

肠道微生物群在妊娠糖尿病孕妇并发症的发生中起的作用

THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS IN PREGNANT WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES

© T.A. Zinina¹, A.V. Tiselko², M.I. Yarmolinskaya^{2,3}

¹ Women's Consultation No. 22, Saint Petersburg, Russia;

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Zinina TA, Tiselko AV, Yarmolinskaya MI. The role of intestinal microbiota in the development of complications in pregnant women with gestational diabetes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(4):41-50. <https://doi.org/10.17816/JOWD69441-50>

Received: June 2, 2020

Revised: July 10, 2020

Accepted: August 10, 2020

■ 妊娠糖尿病视为现代流行性的疾病，欧洲人口中的流行率为5–20%。因此需要寻找新的致病危险因素，以便制定预防和治疗该疾病的有效措施。肠道微生物在维持人体基本功能——新陈代谢方面起着重要作用，在怀孕期间，保护性和营养性都发生了重大变化。目前，已经证明，糖尿病正在改变肠道代谢，并可能导致糖尿病的发展。在肠道微生物群的代表与胰岛素，甘油三酸酯和极低密度脂蛋白的水平之间发现直接的关系。在一些研究中，对肠内微生物区系不同浓度的代谢物与可能出现的凝血性糖尿病的关联进行了分析。在怀孕困难的妇女群体中进行的研究，显示了一个前心电图和高血压病人肠内微生物的多样性和结构的变化。因此，所有作者都强调需要进行研究，扩大对各种肠道微生物紊乱与发展风险和凝血性糖尿病流动特点之间联系的认识。

■ **关键词：**妊娠糖尿病；肠道微生物群；胰岛素抵抗；短链脂肪酸；子痫前期；动脉高血压。

■ Gestational diabetes mellitus (GDM) has been declared as one of the pandemics of our time and its prevalence is 5–20% in the European population. It causes the search for new pathogenetic risk factors in order to develop effective measures for the prevention and treatment of this disease. The intestinal microbiota plays an important role in maintaining the basic functions in the human body — metabolic, protective and trophic, and it undergoes significant changes during pregnancy. It has now been proven that dysbiosis alters intestinal metabolism and can lead to the development of diabetes. The direct relationships between intestinal microflora species and circulating levels of insulin, triglycerides and very-low-density lipoproteins were found. In a number of studies, associations of various concentrations of intestinal microbiota metabolites with the probability of developing GDM were analyzed. Studies conducted in a group of women with complicated pregnancy revealed changes in the diversity and structure of the intestinal microbiota in women with preeclampsia and arterial hypertension. Therefore, all authors emphasize the need for studies that expand our understanding of the relationship of various intestinal microbiota disorders with the risk of developing GDM and its specific progressing.

■ **Keywords:** gestational diabetes mellitus; intestinal microbiota; insulin resistance; short chain fatty acids; preeclampsia; arterial hypertension.

妊娠糖尿病（GDM）使怀孕的约5–20%复杂化[1]。

到目前为止，GDM的产科和围产期并发症的发生率超过了人口水平，是母婴发病的原因[2]。考虑到全球定位系统与糖尿病（SD）2型的严重遗传相似性，有理由认为全球定位系统是一种多因素疾病。

这需要寻找新的致病危险因素，以便制定预防和治疗该疾病的有效措施。

怀孕妇女的新陈代谢变化与新陈代谢器官的出现有关。胎盘是一种内分泌器官，其产生一系列蛋白质和类固醇

激素,如绒毛膜促性腺激素,胎盘促性腺激素,孕酮和雌激素。怀孕期间的代谢变化与怀孕下半期的胎盘激素产量的提高、增加胰岛素抵抗(IR),达到最大值III妊娠中期[3,4]。据认为,降低妊娠后期对胰岛素的敏感度是一种生理机制,保证增加摄入营养素和生长胎儿[5,6]。某些情况下,具有遗传易感性的孕妇中,胰岛素分泌水平及其作用可能不足以维持血糖正常并导致GDM的发展。事实证明,及时而有效地治疗孕妇高血糖可以降低母亲和新生儿的发病率[7,8]。饮食疗法是治疗GDM的一种基本的非药物方法,已被证明是有效的,但关于最佳营养成分的最佳饮食组成尚无共识。这将最好地支持孕妇的血糖正常。大约30-50%的女性无法实现生理代谢控制,需要接受胰岛素治疗。有一种观点认为,每个病人都有自己的最佳产品组合,可以维持脑膜炎,这取决于肠道微生物的个别组成。违反肠道微生物组的组成和功能可能是导致病理性IR发展的诱因之一,并导致GDM的发展。

