УДК 616.37:616.34-008.87+616.379-008.64

Кишкова мікробіота як чинник епігенетичного програмування фенотипів ожиріння та цукрового діабету 2 типу. Огляд літератури

К. О. Шишкань-Шишова, О. В. Зінич

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

Різке зростання в світі поширеності метаболічних захворювань не можна пояснити лише впливом чинників довкілля і генетичних факторів, що обґрунтовує необхідність вивчення можливої ролі епігенетичних факторів. Останніми роками досягнуто значного прогресу в цій міждисциплінарній галузі, опубліковано результати досліджень різних аспектів метаболічного синдрому та пов'язаних з ним епігенетичних змін. Висвітлено, як складні взаємодії між генами та довкіллям можуть частково опосередковуватися епігенетичними змінами, як інформація про харчові та інші подразники довкілля може передаватися наступному поколінню. До основних молекулярних механізмів епігенетичної регуляції належать: пряме метилювання залишків цитозину або аденіну, ковалентні модифікації білків гістонів, зміни просторової структури хроматину і властивостей РНК, які не кодують. Кожен з них причетний до клітинних процесів, пов'язаних з розвитком діабету, асоціацій між епігенетичними модифікаціями та діабетом, ожирінням, іншими порушеннями обміну речовин [1—5].

Епігенетична регуляція формування метаболічних фенотипів ожиріння та цукрового діабету 2 типу

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу належить до тяжких метаболічних порушень, які розвиваються на ґрунті метаболічного синдрому. Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання мають подібні чинники ризику (ожиріння, артеріальна гіпертензія та дисліпідемія). Атеросклероз та резистентність до інсуліну спричиняють розвиток низки захворювань. При обох станах спостерігається субклінічне запалення. На тлі інсулінорезистентності (ІР) та порушення секреції інсуліну при ЦД 2 типу виникає гормональний дисбаланс, що виявляється зниженням рівня інсулярних гормонів та збільшенням вмісту контрінсулярних, а також неадекватною їх реакцією на стресорні чинники. Так, підвищення рівня кортизолу може впливати на проникність та бар'єрну функцію кишечника шляхом модифікації складу мікробіоти. Порушення балансу інсуліну і контррегуляторних чинників, зокрема глюкокортикоїдів, статевих гормонів, ентерогормонів, є однією з причин формування вісцерального ожиріння та відповідного фенотипу [1].

©Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія
©Шишкань-Шишова К.О., мол. наук. співр. відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології. E-mail: katerina7337916@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0939-5902;
©Зінич О.В., д. мед. н., зав. відділом вікової ендокринології та клінічної фармакології. E-mail: o.v.zinych@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0516-0148.

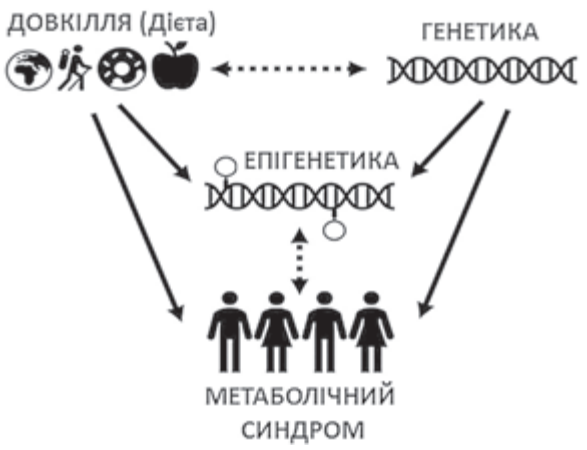

Рис. 1. *Метаболічний синдром є результатом складної та нелінійної взаємодії середовища, генетики та епігенетики. Ці чинники взаємодіють у циклах зворотного зв'язку [2]*

Під фенотипом організму розуміють комплекс зовнішніх і гормонально-метаболічних характеристик, який формується на основі успадкованого генотипу під час індивідуального розвитку індивіда під впливом умов довкілля. Варіабельність фенотипічних ознак на основі одного генотипу зумовлена так званими епігенетичними модифікаціями — стійкими змінами експресії генів, які не зачіпають основної послідовності нуклеотидів ДНК [3]. Ризик захворіти на ЦД 2 типу визначається як генетичними передумовами, так і зовнішніми модифікованими чинниками, такими як фактори довкілля та спосіб життя [2, 6] (рис. 1).

