

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

**Айтбаев К.А.¹, Муркамилов И.Т.^{2,3}, Муркамилова Ж.А.³, Фомин В.В.⁴,
Кудайбергенова И.О.², Юсупова Т.Ф.⁵, Юсупов Ф.А.⁵**

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА И АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРОБИОТИКОВ, ПРЕБИОТИКОВ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, 720040, Бишкек, Кыргызстан

²Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, 720020, Бишкек, Кыргызстан

³ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет имени первого президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина», 720000, Бишкек, Кыргызстан

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

⁵Ошский государственный университет, 723500, Ош, Кыргызстан

Сахарный диабет (СД) 2-го типа — мультифакториальное заболевание, в развитии которого ожирение играет ключевую роль. Полагают, что глобальный рост распространенности СД 2-го типа и ожирения, принявший в последнее время характер эпидемии, обусловлен урбанизацией, снижением физической активности и повышением доступности калорийной пищи. Недавно в патофизиологии СД 2-го типа обнаружен еще один «игрок» — кишечная микробиота (КМ). Многочисленными исследованиями показана связь КМ и СД 2-го типа. В обзоре рассматриваются механизмы, посредством которых КМ способствует развитию этого заболевания. Приведены результаты экспериментальных и клинических исследований по изучению эффективности использования пробиотиков, пребиотиков и трансплантации фекальной микробиоты в качестве средства профилактики и терапии СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет; инсулиновая резистентность; субклиническое воспаление; кишечная микробиота; дисбиоз кишечника; пробиотики; пребиотики; трансплантация фекальной микробиоты.

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупова Т.Ф., Юсупов Ф.А. Патофизиологическая роль дисбиоза кишечника при сахарном диабете 2-го типа и антидиабетический потенциал пробиотиков, пребиотиков и трансплантации фекальной микробиоты. *Клиническая медицина.* 2023;101(4–5):188–193.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-188-193>

Для корреспонденции: Муркамилов Илхом Торобекович — e-mail: murkamilov.i@mail.ru

**Aitbaev K.A.¹, Murkamilov I.T.^{2,3}, Murkamilova Zh.A.³, Fomin V.V.⁴,
Kudaibergenova I.O.², Yusupova T.F.⁵, Yusupov F.A.⁵**

THE PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF INTESTINAL DYSBIOSIS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND THE ANTI-DIABETIC POTENTIAL OF PROBIOTICS, PREBIOTICS AND FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION

¹Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine, 720040, Bishkek, Kyrgyzstan

²Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, 720020, Bishkek, Kyrgyzstan

³Kyrgyz-Russian Slavic University named after the First President of Russian Federation B.N. Yeltsin, 720000, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, 119991, Russia

⁵Osh State University 723500, Osh, Kyrgyzstan

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a multifactorial disease, and obesity plays the key role in the development thereof. It is believed that the global rise in vast proliferation of DM2 and obesity, recently viewed as an epidemic, is caused by urbanization, reduced physical activity and widely available high-calorie food. Recently, another “player” in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus has been discovered — the intestinal microbiota (IM). Numerous studies have shown the connection between the development of type 2 diabetes mellitus and IM. The review discusses the mechanisms, through which IM contributes to the development of DM2. The results of experimental and clinical studies on the effectiveness of the use of probiotics, prebiotics and fecal microbiota transplantation as a method of prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus are given.

Ключевые слова: diabetes mellitus; insulin resistance; subclinical inflammation; intestinal microbiota; intestinal dysbiosis; probiotics; prebiotics; fecal microbiota transplantation.

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Murkamilova Zh.A., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupova T.F., Yusupov F.A. The pathophysiological role of intestinal dysbiosis in type 2 diabetes mellitus and the anti-diabetic potential of probiotics, prebiotics and fecal microbiota transplantation. *Klinicheskaya meditsina.* 2023;101(4–5):188–193.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-188-193>

For correspondence: Ilhom T. Murkamilov — e-mail: murkamilov.i@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