肠道微生物在维持人体的基本功能:新陈代谢、保护性和营养性方面起着重要作用。其是消化过程中涉及的控制因素之一。这些过程包括多糖的发酵,短链脂肪酸(SCFA)的产生,氢的利用,乳酸的产生,氨基酸,胆汁酸,胆碱的代谢,维生素和某些生物活性化合物的产生-抗炎,抗微生物,免疫刺激[10,11]。与健康及疾病有关的肠道微生物的组成、结构和功能的变化目前使用“微生物群失调”一词。最重要的代谢功能的微生物群生产短链脂肪酸(乙酸盐,丙酸盐和丁酸盐),通过复杂碳水化合物的发酵(低聚糖,抗性淀粉和植物细胞)。短链脂肪酸通过G蛋白偶联受体传输信号,这些信号影响关键过程(例如炎症,紧密连接蛋白表达和肠内分泌调节)并通过抑制某些类型的致病细菌的传播在维持pH值

方面起关键作用。特别注意是肠道微生物有能力改变人类单细胞基因的表现,并减少单细胞和化纤细胞的敏化生产,刺激调节性T细胞的产生,从而抑制炎症T细胞的功能。丁酸酯(丁酸)能够阻止释放趋化因子-人结肠上皮肌成纤维细胞中的 γ -干扰素诱导蛋白10(IP-10)。因此,SCFA的免疫调节特性不仅对免疫细胞有系统的影响,而且对肠道细胞也有局部的影响。微生物功能可比性(在人体中的所有微生物的总数),例如,与肝等器官的活动相关,因此许多研究人员认为,其可以被视为独立的器官[12-16]。

现在已经证明,双生物体改变了肠道新陈代谢,并可能导致一些新陈代谢状态的发展。按照A. S. Meijnikman (2018)经证实肠内微生物紊乱对异常肠道渗透率发展的影响,增加脂多糖的吸收(LPS),短链脂肪酸的异常产生。微生物群的组成和功能的变化被认为对于此类疾病的发展非常重要,肥胖,IR和GDM [17,18]。丁酸缺乏会导致结肠细胞中三羧酸循环的抑制。确定了足够数量的油酸能保证线粒体功能并防止结肠细胞中的自体病。自噬可导致外源抗原的吸收增加脂多糖(LPS)。这是伴随着慢性炎症和IR的发展。除此之外,丁酸还可作为组织脱氧乙酰酶抑制剂,促进差异化和胰腺 β 细胞的增殖,并控制胰岛素的分泌[19,20]。通过测序技术,包括对整个代谢物内的各种协会的研究。J. Qin. 研究中发现了特定种类的肠道细菌、新陈代谢产物和2型CP的发展之间的关联性[21]。

2型糖尿病与参与氧化应力的基因表现增加有关和一个敏捷的细菌社区在微生物。已经提出,肠道微生物标志物可能是2型糖尿病的标志物。一些研究表明,在肠道中的*Akkermansia muciniphila*物种的存在,即3-5%的肠道微生物,与啮齿动物和人类的身体质量有负面的关系,虽然对这一现象的生理机制研究不够。

目前尚不清楚炎症过程是从哪里开始的。然而,胃肠道微生物群的改变可能是发炎和IR发生的原因之一[22, 23]。

失调导致炎症和自身免疫道活化,刺激内分泌系统,肠肽的畸变分泌,破坏胰岛素信号传输,体内积聚脂肪。现已知道,内源性大麻素在人体参与的各种水平上调节着能量的平衡:1)边缘系统(食物的享乐效应.);2)下丘脑(整合功能);3)胃肠道;4)脂肪组织。内源性大麻素系统音调升高的主要原因是饮食中脂肪过多,花生四烯酸(内源性大麻素的前体)水平升高,瘦素和胰岛素抵抗是遗传性内源性大麻素失活的机制[24, 25]。

