного пептида, снижение продукции короткоцепочечных жирных кислот, нарушение целостности кишечника при дисбиозе, а также индукция патобионтами метаболической эндотоксинеми. Это подтверждается данными об изменении микробиоты кишечника у пациентов с СД: увеличение численности представителей семейства *Enterobacteriaceae*, снижение количества *Lactobacillus* spp., а также бутират-продуцирующих микроорганизмов

(*Clostridium* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*). В этом аспекте важное значение приобретает правильное формирование микробиоты кишечника, на которое оказывает влияние многие факторы: характер родовспоможения, состав влагалищной микробиоты матери, способ вскармливания, а также наличие у матери гестационного СД и т.д. Профилактика как неонатальных, ювенильных дисбиотических изменений микробиоты, а также дисбиозов в кишечнике во взрослом возрасте может потенциально способствовать улучшению течения СД и ответа на терапию [37].

Литература | References

1. Liu Y., Lou X. Type 2 diabetes mellitus-related environmental factors and the gut microbiota: emerging evidence and challenges. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020 Jan 10;75: e1277. doi: 10.6061/clinics/2020/e1277.
2. Cani P.D., Amar J., Iglesias M. A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007 Jul;56(7):1761–72. doi: 10.2337/db06–1491.
3. Tilg H., Moschen A. R. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014 Sep;63(9):1513–21. doi: 10.1136/gutjnl-2014–306928.
4. Mashkova M.A., Mokhort T. V. Role of gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Lech delo*. 2016;51(5):64–70. (in Russ.)
Машкова М. А., Мохорт Т. В. Роль кишечной микрофлоры в развитии ожирения и сахарного диабета 2 типа. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. 2016;51(5):64–70.
5. Luca M., Di Mauro M., Di Mauro M., Luca A. Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Apr 17;2019:4730539. doi: 10.1155/2019/4730539.
6. Chernin V.V., Parfenov A. I., Bondarenko V. M., Rybalchenko O. V., Chervinets V. M. [Symbiont digestion in humans. Physiology. Clinic, diagnosis and treatment of its disorders]. Moscow. "Triad" Publ., 2013. 232 P. (in Russ.)
Чернин В. В., Парфенов А. И., Бондаренко В. М., Рыбальченко О. В., Червинец В. М. Симбионтное пищеварение человека. Физиология. Клиника, диагностика и лечение его нарушений. Монография. 2013 г. Изд. «Триада», 232 стр.
7. Drucker D. J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018 Apr 3;27(4):740–756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.