В последние десятилетия глобальная распространенность сахарного диабета приобрела характер эпидемии: так, в период с 1980 по 2008 г. количество больных увеличилось с 153 млн до 347 млн человек в основном за счет больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа на долю которых приходится более 90% от общего числа пациентов СД [1]. Пропорционально увеличилось и число людей с ожирением, составив более полумиллиарда человек, что свидетельствует в пользу того, что избыточная масса тела является фактором риска СД 2-го типа. В свою очередь, высокая распространенность ожирения, как полагают, обусловлена урбанизацией, снижением физической активности и повышением доступности калорийной пищи. Частично эпидемия ожирения может быть связана также с физиологическим «программированием» в ходе эволюционного процесса, направленным на создание запаса энергии через аккумуляцию ее в жировую ткань. В далеком прошлом это гениальное изобретение природы было эволюционным преимуществом и позволяло человеку выживать в периоды вынужденного голодания. Однако в нынешние времена, когда пища стала более доступной для человека, эта сохранившаяся и направленная на защиту энергетических запасов сложная система регуляции баланса энергии приносит не пользу, а страдания миллионам людей. Современные научные исследования свидетельствуют о причастности кишечной микробиоты (КМБ) к этой системе регуляции баланса энергии, а также к молекулярным механизмам развития инсулиновой резистентности (ИР) [2].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека содержит в среднем 10^{14} микробов на грамм кала, а число бактериальных видов может достигать до 35 000. Среди бактериальных видов приблизительно 90% принадлежит классу *Bacteroidetes*, состоящему в основном из грамотрицательных бактерий, и классу *Firmicutes*, состоящему главным образом из грамположительных бактерий. Установлено, что с изменениями в составе КМБ связано развитие воспалительных заболеваний ЖКТ, СД, аллергии, сердечно-сосудистых и других заболеваний [3]. Показано также, что дисбиоз кишечника приводит к повышению проницаемости и иммунному ответу слизистой кишечника, способствуя развитию диабета. Повышенная кишечная проницаемость, в свою очередь, является результатом снижения экспрессии белков, обусловливающих плотность стыков между эпителиальными клетками слизистой кишечника. В результате этого создаются благоприятные условия для проникновения бактериальных липополисахаридов (ЛПС) в циркуляцию, что приводит к метаболической эндотоксемии и ИР [4].

Модуляция КМ в этой связи может быть полезной при лечении ряда клинических состояний, в том числе и ИР. Поэтому цель настоящего обзора — оценить роль дисбиоза кишечника в развитии СД 2-го типа и антидиабетический потенциал некоторых терапевтических средств (пробиотиков, пребиотиков и трансплантации фекальной микробиоты), корrigирующих нарушение состава кишечной флоры.

Кишечная микробиота и СД 2-го типа

Субклиническое воспаление как предпосылка к развитию СД 2-го типа. Одним из наиболее общих признаков таких метаболических заболеваний, как ожирение и СД 2-го типа, является субклиническое воспаление, вызванное резким возрастанием в циркуляции уровня ЛПС. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что в развитии субклинического воспаления существенная роль принадлежит КМ. Хотя отдельные детали механизмов развития субклинического воспаления до конца еще не ясны, тем не менее главные участники данного метаболического процесса уже установлены. Условно весь процесс развития субклинического воспаления можно подразделить на следующие основные этапы: продукция ЛПС в кишечнике, абсорбция ЛПС из кишечника в циркуляторное русло, активация toll-подобных рецепторов (TLRs) и воспалительных сигнальных путей клетки.

Продукция ЛПС в кишечнике. В норме концентрация ЛПС в циркулирующей крови очень низкая и колеблется от 1 до 200 пг/мл [5]. Источником ЛПС является КМ, а именно грамнегативные бактерии. При гибели этих бактерий ЛПС, являющиеся компонентами их мембранных, транслоцируются в капилляры кишечника и затем в циркулирующую кровь [6]. Полагают, что повышение уровня ЛПС в циркуляции связано с потреблением высокожировой диеты, так как показано, что: 1) жир вызывает гибель грамнегативных микроорганизмов, способствуя повышенной продукции ЛПС в кишечнике [7]; 2) в ответ на прием пищи с высоким содержанием жира уровень ЛПС в крови возрастает в 2–3 раза [5]; 3) у больных СД 2-го типа уровень циркулирующих ЛПС, как правило, высокий (выше на 76% и более по сравнению с нормой) [8].

Абсорбция ЛПС из кишечника в циркуляцию. Образовавшиеся в результате гибели грамнегативных микробов ЛПС абсорбируются из кишечника в общую циркуляцию. Возможны два механизма абсорбции: 1) транспорт с помощью хиломикронов; 2) фильтрация через узкие межклеточные стыки в эпителиальной выстилке.