胰岛素在使用脂肪组织、肝脏和骨骼肌肉作为生物缓冲物方面起着重要作用,而营养物的摄入过多。这很重要,因为过量食用和大量常量营养素的转化会激活炎症[26]。

众所周知脂肪酸的数量和种类可以发挥重要作用IR形成。人体内有几个系统可以保证血液中葡萄糖的稳定水平和防止血液中的急剧下降。参与这一新陈代谢系统的中枢激素是胰岛素。增加炎症像微生物群失调一样,就可以打破这些复杂的调节系统。原发性炎媒是肿瘤坏死因子 α (TNF α) 与炎症蛋白酶,如c-JUN N-末期激酶和I κ B激酶[27]。百多年前提出了炎症可能与IR相关。查明事实的时候,一些抗炎药(水杨酸酯和阿司匹林)可降低糖尿病患者的血糖水平。现在知道这些药物是 I κ B激酶复合物磷酸化作用的抑制剂[28]。

过量摄入大量常量营养素会间接引起下丘脑炎症,通过激活大脑小胶质细胞中的Toll样受体(TLR-4)。这最终会导致低血压神经元的炎症损伤,并可能导致与营养不良有关的疾病的发展。研究表明,在长期使用脂肪丰富的饮食时,负责低血压血清信号生成的神经元数量

正在减少。动物试验模型的基础上确定了肠道微生物与“肠-脑”轴之间的联系。肠道细菌生产和/或消费范围广泛的神经递质。肠道微生物代谢产物之一是 γ -氨基丁酸(GABA),其是由几种菌株产生的*Lactobacillus*和*Bifidobacterium*。众所周知,*L. reuteri*可以产生组胺,乙酰胆碱是由细菌和真菌产生的。除此之外,在人体肠道中还发现了色氨酸脱羧基酶,所以可以假定,肠道微生物可产生神经递质氨酸。此外, β -葡萄糖核糖核酸的肠道活动可能会增加以诺肾上腺素和多巴胺形式出现的儿茶酚胺的浓度[29]。

微生物群可能是由革兰氏阴性细菌的脂多糖成分介导的内毒素血症引起的慢性肠道炎症的来源,革兰氏阴性细菌与TLR-4相互作用。实验动物体重增加之前,TNF α 级水平在脂肪丰富的饮食背景下在回肠中上升。当过多的脂肪消费时进入血液的LPS片段会被Hilomikr转移到淋巴系统,就在那里与TLR-4受体相互作用,从而提高TNF α 的浓度,从下丘脑开始可以促进各种器官的胰岛素抵抗的发展[30, 31]。

除遗传因素外,肠道微生物的组成还受到相关疾病、抗生素的使用、饮食习惯和怀孕的影响。

目前有证据表明,在生理怀孕期间一至三个月的小肠生物群组成发生了变化。已经证实患有GDM的妇女中,在怀孕的上半年已经减少了微生物群的财富(α 多样性)和个体多样性(β 多样性)的增加。微生物群由*Eisenbergiella*、*Tyzzereella* 4和*Lachnospiracea* NK4A136等生物群组成。此外,在先前的研究中,这些肠道细菌与营养不良有关[5, 32]。M. Crusell (2018)发现怀孕期间病理性体重增加(作为GDM的危险因素)与*Eisenbergiella*之间的相关性,其他作者已经建立了丰富的联系*Bacteroides*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*。

bacteriaceae 和 *Escherichia coli*, 数字下降 *Bifidobacterium* 和 *Akkermansia muciniphila* 和较低的 α 多样性[33, 34]。 *Eisenbergiella*和 *Tyzzerella* 4均与空腹血糖水平呈正相关, 这可能是将其视为妊娠下半年GDM的预测因素的基础。

一些研究人员证实, 研究所的发展不仅与改变 *Firmicutes/Bacteroides* 的关系有关, 而且与新陈代谢失调的发展有关。由于 *Roseburia*和 *Faecalibacterium prausnitzii*等增殖性细菌的数量减少所造成的压力[35-38]。

一些研究确定了微生物内毒素水平与代谢综合征特征性生化和激素参数之间的几种相关性; 也发现了 *Collinsella* 与胰岛素、甘油三酸酯和低密度脂蛋白水平之间的直接关系、 *Ruminocacea/Lachnospiraceae*与 *Lepine*之间的关系、 *Grelin*和 *Bacteroidaceae*之间的关系、 *Coproccoci*与胃肠多肽之间的关系。 *Blautia*的丰度与胰岛素含量之间存在反比关系; *Faecalibacterium/Fusobacterium*与血糖水平的关系; 在 *Odoribacter*和动脉压力之间; 在 *Ruminococcaceae*和胃肠多肽之间, 以及 *prevotellaceae*含量和格雷林水平。

