

11. An H, Wei R, Ke J, Yang J, Liu Y, Wang X, Wang G, Hong T. Metformin attenuates fluctuating glucose-induced endothelial dysfunction through enhancing GTPCH1-mediated eNOS recoupling and inhibiting NADPH oxidase. *J Diabetes Complications*. 2016;30(6):1017-24.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.04.018>

12. Münch G, Keis R, Wessels A, Riederer P, Bahner U, Heidland A, Niwa T, Lemke HD, Schinzel R. Determination of advanced glycation end products in serum by fluorescence spectroscopy and competitive ELISA. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997;35(9):669-77. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm.1997.35.9.669>

13. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes*. 2017;9(5):434-49.

doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12521>

14. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol*. 2015;7(11):719-41. doi: <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i11.719>

15. Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:8609213.

doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>

Стаття надійшла до редакції  
08.07.2021



УДК 616.34-008.87:616-379-008.64-092(048.8)

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.4.248064>

**С.М. Коваль,  
І.О. Снігурська**

## **РОЛЬ КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ В ПАТОГЕНЕЗІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ (огляд літератури)**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»  
пр. Любові Малої 2а, Харків, 61039, Україна  
SE "L.T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine"  
Lyubovi Maloi av., 2a, Kharkiv, 61039, Ukraine  
e-mail: [sergekovalmd@gmail.com](mailto:sergekovalmd@gmail.com)

**Цитування:** *Медичні перспективи*. 2021. Т. 26, № 4. С. 22-30

**Cited:** *Medicni perspektivi*. 2021;26(4):22-30

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, кишкова мікробіота, метаболіти кишкової мікробіоти, інкретини, субклінічне запалення

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, кишечная микробиота, метаболиты кишечной микробиоты, инкретины, субклиническое воспаление

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, gut microbiota, gut microbiota metabolites, incretins, subclinical inflammation

**Реферат.** Роль кишечной микробиоты в патогенезе сахарного диабета 2 типа (обзор литературы).

**Коваль С.Н., Снегурская И.А.** Сахарный диабет 2 типа – чрезвычайно распространенное заболевание, которое приводит к развитию жизнеопасных осложнений, однако его патогенез остается не достаточно выясненным. Одним из перспективных направлений в этой области является изучение нарушений кишечной микробиоты. Данные литературы свидетельствуют о том, что целый ряд количественных и качественных изменений состава кишечной микробиоты является важнейшими факторами патогенеза сахарного диабета 2 типа. В наибольшей степени в патогенез данного заболевания вовлечены бактерии родов *Ritiposoccus*, *Fusobacterium* и *Blautia*. Участие кишечной микробиоты в патогенезе сахарного диабета 2 типа обусловлено ее метаболитами, которые играют важную роль в регуляции проницаемости и целостности стенки

кишечника, експресии специфических рецепторов кишечника, секреции инкретинов, активности глюконеогенеза, хронического субклинического воспаления и даже в ремоделировании жировой ткани. Перспективным является дальнейшее углубленное изучение нарушений кишечной микробиоты с целью разработки принципиально новых подходов к лечению и профилактике сахарного диабета 2 типа.

**Abstract. Role of gut microbiota in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (literature review). Koval S.M., Snihurska I.O.** Type 2 diabetes mellitus is an extremely common disease that leads to the development of life-threatening complications but its pathogenesis remains poorly understood. One of the promising directions in this area is the study of disorders of gut microbiota. Literature data indicate that a number of quantitative and qualitative changes in the composition of the gut microbiota are the most important factors in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Bacteria of the genera *Ruminococcus*, *Fusobacterium* and *Blautia* are most involved in the pathogenesis of this disease. The participation of the gut microbiota in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus is due to its metabolites, which play an important role in the regulation of the permeability and integrity of the intestinal wall, the expression of specific intestinal receptors, incretin secretion, gluconeogenesis activity, chronic subclinical inflammation, and even in adipose tissue remodeling. Further in-depth study of gut microbiota disorders is promising in order to develop fundamentally new approaches to the treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus.

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу – це надзвичайно поширене багатфакторне захворювання, яке призводить до розвитку життєво небезпечних ускладнень і передчасної смерті хворих [46]. З урахуванням великої медичної і соціальної важливості проблеми ЦД 2 типу проводяться інтенсивні дослідження основних механізмів його патогенезу: генетичної схильності до ЦД 2 типу і генів-кандидатів, асоційованих з цим захворюванням [1, 4], інсулінорезистентності (ІР) [1, 4], порушень продукції глюкагону, інкретинів [4, 41], цитокінів та адипокінів [20, 26, 27, 37], різноспрямованих нейрогуморальних факторів [4, 35, 41]. Однак, незважаючи на це, патогенез ЦД 2 типу залишається недостатньо з'ясованим.

Одним з перспективних напрямків досліджень патогенезу ЦД 2 типу є вивчення ролі порушень кишкової мікробиоти (КМ).

Мета цієї роботи – проведення огляду літератури, яка присвячена проблемі вивчення ролі порушень КМ у патогенезі ЦД 2 типу.