Гормональні та метаболічні порушення при ЦД 2 типу тісно пов'язані зі станом ІР. Розвитку ІР та переходу до ЦД 2 типу значною мірою сприяють дієтичні звички, зокрема збільшення споживання продуктів з високим вмістом очищених вуглеводів та жирів, низьким вмістом харчових волокон, що несприятливо впливає на склад і різноманітність мікробіому кишечника [7—10].

Кишечник є важливим органом, в якому мікробіота може впливати на функцію імунних та ентероендокринних клітин. Роль мікробіоти кишечника як у здорових осіб, так і при різних захворюваннях, є об'єктом інтенсивного дослідження. Виявлено, що зміни у складі кишкової мікробіоти пов'язані з різними захворюваннями, зокрема ожирінням, діабетом та запальними захворюваннями кишечника [11—13]. Дослідження продемонстрували, що трансплантація стерильним тваринам мікробіоти від хворих людей або мишей призводить до переносу деяких аспектів фенотипу захворювання, це свідчить про те, що зміна мікробіоти відіграє певну роль у розвитку і виявах захворювання [11].

Протягом останніх десятиліть у великій кількості наукових досліджень отримано незаперечні докази того, що кишкова мікробіота відіграє важливу роль у регулюванні обмінних процесів та розвитку метаболічних захворювань, зокрема шляхом індукції епігенетичних змін, таких як метилювання ДНК, модифікація гістонів і регуляція РНК, які не кодують. Накопичені дані свідчать про зв'язок між порушеннями складу і функції мікробіому кишечника (дисбіозом) та ожирінням, порушенням глікемічного контролю, а отже, патофізіологією ЦД 2 типу. Ці індуковані епігенетичні модифікації регулюються метаболітами, котрі виробляє мікробіота кишечника (коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), фолати, біотин і триметиламін-N-оксид). Крім того, дослідження встановили потенційну роль цих мікробних метаболітів у патофізіології ожиріння та діабету [9, 14]. Відомо, що мікробіота бере участь у процесах отримання і зберігання енергії, а також в обмінних процесах (утворення вторинних жовчних кислот, перетворення холіну, бродіння, поглинання неперетравлюваних вуглеводів, забезпечення організму вітамінами і амінокислотами) [15].

Вплив кишкових бактерій на епігенетичні процеси пов'язаний з декількома механізмами. Деякі інфекційні агенти та мікробіонти кишечника є епігенетичними чинниками, які пов'язані з етіопатогенезом метаболічного синдрому. Наприклад, індигенні (корінні) бактерії кишечника здатні впливати на біодоступність дієтичних метильних груп, спричиняючи гіпометилювання декількох шляхів, пов'язаних з епігенетичними модифікаціями. Зменшення метилювання ДНК може призвести до зниження вмісту SAM — основного донора метильних груп в організмі. Такі бактерії, як біфідобактерії та лактобактерії, виробляють фолат, який підтримує генерацію SAM. Виявлено, що стан метилювання ДНК у генах, пов'язаних з адипогенезом, ліпідним обміном та запаленням, може частково пояснити деякі особливості метаболічних порушень при метаболічному синдромі [6]. Дієтичний метіонін модулює склад мікробіоти, а також бактеріальний метаболізм, постачаючи субстрати для синтезу SAM. Дефіцит деяких субстратів (бетаїну, метіоніну, холіну) та/або кофакторів (вітаміни B_{12}, B_2, B_6, фолати), котрі продукує мікробіота, є прикладом непрямої дії мікробних низькомолекулярних сполук на ремоделювання хроматину [16].

Мікробіота сприяє біодоступності, перетворенню, абсорбції та/або виведенню низки хімічних елементів (селен, цинк, кобальт, йод), які є кофакторами ферментів, котрі беруть участь в епігенетичних модифікаціях [17].

Низькомолекулярні сполуки, що утворюються під час мікробного метаболізму (КЛЖК, цистеїн/N-ацетил-цистеїн, алілмеркаптан/діалілсульфід) можуть перешкоджати діяльності ферментів, відповідальних за епігенетичні модифікаці. Також мікробіотакишечника є основним донором ацетильних груп для утворення ацетил-КоА, який бере участь у реакціях епігеномного ацетилювання, котрі відбуваються при ремоделюванні хроматину і посттрансляційних модифікаціях білка [17].