营养不良期间, L细胞上表达的G蛋白偶联受体的特异性激活会触发胰高血糖素样肽 (GLP-1) 的分泌。丙酸酯, 丁酸酯和乙酸酯可诱导肠内分泌L细胞释放YY肽 (PYY) 和GLP-1, 从而通过调节脂质代谢来调节消化和改变肝功能, 从而间接影响肝脏中脂肪酸的存储。众所周知, 肠肽可控制能量稳态, 葡萄糖代谢, 肠屏障功能和代谢炎症[6, 39-41]。

Y. Guangyong (2019)根据处于糖代谢补偿状态的妊娠糖尿病妇女 (妊娠糖尿病1) 的16S rRNA测序数据, 我们分析了未获得补偿的妊娠糖尿病妇女 (妊娠糖尿病2) 和对照组中肠道微生物群的功能变化。

发现胰岛素信号传导途径中断, 过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR), 与妊娠糖尿病1类患者相比, 妊娠糖尿病2类患者的紧缺性是一个信号路径。对以上指标进行相关分析后 *Faecalibacterium*, *Blautia* 和 *Eubacterium hallii*组一起发现, PPAR呈正相关与 *Faecalibacterium*的相对患病率 ($r=0.52$, $p=8.2$) 以及与 *Blautia*的相对丰度成负比 ($r=0.43$, $p=0.0015$)。从对照组到妊娠糖尿病1和妊娠糖尿病2 *Blautia* 和 *Eubacterium hallii* 组的数量逐渐增加。虽然在分析 *Faecalibacterium*时取得了相反的结果。这些数据表明 *Blautia*的富集度与GDM孕妇体内代谢状况不利代谢物相结合[42, 43]。

肠细菌可以使用食用甲胺 (胆碱, L-Carnitine和磷酸吡啶) 与产生三甲胺 (TMA), 然后通过含黄素单氧合酶的肝脏酶将其氧化为三甲胺氧化物 (TMAO)。红肉、鸡蛋、奶制品和海鱼是甲胺的主要营养来源。据估计TMAO的血液水平升高与过量食用红肉有关, 患上糖尿病2和心血管疾病的风险。

目前人们对TMAO在葡萄糖代谢中的病原作用知之甚少。此外关于细菌的分类组成的信息, 当 *Firmicutes*, *Actinobacteria*和 *Proteobacteria* *phyla*生产TMAO在人体内传播时受到限制。越来越多的研究将TMAO水平升高与糖尿病的发展联系起来[44, 45]。

在2018年, 一项大型的交叉研究检查了妊娠早期和妊娠后半期血浆TMAO浓度与发生GDM的可能性之间的关系[46]。监测组中有276名GDM和552名孕妇用稳定同位素稀释串联质谱法的液相色谱法确定了TMAO的等离子体浓度。在病例对照研究的第一部分中, 我们对发展中的GDM的调整后的优势比 (OR) 进行了比较最高的TMAO四分位数与最低的四分位数为1.94 (95%CI为1.28-2.93)。血浆中TMAO的

标准偏差 (SD) 每次增加与GDM机会增加22% (95%CI 5-41) 有关 [46, 47]。研究的第二部分中, 处于最高四分位的女性与处于最低四分位数的女性相比, 发展GDM的几率 (调整后的优势比为2.06; 95%置信区间为1.28-3.31) 也有所增加。GDM增加血浆中SD TMAO的校正比值比为1.26 (95%置信区间1.08-1.47)。作者得出的结论是获得的数据证实血浆TMAO浓度与发生GDM的风险之间呈正相关[46, 47]。

GDM发病率随着超重增加而上升和育龄妇女肥胖的严重程度。短期内, 患有GDM的妇女罹患先兆子痫的风险, 通过剖宫产术早产的频率和手术分娩的风险增加, 从长远来看, 母亲和新生儿都有发展为肥胖, 2型糖尿病, 高血压疾病的风险[48, 49]。

众所周知, 低血压会引起机体的炎症反应, 改变内分泌功能, 决定心血管系统的状况。L. F. Gomez-Arango . 纲目提供了关于肠道微生物对血压的影响的数据。属于*Streptococcus*、*Escherichia*、*Lactobacillus*和*Bifidobacterium*的细菌可合成神经递质。肠道微生物的组成和功能的变化可能是动脉高血压发展的病理因素。这证实了短链脂肪酸产品与动脉血压之间的关系[6, 50-52]。

人的肠道中的主要丁酸产品属于*Firmicutes*类型 (*Coproccci*, *Eubacterium*, *Roseburia*和*Faecalibacterium*)。产生短链脂肪酸的细菌可通过等离子体基因-1活性剂的抑制剂间接地影响动脉压力) (PAI-1)。丁酸增加培养的肝细胞中PAI-1 mRNA的含量[53]。