Пошук літератури здійснювався в наукометричних базах Google Scholar, PubMed, Web of science, Scopus. Відбиралися релевантні наукові публікації за період 2014-2020 рр. для визначення стану КМ у хворих на ЦД 2 типу та змін КМ ще на етапі предіабету. Пошукові терміни були такі: «кишкова мікробиота», «секвенування», «цукровий діабет 2 типу», «патогенез».

КМ, у зв'язку з її багатоплановим впливом на всю метаболічну систему організму, визнана практично повноцінним функціональним «органом», що відіграє важливу роль у травленні, харчуванні, імунній регуляції й обміні речовин. Установлено, що понад 90% КМ здорової людини представлено *Bacteroidetes* та *Firmicutes*, у т.ч. представниками родів *Lactobacillus*, *Clostridium* та *Ruminococcus*. Також до складу КМ, але в значно меншій кількості, входять *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* та *Fusobacteria* [3, 41].

На теперішній час отримані докази ролі КМ у розвитку цілого ряду захворювань і, насамперед, захворювань шлунково-кишкового та урогенітального тракту, шкіри, носоглотки, алергічних, автоімунних й онкологічних захворювань, а також ожиріння, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії та багатьох інших [2, 3, 5, 41]. В останні роки до цього переліку зараховано й ЦД 2 типу [10, 11, 16].

Як показують дослідження, уже на стадії предіабету виявляються такі зміни складу КМ порівняно зі здоровими особами: зменшення вмісту загальної кількості представників бактерій ряду *Clostridiales* на тлі збільшення вмісту таких представників, як *Dorea*, *Ruminococcus*, *Sutterella* та *Streptococcus*; зменшення чисельності бактерії, яка розкладає муцин – *Akkermansia muciniphila*, що належить до типу *Verrucomicrobia* [6]. У більшості робіт, у яких вивчалися зміни КМ у хворих на ЦД 2 типу, вказується на збільшення в кишечнику цих хворих бактерій таких родів, як *Ruminococcus*, *Fusobacterium* і *Blautia*, та зменшення кількості бактерій родів: *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* і *Roseburia* [11, 13, 33, 36]. Однак стосовно асоціації бактерій *Blautia* з ЦД 2 типу існують суперечні дані. Так, у роботі Tong X. et al. (2018) показано, що кількість бактерій *Blautia* у хворих на ЦД 2 типу збільшується після значущого поліпшення вуглеводного й ліпідного метаболізму під впливом антидіабетичної терапії [42].

У ряді досліджень виявлялась позитивна кореляція показників співвідношень: *Bacteroidetes/Firmicutes* і *Bacteroides-Prevotella/Clostridium Coccoides-Eubacterium rectale* з рівнями глюкози в плазмі крові [10]. У той же час аналіз даних 42 досліджень не підтвердив наявності асоціації показника співвідношення *Bacteroidetes/Firmicutes* з ЦД 2 типу [36].

Представляють інтерес роботи, у яких вивчався зв'язок бактерій роду *Lactobacillus* з порушенням вуглеводного гомеостазу та ЦД 2 типу. Вказані бактерії – грампозитивні паличкоподібні бактерії, факультативні анаероби є основною частиною групи молочнокислих бактерій, які перетворюють цукор у молочну кислоту. Показано збільшення кількості цих бактерій у кишечнику хворих з предіабетом та з ЦД 2 типу порівняно зі здоровими особами [36]. Однак результати досліджень не є однорідними. Так, у хворих на ЦД 2 типу виявляється, з одного боку, збільшення кількості *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus Salivarius*, а з іншого – зменшення кількості *Lactobacillus amylovorus* [36]. Суперечними є також дані тестування деяких видів *Lactobacillus* в якості пробіотиків та їх впливу на показники вуглеводного обміну. Так, *Lactobacillus sporogenes*, *Lactobacillus casei Shirota* та *Lactobacillus reuteri* покращують показники вуглеводного метаболізму у хворих на ЦД 2 типу [18, 19, 21, 41], однак у більшості випадків при комбінації з бактеріями роду *Bifidobacterium* [36].

Крім робіт, у яких вивчаються зміни кількісного складу різних бактерій, важливе значення для розуміння ролі порушень КМ у патогенезі ЦД 2 типу має інформація про основні механізми, за допомогою яких КМ впливає на вуглеводний обмін.

Одним із суттєвих механізмів такого впливу КМ може бути бактеріальна продукція коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), які виробляються в товстій і сліпій кишці людини після анаеробної ферментації неперетравлених харчових волокон за допомогою цукрових бактерій. Основні їх представники – ацетат, пропіонат і бутират становлять 95% КЛЖК і є одними з найпоширеніших сполук, отриманих за участю КМ. Проведені дослідження показують, що дефіцит синтезу КЛЖК пов'язаний з розвитком ЦД 2 типу [16, 36]. Однак є дані про те, що бутират індукує експресію генів, що беруть участь у глюконеогенезі в кишечнику, а пропіонат сам є субстратом глюконеогенезу [16]. При цьому Zhao L. et al. (2018) показали, що не всі, а тільки невелика кількість мікробних штамів бере участь у продукції КЛЖК [17].