Останні дослідження демонструють, що деякі протидіабетичні препарати та блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, крім гіпоглікемічної та антигіпертензивної функцій, володіють епігенетичними ефектами. Є дані, що лікуванню дисметаболічних патологій може сприяти як безпосередня модуляція мікробіоти (антимікробними препаратами, дієтою, пребіотиками та/або пробіотиками, трансплантацією фекалій, сигнальними молекулами або мікробними метаболітами), так і опосередкована (наприклад, при імунотерапії) [1, 18, 19].

Регуляція взаємодії між мікробіомом кишечника та епігенетичними процесами в регуляції розвитку ожиріння і діабету може мати потенціал як новий профілактичний або терапевтичний підхід для низки метаболічних та інших захворювань людини [9].

Взаємозв'язок між патогенетичними чинниками розвитку цукрового діабету 2 типу та його ускладнень і змінами кишкового мікробіоценозу

Епігенетичні механізми, такі як модифікація гістонів та метилювання ДНК, відіграють ключову роль у розвитку ожиріння. Прямий зв'язок між дієтою, кишковими бактеріями та епігенетичними чинниками, що призводить до розвитку ожиріння, наведено на рис. 2. Зміни у складі мікробних спільнот виникають переважно через різницю в режимах харчування. Відомо, що дієти на рослинній основі пов'язані з мікрофлорою кишечника, яка містить роди *Bifidobacterium, Alloprevotella* і *Allobaculum*. Різноманітний склад мікробіоти кишечника спричиняє утворення різних метаболітів, наприклад, КЛЖК. Ці метаболіти взаємодіють з епітеліальними клітинами організму і допомагають підтримувати його метаболізм. Дієти, збагачені жирами та вуглеводами, призводять до зменшення різноманітності та змін у складі мікробіоти кишечника, зокрема до зниження рівня *Bacteroidetes* та збільшення вмісту *Firmicutes*. Ці зміни складу та функції кишкових бактерій (дисбактеріоз) спричиняють продукцію метаболітів, які індукують специфічні епігенетичні зміни, котрі призводять до розвитку ожиріння [9, 20] (див. рис. 2).

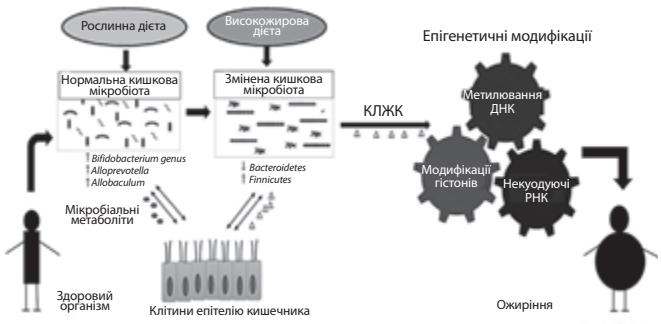

Рис. 2. *Взаємодія між дієтою, мікробіомом кишечника, епігенетичними механізмами та ожирінням [9]*

Як виявило дослідження на мишах, після антибіотикотерапії в кишечнику тварин відзначено втрату бактерій, які продукують інгібітор гістондіацетилази (HDAC6) та чинять протизапальну дію шляхом стимуляції регуляторних Т-клітин. При дієті з високим вмістом жиру це призводило до збільшення маси тіла HDAC-дефіцитних тварин порівняно з контрольною групою. У мишей з дефіцитом HDAC6 за допомогою РНК-тестів зафіксовано виснаження пулу представників сімейства S24-7 та лактобактерій і збільшення вмісту бактеріоїдів та парабактероїдів. Ці зміни були пов'язані з фенотипом ожиріння [21].

Шляхи, за допомогою яких кишкова мікробна спільнота може модулювати метаболізм організму та провокувати розвиток ІР і ЦД 2 типу, наведено на рис. 3 [21]. Припускають, що у разі великої кількості грамнегативних бактерій (кишкова паличка) відбувається значне відшарування ліпополісахариду (ЛПС) — зовнішнього шару стінки цих бактерій, що може спричинити запалення при ЦД 2 типу та ожирінні [22]. Вивільнений ЛПС зв'язується з Toll-подібним рецептором-4 (TLR4) і активує прозапальні імунні шляхи, що призводить до запалення низького ступеня та подальшого зниження чутливості до інсуліну (рис. 3, А) [23].