实验表明高血压大鼠在小肠生物群中含有的双杆菌较少, 细菌种类较少, 短链脂肪酸。用米诺环素 (一组四环素) 进行治疗可增加产生短链脂肪酸的细菌数量, 同时降低血压。该研究结果证实有必要进一步研究短链脂肪酸受体的等位基因变

异体, 作为宿主与微生物群之间相互作用的候选基因, 以促进对盐的敏感性增加和高血压的发展。

L. F. Gomez-Arango[6]证实, 16周龄超重和肥胖的孕妇中, 收缩压与丁酸*Odoribacter*和*Clostridiaceae*生产者的丰度负相关。这项研究的结果表明, 孕妇在妊娠16周时, 丁酸激酶基因*Odoribacteraceae*和*Clostridiaceae*的表达与血压降低有关。目前尚不清楚, 丁酸主要是通过肠道微生物生产的, 但研究表明, 大多数肠道生态系统都存在丁酸酶。口服口服时, 小鼠脂肪含量高的饮食反应中, 乙型六氯环己烷-1和TNF α 的浓度降低了。因此降低布特的水平可能会增加孕妇的动脉压力。

根据在怀孕困难的妇女群体中进行的一项研究, 有迹象表明。有前兆的妇女的肠道微生物的财富、多样性和结构发生了变化。与健康孕妇相比先兆子痫的女性观测到减少*Ruminococcus*, *Clostridiales*的数量, 并提高 γ -蛋白细菌和肠杆菌的水平[54-57]。

J. Liu . 研究了预兆妇女的肠道微生物群, 并发现了减少的*Coproccus catus*, 并增加*Clostridium perfringens*和*Bulleidia moorei* (致病细菌) [54]。

另一项研究报告指出*Blautia*、*Ruminococcus*、*Bilophila*和*Fusobacterium*的数量有所增加, *Faecalibacterium*、*Gemmiger*、*Akkermansia*、*Dialister*和*Methanobrevibacter*等物种的数量也有所减少, 妇女在分娩前接受产前检查的比例高于控制群体。此外, 研究人员报告说, 肝脏酶的水平 and 孕妇的血压与*Anaerococcus*、*Ruminococcus*和*Oribacterium*的含量有积极的关系。在母体血液中的LPS浓度与*Akkermansia*浓度之间存在着负关联, 而IL-6浓度与*Oribacterium*和*Bilophila*浓度有着积极的关系[58]。

通过怀孕期间的饮食干预来改变肠道微生物群的可能性越来越令人感兴趣,考虑到对母亲和新生儿健康的潜在影响,到目前为止,关于饮食组成、怀孕期间的肠道微生物状况、复杂的凝血性糖尿病之间的联系的数据不足。通过饮食可以在短时间内改变微生物的成分[59, 60]。历史上血糖糖尿病饮食的基本原则是限制易消化的碳水化合物,因为其会导致饭后血糖水平降低,其抵消了高血糖对胎儿的影响,并降低了发生巨大儿的风险[61]。但是T. Korem. (2017)餐后血糖中表现出很高的人际变异性,先前已在D. Zeevi. (2015)作品中确认[62, 63]。最近的研究表明个人对某些宏观直觉的反应有很大差别。这些差异的根源可能是遗传、后生和微生物的影响。文献中广泛讨论了碳水化合物代谢受损患者对饮食进行个性化治疗的需求。对各种食品的代谢反应,基于个人的肠道微生物组成,这是一个新的和重要的主题,对个性化食品感兴趣的食品[64, 65]。

采用试管是改变肠道微生物的组成和功能的一种可能的方法。在最近一项对饮食正常和益生菌相结合的正常体重妇女进行益生菌干预的随机对照试验中,妊娠糖尿病的发生率从34%降至13%[66]。