Важлива властивість КЛЖК – здатність впливати на проникність кишкової стінки. Є припущення, що підвищена проникність кишечника може призвести до пошкодження  $\beta$ -клітин підшлункової залози через підвищену абсорбцію екзогенних антигенів. Експериментальні дослідження доводять здатність бутирату покращу-

вати цілісність кишкової стінки [16]. Так, Xu Y.H. et al. (2018) показали, що пероральне введення бутирату значно знижувало рівні HbA<sub>1c</sub>, запальних цитокінів і ліпополісахаридів у плазмі в мишей db/db, а також після обробки бутиратом знижувалась місцева інфільтрація запальних клітин, підвищувалась цілісність кишечника і збільшувалась міжклітинна адгезія [40].

Значущим для розуміння ролі КЛЖК стало відкриття їх рецепторів, що дозволило розглядати КЛЖК як важливі сигнальні молекули. Описано два рецептори, пов'язані з G-білком, що активуються КЛЖК й ідентифіковані як модулятори взаємодії мікробіота-господар: GPR41 і GPR43. Ці рецептори також відомі як рецептори вільних жирних кислот: FFAR3 і FFAR2 відповідно. Вони були виявлені в кишечнику, у симпатичній нервовій системі, у печінці, білій жировій тканині, скелетних м'язах, підшлунковій залозі та імунних тканинах [16, 25, 41].

В експериментальних дослідженнях показано, що КЛЖК, головним чином через рецептори GPR43 (FFAR2), здатні стимулювати секрецію ряду кишкових пептидних гормонів, включаючи інкретин-глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) [16, 44].

Інкретини відіграють велику роль у регуляції секреції інсуліну й апетиту. До інкретинів, крім GLP-1, належить і шлунковий інгібуєчий поліпептид (GIP). Ці гормони, що вивільнюються з ентероендокринних клітин, секретуються в кровотік і швидко стимулюють секрецію інсуліну з  $\beta$ -клітин, у відповідь на прийом їжі [4].

Faerch K. et al. (2015) у клінічному дослідженні за участю 1462 осіб показали зниження секреції GLP-1 у відповідь на пероральне навантаження глюкозою у хворих на ЦД 2 типу, а також у пацієнтів з предіабетом й ожирінням, порівняно з особами з нормальною масою тіла і нормальною толерантністю до глюкози, що вказує на порушення секреції GLP-1 уже на стадії предіабету [14].

Показано також, що при ЦД 2 типу розвивається специфічний дисбіоз, який індукує резистентність до GLP-1 [9].

Одним із шляхів впливу КМ на секрецію інкретинів є підвищення кількості ентероендокринних L-клітин у кишечнику. В експериментальних дослідженнях встановлено, що кількість ентероендокринних L-клітин подвоїлася в проксимальному відділі ободової кишки шурів, які отримували олігофруктозу, що сприяло більш високій продукції ендогенного GLP-1 [10]. Також було показано, що додавання

до їжі неперетравлюваних вуглеводів, таких як олігофруктоза, покращує толерантність до глюкози, знижує ІР і споживання їжі, що асоціювалося з підвищенням рівня GLP-1 у плазмі крові [16].

Існують також дані про те, що деякі бактерії КМ можуть впливати на секрецію інкретинів через продукти власного метаболізму. Так, виявлено, що сульфат-відновлюючі бактерії продукують у товстій кишці сірководень ( $H_2S$ ), який може безпосередньо стимулювати секрецію GLP-1 [33]. У той же час є дані, що свідчать про інгібіруючу дію  $H_2S$  на вивільнення GLP-1 *in vitro* [35], що вказує на необхідність подальших досліджень для уточнення ролі сульфатредукуючих бактерій у складних процесах метаболізму глюкози.

Ще один метаболіт КМ – індол, що утворюється в процесі дисиміляції триптофану КМ, як показують експериментальні дослідження, здатний регулювати секрецію GLP-1 з ентероендокринних L-клітин товстої кишки миші: посилювати – при короткочасному впливі, але зменшувати – при тривалому, тобто відігравати роль сигнальної молекули, за допомогою якої КМ може взаємодіяти з ентероендокринними клітинами та змінювати глікемічний контроль господаря [16].

Один з механізмів впливу КМ на секрецію інкретинів опосередкований її впливом на кишкову нервову систему – на нервові клітини *myenteric plexus*, що призводить до зниження експресії рецептора GLP-1 і стимуляції моторики шлунково-кишкового тракту [24].

Таким чином, регуляція продукції інкретинів за допомогою модуляції параметрів КМ може відкрити новий напрямок у лікуванні ЦД 2 типу [9]. У цьому плані дуже перспективним є можливість прямого впливу на секрецію інсуліну і проліферацію  $\beta$ -клітин через рецептори FFA2 і FFA3 [15, 38].

Аналізуючи можливі шляхи впливу КМ на метаболізм глюкози в організмі людини-господаря, необхідно також зупинитися на бактеріальному метаболізмі жовчних кислот (ЖК). Відомо, що первинні ЖК (холева й хенодезоксихолева) утворюються в печінці з холестерину, а вторинні ЖК (дезоксихолева, літохолева, алохолева й урсodeзоксихолева) утворюються в товстій кишці з первинних під впливом КМ. Так, *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* продукують гідролази жовчних солей, які перетворюють первинні кон'юговані жовчні солі в декон'юговані (первинні) ЖК, які згодом перетворюються на вторинні [10].