На глюкозний та енергетичний метаболізм організму можуть впливати три основні типи КЛЖК — бутират, пропіонат і ацетат, які утворюються вна-

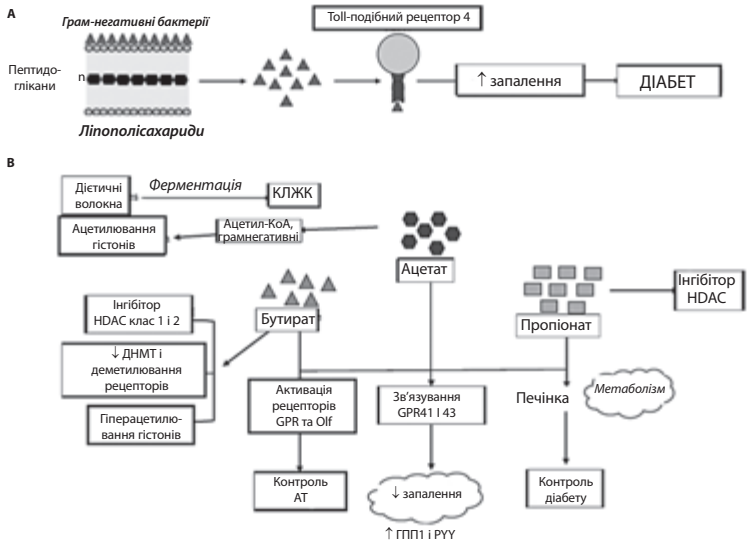

Рис. 3. *Основні механізми впливу мікробіоти на метаболічні процеси: А — через ліпополісахариди; В — через коротколанцюгові жирні кислоти: ГПП-1 — глюкагоноподібний пептид-1; КЛЖК — коротколанцюгові жирні кислоти; PYY — кишковий пептид YY; ДНМТ — ДНК-метилтрансфераза; HDAC — гістондіацетилаза; GPR — G protein-coupled receptors (G-білкові рецептори), Olf — Olfactoryreceptors (нюхові рецептори), АТ — артеріальний тиск [9].*

слідок бродіння харчових волокон під дією кишкових бактерій (рис. 3, В). Відомо, що ацетат і пропіонат беруть участь у важливих метаболічних процесах, таких як глюконеогенез та ліпогенез у печінці. Бутират діє як основний енергетичний субстрат для клітин слизової оболонки товстої кишки і позитивно впливає на чутливість до інсуліну. Ці КЛЖК зв'язуються з рецепторами GPR41 та GPR43 (G-protein-coupled receptors), що призводить до різних ефектів залежно від типів уражених клітин [24].

В імунних клітинах зв'язування КЛЖК з рецепторами GPR призводить до меншого розвитку запалення. Одночасно це сприяє збільшенню секреції глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) та пептиду PYY ентероендокринними L-клітинами у товстій кишці, що поліпшує чутливість до інсуліну [25]. Продемонстровано, що підвищення рівня ГПП-1 шляхом зміни складу мікробіоти кишечника під впливом антибіотиків поліпшує толерантність до глюкози, резистентність до інсуліну та збільшує рівень корисних метаболітів, зокрема бурштинової кислоти. Крім того, виявлено, що КЛЖК регулюють метаболізм глюкози шляхом кишкового глюконеогенезу [26, 27].

Таким чином, дані літератури свідчать, що мікробіом кишечника регулюється багатьма чинниками, такими як дієта, довкілля, генетичні та епігенетичні фактори. Результати досліджень, які стосуються взаємодії мікробіому кишечника з епігеномом організму, вказують на потенційну роль мікробіому кишечника в регуляції метаболізму. Модуляція епігеному організму з боку мікробіому кишечника може бути зумовлена безпосереднім контактом з організмом, а також метаболітами, котрі утворюються в кишечнику мікроорганізмами. Наприклад, КЛЖК, які виробляються в кишечнику, переважно ацетат, бутират і пропіонат, взаємодіють з рецепторами клітинної поверхні та епітеліальним і підслизовим шарами товстої кишки, впливаючи на ожиріння та контроль діабету. Ці КЛЖК мають вирішальне значення для епігенетичних процесів організму людини через їх вплив на метилювання ДНК та модифікацію гістонів. Актуальним є проведення досліджень, орієнтованих на конкретні мікробні метаболіти кишечника, які впливають на епігеном, що сприятиме розширенню уявлень про здоров'я та метаболічні захворювання людей (метаболічний синдром, ожиріння і діабет). У перспективі це дасть змогу виявити нові терапевтичні механізми, які можуть відновити змінений мікробіом кишечника до здорового стану та бути корисними для профілактики та лікування ожиріння і ЦД.

