

МИКРОБИОТА И СИНДРОМ ПОВЫШЕННОЙ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 И 2 ТИПА



© Я.В. Дворянчиков^{1*}, С.М. Деунежева¹, В.А. Белоглазов², И.А. Яцков²

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

²Кафедра внутренней медицины №2, Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Сахарный диабет — это хроническое заболевание, требующее пожизненного медицинского наблюдения. Сотни миллионов людей во всем мире и быстрорастущая заболеваемость сахарным диабетом (СД) являются тяжелым бременем для системы здравоохранения. За последние десятилетия опубликовано множество работ, посвященных изменению микробиоты кишечника и его проницаемости при сахарном диабете первого и второго типов (СД1 и СД2). Из-за изменения проницаемости стенки кишечника нарушается и его барьерная функция, в результате чего облегчается доступ инфекционных агентов и пищевых антигенов к иммунным элементам слизистой оболочки. Данные патологические изменения в конечном итоге могут привести к иммунным реакциям с повреждением бета-клеток поджелудочной железы, а также способствуют увеличению продукции воспалительных цитокинов с последующей резистентностью к инсулину. Изменение качественного и количественного состава микробиоты играет важную роль в манифестации многих аутоиммунных и метаболических заболеваний. Понимание факторов, регулирующих функцию кишечного барьера и состав кишечного микроокружения, дает важную информацию о взаимодействиях между люминальными антигенами и элементами иммунного ответа. В этом обзоре анализируются последние достижения медицины в понимании механизмов, связывающие организм хозяина, кишечную микробиоту и повышенную кишечную проницаемость при СД1 и СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: повышенная кишечная проницаемость; сахарный диабет; микробиота; воспаление.

SYNDROME OF INCREASED INTESTINAL PERMEABILITY IN TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Yaroslav V. Dvoryanchikov^{1*}, Salima M. Deunezheva¹, Vladimir A. Beloglazov², Igor A. Yatskov²

¹SNC RF FSBI «NMRC of Endocrinology» of the Ministry of Health of Russia, 117292, Moscow, Russia

²Department of Internal Medicine № 2, Institute «S. I. Georgievsky Medical Academy», V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Diabetes mellitus is a chronic disease that requires lifelong medical supervision. Hundreds of millions of people around the world and the rapidly increasing incidence of diabetes are a heavy burden on the health system. Over the past decades, many works have been published on changes in the intestinal microbiota and its permeability in diabetes mellitus of the first and second type (T1DM and T2DM). Due to changes in the permeability of the intestinal wall, its barrier function is also disrupted, as a result of which the access of infectious agents and food antigens to the immune elements of the mucous membrane is facilitated. These pathological changes can eventually lead to immune reactions with damage to pancreatic beta cells, and contribute to an increase in the production of inflammatory cytokines, followed by insulin resistance. Changes in the qualitative and quantitative composition of the microbiota play an important role in the manifestation of many autoimmune and metabolic diseases. Understanding the factors regulating the function of the intestinal barrier and the composition of the intestinal microenvironment provides important information about the interactions between luminal antigens and elements of the immune response. This review analyzes the latest advances in medicine in understanding the mechanisms linking the host organism, the intestinal microbiota and increased intestinal permeability in T1DM and T2DM.

KEYWORDS: increased intestinal permeability; diabetes mellitus; microbiota; inflammation.

ВВЕДЕНИЕ

По мере расширения исследований кишечного микробиома (КМ) растет и наше понимание его сложной связи с организмом хозяина, хотя многие аспекты еще предстоит выяснить. При сахарном диабете 1 типа (СД1) сниженная экспрессия белков адгезии в эпителии кишечника способствует усилению иммунного ответа, что

может привести к разрушению β -клеток поджелудочной железы CD8+ Т-лимфоцитами и повышению экспрессии интерлейкина-17 [1]. При сахарном диабете 2 типа (СД2) нарушение микроокружения кишечника запускает воспалительные реакции, вызывая фосфорилирование остатков серина в субстрате-1 рецептора инсулина, снижая чувствительность к инсулину [1]. В связи с чем поддержание гомеостаза резидентных микроорганизмов

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

играет немаловажную роль в поддержании гомеостаза эпителиальной выстилки кишечника и метаболизме ксенобиотиков (химических веществ, воздействию которых подвергается организм и которые не связаны с его нормальным метаболизмом), включая лекарства [2].