ЖК регулюють власний печінковий синтез за допомогою механізму негативного зворотного зв'язку, який включає пряму взаємодію між ЖК і фарнезоїдним X-рецептором (FXR – *farnesoid X receptor*) у гепатоцитах і в ентероцитах клубової кишки. При цьому в клубовій кишці індукується експресія фактора росту фібробластів-19 (FGF-19), який входить у циркуляцію і додатково пригнічує синтез ЖК [10, 16]. FXR експресується в різних метаболічно активних тканинах, у тому числі в печінці, кишечнику й білій жировій тканині. Кон'юговані та некон'юговані ЖК можуть взаємодіяти з FXR, причому хенодезоксихолева кислота є їх найбільш сильним активатором, тоді як інші ЖК кислоти, імовірно, є антагоністами FXR [10, 16].

ЖК є потужними сигнальними молекулами, головним чином завдяки взаємодії з рецептором FXR і мембранним рецептором-G protein-coupled receptor TGR5 [10]. Показано, що ЖК, активуючи FXR і TGR5, беруть участь у регуляції гомеостазу глюкози й енергетичному метаболізмі – активація кишкового FXR може як знижувати, так і підвищувати ІР при ожирінні [22, 23, 39]. Важливим регулятором рівня глюкози в крові, крім FXR і TGR5, може бути й зазначений вище FGF19, який стимулює синтез глікогену в печінці в постпрандіальному стані [10, 16].

Вплив КМ на метаболізм глюкози також може здійснюватися через регуляцію процесів запалення, зокрема і в жировій тканині [12, 45]. Асоціація хронічного запалення жирової тканини при ожирінні, ІР і ЦД 2 типу на теперішній час уже доведена [16]. Між кишечником і периферичною білою жировою тканиною існує сильна й унікальна метаболічна взаємодія через сполуки й метаболіти, які продукуються або індуковані КМ, що впливають на стан вуглеводного обміну господаря [45]. Виявлений зв'язок між кишковими бактеріями й запаленням завдяки ідентифікації кишкового бактеріального ліпополісахариду – фактора запалення, який відіграє важливу роль і в розвитку ІР, ожиріння та ЦД 2 типу [10]. У ряді досліджень показано, що окремі представники КМ здатні пригнічувати продукцію великої кількості прозапальних цитокінів та хемокінів. Так, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus casei* можуть знижувати рівень інтерлейкіну (ІЛ)-1 $\beta$ , білка-1 хемоатрактанта моноцитів, молекули міжклітинної адгезії-1, ІЛ-8 і С-реактивного білка [8, 29]; *Lactobacillus paracasei* і *Bifidobacterium fragilis* інгібують експресію ІЛ-6 [28, 36]; *Lactobacillus*, *Bacteroides* та *Akkermansia* пригнічують продукцію фактора некрозу пухлини- $\alpha$  [7,

28, 36]; *Lactobacillus paracasei*, *Faecalibacterium prausnitzii* і бактерії, які продукують бутират-*Roseburia intestinalis* і *Faecalibacterium*, інгібують активність ядерного фактора NF-κB [28, 30, 36]; *Lactobacillus casei* і *Roseburia intestinalis* зменшують продукцію прозапального цитокіну – інтерферону (IFN)-γ [17] і, крім того, *Roseburia intestinalis* пригнічує синтез ІЛ-17 [37].

Представлені також роботи, що вказують на індукцію синтезу протизапального ІЛ-10 такими видами бактерій, як *Roseburia intestinalis*, *Bacteroides fragilis*, *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, що асоціюється з поліпшенням метаболізму глюкози [36]. Показано, що підвищена експресія цього цитокіну в м'язах мишей запобігала розвитку ІР, пов'язаної зі старінням [20].

Великий інтерес представляють дані про те, що компоненти КМ можуть регулювати енергетичний обмін господаря за допомогою ремоделювання жирової тканини. Так, Kim M. et al. (2017) в експериментальній роботі показали, що KetoA [10-охо-12(Z)-octadecenoic acid], метаболіт лінолевої кислоти, що продукується кишковими молочнокислими бактеріями, активує гени, які беруть участь у функціонуванні бурих адипоцитів, зокрема трансмембранний білок термогенін-1 у білій жировій тканині. Це додатково збільшує витрату енергії в мишей і тим самим зменшує метаболічні порушення, пов'язані з ожирінням [43].

Ще в одному експериментальному дослідженні [31] було продемонстровано збільшення кількості бурої жирової тканини під дією продуктів КМ, що сприяло підвищенню чутливості тканин до інсуліну, а також зменшенню розміру білого жиру й адипоцитів у мишей худі породи і в різних моделях мишей з ожирінням. Істотний внесок у вищезазначені процеси роблять описані вище ЖК, імовірно через рецептор TGR5 [16].