已证实接受试管的孕妇的预切片检查次数有所减少。作者认为,由于抑制血管紧张素转化酶并减少促炎细胞因子产生的肽释放,减少放射性核素生产[67-69]。

许多研究人员强调需要进行随机对照试验来确认或反驳使用益生菌的有效性,为了预防妊娠糖尿病妇女的产科和围产期并发症。

目前,一些研究证明,基于病人肠道微生物特性的饮食具有积极的新陈代谢作用。这些数据很重要,表明需要对患有新陈代谢紊乱症的孕妇采取一种单独的营

养方法。改变生活方式、饮食干预对肠道微生物的组成和功能的潜在影响,发生寻求最佳预防战略方面引起了相当大的兴趣和治理凝血性糖尿病。

结论

调查数据表明,肠道微生物对怀孕妇女的新陈代谢过程有重大影响,并决定其流动和结果。对孕妇微生物群的结构和组成的任何改变都可能是产生凝血性糖尿病的风险因素,也可能是妊娠并发症,如早孕的风险因素,高血压症。改进微生物群的组成和功能状态的诊断方法,制定个人饮食建议可以有效地治疗妊娠糖尿病妇女的妊娠并发症。因此,所有作者都一致认为,有必要进行研究,以扩大对各种肠道微生物紊乱与疾病发展之间联系的认识。这些疾病包括现代流行性疾病、血吸虫病、肥胖症和高血压。

附加信息

审核准备在主题之内FNI 2019/2021 “制定管理妊娠前,妊娠和产后期间的合理策略,以及预测和预防围产期并发症的模型,以确保高危人群的安全分娩。”国家登记号码AAAA-A19-119030490046-1。

References

1. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care*. 2012;35(3):526-528. <https://doi.org/10.2337/dc11-1641>.
2. Schneider S, Høft B, Freerksen N, et al. Neonatal complications and risk factors among women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gyn Scan*. 2011;90(3):233-237. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2010.01040.x>.
3. Айламазян Э.К., Абашова Е.И., Аржанова О.Н., и др. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины / под ред. Э.К. Айламазяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. –

- 432 c. [Aylamazyan EK, Abashova EI, Arzhanova ON, et al. Sakharannyi diabēt i reproduktivnaya sistema zhenshchiny. Ed. by E.K. Aylamazyan. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 432 p. (In Russ.)]
4. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: An underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 2016;59(6):1089-1094. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3931-6>.
5. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470-480. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>.
6. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, et al. Connections between the gut microbiome and metabolic hormones in early pregnancy in overweight and obese women. *Diabetes*. 2016;65(8):2214-2223. <https://doi.org/10.2337/db16-0278>.
7. Nguyen TH, Yang JW, Mahone M, Godbout A. Are there benefits for gestational diabetes mellitus in treating lower levels of hyperglycemia than standard recommendations? *Can J Diabetes*. 2016;40(6):548-554. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2016.05.009>.
8. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S137-S143. <https://doi.org/10.2337/dc18-S013>.
9. Wong VW, Jalaludin B. Gestational diabetes mellitus: Who requires insulin therapy? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011;51(5):432-436. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01329.x>.
10. Vajro P, Paoletta G, Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: Their influences on obesity and obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(5):461-468. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318284abb5>.
11. Ситкин С.И., Вахитов ТЯ, Демьянова ЕВ. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46. – № 5. – С. 396–425. [Sitkin SI, Vakhitov TYa, Demyanova EV. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Almanac of clinical medicine*. 2018;46(5):396-425. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425>.
12. Scheithauer TP, Dallinger-Thie GM, de Vos WM, et al. Causality of small and large intestinal microbiota in weight regulation and insulin resistance. *Mol Metab*. 2016;5(9):759-770. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.06.002>.
13. Nastasi C, Candela M, Bonefeld CM, et al. The effect of short-chain fatty acids on human monocyte-derived dendritic cells. *Sci Rep*. 2015;5:16148. <https://doi.org/10.1038/srep16148>.
14. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(10):577-591. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.128>.
15. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: Gut microbiota: The neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014;28(8):1221-1238. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1108>.
16. Metzler-Zebeli BU, Newman MA, Ladinig A, et al. Transglycosylated starch accelerated intestinal transit and enhanced bacterial fermentation in the large intestine using a pig model. *Br J Nutr*. 2019;122(1):1-13. <https://doi.org/10.1017/S0007114519000849>.
17. Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwdorp M, Herrema H. Evaluating causality of gut microbiota in obesity and diabetes in humans. *Endocr Rev*. 2018;39(2):133-153. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00192>.
18. Sircana A, Framarin L, Leone N, et al. Altered gut microbiota in Type 2 diabetes: Just a coincidence? *Curr Diab Rep*. 2018;18(10):98. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1057-6>.
19. Chriett S, Zerzaihi O, Vidal H, et al. The histone deacetylase inhibitor sodium butyrate improves insulin signaling in palmitate-induced insulin resistance in L6 rat muscle cells through epigenetically-mediated up-regulation of Irs1. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;439:224-232. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.09.006>.
20. Khan S, Jena G. The role of butyrate, a histone deacetylase inhibitor in diabetes mellitus: Experimental evidence for therapeutic intervention. *Epigenomics*. 2015;7(4):669-680. <https://doi.org/10.2217/epi.15.20>.
21. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>.
22. Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(22):9066-9071. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>.
23. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: An evolving relationship. *Gut*. 2014;63(9):1513-1521. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306928>.
24. Caricilli AM, Saad MJ. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*. 2013;5(3):829-851. <https://doi.org/10.3390/nu5030829>.