КОМПОНЕНТЫ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА

Микробиота

В макроорганизме КМ выполняет множество важных функций. К ним относятся ферментация неперевариваемых компонентов пищи в усвояемые метаболиты, синтез необходимых витаминов, удаление токсических соединений, подавление патогенных микроорганизмов [3]. КМ модулирует иммунную систему посредством выработки молекул с иммуномодулирующей и противовоспалительной функцией, которые способны воздействовать на иммунные клетки [4]. Путем анаэробной ферментации неперевариваемых углеводов (в основном пищевых волокон) кишечные микроорганизмы продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), главным образом пропионовую, уксусную, изомасляную, масляную (бутират) и изовалериановую [5], которые оказывают противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника, тем самым препятствуя развитию воспалительных заболеваний [6]. К тому же КЦЖК являются основным источником энергии для эпителиальных клеток толстой кишки (колоноцитов). Помимо КЦЖК, КМ производит другие метаболиты из переваренной пищи, которые обладают важной иммуномодулирующей функцией, такие как производные индола и полиамины. Эти метаболиты образуются из пищевого триптофана и аргинина и обладают косвенной иммунной функцией [7]. Производные индола способствуют целостности слизистой оболочки кишечника и барьерной защите от патогенов, стимулируя выработку антимикробных пептидов, муцинов и пролиферацию бокаловидных клеток кишечника [8].

Основными представителями КМ у здорового человека являются бактерии типа Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria и Verrucomicrobia, причем два типа Firmicutes и Bacteroidetes составляют 90% КМ [9]. Однако у пациентов с СД1 и СД2 наблюдается изменения КМ.

В исследовании TEDDY оценивались метагеномы образцов стула у 783 детей ежемесячно, в возрасте от 3 месяцев до явления сероконверсии (обнаружение специфических аутоантител). У детей с островковыми аутоантителами (ОААТ) наблюдалась более высокая распространенность *Streptococcus group mitis/oralis/pneumoniae*, тогда как в контрольной группе наблюдалось более высокое содержание *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium dentium*. На уровне типа численность Actinobacteria и Firmicutes, а также соотношение Firmicutes и Bacteroidetes были ниже у детей с СД1, чем у здоровых детей [10]. В другом лонгитюдном исследовании образцы крови и стула, а также клинические метадаанные, собирались в возрасте от 1 месяца до 3 лет у 1000 новорожденных с гаплотипами HLA высокого риска из Финляндии, Эстонии и России. Данное исследование выявило уменьшение микробного разнообразия и содержание бактериальных генов у детей с положи-

тельными ОААТ во время прогрессирования СД1. У детей с манифестным СД1 обнаружено снижение количества Lachnospiraceae и Veillonellaceae и увеличение количества Streptococcus, Blautia и Ruminococcus [11].

Исследование, проведенное в Китае, показало, что КМ у пациентов с СД2 в основном представляет собой условно-патогенные микроорганизмы, такие как *Escherichia coli*, некоторые виды *Clostridium*, *Bacteroides caccae* и *Eggerthella lenta*, которые являются провоспалительными бактериями, в то время как число бактерий, продуцирующих бутират, включая *Eubacterium Rectale*, *Clostridiales sp. SS3/4*, *Faecalibacterium prausnitzii*, и *Roseburia intestinalis* у этих пациентов снижается [12].

В течение последних нескольких лет исследователей интересует роль КМ у пациентов с преддиабетом или впервые диагностированным СД2, чтобы лучше понять корреляцию между СД2 и КМ, так как сахароснижающая терапия изменяет гомеостаз кишечника [13]. Kristine H. Allin et al. обнаружили, что уровень *Clostridium* и *Akkermansia muciniphila* значительно снизился у пациентов с преддиабетом, в то время как уровень *Dorea*, *Ruminococcus*, *Sutterella* и *Streptococcus* увеличился, что указывает на то, что аномальные изменения в КМ происходят еще в период преддиабета [14].