#### ПІДСУМОК

Таким чином, накопичені в літературі дані свідчать про те, що цілий ряд кількісних і якісних змін складу кишкової мікробіоти є найважливішими факторами патогенезу ЦД 2 типу. Найбільше в патогенез цього захворювання залучені бактерії родів *Ruminococcus*, *Fusobacterium* і *Blautia*. Участь кишкової мікробіоти в патогенезі ЦД 2 типу, перш за все, зумовлена її метаболітами, які відіграють важливу роль у регуляції проникності й цілісності стінки кишечника, експресії специфічних рецепторів кишечника, секреції інкретинів, активності глюконеогенезу, хронічного субклінічного запалення і навіть у ремоделюванні жирової тканини. Перспективним є подальше поглиблене вивчення порушень КМ з метою розробки принципово нових підходів до лікування та профілактики цукрового діабету 2 типу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоусова О. Н., Сиротина С. С., Якунченко Т. И., Жернакова Н. И. Молекулярные и генетические механизмы патогенеза сахарного диабета 2 типа. *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация*. 2015. Т. 213, № 16. Вып. 31. С. 12-19. URL: <http://dspace.bsu.edu.ru/handle/123456789/23761>
2. Коваль С. М., Юшко К. О., Снігурська І. О. Кишкова мікробіота і артеріальна гіпертензія: огляд літератури. *Запорозький медичинський журнал*. 2020. Т. 22, № 4. С. 561-567. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208409>
3. Лизогуб В. Г., Крамарьова В. Н., Мельничук І. О. Роль змін мікробіоти кишківника в патогенезі серцево-судинних захворювань: огляд літератури. *Запорозький медичинський журнал*. 2019. Т. 21, № 5 (116). С. 672-678. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179462>
4. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике / под ред. академика РАН И. И. Дедова, чл.-кор. РАН М. В. Шестаковой. Москва: ООО "Изд-во "Медицинское информационное агенство". 2016. 576 с.
5. Фадеев Г. Д., Гриднев А. Е. Синдром раздраженного кишечника и кишечный микробиом. От патогенетических механизмов к лечению. *Гастроэнтерология*. 2018. Т. 52, № 4. С. 24-29.
6. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes / K. H. Allin et al. *Diabetologia*. 2018. Vol. 61. P. 810-820. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4550-1>
7. Akkermansia muciniphila can reduce the damage of gluco/lipototoxicity, oxidative stress and inflammation, and normalize intestine microbiota in streptozotocin-induced diabetic rats / L. Zhang et al. *Pathog and Dis*. 2018. Vol. 76, No. 4. DOI: <https://doi.org/10.1093/femspd/fty028>
8. Antidiabetic (type 2) effects of lactobacillus G15 and Q14 in rats through regulation of intestinal permeability and microbiota / P. Tian et al. *Food Funct*. 2016. Vol. 7. P. 3789-3797. DOI: <https://doi.org/10.1039/c6fo00831c>
9. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces GLP-1 resistance through an enteric



- NO-dependent and gut-brain axis mechanism / E. Grasset et al. *Cell Metab.* 2017. Vol. 26. P. 278.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.06.003>
10. Aw W., Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2018. Vol. 9. P. 5-12.  
DOI: <https://doi.org/10.1111/jdi.12673>.
11. Aydin W., Nieuwdorp M., Gerdes V. The gut microbiome as a target for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2018. Vol. 18, No. 8. P. 55.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1020-6>
12. Bleau C., Karelis A. D., St-Pierre D. H., Lamontagne L. Crosstalk between intestinal microbiota, adipose tissue and skeletal muscle as an early event in systemic low-grade inflammation and the development of obesity and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015. Vol. 31. P. 545-561. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2617>
13. Differential changes in gut microbiota after gastric bypass and sleeve gastrectomy bariatric surgery vary according to diabetes remission / R. Murphy et al. *Obes Surg.* 2017. Vol. 27. P. 917-925.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2399-2>
14. GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: the ADDITION-PRO study / K. Faerch et al. *Diabetes.* 2015. Vol. 64. P. 2513-2525.  
DOI: <https://doi.org/10.2337/db14-1751>
15. GPR43 potentiates beta-cell function in obesity / J. C. McNelis et al. *Diabetes.* 2015. Vol. 64. P. 3203-3217. DOI: <https://doi.org/10.2337/db14-1938>
16. Grard C., Vidal H. Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019. Vol. 30. P. 0-29.  
DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00029>
17. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes / L. Zhao et al. *Science.* 2018. Vol. 359. P. 1151-1156.  
DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aao5774>
18. Harsch I. A., Konturek P. C. The role of gut microbiota in obesity and type 2 and type 1 diabetes mellitus: new insights into "Old" diseases. *Med Sci.* 2018. Vol. 6. E32. DOI: <https://doi.org/10.3390/medsci6020032>
19. Hulston C. J., Churnside A. A., Venables M. C. Probiotic supplementation prevents high-fat, overfeeding-induced insulin resistance in human subjects. *Br J Nutr.* 2015. Vol. 113, No. 4. P. 596-602.  
DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114514004097>
20. IL-10 prevents aging-associated inflammation and insulin resistance in skeletal muscle / S. Dagdeviren et al. *FASEB J.* 2017. Vol. 31. P. 701-710.  
DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201600832R>
21. Intake of lactobacillus reuteri improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept / M. C. Simon et al. *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38, No. 10. P. 1827-1834.  
DOI: <https://doi.org/10.2337/dc14-2690>
22. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism / P. Pathak et al. *Hepatology.* 2018. Vol. 68. P. 1574-1588.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.29857>
23. Intestine-selective farnesoid X receptor inhibition improves obesity-related metabolic dysfunction / C. Jiang et al. *Nat Commun.* 2015. Vol. 6. P. 10166.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms10166>
24. Involvement of gut microbiota in the association between gastrointestinal motility and 5HT expression/M2 macrophage abundance in the gastrointestinal tract / M. Yang et al. *Mol Med Rep.* 2017. Vol. 16. P. 3482-3488. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6955>
25. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell.* 2016. Vol. 165. P. 1332-1345.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
26. Koval S., Iushko K., Starchenko T. The relations of apelin with the carbohydrate metabolism in hypertensive patients with type 2 diabetes or without it. *Endocrine Abstracts.* 2017. 19th European Congress of endocrinology Lisbon, Portugal. 2017. 20-23 May. (Vol. 49). EP458.  
DOI: <https://doi.org/10.1530/endoabs.49.EP458>
27. Koval S., Snigurska I., Grozna L., Bozhko V. Features changes blood levels adiponektin in patients with essential hypertension and obesity and impaired glucose tolerance. *Journal of Hypertension.* 2014. Vol. 32. e-Suppl. 1. P. 362.
28. Lactobacillus paracasei modulates LPS-induced inflammatory cytokine release by monocyte-macrophages via the up-regulation of negative regulators of NF-kappaB signaling in a TLR2-dependent manner / K. Y. Sun et al. *Cytokine.* 2017. Vol. 92. P. 1-11.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.01.003>
29. Lactobacillus plantarum reverse diabetes-induced Fmo3 and ICAM expression in mice through enteric dysbiosis-related c-Jun NH2-terminal kinase pathways / W. C. Liu et al. *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13, No. 5. e0196511.  
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196511>
30. Microbial anti-inflammatory molecule (MAM) from faecalibacterium prausnitzii shows a protective effect on DNBS and DSS-Induced colitis model in mice through inhibition of NF-kappaB pathway / N. M. Breyner et al. *Front Microbiol.* 2017. Vol. 8. P. 114. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00114>
31. Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity / N. Suñez-Zamorano et al. *Nat Med.* 2015. Vol. 21. P. 1497-1501.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3994>
32. Pichette J., Fynn-Sackey N., Gagnon J. Hydrogen sulfide and sulfate prebiotic stimulates the secretion of GLP-1 and improves glycemia in male mice. *Endocrinology.* 2017. Vol. 158. P. 3416-3425.  
DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2017-00391>
33. Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models / Y. He et al. *Nat Med.* 2018. Vol. 24, No. 10. P. 1532-1535. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0164-x>
34. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes / S. M. Koval et al. *Arterial Hypertens.* 2019. Vol. 23, No. 3. P. 183-189.  
DOI: <https://doi.org/10.5603/AH.a2019.0012>