8. Pokrovskaya E.V., Shamkhalova M.S., Shestakova M.V. The new views on the state of the gut microbiota in obesity and diabetes mellitus type 2. *Diabetes mellitus*. 2019;22(3):253–262. (In Russ.) doi: 10.14341/DM10194.
Покровская Е. В., Шамхалова М. Ш., Шестакова М. В. Новые взгляды на состояние кишечной микробиоты при ожирении и сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2019;22(3):253–262. doi: 10.14341/DM10194.
9. Scheithauer T.P.M., Rampanelli E., Nieuwdorp M., Vallance B. A., Verchere C. B., van Raalte D. H., Herrema H. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol*. 2020 Oct 16;11:571731. doi: 10.3389/fimmu.2020.571731.
10. Woldeamlak B., Yirdaw K., Biadgo B. Role of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications: Novel Insights and Potential Intervention Strategies. *Korean J Gastroenterol*. 2019 Dec 25;74(6):314–320. doi: 10.4166/kjg.2019.74.6.314.
11. Aw W., Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2018 Jan;9(1):5–12. doi: 10.1111/jdi.12673.
12. Mikhelson E. Yu., Lepshokova Z. M., Khadzilaeva F. D. The role of gastrointestinal microbiota in the development of gestational diabetes mellitus. *My professional career*. 2020;1(10):155–158. (in Russ.)
Михельсон Э. Ю., Лепшокова З. М., Хаджилаева Ф. Д. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в развитии гестационного сахарного диабета. *Моя профессиональная карьера*. 2020. Т. 1. № 10. С. 155–158.
13. Scheithauer T.P.M., Rampanelli E., Nieuwdorp M. et al. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol*. 2020;11:571731. doi:10.3389/fimmu.2020.571731.
14. Lupien-Meilleur J., Andrich D. E., Quinn S., Micaelli-Baret C., St-Amand R., Roy D., St-Pierre D. H. Interplay Between Gut Microbiota and Gastrointestinal Peptides: Potential Outcomes on the Regulation of Glucose Control. *Can J Diabetes*. 2020 Jun;44(4):359–367. doi: 10.1016/j.jcjd.2019.10.006.
15. Meier J.J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Dec;8(12):728–42. doi: 10.1038/nrendo.2012.140.
16. van der Klauw M. M., Wolffenbuttel B. H. The combination of insulin and GLP-1 analogues in the treatment of type 2 diabetes. *Neth J Med*. 2012 Dec;70(10):436–43. PMID: 23230012.
17. Drucker D. J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018 Apr 3;27(4):740–756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
18. Maselli D.B., Camilleri M. Effects of GLP-1 and Its Analogs on Gastric Physiology in Diabetes Mellitus and Obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1307:171–192. doi: 10.1007/5584_2020_496.
19. Urakov A.L., Gurevich K. G., Sorokina I. A., Lovtsova L. V., Zanozina O. V., Barsuk A. L. Relationship of clinical efficacy of glucose lowering agents, gut microbiota, diet, and patient's genotype in diabetes mellitus type 2. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(4):11–18. (in Russ.) doi: 10.17816/RCF16411–18.
Ураков А. Л., Гуревич К. Г., Сорокина Ю. А., Ловцова Л. В., Занозина О. В., Барсук А. Л. Взаимосвязь клинической эффективности сахароснижающих препаратов, микробиоты кишечника, рациона питания и генотипа пациента при сахарном диабете 2-го типа. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018. Т. 16. № 4. С. 11–18. doi: 10.17816/RCF16411–18.
20. McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E. R. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016 Mar;59(3):426–35. doi: 10.1007/s00125–015–3844–9.
21. Khachatryan N.E., Egshatyan L. V. Intestinal Microbiota Modulation by Metformin. *Effective pharmacotherapy*. 2017. No. 43. pp. 20–29. (in Russ.)
Хачатурян Н. Э., Егшатыан Л. В. Модуляция кишечной микробиоты метформином. *Эффективная фармако-терапия*. 2017. № 43. С. 20–29.
22. Ametov A.S., Karpova E. V. Clinical use of the DPP-4 inhibitor vildagliptin in type 2 diabetes mellitus. *Polyclinic*. 2010;(5):24–28. (in Russ.)
Аметов А. С., Карпова Е. В. Клиническое использование ингибитора дпп-4 – вилдаглиптина при сахарном диабете 2 типа. *Поликлиника*. 2010. № 5. С. 24–28.
23. Tang R., Li L. Modulation of Short-Chain Fatty Acids as Potential Therapy Method for Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021;2021:6632266. doi:10.1155/2021/6632266.
24. Huang W., Man Y., Gao C. et al. Short-Chain Fatty Acids Ameliorate Diabetic Nephropathy via GPR43-Mediated Inhibition of Oxidative Stress and NF-κB Signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:4074832. doi: 10.1155/2020/4074832.
25. Yang Q., Ouyang J., Sun F., Yang J. Short-Chain Fatty Acids: A Soldier Fighting Against Inflammation and Protecting From Tumorigenesis in People With Diabetes. *Front Immunol*. 2020;11:590685. doi: 10.3389/fimmu.2020.590685.
26. Tran S.M., Mohajeri M. H. The Role of Gut Bacterial Metabolites in Brain Development, Aging and Disease. *Nutrients*. 2021;13(3):732. doi:10.3390/nu13030732.
27. Tanase D.M., Gosav E. M., Neculae E. et al. Role of Gut Microbiota on Onset and Progression of Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (T2DM). *Nutrients*. 2020;12(12):3719. doi:10.3390/nu12123719.
28. Markowiak-Kopeć P., Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020;12(4):1107. doi:10.3390/nu12041107.
29. Boulangé C.L., Neves A.L., Chilloux J., Nicholson J. K., Dumas M. E. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*. 2016;8(1):42. doi:10.1186/s13073–016–0303–2.
30. McNabney S.M., Henagan T. M. Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2017;9(12):1348. doi:10.3390/nu9121348/
31. Li W.Z., Stirling K., Yang J. J., Zhang L. Gut microbiota and diabetes: From correlation to causality and mechanism. *World J Diabetes*. 2020;11(7):293–308. doi:10.4239/wjdv11i7.293.
32. Ermak I.M., Davydova V.N. [Interaction of bacterial lipopolysaccharides with soluble proteins of the macroorganism and polycations]. *Biological membranes*. 2008;25(5):323–342. (in Russ.)
Ермак И. М., Давыдова В. Н. Взаимодействие бактериальных липополисахаридов с растворимыми белками макроорганизма и поликатионам. *Биологические мембраны*. 2008. Т. 25. № 5. С. 323–342.
33. Salazar J., Angarita L., Morillo V. et al. Microbiota and Diabetes Mellitus: Role of Lipid Mediators. *Nutrients*. 2020;12(10):3039. doi:10.3390/nu12103039.