25. Романцова Т.И., Дедов И.И., Кузнецов И.С. Эндоканнабиноидная система: структура и потенциальные возможности в регуляции массы тела // Ожирение и метаболизм. – 2006. – Т. 3. – № 4. – С. 2–11. [Romantsova TI, Dedov II, Kuznetsov IS. Endokannabinoidnaya sistema: struktura i potentsial'nye vozmozhnosti v regulatsii massy tela. *Obesity and metabolism*. 2006;3(4):2-11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5138>.
26. Gregor MF, Hotamistigli GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Ann Rev Immunol*. 2011;29:415-445. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>.
27. Dali-Youcef N, Mecili M, Ricci R, et al. Metabolic inflammation: Connecting obesity and insulin resistance. *Ann Med*. 2013;45(3):242-253. <https://doi.org/10.3109/07853890.2012.705015>.
28. Williamson RT, Lond MD. On treatment of glycosia and diabetes mellitus with sodium salicylate. *Brit Med J*. 1901;1(2100):760-762. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.2100.760>.
29. Van de Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of host metabolism and appetite. *J Nutr*. 2017;147(5):727-745. <https://doi.org/10.3945/jn.116.240481>.
30. Ding S, Chi MM, Scull BP, et al. High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS One*. 2010;5(8):e12191. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012191>.
31. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res*. 2009;50(1):90-97. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800156-JLR200>.
32. Wen L, Duffy A. Factors influencing the gut microbiota, inflammation, and Type 2 diabetes. *J Nutr*. 2017;147(7):1468S-1475S. <https://doi.org/10.3945/jn.116.240754>.
33. Crusell M, Hansen TH, Nielsen T, et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome*. 2018;6(1):89. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0472-x>.
34. Ma S, You Y, Huang L, et al. Alterations in gut microbiota of gestational diabetes patients during the first trimester of pregnancy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:58. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00058>.
35. Gohir W, Whelan FJ, Surette MG, et al. Pregnancy-related changes in the maternal gut microbiota are dependent upon the mother's periconceptional diet. *Gut Microbes*. 2015;6(5):310-320. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1086056>.
36. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(4):894-899. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.4.894>.
37. Santacruz A, Collado MC, García-Valdés L, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr*. 2010;104(1):83-92. <https://doi.org/10.1017/S0007114510000176>.
38. Stanislavski MA, Dabelea D, Wagner BD, et al. Pre-pregnancy weight, gestational weight gain, and the gut microbiota of mothers and their infants. *Microbiome*. 2017;5(1):113. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0332-0>.
39. Wang J, Zheng JM, Shi W, et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut*. 2018;67(9):1614-1625. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-315988>.
40. Ferrocino I, Ponzio V, Gambino R, et al. Changes in the gut microbiota composition during pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus (GDM). *Sci Rep*. 2018;8(1):12216. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30735-9>.
41. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(35):11060-11065. <https://doi.org/10.1073/pnas.1502875112>.
42. Ye G, Zhang L, Wang M, et al. The gut microbiota in women suffering from gestational diabetes mellitus with the failure of glycemic control by lifestyle modification. *J Diabetes Res*. 2019;2019:6081248. <https://doi.org/10.1155/2019/6081248>.
43. Kameyama K, Itoh K. Intestinal colonization by a Lachnospiraceae bacterium contributes to the development of diabetes in obese mice. *Microbes Environ*. 2014;29(4):427-430. <https://doi.org/10.1264/jsme2.me14054>.
44. Obeid R, Awwad HM, Rabaghy Y, et al. Plasma trimethylamine N-oxide concentration is associated with choline, phospholipids, and methyl metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(3):703-711. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.121269>.
45. Dambrova M, Latkovskis G, Kuka J, et al. Diabetes is associated with higher trimethylamine N-oxide plasma levels. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(4):251-256. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1569330>.
46. Li P, Zhong C, Li S, et al. Plasma concentration of trimethylamine-N-oxide and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(3):603-610. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy116>.