Конфлікт інтересів: *Автори заперечують конфлікт інтересів при підготовці статті.*

Участь авторів: *концепція і дизайн дослідження, обробка матеріалу — О. В. Зінич, К. О. Шишкань-Шишова; написання тексту — К. О. Шишкань-Шишова; редагування тексту — О. В. Зінич;*

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Andreeva-Gateva P, Mihaleva Dimova I. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk; what the pharmacotherapy can change through the epigenetics. Postgrad Med. 2020;132(2):109-125. doi: 10.1080/00325481.2019.1681215.
2. Carson C, Lawson H. Epigenetics of metabolic syndrome. Physiol Genomics.2018;50(11):947-955. doi: org/10.1152/physiolgenomics.00072.2018.
3. Panchal S, Brown L. DNA Methylation in Adipose Tissue and Metabolic Syndrome. J Clin Med. 2020;9(9):2699. doi: 10.3390/jcm9092699.
4. Rosen E, Kaestner K, Natarajan R. et al. Epigenetics and Epigenomics: Implications for Diabetes and Obesity. Diabetes 2018;67(10):1923-1931. doi: 10.2337/db18-0537.
5. Rosen ED. Epigenomic and transcriptional control of insulin resistance. J Intern Med. 2016;280:443–456. doi: 10.1111/joim.12547.
6. Castellano-Castillo D, Moreno-Indias I, Sanchez-Alcoholado L, Ramos-Molina B, Alcaide-Torres J. et al. Altered Adipose Tissue DNA Methylation Status in Metabolic Syndrome: Relationships Between Global DNA Methylation and Specific Methylation at Adipogenic, Lipid Metabolism and Inflammatory Candidate Genes and Metabolic Variables. J Clin Med. 2019; 8(1):87. doi: 10.3390/jcm8010087.
7. Bland JS. Age-related disease: a revolution is coming, part 2-dietary acid load, hypertension, and cardiovascular disease. Integr. Med (Encinitas). 2018;17(3):12-15. PMC6396764.
8. Rattarasarn C. Dysregulated lipid storage and its relationship with insulin resistance and cardiovascular risk factors in non-obese Asian patients with type 2 diabetes. Adipocyte. 2018;7(2):71-80. doi: 10.1080/21623945.2018.1429784.
9. Sharma M, Li Y, Stoll M, Tollefsbol T. The Epigenetic Connection Between the Gut Microbiome in Obesity and Diabetes. Front. Genet. 2020 doi: 10.3389/fgene.2019.01329.
10. Kobyliak NM, Abenavoli L, Pavlenko GP, Komisarenko Yul. Gut microbiota composition changes associated with obesity: new lights from metagenomic analysis. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2020;16(8):78-85. doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222886.
11. Chassaing B, Gewirtz A. Gut microbiota, low-grade inflammation, and metabolic syndrome. Toxicol Pathol. 2014; 42(1):49-53. doi: 10.1177/0192623313508481.
12. Shyshkan-Shyshova KO, Zinych OV. The role of the gut microbiota in the regulation of incretin effects. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2020;69 (1):64-71. doi: 10.30978/CEES-2020-1-64.
13. Zhao L, Zhang F, Ding X. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. Science. 2018;359(6380):1151-1156. doi: 10.1126/science.aao5774.
14. Aydin Ö, 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: 10.1007/s11892-018-1020-6.
15. Sharon G, Garg N, Debelius J. et al. Specialized metabolites from the microbiome in health and disease. Cell. Metab. 2014;20:719-730. doi: 10.1016/j.cmet.2014.10.016.
16. Qin Y, Wade P. Crosstalk between the microbiome and epigenome: messages from bugs. J Biochem. 2018;163:105-112. doi: 10.1093/jb/mvx080.
17. Shenderov B. Gut indigenous microbiota and epigenetics. Microb Ecol Health Dis. 2012; 23:17195. doi: 10.3402/mehd.v23i0.17195.
18. Lopez C, Miller B, Rivera-Chavez F. et al. Virulence factors enhance citrobacter rodentium expansion through aerobic respiration. Science. 2016;353:1249-1253. doi: 10.1126/science.aag3042.
19. Romano K, Rey F. Is maternal microbial metabolism an early-life determinant of health? Lab. Anim. (NY) 2018;47 (9): 239–243. doi: 10.1038/s41684-018-0129-1.
20. Qian H, Chen Y, Nian Z. et al. HDAC6-mediated acetylation of lipid droplet-binding protein CIDEC regulates fat-induced lipid storage. J. Clin. Invest. 2017; 127 (4):1353–1369. doi: 10.1172/JCI85963.
21. Lieber A, Beier U, Xiao H. et al. Loss of HDAC6 alters gut microbiota and worsens obesity. FASEB J. 2019;33(1): 1098-1109. doi: 10.1096/fj.201701586R.
22. Allin K, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. Eur. J. Endocrinol. 2015;172 (4): R167–R177. doi: 10.1530/EJE-14-0874.
23. Cani P, Amar J, Iglesias M. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007;56(7):1761–1772. doi: 10.2337/db06-1491.
24. Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward R. et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. Diabetes. 2009;58(7):1509-1517. doi: 10.2337/db08-1637.