35. Release of GLP-1 and PYY in response to the activation of G protein-coupled bile acid receptor TGR5 is mediated by Epac/PLC-epsilon pathway and modulated by endogenous H2S / V. Bala et al. *Front Physiol.* 2014. Vol. 5. P. 420.  
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00420>
36. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology / M. Gurung et al. *EBioMedicine.* 2020. Vol. 51. P. 102590.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
37. Roseburia intestinalis inhibits interleukin-17 excretion and promotes regulatory T cells differentiation in colitis / C. Zhu et al. *Molecular medicine reports.* 2018. Vol. 17, No. 6. P. 7567-7574.  
DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8833>
38. SCFA receptors in pancreatic beta cells: novel diabetes targets? / M. Priyadarshini et al. *Trends Endocrinol Metab.* 2016. Vol. 27. P. 653-664.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.011>
39. Shapiro H., Kolodziejczyk A. A., Halstuch D., Elinav E. Bile acids in glucose metabolism in health and disease. *J Exp Med.* 2018. Vol. 215. P. 383-396.  
DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20171965>
40. Sodium butyrate supplementation ameliorates diabetic inflammation in db/db mice / Y. H. Xu et al. *J Endocrinol.* 2018. Vol. 238, No. 3. P. 231-244.  
DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0137>
41. Stange E. F. Gut microbiome, metabolic syndrome, and atherosclerosis. In: The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 3rd ed. / Ed. A. J. Camm, T. F. Luscher, G. Mauer, P. W. Serruys. OXFORD University press, 2019. P.1082-1085.
42. Structural alteration of gut microbiota during the amelioration of human type 2 diabetes with hyperlipidemia by metformin and a traditional Chinese herbal formula: a multicenter, randomized, open label clinical trial / X. Tong et al. *MBio.* 2018. Vol. 9, No. 3. pii:e02392-17.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.02392-17>
43. 10-oxo-12(Z)-octadecenoic acid, a linoleic acid metabolite produced by gut lactic acid bacteria, enhances energy metabolism by activation of TRPV1 / M. Kim et al. *FASEB J.* 2017. Vol. 31. P. 5036-5048.  
DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201700151R>
44. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents / A. Psichas et al. *Int J Obes.* 2015. Vol. 39. P. 424-429. DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.153>
45. Torres S., Fabersani E., Marquez A., Gauffin-Cano P. Adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. The proactive role of probiotics. *Eur J Nutr.* 2019. Vol. 58, No. 1. P. 27-43.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1790-2>
46. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / F. Cosentino et al. *European Heart Journal.* 2020. Vol. 41, No. 2. P. 255-323, DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