Хиломикроны (ХМ) — крупные, богатые триглицеридами липопротеины, которые синтезируются в кишечном эпителии и транспортируют липиды пищи к периферическим тканям. ЛПС абсорбируются энтероцитами и транспортируются в аппарат Гольджи, где хранятся до их транслокации в циркуляцию [9]. Здесь ЛПС связываются с ХМ и происходит их последующая секреция в кровь. Данная модель транспорта ЛПС из просвета кишечника в кровь подтверждается исследованиями, в которых показано, что секреция ЛПС из человеческих эпителиальных клеток повышается при стимуляции их жирными кислотами, которые способствуют формированию ХМ и, напротив, блокируются, если ингибировать формирование ХМ [10].

Альтернативным путем проникновения ЛПС из просвета кишечника в циркуляцию является парацеллюлярный транспорт через узкие межклеточные стыки. Прочность стыков, а следовательно, кишечного барь-

ра зависит от степени экспрессии стыковочных белков (*E-cadherin*, β -catenin, ZO-1, claudin, occludin) и может снижаться при потреблении высокожировой диеты. В то же время модуляция кишечной микробиоты с помощью антибиотиков или введения пребиотиков, напротив, повышает прочность кишечного барьера [11].

Проникшие в кровь ЛПС связываются с TLRs клеток и инициируют в дальнейшем развитие субклинического воспаления.

Активация TLRs и воспалительных сигнальных путей клетки. TLRs — это большое семейство белков клеточной мембранны, которые присутствуют в различных клетках. TLRs являются важным компонентом врожденной иммунной системы, обусловливая ее способность определять присутствие и природу патогенов, т.е. обеспечивать первую линию защиты хозяина. Кроме того, данные рецепторы также стимулируют адаптивный иммунитет, индуцируя секрецию воспалительных цитокинов [12]. TLRs относятся к паттерн-распознающим рецепторам, реагирующими на составные элементы различных патогенов, так называемых молекулярных паттернов. Примерами молекулярных паттернов служат бактериальные липопротеины, ЛПС, пептиодгликаны, РНК и ДНК. У человека идентифицировано 10 разных TLRs, а наиболее детально исследован TLR4, который представлен в жировой ткани в существенно больших количествах по сравнению с другими TLRs.

Для TLR4, представляющего собой одноцепочный трансмембранный белок, специфичным лигандом является ЛПС из стенки грамнегативных бактерий [13]. TLR4 образует на клеточной поверхности молекулярный комплекс с его растворимым корецептором MD2 (миелоидный дифференцированный фактор-2) и становится связующим мостиком для ЛПС. Сформированный комплекс TLR4-MD2-ЛПС запускает активационный сигнал, проведение которого обеспечивается преимущественно молекулой адаптора MyD88 (миелоидный дифференцированный фактор-88). На конечном этапе внутриклеточных сигнальных путей находится нуклеарный фактор транскрипции NF- κ B (Nuclear factor kappa B), который, перемещаясь из цитозоля в ядро клетки, стимулирует экспрессию генов, кодирующих синтез воспалительных регуляторных субстанций, включая цитокины, хемокины и другие компоненты иммунитета [14]. Таким образом, активация TLR4 посредством ЛПС приводит к повышению концентрации провоспалительных цитокинов и развитию субклинического воспаления в различных тканях.

Субклиническое воспаление и механизмы развития инсулиновой резистентности

Хотя точные механизмы того, каким образом переплетаются воспалительные и инсулиновые сигнальные пути и как субклиническое воспаление способствует развитию ИР, предстоит еще выяснить, тем не менее установлено, что активация воспалительных путей, индуцированная ЛПС-TLR4, повышает экспрессию индуциальной синтазы оксида азота. Генерированный оксид азота вступает в реакцию с остатками цистеина для фор-

мирования аддукта S-нитрозиолов [15], который ингибирует инсулиновый сигнал через фосфорилирование субстрата 1 рецептора инсулина (IRS-1) по серину, что, в свою очередь, приводит к развитию ИР в печени, мышцах и жировой ткани [16].

Антидиабетический потенциал пребиотиков, пребиотиков и трансплантации фекальной микробиоты

Пробиотики. Пробиотики — это класс микроорганизмов, которые при их потреблении в адекватных количествах могут вызывать терапевтический эффект [17]. Потребление пробиотиков стимулирует иммунную систему, снижает уровень холестерина крови, защищает от респираторных и кишечных заболеваний, редуцирует воспалительный ответ и оказывает противоопухолевое действие. Указанные эффекты пробиотиков обусловлены их способностью секретировать антимикробные субстанции, конкурировать с другими патогенами, укреплять кишечный барьер и модулировать иммунную систему [18]. Наиболее широко используемыми в профилактических и лечебных целях штаммами бактерий являются лактобациллы и бифидобактерии [19].