Слизистая оболочка

Слой слизи — это самая первая линия физической защиты, с которой сталкиваются внешние молекулы, когда попадают в просвет кишечника, и которая предотвращает прямой контакт бактерий с эпителиальными клетками [15]. Слизь покрывает эпителий двумя слоями: наружным рыхлым слоем, допускающим комменсальную микробиоту, и внутренним плотным слоем, практически исключая микробиоту [16]. В состав этих слоев входит примерно 30 белков, большинство из которых продуцируется бокаловидными клетками, включая муцин 2, вспомогательный хлоридный канал-1, Fc-фрагмент IgG-связывающего белка и белок зимогенных гранул 16, а также липиды, ионы и воду (что составляет примерно 95%) [17]. Эти эффекторные молекулы образуют барьер, предотвращая адгезию патогенных организмов к эпителию [18]. К тому же слизь является частью врожденного кишечного барьера, участвуя в уменьшении воздействия антигенов и бактерий на иммунную систему, таким образом действуя в качестве первой линии иммунологической защиты от возможных вредных соединений [19]. Например, показана способность микроорганизмов, таких как *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Ruminococcus spp.*, регулировать толщину слоя слизи и ее состав [2]. Кроме того, продуцируемые бактериями КЦЖК повышают экспрессию клаудинов 3, 4 и окклюдина, а полиамины (путресцин, спермидин, спермин) повышают экспрессию E-кадгерина и белка ZO-1.

Структурные изменения слоя слизи могут способствовать миграции бактерий и их метаболитов в собственную пластинку толстой кишки, что предрасполагает к развитию иммуноопосредованного воспаления [20].

Плотные соединения

Плотные соединения (ПС) играют важную роль в барьерной функции кишечника. Основные составляющие всех ПС включают интегральные мембранные белки,

такие как окклюдин и различные клаудины, а также белки цитоплазматических бляшек, такие как зонулярные окклюдины-1 и зонулярные окклюдины-2 [21]. Они регулируют парацеллюлярную проницаемость воды, ионов и макромолекул в соседних клетках [22]. Одной из наиболее важных функций структуры ПС является обеспечение физического барьера для люминальных воспалительных молекул. Нарушение целостности и структуры кишечного барьера приводит к форсированной активации иммунных клеток и хроническому воспалению в различных тканях [23].

Исследования, проведенные на стерильных мышах с высоким содержанием жиров, обычных мышах и мышах, получавших стандартную диету, показали, что метаболические и иммунологические профили в основном зависят от микробного разнообразия и состава, независимо от типа диеты. Мыши с одинаковым генотипом и схожей диетой могут иметь разные модели метаболизма глюкозы (гипергликемические или гипогликемические) в зависимости от их профиля КМ [24]. Эти данные подтверждают взаимосвязь между КМ и метаболической функциональностью.

В настоящее время прямой причинно-следственной связи между дисбиозом кишечника и развитием СД не выявлено. Были обнаружены иммуномодулирующие механизмы, которые опосредованы липидными продуктами, полученными из резидентной микробиоты. Среди них у пациентов с диабетом выделяются два особых явления: высвобождение липополисахаридов (ЛПС) с провоспалительными эффектами и снижение продукции КЖЖК [25].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА

Увеличение кишечной проницаемости (КП), наблюдаемое при СД1, приводит к микробной транслокации в систему кровообращения, вызывая как прямое, так и косвенное воспалительное иммуноопосредованное повреждение β -клеток поджелудочной железы [26, 27]. Чтобы подтвердить гипотезу о взаимодействии между кишечным дисбиозом, КП и иммунной системой хозяина, недавнее исследование фекальной метапротеомики показало: у пациентов с СД1 имеется воспаление кишечника, выраженное в более высоких уровнях воспалительных белков (галектин-3 и фибриллин-1), а также наблюдается повышение КП вследствие более высокой деградации муцина и более низкой продукции бутирата [28]. Сообщалось, что некоторые микробные токсины непосредственно нарушают функцию β -клеток поджелудочной железы. Например, инъекция токсина *Streptomyces* и бафиломицина A1 приводила к уменьшению размера островков и снижению массы β -клеток поджелудочной железы, а также к нарушению толерантности к глюкозе [29]. Недавно было высказано предположение о прямом взаимодействии между КМ и β -клетками поджелудочной железы, о чем свидетельствует наблюдение, что экзокринная часть поджелудочной железы секретирует в кишечный тракт как пищеварительные ферменты, так и антимикробные пептиды (АМП), такие как кателицидины и дефенсины, которые играют центральную роль не только в защите от инфекций, но и в регуляции КМ, а также в модуляции врожденной и адаптивной иммун-

ной системы [30]. Кроме того, на моделях животных кателицин оказывал трофическое действие как на кишечные стволовые клетки, так и на β -клетки поджелудочной железы, регулируя их функции и ослабляя воспалительные реакции [31, 32]. В работе Wenjie Liang et al. определили, что дефектная экспрессия АМП родственному кателицидину вызывает в толстой кишке дисбактериоз, способствуя развитию СД1 у мышей [33].