25. Lin C-C, Liu C-S, Li C-I. et al. The relation of metabolic syndrome according to five definitions to cardiovascular risk factors–a population-based study. BMC Public Health. 2009;9:484–484. doi: 10.1186/1471-2458-9-484.
26. Brahe L, Astrup, A, Larsen L. Is butyrate the link between diet, intestinal microbiota and obesity-related metabolic diseases? Obes. Rev.2013;14(12): 950-959. doi: 10.1111/obr.12068.
27. Hwang I, Park Y, Kim Y. et al. Alteration of gut microbiota by vancomycin and bacitracin improves insulin resistance via glucagon-like peptide 1 in diet-induced obesity. FASEB J. 2015;29(6):2397-2411. doi: 10.1096/fj.14-265983.

РЕЗЮМЕ

Кишкова мікробіота як чинник епігенетичного програмування фенотипів ожиріння та цукрового діабету 2 типу. Огляд літератури

К. О. Шишкань-Шишова, О. В. Зінич

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

Останні досягнення в галузі молекулярно-генетичних досліджень дали змогу з'ясувати механізми взаємодії між генами та довкіллям, які частково опосередковуються так званими епігенетичними модифікаціями. Ці зміни не зачіпають первинної структури ДНК генів, але спричиняють стійкі зміни їх експресії, котрі можуть успадковуватися наступними поколіннями та визначати формування відповідного метаболічного фенотипу. Ожиріння, метаболічний синдром та цукровий діабет 2 типу розвиваються на ґрунті інсулінорезистентності за наявності генетичної схильності під дією зовнішніх чинників (вплив довкілля та особливості способу життя, зокрема дієтичні звички). Доведено, що важливим модифікованим чинником розвитку дисметаболічних станів є зміни профілю мікробіоти кишечника, яка відіграє ключову роль у регуляції багатьох обмінних процесів, запалення, активності імунної системи та загального стану організму. Встановлено, що дієти, багаті на жири та вуглеводи, призводять до зменшення різноманітності та змін у складі мікробіоти кишечника, зокрема до зниження рівня *Bacteroidetes* і збільшення вмісту *Firmicutes*. Дані клінічних та експериментальних досліджень свідчать про наявність зв'язку між порушеннями складу і функції мікробіому кишечника (дисбіозом) та ожирінням, порушенням глікемічного контролю, а отже, патофізіологією цукрового діабету 2 типу. Ці індуковані епігенетичні модифікації регулюються метаболітами, котрі виробляються мікробіотою кишечника (коротколанцюгові жирні кислоти (ацетат, пропіонат, бутират), цистеїн, меркаптани) і можуть впливати на епігенетичні процеси через дію на метилювання ДНК, ацетилювання та модифікацію гістонів. Крім того, має значення вплив мікробного середовища на секрецію інкретинів ентероендокринними клітинами кишечника. В огляді розглянуто деякі механізми епігенетичних модифікацій, за допомогою яких відбувається вплив мікробіоти на розвиток ожиріння та цукрового діабету 2 типу.