Показано, что пробиотики позитивно влияют на все этапы процесса субклинического воспаления, снижая в конечном итоге уровень гликемии и частоту развития диабета. Так, защитная функция эпителиального кишечного барьера значительно улучшалась при введении экспериментальным животным *Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *L. gasseri* и *L. rhamnosus* [20], а *L. johnsonii* способствовала повышению у крыс числа Paneth клеток, являющихся составными элементами кишечного барьера, которые продуцируют антимикробные белки [21]. Кроме того, введение *L. johnsonii* крысам с наследственной предрасположенностью к диабету снижало у них частоту развития данной патологии через повышение экспрессии гена *claudin-1* (стыковочный белок) и снижение оксидативного стресса.

Добавление в корм крысам *dahi* традиционного для Индии ферментированного молока, содержащего *L. acidophilus*, *L. casei* и *L. lactis*, сопровождалось снижением гликемической кривой и падением HbA1c [22]. Данный продукт способствовал также снижению у животных уровня липидной пероксидации и HbA1c [23]. Пробиотик *Bifidobacterium animalis* ssp. *Lactis* 420 вызывал у крыс, находящихся на обогащенной жирами диете, снижение уровня воспалительных цитокинов фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкина (ИЛ)-1 β , ингибитора-1 активатора плазминогена (PAI-1), ИЛ-6 в адипозной ткани, а также улучшал инсулиновую чувствительность [24]. Другой пробиотик, *Lactobacillus rhamnosus GG*, снижал активацию рецептора TLR4 и замедлял транслокацию NF- κ B к ядру, тем самым редуцируя степень субклинического воспаления [25].

Экспериментальные данные подтверждаются и результатами клинических исследований. Установлено, что модуляция КМ пробиотиками способствует снижению ИР индивидов через механизмы как связанные

ные, так и не связанные с воспалением. Так, ежедневное потребление 200 мл йогурта, содержащего 4×10^8 КОЕ (колониеобразующих единиц)/100 мл *Lactobacillus acidophilus*, 4×10^8 КОЕ/100 мл *Bifidobacterium bifidum* и 1 г/100 мл фруктоолигосахаридов приводило к снижению уровня глюкозы в крови у больных СД 2-го типа [26]. Потребление в течение 6 мес. йогурта, содержащего другой пробиотик (*B. lactis Bb 12*), способствовало снижению уровня глюкозы натощак и падению концентрации HbA1c. Указанные изменения сопровождались также повышением активности супероксид дисмутазы и глутатион пероксидазы [27].

Введение капсул, содержащих 10^{10} КОЕ *L. acidophilus NCFM*, в течение 4 нед. улучшало инсулиновую чувствительность у больных диабетом и здоровых людей [28]. Беременные женщины, получавшие интенсивные диетические консультации и пищевые добавки, содержащие 10^{10} КОЕ *L. rhamnosus GG* и 10^{10} КОЕ *B. lactis Bb 12*, демонстрировали улучшенную толерантность к глюкозе и сниженные уровни HbA1c по сравнению с контрольной группой [29]. В подобного рода исследованиях также показано, что рекомендации по питанию в сочетании с пробиотическими добавками снижают уровень глюкозы в крови в период беременности и вплоть до 12 мес. после рождения ребенка, редуцируя концентрацию инсулина и улучшая инсулиновую чувствительность более эффективно, нежели при диетических рекомендациях без сопровождения их пробиотическими добавками [30].

Пребиотики. Пребиотики являются неперевариваемыми ингредиентами пищи, которые проявляют полезные свойства через селективную стимуляцию роста или активности одного или ограниченного числа полезных бактерий в толстом кишечнике (например, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* за счет других групп кишечных бактерий, таких как *Bacteroides*, *Clostridia* и *Enterobacteria*) [31].