У пациентов с СД1 КП часто повышена не только в клинической манифестации заболевания, но уже в доклинической фазе [34]. Как упоминалось ранее, это увеличение, вероятно, связано с активацией зонулина и не коррелирует с продолжительностью заболевания или уровнями гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [35]. Кроме того, повышенные уровни зонулина в сыворотке крови были обнаружены у пациентов с СД1, у их ближайших родственников и у пациентов с наличием положительных ОААТ, при отсутствии клинического заболевания [36]. Предрасположенные к диабету крысы, у которых спонтанно развивается СД1, имели синдром повышенной кишечной проницаемости (СПКП), который предшествует потере толерантности к глюкозе, по крайней мере, на один месяц. Пероральное введение блокатора зонулина AT1001 корректировало дефект кишечного барьера и снижало заболеваемость диабетом, указывая на механистическую роль зонулин-зависимой модуляции кишечного барьера в патогенезе СД1 [37]. Эти исследования подтверждают постулируемую причинную роль повышенной КП в патогенезе СД1, а не рассматривают его как эпифеномен.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

Нарушение структуры и функции кишечного барьера было подтверждено как важный патогенетический процесс при СД2 [38]. Питание, характеризующееся высоким содержанием жиров и простых углеводов, может быть predisposing фактором изменения в микроокружении кишечника, вызывая низкоинтенсивное воспаление, разрушение структуры плотных контактов, увеличение КП и повреждение барьерной функции слизистой оболочки [39].

У пациентов с ожирением регистрируется снижение разнообразия КМ, в то время как количество условно-патогенных микроорганизмов возрастает [40]. В работе Chaithanya Chelakkot et al. у мышей с индуцированным диабетом, получавших внеклеточные везикулы *A. muciniphila*, наблюдалось улучшение метаболического профиля (снижение массы тела и улучшения толерантности к глюкозе). Также наблюдалось, что фекалии здоровых людей были более обогащены *A. muciniphila* по сравнению с фекалиями пациентов с СД2, что указывает на потенциальную роль *A. muciniphila* в качестве терапевтического вмешательства при ожирении и диабете [41]. В исследовании на мышах, получавших диету с высоким содержанием жиров, было выявлено, что белок Amuc_1100, выделенный из внешней мембраны *A. muciniphila*, поддерживал целостность кишечного барьера, взаимодействуя с toll-подобным рецептором 2 [42].

Гипергликемия, зависящая от глюкозного транспортера типа 2 (GLUT2), может влиять на слизь и изменять

целостность прилипания и плотных контактов между эпителиальными клетками кишечника у мышей с диабетом, что приведет к СПКП. Впоследствии гипергликемия может способствовать распространению кишечной инфекции в системную [43]. Интересно, что реверсия гипергликемии, условное удаление GLUT2 из эпителиальных клеток кишечника и ингибирование метаболизма глюкозы устраняет дисфункцию барьера и предотвращает распространение бактерий. Xu et al. показали, что *Faecalibacterium prausnitzii*, одна из наиболее частых комменсальных бактерий у здоровых людей, играющая важную роль в гомеостазе кишечника, генерирует противовоспалительные молекулы, которые усиливают экспрессию ПС и улучшают целостность кишечника при диабете [44].

СПКП способствует увеличению циркулирующих эндотоксинов и других воспалительных маркеров после еды, богатой жирами. Основным механизмом «метаболической эндотоксинемии» является изменение кишечной флоры и нарушение барьерной функции слизистой оболочки [45]. ЛПС и насыщенные жирные кислоты с длинной цепью, такие как пальмитат, действуют синергически, активируя воспалительную сигнальную реакцию в макрофагах [46]. Исследования на животных показали, что увеличение проницаемости кишечника приводит к прогрессированию ожирения и развитию резистентности к инсулину [47]. В работе Genser et al. при оценке натошак изменения КП у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения не были выявлены. Однако повышенная проницаемость тощей кишки наблюдалась у пациентов с ожирением во время липидной нагрузки и была связана с воспалительным и метаболическим статусом [48]. В свою очередь потеря веса восстанавливает КП до нормального уровня [49].