Ключові слова: мікробіота кишечника, цукровий діабет 2 типу, епігенетичні модифікації, мікробні метаболіти.

РЕЗЮМЕ

Кишечная микробиота как фактор эпигенетического программирования фенотипов ожирения и сахарного диабета 2 типа. Обзор литературы

Е. А. Шишкань-Шишова, О. В. Зиныч

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН Украины », Киев

Последние достижения в области молекулярно-генетических исследований позволили выяснить механизмы взаимодействия между генами и окружающей средой, которые частично опосредуются так называемыми эпигенетическими модификациями. Эти изменения не затрагивают первичной структуры ДНК генов, но вызывают стойкие изменения их экспрессии, которые могут наследоваться последующими поколениями и определять формирование соответствующего метаболического фенотипа. Ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа развиваются на почве инсулинорезистентности при наличии генетической предрасположенности под действием внешних факторов (влияние окружающей среды и особенности образа жизни, в частности диетические привычки). Доказано, что важным модифицированным фактором развития дисметаболических состояний являются изменения профиля микробиоты кишечника, которая играет ключевую роль в регуляции многих обменных процессов, воспаления, активности иммунной системы и общего состояния организма. Установлено, что диеты, богатые жирами и углеводами, приводят к уменьшению разнообразия и изменений в составе микробиоты кишечника, в частности к снижению уровня *Bacteroidetes* и увели-

чение содержания *Firmicutes*. Данные клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о наличии связи между нарушениями состава и функции микробиома кишечника (дисбиозом) и ожирением, нарушением гликемического контроля, а следовательно, патофизиологией сахарного диабета 2 типа. Эти индуцированные эпигенетические модификации регулируются метаболитами, которые производятся микробиотой кишечника (короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират), цистеин, меркаптаны) и могут влиять на эпигенетические процессы через воздействие на метилирование ДНК, ацетилирование и модификацию гистонов. Кроме того, имеет значение влияние микробной среды на секрецию инкретинов энтероэндокриннимы клетками кишечника. В обзоре рассмотрены некоторые механизмы эпигенетических модификаций, с помощью которых происходит влияние микробиоты на развитие ожирения и сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: микробиота кишечника, сахарный диабет 2 типа, эпигенетические модификации, микробные метаболиты.

ABSTRACT

Gut microbiota as a factor in epigenetic programming of the phenotypes of obesity and type 2 diabetes mellitus. Review

K. O. Shyshkan-Shyshova, O. V. Zinych

SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Recent advances in molecular and genetic research have illuminated the mechanisms of interaction between genes and the environment, which are partially mediated by so-called epigenetic modifications. These changes do not affect the primary structure of genes' DNA, but cause persistent changes in their expression, which can be inherited by subsequent generations and determine the formation of the corresponding metabolic phenotype. Obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus develop on the basis of insulin resistance in the presence of a genetic predisposition under the influence of external factors, including environmental influences and lifestyle characteristics, in particular dietary habits. Today it has been proven that changes in the profile of intestinal microbiota is an important modifiable factor in the development of dysmetabolic states. Gut microbiota plays a key role in the regulation of many metabolic processes, inflammation, the activity of the immune system and the general state of the body. Diets enriched with fats and carbohydrates have been found to result in the decreased diversity and changes in gut microbiota composition, such as decreased levels of Bacteroidetes and increased Firmicutes. The accumulated data of clinical and experimental studies indicate a link between disorders in the composition and function of the intestinal microbiome (dysbiosis) and obesity, impaired glycemic control, and, consequently, the pathophysiology of type 2 diabetes. These induced epigenetic modifications are regulated by metabolites produced by the gut microbiota, such as short-chain fatty acids (acetate, propionate, butyrate), cysteine, mercaptans, which can influence epigenetic processes through their effects on DNA methylation, acetylation and histone modification. Moreover, the direct effects of the microbial environment on the secretion of incretins by intestinal enteroendocrine cells play an important role. The review discusses some of the mechanisms of epigenetic modifications through which the microbiota influences the development of obesity and type 2 diabetes mellitus.

Keywords: gut microbiota, type 2 diabetes mellitus, epigenetic modifications, microbial metabolites.

Дата надходження до редакції 06.04.2021 р.
Дата рецензування 28.04.2021 р.
Дата підпису статті до друку 11.05.2021 р.