Исследования показали, что пробиотики обладают значительным антидиабетическим терапевтическим потенциалом. Так, диетические инулиноподобные фруктаны, содержащиеся в различных овощах и фруктах, снижали гликемию у грызунов [32] и людей [33]. У здоровых волонтеров после 2-недельного приема этих пробиотиков (16 г/сут) увеличилось постпрандиальное высвобождение кишечных пептидов (в частности, GLP-1 и желудочного ингибиторного пептида), изменилось пищевое поведение (повысились чувство сытости и уменьшилось потребление энергии), а также снизился уровень постпрандиальной гликемии [34]. Короткоцепочечный обогащенный инулин (10 г/сут) оказывал благотворное влияние на метabolизм глюкозы у больных СД 2-го типа женщин по данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [35]. После 8-недельного вмешательства в группе инулина потребление общих калорий и количества жиров существенно уменьшилось, что коррелировало с уменьшением массы тела ($-2,6$ кг). В группе вмешательства значительно снизились также показатели высокочувствительного СРБ ($-35,6\%$), TNF- α (-23%), ЛПС ($-27,9\%$), глюкозы

($-15,1$ мг/дл), HbA1c ($-0,7$ ммоль) и резистентности к инсулину ($-39,5\%$) ($p < 0,05$). В то же время у пациентов контрольной группы гликемический статус существенно не изменился. В другом двойном слепом рандомизированном и контролируемом исследовании показано, что лечение пациентов с СД 2-го типа с использованием трансглюкозидазы (генерирует в кишечнике человека пребиотические волокна из пищевого крахмала) снижает уровень гипергликемии и массу тела [36].

Трансплантиация фекальной микробиоты (ТФМ).

В современной медицине ТФМ была впервые успешно использована в 1958 г. при лечении псевдомемброзного колита [37]. С тех пор ТФМ признана в качестве эффективного терапевтического средства при лечении инфекционных и воспалительных заболеваний кишечника, а в последние годы — и других заболеваний, в том числе метаболических. Полагают, что его терапевтический потенциал заключается в способности быстро восстанавливать нарушенный состав бактериальной флоры в толстой кишке [38, 39].

Исследования, выполненные ранее на мышах и людях, выявили связь дисбиоза кишечника с ожирением: при ожирении отмечалось относительное преобладание в кишечнике *Firmicutes* (вредные бактерии) и соответствующее снижение числа *Bacteroidetes* (полезные бактерии) [40]. В 2004 г. исследователи обнаружили, что изменения микробиоты у мышей приводят к повышению их жировой массы тела: так, микробиота мышей с генетическим ожирением, пересаженная стерильным (germ-free) мышам, способствовала 60% повышению у последних жировой массы тела и развитию инсулиновой резистентности в течение 2 нед., несмотря на снижение потребления корма на 29% и повышенную двигательную активность на 27% по сравнению с контрольными протобионтными мышами [41]. Эти данные свидетельствовали о возможности переноса фенотипа ожирения от одних животных другим, и что КМ может быть одним из факторов, оказывающих влияние на развитие ожирения.

Основываясь на этих данных, A. Vrieze и соавт. [42] провели рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование у инсулинерезистентных мужчин с метаболическим синдромом. При этом одна группа пациентов получала аутологичные, а другая — аллогенные фекальные инфузии от худых здоровых доноров. Полезные метаболические эффекты наблюдались в группе, получившей трансплантант от худых доноров: в частности, у них значительно улучшилась периферическая (мышечная) чувствительность к инсулину. Это сопровождалось существенным увеличением кишечного микробного разнообразия и отчетливым повышением в составе КМ уровня бутират-продуцирующих бактерий, таких как *Roseburia* в фекалиях и *Eubacterium* в тонком кишечнике. Было также обнаружено, что не все трансплантаты от худых доноров обладают способностью повышать чувствительность к инсулину у реципиентов: если ТФМ от некоторых доноров (суперфекальные доноры) значительно повышала чувствительность к инсулину у реципиентов, то ТФМ от других худых доноров не оказывала

никакого эффекта. В связи с этим было предположено, что в основе «суперфекального донорства» лежит фактор наличия в фекалиях донора больших количеств бутиратпродуцирующих бактерий. В последующем связь между микробным разнообразием и количеством бутиратпродуцирующих бактерий была подтверждена в двух больших метагеномных исследованиях: в обоих исследованиях обнаружено снижение бутиратпродуцирующих бактерий, а именно *Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii* в составе КМ больных СД 2-го типа по сравнению со здоровыми лицами [43,44].