Дисбактериоз кишечника при СД2 изменяет концентрацию КЦЖК. КЦЖК могут связываться с рецептором, связанным с G-белком GPR-41 (обозначаемым как FFAR3) и GPR-43 (обозначаемым как FFAR2), экспрессируемыми на энтероэндокринных L-клетках, стимулируя высвобождение глюкагоноподобного пептида-1 и пептида YY, которые регулируют метаболизм глюкозы и секрецию инсулина [50].

ПРОБИОТИКИ

Исследования метаболизма на основе КМ все еще находятся на ранней стадии и требуют дополнительной работы. Лечение пробиотиками рассматривается как один из вариантов терапии пациентов с СД, однако результаты исследований неоднозначны.

Обнаружено, что многовидовые пробиотики, а именно *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *B. longum* и *Streptococcus thermophilus*, могут предотвращать повышение уровня глюкозы натошак (ГН), снижать уровень С-реактивного белка в сыворотке крови и повышать общий глутатион плазмы при СД2 [51]. В метаанализе Yun-Wen Tao et al. была проведена оценка 15 рандомизированных клинических исследований, включавших 902 пациента с СД2. Было подтверждено, что лечение пробиотиками может снизить уровни HbA_{1c} , уровень ГН и снижение резистентности к инсулину у пациентов с СД2 [52]. Применение пробиотиков также благотворно

влияет на обмен липидов: снижение уровня общего холестерина и триглицеридов не было зафиксировано, однако отмечалось увеличение уровня липопротеинов высокой плотности [53]. По данным исследования PREMOTe, включавшего 409 пациентов с СД2, ранее не получавших лекарственную терапию, не удалось обнаружить значительного улучшения метаболизма при приеме пробиотических добавок у пациентов с СД2, за исключением случаев, когда они использовались в сочетании с берберином у пожилых участников [54].

Применение пробиотиков у пациентов с СД1 привело к снижению уровня ГН по сравнению с уровнями до терапии. Концентрации интерлейкина 8 (ИЛ-8), интерлейкина 17 (ИЛ-17), макрофагального воспалительного протеина-1 β (MIP-1 β), хемокина, выделяемого при активации Т-клеток (RANTES) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) были значительно снижены и были связаны с повышенной экспрессией трансформирующего фактора роста- β 1 [55]. В первом метаанализе, включающем эффективность пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков при СД1, подтверждено улучшение ГН у пациентов с СД1, получавших син- или пробиотические добавки, а также незначительное снижение уровня HbA_{1c} [56]. Информации о взаимосвязи между манифестацией СД1 и дисбиозом кишечника становится все больше. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании терапия пробиотическим препаратом, содержащим *Lactobacillus GG* 5×10^9 колониеобразующих единиц [KOE]), *Lactobacillus rhamnosus* 5×10^9 KOE), *Bifidobacterium breve* Bb99 2×10^8 KOE) и *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS 2×10^9 KOE, не повлияла на возникновение СД1 у детей в возрасте 13 лет или на аутоиммунитет к островковым клеткам у детей в возрасте 5 лет [57]. Эти данные подтверждают необходимость дальнейших детальных исследований КМ и особенности состава пробиотических препаратов.

ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И ДИЕТА

Взаимодействие между КМ и противодиабетическими препаратами (ПДП) сложное и двунаправленное: ПДП могут влиять на состав КМ, но и КМ также может влиять на ПДП путем изменения их биодоступности, биологической активности или токсичности [58].

Метформин, наиболее часто назначаемый препарат для лечения пациентов с СД2, изменяет состав КМ за счет увеличения количества разлагающей муцин *Akkermansia muciniphila* (что, возможно, может указывать на улучшение протективной функции кишечника) [59], а также увеличения количества *Ruminococcus torques*, которая продуцирует КЦЖК [60]. Терапия агонистами глюкагон подобного пептида-1 также увеличивает количество *Akkermansia muciniphila* [61].