34. Krumbeck J.A., Rasmussen H. E., Hutkins R. W. et al. Probiotic *Bifidobacterium* strains and galactooligosaccharides improve intestinal barrier function in obese adults but show no synergism when used together as synbiotics. *Microbiome*. 2018;6(1):121. doi:10.1186/s40168-018-0494-4.
35. Plaza-Díaz J., Solís-Urra P., Rodríguez-Rodríguez F. et al. The Gut Barrier, Intestinal Microbiota, and Liver Disease: Molecular Mechanisms and Strategies to Manage. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8351. doi:10.3390/ijms21218351.
36. Sorini C., Cosorich I., Lo Conte M. et al. Loss of gut barrier integrity triggers activation of islet-reactive T cells and autoimmune diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(30):15140–15149. doi:10.1073/pnas.1814558116.
37. Li B.Y., Xu X. Y., Gan R. Y. et al. Targeting Gut Microbiota for the Prevention and Management of Diabetes Mellitus by Dietary Natural Products. *Foods*. 2019;8(10):440. doi:10.3390/foods8100440.
38. Muñoz-Garach A., Diaz-Perdigones C., Tinahones F. J. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2016 Dec;63(10):560–568. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2016.07.008.
39. Mayatskaya T.A., Kharitonova L. A., Papysheva O. V., Zatevalov A. M. Formation of intestinal microbiocenosis in children born to mothers with gestational diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):96–105. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-96-105.
Маяцкая Т. А., Харитонов Л. А., Папышева О. В., Затевалов А. М. Становление микробиоценоза кишечника у детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):96–105. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-96-105.
40. Soderborg T.K., Borengasser S. J., Barbour L. A., Friedman J. E. Microbial transmission from mothers with obesity or diabetes to infants: an innovative opportunity to interrupt a vicious cycle. *Diabetologia*. 2016 May;59(5):895–906. doi: 10.1007/s00125-016-3880-0.
41. Crusell M.K.W., Hansen T. H., Nielsen T. et al. Comparative Studies of the Gut Microbiota in the Offspring of Mothers With and Without Gestational Diabetes. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Oct 23;10:536282. doi: 10.3389/fcimb.2020.536282.
42. Belyaeva I.A., Bombardirova E. P., Turti T. V., Mitish M.D., Potekhina T. V. Intestinal microbiota in premature infants – current state of the problem (literature review). *Pediatric pharmacology*. 2015;12(3):296–303. (in Russ.)
Беляева И. А., Бомбардинова Е. П., Турти Т. В., Митиш М. Д., Потехина Т. В. Кишечная микробиота у недоношенных детей – современное состояние проблемы (обзор литературы). *Педиатрическая фармакология*. 2015, Т. 12, № 3, С. 296–303.
43. Chervinets V. M., Chervinets Yu. V., Petrova O. A., Antonova L. K., Pogasyan S. V., Ganina E. B., Mironov A. Yu. Gastrointestinal microbiota of the newborns of the first month of life of the Tver region. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018; 63 (9): 579–583 (in Russ.) doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-9-579-583.
Червинец В. М., Червинец Ю. В., Петрова О. А., Антонова Л. К., Погасян С. В., Ганина Е. Б., Миров А. Ю. Микробиота желудочно-кишечного тракта новорожденных первого месяца жизни в тверской области. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018. Т. 63. № 9. С. 579–583. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-9-579-583.
44. Crusell M.K.W., Hansen T. H., Nielsen T. et al. Comparative Studies of the Gut Microbiota in the Offspring of Mothers With and Without Gestational Diabetes. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Oct 23;10:536282. doi: 10.3389/fcimb.2020.536282.
45. Malygina O. G., Bazhukova T. A. Large bowel microbiocenosis in immature infants with very low and extremely low body weight in the first year of life. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2018;5: 60–66. (in Russ.)
Малыгина О. Г., Бажукова Т. А. Становление микробиоценоза толстой кишки у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела на первом году жизни. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018. № 5. С. 60–66.
46. Korpela K., Blakstad E. W., Moltu S. J. et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep*. 2018 Feb 6;8(1):2453. doi: 10.1038/s41598-018-20827-x.
47. Makarova S.G., Broeva M. I. The influence of various factors on the early stages of the formation of intestinal microbiota. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(3):270–282. (in Russ.)
Макарова С. Г., Броева М. И. Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты. *Педиатрическая фармакология*. 2016. Т. 13. № 3. С. 270–282.
48. Younge N.E., Newgard C. B., Cotten C. M. et al. Disrupted Maturation of the Microbiota and Metabolome among Extremely Preterm Infants with Postnatal Growth Failure. *Sci Rep*. 2019 Jun 3;9(1):8167. doi: 10.1038/s41598-019-44547-y.
49. Zhou H., Sun L., Zhang S., Zhao X., Gang X., Wang G. Evaluating the Causal Role of Gut Microbiota in Type 1 Diabetes and Its Possible Pathogenic Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Mar 24;11:125. doi: 10.3389/fendo.2020.00125.
50. Ibragimova L.I., Kolpakova E. A., Dzagakhova A. V., Egshatyan L. V., Pokrovskaya E. V., Derevyanko O. S., Nikonova T. V. The role of the gut microbiota in the development of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1):62–69. (In Russ.) doi: 10.14341/DM10326.
Ибрагимова Л. И., Колпакова Е. А., Дзагахова А. В., Егшатын Л. В., Покровская Е. В., Деревянко О. С., Никонова Т. В. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1 типа. *Сахарный диабет*. 2021. Т. 24. № 1. С. 62–69. doi: 10.14341/DM10326.