Хотя опубликованных исследований по ТФМ у больных СД 2-го типа в литературе еще нет (такие исследования только в стадии планирования или начальной фазы реализации), тем не менее уже сегодня можно уверенно говорить о том, что технология трансплантации фекальной микробиоты имеет большой потенциал для лечения ИР и больных СД 2-го типа.

Заключение

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют сделать однозначное заключение о том, что модуляция микробиоты с помощью пробиотиков, пребиотиков и ТФМ обладает значительным антидиабетическим потенциалом и может стать в перспективе эффективным средством профилактики и терапии ИР и СД 2-го типа. Хотя молекулярные механизмы антидиабетической эффективности этих корректирующих дисбиоз терапевтических средств не полностью ясны, тем не менее на основе приведенных выше данных можно полагать, что они могут быть связаны с редукцией окислительного стресса, иммуномодуляцией, снижением субклинического воспаления и модификацией кишечной микробиоты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Danaei G., Finucane M.M., Lu Y. et al. Global burden of metabolic risk factors of chronic diseases collaborating group (blood glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. *Lancet.* 2011;378: 31–40.
- Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Короткова Т.Н., Харчилава Л.Д. Аномальная кишечная микробиота и нарушение инкретинового эффекта как причины развития сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский вестник Юга России.* 2022;13(1):24–42. [Demidova T.Y., Lobanova K.G., Korotkova T.N., Kharchilava L.D. Abnormal gut microbiota and impaired incretin effect as a cause of type 2 diabetes mellitus. *Medical Herald of the South of Russia.* 2022;13(1):24–42. (In Russian)]. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-1-24-42]
- Демидова Т.Ю., Короткова Т.Н., Kochina A.C. Пищевые волокна как элемент терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями: простое решение сложной проблемы. *Медицинский совет.* 2022;16(10):104–109. [Demidova T.Yu., Korotkova T.N., Kochina A.S. Dietary fiber is a reliable and apparent element of treatment for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases: an easy solution to a complicated problem. *Meditinskij Sovet.* 2022;16(10):104–109. (In Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-10-104-109]
- Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008;57:1470–1481.
- Erridge C., Attina T., Spickett C.M. et al. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;86:1286–1292.
- Nolan J.P., Hare D.K., McDevitt J.J. et al. In vitro studies of intestinal endotoxin absorption. I. Kinetics of absorption in the isolated everted gut sac. *Gastroenterology.* 1977;72:434–439.
- Neal M.D., Leaphart C., Levy R. et al. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier. *J. Immunol.* 2006;176: 3070–3079.
- Creely S.J., McTernan P.G., Kusminski C.M. et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007;292(3):E740–E747.
- Hornef M.W., Frisan T., Vanderwalle A. et al. Toll-like receptor 4 resides in the golgi apparatus and colocalizes with internalized lipopolysaccharide in intestinal epithelial cells. *J. Exp. Med.* 2002;195:559–570.
- Ghoshal S., Witt J., Zhong J. et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J. Lipid Res.* 2009;50:90–97.
- Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008;57:1470–1481.
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454:428–435.
- Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2001;1:135–145.
- Suganami T., Tanimoto-Koyama K., Nishida J. et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF-κB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007;27:84–91.
- Stamler J.S., Toone E.J., Lipton S.A. et al. (S)NO signals: translocation, regulation, and a consensus motif. *Neuron.* 1997;18:691–696.
- Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю. и др. Субпопуляционный состав и прооксидантная активность клеток висцеральной жировой ткани пациентов с метаболическим синдромом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(3):114–120. [Bespalova I.D., Kalyuzhin V.V., Murashev B.Yu. et al. Subpopulation composition and prooxidant activity of visceral adipose tissue cells in patients with metabolic syndrome. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(3):114–120. (In Russian)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-114-120]
- WHO — World Health Organization: evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Geneva. Cordoba, Argentina: WHO: 2001.
- Gill H., Prasad J. Probiotics, immunomodulation, and health benefits. *Adv. Exp. Med. Bio.* 2008;606:423–454.
- Prasad J., Gill H.S., Smart J.B. et al. Selection and characterization of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains for use as probiotics. *Int. Dairy J.* 1998; 8:993–1002.
- Hummel S., Veltman K., Cichon C. et al. Differential Targeting of the E-Cadherin/β-Catenin Complex by Gram-Positive Probiotic *Lactobacilli* Improves Epithelial Barrier Function. *Appl. Environ. Microbiol.* 2012;78:1140–1147.
- Jabri B., Ebert E. Human CD8+ intraepithelial lymphocytes: a unique model to study the regulation of effector cytotoxic T lymphocytes in tissue. *Immunol. Rev.* 2007;215:202–214.
- Yadav H., Jain S., Sinha P.R. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition.* 2007;23:62–68.
- Yadav H., Jain S., Sinha P.R. The effect of probiotic Dahi Containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* on Gastropathic Consequences in Diabetic Rats. *J. Med. Food.* 2008;11:62–68.
- Amar J., Chabo C., Waget A. et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol. Med.* 2001;3:559–572.
- Lee S.K., Yang K.M., Cheon J.H. et al. Anti-inflammatory mechanism of *Lactobacillus rhamnosus* GG in lipopolysaccharide-stimulated HT-29 cell. *Korean J. Gastroenterol.* 2012;60:86–93.
- Moroti C., Souza Magri L.F., Costa M.R. et al. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol le-