Средиземноморская диета, характеризующаяся высоким потреблением оливкового масла первого отжима (холодного отжима), овощей, включая зеленые листовые овощи, фруктов, круп, орехов и бобовых, а также умеренным потреблением рыбы и мяса, связана с повышением уровня *Prevotella* и *Firmicutes*, разлагающих клетчатку, что приводит к увеличению выработки КЦЖК и снижению низкоинтенсивного воспаления в кишечнике [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие между кишечной микробиотой и барьерной функцией кишечника требует дальнейшего изучения. Сложные механизмы взаимодействия оказывают влияние не только в пределах ЖКТ, но и на весь организм в целом. Восстановление кишечного гомеостаза может вносить свой вклад как в предотвращение манифестации СД1, так и улучшать течение уже имеющегося СД2, в связи с чем прием противодиабетических препаратов при СД2, диетотерапия при СД1 и СД2 является одним из вариантов терапевтического подхода к снижению низкоинтенсивного воспаления в кишечнике и повышенной кишечной проницаемости. Эффективность пробиотических препаратов требует дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Дворянчиков Я.В. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Деуниева С.М. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Яцков И.А. — сбор и систематизация данных, внесение в рукопись правок с целью повышения научной ценности статьи; Белоглазов В.А. — проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение в рукопись правок с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Gomes AC, Bueno AA, de Souza RGM, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition Journal*. 2014;13(1). doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-60>
- Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*. 2017;474(11):1823-1836. doi: <https://doi.org/10.1042/bcj20160510>
- Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends in Microbiology*. 2018;26(7):563-574. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.002>
- Jandhyala SM. Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(29):8787. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- R.K. Tlyustangelova1, S.V. Dolinnyy, N.Yu. Pshenichnaya. The role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of acute intestinal infections and post-infectious syndromes // *PMЖ*. — 2019. — №10. — С. 31-35.
- Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):11245. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms231911245>
- Sikalidis AK. Amino Acids and Immune Response: A Role for Cysteine, Glutamine, Phenylalanine, Tryptophan and Arginine in T-cell Function and Cancer? *Pathology & Oncology Research*. 2014;21(1):9-17. doi: <https://doi.org/10.1007/s12253-014-9860-0>
- Wang G, Huang S, Wang Y, et al. Bridging intestinal immunity and gut microbiota by metabolites. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76(20):3917-3937. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03190-6>
- Ибрагимова Л.И., Колпакова Е.А., Дзагакхова А.В., и др. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №1. — С. 62-69. [Ibragimova LI, Kolpakova EA, Dzagakhova AV, et al. The role of the gut microbiota in the development of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1):62-69. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM10326-988551>
- Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R, et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature*. 2018; 562(7728):589-594. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0620-2>
- Dedrick S, Sundaresh B, Huang Q, et al. The Role of Gut Microbiota and Environmental Factors in Type 1 Diabetes Pathogenesis. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00078>
- Yang G, Wei J, Liu P, et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metabolism*. 2021;117:154712. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154712>
- Demidova TY, Lobanova KG, Korotkova TN, Kharchilava LD. 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. doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-24-4214>
- Allin KH, Tremaroli V, Caesar R, et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*. 2018;61(4):810-820. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4550-1>
- Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2017;11(9):821-834. doi: <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1343143>
- Yao Y, Kim G, Shafer S, et al. Mucus sialylation determines intestinal host-commensal homeostasis. *Cell*. 2022;185(7):1172-1188.e28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.02.013>
- Suriano F, Nyström EEL, Sergi D, Gustafsson JK. Diet, microbiota, and the mucus layer: The guardians of our health. *Frontiers in Immunology*. 2022;13. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.953196>
- Cai R, Cheng C, Chen J, Xu X, Ding C, Gu B. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the mucus layer in the colon. *Gut Microbes*. Published online March 29, 2020:1-11. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1735606>
- Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut*. 2020;69(12):2232-2243. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322260>
- Simanenkova VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>
- Rose EC, Odle J, Blikslager AT, Ziegler AL. Probiotics, Prebiotics and Epithelial Tight Junctions: A Promising Approach to Modulate Intestinal Barrier Function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(13):6729. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22136729>
- Camilleri M, Madsen K, Spiller R, Van Meerveld BG, Verne GN. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012;24(6):503-512. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01921.x>
- Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Animal Science Journal*. 2020;91(1). doi: <https://doi.org/10.1111/asj.13357>
- Rabot S, Membrez M, Blancher F, et al. High fat diet drives obesity regardless the composition of gut microbiota in mice. *Scientific Reports*. 2016;6(1):32484. doi: <https://doi.org/10.1038/srep32484>
- Salazar J, Angarita L, Morillo V, et al. Microbiota and Diabetes Mellitus: Role of Lipid Mediators. *Nutrients*. 2020;12(10):3039. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12103039>
- Del Chierico F, Rapini N, Deodati A, Matteoli MC, Cianfarani S, Putignani L. Pathophysiology of Type 1 Diabetes and Gut Microbiota Role. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(23):14650. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232314650>
- Calabrese CM, Valentini A, Calabrese G. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes Mellitus: The Effect of Mediterranean Diet. *Frontiers in Nutrition*. 2021;7. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.612773>