47. Huo X, Li J, Cao YF, et al. Trimethylamine N-Oxide metabolites in early pregnancy and risk of gestational diabetes: A nested case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5529-5539. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00710>.
48. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: Risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(11):639-649. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.96>.
49. Carr DB, Newton KM, Utzschneider KM, et al. Gestational diabetes or lesser degrees of glucose intolerance and risk of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(2):153-163. <https://doi.org/10.3109/10641950903115012>.
50. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays.* 2011;33(8):574-581. <https://doi.org/10.1002/bies.201100024>.
51. El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Immune modulation of the brain-gut-microbe axis. *Front Microbiol.* 2014;5:146. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00146>.
52. Mell B, Jala VR, Mathew AV, et al. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiol Genomics.* 2015;47:187-197. <https://doi.org/10.1152/physiol-genomics.00136.2014>.
53. Smith TJ, Piscatelli JJ, Andersen V, et al. *n*-Butyrate induces plasminogen activator inhibitor type 1 messenger RNA in cultured Hep G2 cells. *Hepatology.* 1996;23(4):866-871. <https://doi.org/10.1002/hep.510230430>.
54. Liu J, Yang H, Yin Z, et al. Remodeling of the gut microbiota and structural shifts in preeclampsia patients in South China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(4):713-719. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2853-z>.
55. Wang J, Gu X, Yang J, et al. Gut microbiota dysbiosis and increased plasma LPS and TMAO levels in patients with preeclampsia. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:409. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00409>.
56. Dunn AB, Hanson L, Vande Vusse L, Leslie S. Through the microbial looking glass: premature labor, preeclampsia, and gestational diabetes: A scoping review. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2019;33(1):35-51. <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000375>.
57. Chen X, Li P, Liu M, et al. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. *Gut.* 2020;69(3):513-522. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319101>.
58. Lv LJ, Li SH, Li SC, et al. Early-Onset preeclampsia is associated with gut microbial alterations in antepartum and postpartum women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:224. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00224>.
59. Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017;15(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>.
60. Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, et al. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res.* 2013;69(1):52-60. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.020>.
61. Hernandez TL, Anderson MA, Chartier-Logan C, et al. Strategies in the Nutritional Management of Gestational Diabetes. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(4):803-815. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3182a8e0e5>.
62. Korem T, Zeevi D, Zmora N, et al. Bread affects clinical parameters and induces gut microbiome-associated personal glycemic responses. *Cell Metab.* 2017;25:1243-1253. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.002>.
63. Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell.* 2015;163(5):1079-1795. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.001>.
64. Bashiardes S, Godneva A, Elinav E, Segal E. Towards utilization of the human genome and microbiome for personalized nutrition. *Curr Opin Biotechnol.* 2018;51:57-63. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.11.013>.
65. Zmora N, Zeevi D, Korem T, et al. Taking it personally: Personalized utilization of the human microbiome in health and disease. *Cell Host Microbe.* 2016;19(1):12-20. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.12.016>.
66. Nitert MD, Barrett HL, Foxcroft K, et al. SPRING: An RCT study of probiotics in the prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:50. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-50>.
67. Brantsaeter AL, Myhre R, Haugen M, et al. Intake of probiotic food and risk of preeclampsia in primiparous women: The Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2011;174(7):807-815. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr168>.
68. Lye HS, Kuan CY, Ewe JA, et al. The improvement of hypertension by probiotics: Effects on cholesterol, diabetes, renin, and phytoestrogens. *Int J Mol Sci.* 2009;10(9):3755-3775. <https://doi.org/10.3390/ijms10093755>.
69. Homayouni A, Bagheri N, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, et al. Prevention of gestational diabetes mellitus (GDM) and probiotics: Mechanism of action: A review. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(6):538-545. <https://doi.org/10.2174/1573399815666190712193828>.

■ 作者信息 (*Information about the authors*)

Tatyana A. Zinina — MD. Women's Consultation No. 22, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** zininat@mail.ru.

Alyona V. Tiselko — MD, PhD, DSci (Medicine), Leading Researcher. The Department of Gynecology and Endocrinology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>. SPIN-code: 5644-9891. **E-mail:** alenadoc@mail.ru.

Maria I. Yarmolinskaya — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of the Diagnostics and Treatment of Endometriosis Center. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. SPIN-code: 3686-3605. Researcher ID: P-2183-2014. Scopus Author ID: 7801562649. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.