Обзоры и лекции

- vels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis.* 2012;11:29.
27. Ejtahed H.S., Mohtadi-Nia J., Homayouni-Rad A. et al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition.* 2012;28:539–543.
28. Andreasen A.S., Larsen N., Pedersen-Skovsgaard T. et al. Effects of Lactobacillus acidophilus NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Br. J. Nutr.* 2010;2010:1831–1838.
29. Luoto R., Laitinen K., Nermes M. et al. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counseling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *Br. J. Nutr.* 2010;103:1792–1799.
30. Latinen K., Poussa T., Isolauri E. Probiotics and dietary counseling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomized controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2009;101:1679–1687.
31. Silk D.B., Davis A., Vulevic J., Tzortzis G., Gibson G.R. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009;29:508–518.
32. Cani P.D., Knauf C., Iglesias M.A. et al. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagonlike peptide 1 receptor. *Diabetes.* 2006;55:1484–1490.
33. Bonsu N.K., Johnson C.S., McLeod K.M. Can dietary fructans lower serum glucose? *J. Diabetes.* 2011;3:58–66.
34. Cani P.D., Lecourt E., Dewulf E.M. et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietyogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;90:1236–1243.
35. Dehghan P., Pourghassem Gargari B., Asghari Jafar-abadi M. Oligofructose-enriched inulin improves some inflammatory markers and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. *Nutrition.* 2014;30:418–423.
36. Sasaki M., Ogasawara N., Funaki Y. et al. Transglucosidase improves the gut microbiota profile of type 2 diabetes mellitus patients: A randomized double-blind, placebo-controlled study. *BMS Gastroenterol.* 2013;13:81.
37. Anderson J.L., Edney R.J., Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012;36:503–516.
38. Smits L.P., Bouter K.E.C., de Vos W.M. et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology.* 2013;145:946–953.
39. Koette R.S., Vrieze A., Holleman F. et al. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2012;14:112–120.
40. Gough E., Shaikh H., Manges A.R. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. *Clin. Infect. Dis.* 2011;53(10):994–1002.
41. Grehan M.J., Borody T.J., Leis S.M. et al. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010;44(8):551–561.
42. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012;143(4):913–916.
43. Karlsson F.H., Tremaroli V., Nookaev I. et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature.* 2013;498:99–103.
44. Qin J., Li Y., Cai Z. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490:55–60.

Поступила 26.12.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Айтбаев Кубаныч Авенович (Aitbaev Kubanych A.) — д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории патологической физиологии НИИ молекулярной биологии и медицины, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

МуркAMILов Илхом Торбекович (Murkamilov Ilkhom T.) — д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, старший преподаватель Кыргызско-Российского славянского университета имени Б.Н. Ельцина, нефролог, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

МуркAMILова Жамила Абдиалимовна (Murkamilova Zhamila A.) — заочный аспирант кафедры терапии № 2 медицинского факультета Кыргызско-Российского славянского университета имени Б.Н. Ельцина, <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>

Фомин Виктор Викторович (Fomin Viktor V.) — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, профессор по инновационной и клинической деятельности ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Кудайбергенова Индира Орозбаевна (Kudaibergenova Indira O.) — д-р мед. наук, профессор, ректор Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>

Юсупова Турсуной Фуркатовна (Yusupova Tursunoy F.) — студентка 5-го курса медицинского факультета Ошского государственного университета

Юсупов Фуркат Абдулахатович (Yusupov Furkat A.) — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета Ошского государственного университета, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, главный невролог Южного региона Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>