28. Gavin PG, Mullaney JA, Loo D, et al. Intestinal Metaproteomics Reveals Host-Microbiota Interactions in Subjects at Risk for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2178-2186. doi:https://doi.org/10.2337/dc18-0777
29. Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*. 2017;9(1):5-12. doi: https://doi.org/10.1111/jdi.12673
30. Ahuja M, Schwartz DM, Tandon M, et al. Orai1-Mediated Antimicrobial Secretion from Pancreatic Acini Shapes the Gut Microbiome and Regulates Gut Innate Immunity. *Cell Metabolism*. 2017;25(3):635-646. doi: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.007
31. Wang S, Kai L, Zhu L, et al. Cathelicidin-WA Protects Against LPS-Induced Gut Damage Through Enhancing Survival and Function of Intestinal Stem Cells. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9. doi: https://doi.org/10.3389/fcell.2021.685363
32. Pound LD, Patrick C, Eberhard CE, et al. Cathelicidin Antimicrobial Peptide: A Novel Regulator of Islet Function, Islet Regeneration, and Selected Gut Bacteria. *Diabetes*. 2015;64(12):4135-4147. doi: https://doi.org/10.2337/db15-0788
33. Liang W, Enée E, Andre-Vallee C, Falcone M, Sun J, Diana J. Intestinal Cathelicidin Antimicrobial Peptide Shapes a Protective Neonatal Gut Microbiota Against Pancreatic Autoimmunity. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1288-1302.e16. doi: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.272
34. de Kort S, Keszthelyi D, Masclee AAM. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? *Obesity Reviews*. 2011;12(6):449-458. doi: https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2010.00845.x
35. Sapone A, de Magistris L, Pietzak M, et al. Zonulin Upregulation Is Associated With Increased Gut Permeability in Subjects With Type 1 Diabetes and Their Relatives. *Diabetes*. 2006;55(5):1443-1449. doi: https://doi.org/10.2337/db05-1593
36. Wood-Heckman LK, DeBoer MD, Fasano A. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020;36(5). doi: https://doi.org/10.1002/dmrr.3309
37. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*. 2020; 9:69. doi: https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1
38. Xu J, Liang R, Zhang W, et al. Faecalibacterium prausnitzii-derived microbial anti-inflammatory molecule regulates intestinal integrity in diabetes mellitus mice via modulating tight junction protein expression. *Journal of Diabetes*. 2019;12(3):224-236. doi: https://doi.org/10.1111/1753-0407.12986
39. Huang J, Guan B, Lin L, Wang Y. Improvement of intestinal barrier function, gut microbiota, and metabolic endotoxemia in type 2 diabetes rats by curcumin. *Bioengineered*. 2021;12(2):11947-11958. doi: https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2009322
40. Chakaroun RM, Massier L, Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients*. 2020;12(4):1082. doi: https://doi.org/10.3390/nu12041082
41. Chelakkot C, Choi Y, Kim DK, et al. Akkermansia muciniphila-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions. *Experimental & Molecular Medicine*. 2018;50(2): e450-e450. doi: https://doi.org/10.1038/emm.2017.282
42. Plovier H, Everard A, Druart C, et al. A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nature Medicine*. 2016;23(1):107-113. doi: https://doi.org/10.1038/nm.4236
43. Thaiss CA, Levy M, Grosheva I, et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science*. 2018;359(6382):1376-1383. doi: https://doi.org/10.1126/science.aar3318
44. Xu J, Liang R, Zhang W, et al. Faecalibacterium prausnitzii-derived microbial anti-inflammatory molecule regulates intestinal integrity in diabetes mellitus mice via modulating tight junction protein expression. *Journal of Diabetes*. 2019;12(3):224-236. doi: https://doi.org/10.1111/1753-0407.12986
45. Fuke N, Nagata N, Suganuma H, Ota T. Regulation of Gut Microbiota and Metabolic Endotoxemia with Dietary Factors. *Nutrients*. 2019;11(10):2277. doi: https://doi.org/10.3390/nu11102277
46. Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, et al. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Frontiers in Immunology*. 2020;11. doi: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571731
47. Winer Daniel A, Luck H, Tsai S, Winer S. The Intestinal Immune System in Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metabolism*. 2016;23(3):413-426. doi: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.01.003
48. Genser L, Aguanno D, Soula HA, et al. Increased jejunal permeability in human obesity is revealed by a lipid challenge and is linked to inflammation and type 2 diabetes. *The Journal of Pathology*. 2018;246(2):217-230. doi: https://doi.org/10.1002/path.5134