## REFERENCES

1. Belousova ON, Sirotina SS, Yakunchenko TI, Zhernakova NI. [Molecular and genetic mechanisms of the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus]. *Nauchnye vedomosti BelGU. Ser. Meditsina. Farmatsiya.* 2015;16(213):12-19. Russian. Available from: <http://dspace.bsu.edu.ru/handle/123456789/23761>
2. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO. [Gut microbiota and hypertension (a literature review)]. *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal.* 2020.22(4):561-67. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208409>
3. Lyzogub VG, Kramarova VN, Melnychuk IO. [Role of intestinal microbiota changes in cardiovascular diseases pathogenesis (a literature review)]. *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal.* 2019.21(116):672-678. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179462>
4. [Type 2 diabetes mellitus: from theory to practice], editors I.I. Dedova, M.V. Shestakova. Moskva: OOO "Izdatelstvo "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2016. p. 576. Russian.
5. Fadeenko GD, Gridnev AE. [Irritable bowel syndrome and gut microbiome. From pathogenetic mechanisms to treatment]. *Gastroenterologiya.* 2018.52(4):24-29. Russian.
6. Allin KH, Tremaroli V, Caesar R, Jensen BAH, Damgaard MTF, Bahl MI, et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia.* 2018;61:810-20. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4550-1>
7. Zhang L, Qin Q, Liu M, Zhang X, He F, Guoqing Wang G, et al. Akkermansia muciniphila can reduce the damage of gluco/lipototoxicity, oxidative stress and inflammation, and normalize intestine microbiota in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pathog and Dis.* 2018;76(4). doi: <https://doi.org/10.1093/femspd/fty028>
8. Tian P, Li B, He C, Song W, Hou A, Tian S, et al. Antidiabetic (type 2) effects of lactobacillus G15 and Q14 in rats through regulation of intestinal permeability and microbiota. *Food Funct.* 2016;7:3789-97. doi: <https://doi.org/10.1039/c6fo00831c>
9. Grasset E, Puel A, Charpentier J, Collet X, Christensen JE, Terci F, et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces GLP-1 resistance through an enteric NO-dependent and gut-brain axis mechanism. *Cell Metab.* 2017;26:278. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.06.003>
10. Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2018;9:5-12. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12673>
11. Aydin W, Nieuwdorp M, Gerdes V. The gut microbiome as a target for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2018;18(8):55. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1020-6>

12. Bleau C, Karelis AD, St-Pierre DH, Lamontagne L. Crosstalk between intestinal microbiota, adipose tissue and skeletal muscle as an early event in systemic low-grade inflammation and the development of obesity and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015;31:545-61. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2617>
13. Murphy R, Rinki Murphy, Tsai P, Jmllig M, Liu A, Plank L, Booth M. Differential changes in gut microbiota after gastric bypass and sleeve gastrectomy bariatric surgery vary according to diabetes remission. *Obes Surg.* 2017;27:917-25. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2399-2>
14. Faerch K, Torekov SS, Vistisen D, Johansen NB, Witte DR, Jonsson A, et al. GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: the ADDITION-PRO study. *Diabetes.* 2015;64:2513-25. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-1751>
15. McNelis JC, Lee YS, Mayoral R, van der Kant R, Johnson AM, Wollam J, et al. GPR43 potentiates beta-cell function in obesity. *Diabetes.* 2015;64:3203-17. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-1938>
16. Grard C, Vidal H. Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;30:10-29. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00029>
17. Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam YY, Wang X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science.* 2018;359:1151-6. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aao5774>
18. Harsch IA, Konturek PC. The role of gut microbiota in obesity and type 2 and type 1 diabetes mellitus: new insights into "Old" diseases. *Med Sci.* 2018;6:E32. doi: <https://doi.org/10.3390/medsci6020032>
19. Hulston CJ, Churnside AA, Venables MC. Probiotic supplementation prevents high-fat, overfeeding-induced insulin resistance in human subjects. *Br J Nutr.* 2015;113(4):596-602. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114514004097>
20. Dagdeviren S, Jung DY, Friedline RH, Noh HL, Kim JH, Patel PR et al. IL-10 prevents aging-associated inflammation and insulin resistance in skeletal muscle. *FASEB J.* 2017 Feb;31(2):701-10. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201600832R>
21. Simon MC, Strassburger K, Nowotny B, Kolb H, Nowotny P, Burkart V, et al. Intake of lactobacillus reuteri improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1827-34. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-2690>
22. Pathak P, Xie C, Nichols RG, Ferrell JM, Boehme S, Krausz KW, et al. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism. *Hepatology.* 2018;68:1574-88. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.29857>
23. Jiang C, Xie C, Lv Y, Li J, Krausz KW, Shi J, et al. Intestine-selective farnesoid X receptor inhibition improves obesity-related metabolic dysfunction. *Nat Commun.* 2015;6:10166. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms10166>
24. Yang M, Fukui H, Eda H, Kitayama Y, Hara K, Kodani M, et al. Involvement of gut microbiota in the association between gastrointestinal motility and 5HT expression/M2 macrophage abundance in the gastrointestinal tract. *Mol Med Rep.* 2017;16:3482-8. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6955>
25. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Backhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell.* 2016;165:1332-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
26. Koval S, Iushko K, Starchenko T. The relations of apelin with the carbohydrate metabolism in hypertensive patients with type 2 diabetes or without it. *Endocrine Abstracts 19th European Congress of ndocrinology Lisbon, Portugal; 2017 May 20-23;49:458.* doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.49.EP458>
27. Koval S, Snigurska I, Grozna L, Bozhko V. Features changes blood levels adiponektin in patients with essential hypertension and obesity and impaired glucose tolerance. *Journal of Hypertension.* 2014;32(e-Suppl.1):362.
28. Sun KY, Xu D-H, Xie C, Plummer S, Tang J, Yang XF, Ji XH. Lactobacillus paracasei modulates LPS-induced inflammatory cytokine release by monocyte-macrophages via the up-regulation of negative regulators of NF-kappaB signaling in a TLR2-dependent manner. *Cytokine.* 2017;92:1-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.01.003>
29. Liu WC, Yang M-C, Wu Y-Y, Chen P-H, Hsu C-M, Chen L-W. Lactobacillus plantarum reverse diabetes-induced Fmo3 and ICAM expression in mice through enteric dysbiosis-related c-Jun NH2-terminal kinase pathways. *PloS ONE.* 2018;13(5):e0196511. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196511>
30. Breyner NM, Michon C, de Sousa CS, Boas PBV, Chain F, Azevedo V A et al. Microbial anti-inflammatory molecule (MAM) from faecalibacterium prausnitzii shows a protective effect on DNBS and DSS-Induced colitis model in mice through inhibition of NF-kappaB pathway. *Front Microbiol.* 2017;8:114. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00114>
31. Suarez-Zamorano N, Fabbiano S, Chevalier C, Stojanovic O, Colin DJ, Stevanovic A, et al. Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity. *Nat Med.* 2015;21:1497-501. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3994>
32. Pichette J, Fynn-Sackey N, Gagnon J. Hydrogen sulfide and sulfate prebiotic stimulates the secretion of GLP-1 and improves glycemia in male mice. *Endocrinology.* 2017;158:3416-25. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2017-00391>
33. He Y, Wu W, Zheng HM, Li P, McDonald D, Sheng H-F, et al. Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models. *Nat Med.* 2018;24(10):1532-5. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0164-x>
34. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO, Starchenko TG, Pankiv IV, Lytvynova OM, Mysnychenko OV. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in



- patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertens.* 2019;23(3):183-9.  
doi: <https://doi.org/10.5603/AH.a2019.0012>
35. Bala V, Rajagopal S, Kumar DP, Nalli AD, Mahavadi S, Sanyal AJ, et al. Release of GLP-1 and PYY in response to the activation of G protein-coupled bile acid receptor TGR5 is mediated by Epac/PLC-epsilon pathway and modulated by endogenous H2S. *Front Physiol.* 2014;5:420.  
doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00420>
36. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine.* 2020;51:102590.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
37. Zhu C, Song K, Shen Z, Quan Y, Tan B, Luo W, Wu S, Tang K, Yang Z, Wang X. Roseburia intestinalis inhibits interleukin-17 excretion and promotes regulatory T cells differentiation in colitis. *Molecular medicine reports.* 2018;17(6):7567-74.  
doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8833>
38. Priyadarshini M, Wicksteed B, Schiltz GE, Gilchrist A, Layden BT. SCFA receptors in pancreatic beta cells: novel diabetes targets? *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27:653-64.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.011>
39. Shapiro H, Kolodziejczyk AA, Halstuch D, Elinav E. Bile acids in glucose metabolism in health and disease. *J Exp Med.* 2018;215:383-96.  
doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20171965>
40. Xu YH, Gao CL, Guo HL, Zhang WQ, Huang W, Tang SS, Gan WJ, Xu Y, Zhou H, Zhu Q. Sodium butyrate supplementation ameliorates diabetic inflammation in db/db mice. *J Endocrinol.* 2018;238(3):231-44.  
doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0137>
41. Stange EF. Gut microbiome, metabolic syndrome, and atherosclerosis. In: *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine.* Third edition. Edited by: A. John Camm, Thomas F. Luscher, Gerald Mauer, Patrick W. Serruys. OXFORD University press. 2019;1082-5.
42. Tong X, Xu J, Lian F, Yu X, Zhao Y, Xu L, et al. Structural alteration of gut microbiota during the amelioration of human type 2 diabetes with hyperlipidemia by metformin and a traditional Chinese herbal formula: a multicenter, randomized, open label clinical trial. *MBio.* 2018;9(3):e02392-17.  
doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.02392-17>
43. Kim M, Furuzono T, Yamakuni K, Li Y, Kim YI, Takahashi H, et al. 10-oxo-12(Z)-octadecenoic acid, a linoleic acid metabolite produced by gut lactic acid bacteria, enhances energy metabolism by activation of TRPV1. *FASEB J.* 2017;31:5036-48.  
doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201700151R>
44. Psichas A, Sleeth ML, Murphy KG, Brooks L, Bewick GA, Hanyaloglu AC, et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes.* 2015;39:424-9. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.153>
45. Torres S, Fabersani E, Marquez A, Gauffin-Cano P. Adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. The proactive role of probiotics. *Eur J Nutr.* 2019;58(1):27-43.  
doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1790-2>
46. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal.* 2020.41(2):255-323.  
doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

Стаття надійшла до редакції  
16.11.2020