49. Koutoukidis DA, Jebb SA, Zimmerman M, et al. The association of weight loss with changes in the gut microbiota diversity, composition, and intestinal permeability: a systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2022;14(1). doi: https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2020068
50. Brar PC, Kohn B. Use of the microbiome in the management of children with type 2 diabetes mellitus. *Current Opinion in Pediatrics*. 2019;31(4):524-530. doi: https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000781
51. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhan M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;99(3):535-542. doi: https://doi.org/10.3945/ajcn.113.068890
52. Tao YW, Gu YL, Mao XQ, Zhang L, Pei YF. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1). doi: https://doi.org/10.1186/s12967-020-02213-2
53. Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Diaz J, Gil A. Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(6). doi: https://doi.org/10.3390/ijms17060928
54. Zhang Y, Gu Y, Ren H, et al. Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes (the PREMOT study). *Nature Communications*. 2020;11(1). doi: https://doi.org/10.1038/s41467-020-18414-8
55. Wang CH, Yen HR, Lu WL, et al. Adjuvant Probiotics of Lactobacillus salivarius subsp. salicinius AP-32, L. johnsonii MH-68, and Bifidobacterium animalis subsp. lactis CP-9 Attenuate Glycemic Levels and Inflammatory Cytokines in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*. 2022; 13:754401. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2022.754401
56. Amir Reza Moravejolahkami, Mehdi Shakibaei, McGrattan A, Sharma M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics in type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Published online May 14, 2023. doi:https://doi.org/10.1002/dmrr.3655
57. Savilahti E, Härkönen T, Savilahti EM, Kukkonen K, Kuitunen M, Knip M. Probiotic intervention in infancy is not associated with development of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61(12):2668-2670. doi: https://doi.org/10.1007/s00125-018-4738-4
58. Buyvalenko UV, Pokrovskaya EV. Interaction between the gut microbiota and oral antihyperglycemic drugs. *Problems of Endocrinology*. 2022; 68(2):66-71.
59. Wang Z, Saha S, Stephanie Van Horn, et al. Gut microbiome differences between metformin- and liraglutide-treated T2DM subjects. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;1(1). doi: https://doi.org/10.1002/edm2.9
60. Mueller NT, Differding MK, Zhang M, et al. Metformin Affects Gut Microbiome Composition and Function and Circulating Short-Chain Fatty Acids: A Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1462-1471. doi: https://doi.org/10.2337/dc20-2257
61. Wang Z, Saha S, Stephanie Van Horn, et al. Gut microbiome differences between metformin- and liraglutide-treated T2DM subjects. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;1(1):e00009-e00009. doi: https://doi.org/10.1002/edm2.9
62. Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021;13(8):2795. doi: https://doi.org/10.3390/nu13082795

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Дворянчиков Ярослав Владимирович [Yaroslav V. Dvoryanchikov];** адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3747>; eLibrary SPIN: 5397-7404; e-mail: yaroslav.dvoryanchikov@gmail.com

Деунежева Салима Мухарбековна [Salima M. Deunezheva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3104-3412>;
eLibrary SPIN: 8462-9080; e-mail: deunezhewa.salima@yandex.ru

Яцков Игорь Анатольевич, к.м.н. [Igor A. Yatskov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>;
Scopus Author ID: 57218873902; eLibrary SPIN: 2395-5710; e-mail: egermd@mail.ru

Белоглазов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор [Vladimir A. Beloglazov MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>; Scopus Author ID: 7007129056; eLibrary SPIN: 7455-2188;
e-mail: biloglazov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Дворянчиков Я.В., Деунежева С.М., Белоглазов В.А., Яцков И.А. Микробиота и синдром повышенной кишечной проницаемости при сахарном диабете 1 и 2 типа // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №3. — С. 309-315.
doi: <https://doi.org/10.14341/omet13027>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dvoryanchikov YaV, Deunezheva SM, Yatskov IA, Beloglazov VA. Syndrome of increased intestinal permeability in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2024;21(3):309-315. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13027>