

УДК 616.379-008.64:616.092.19:616.008.1
DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2024-2-45>

Взаємозв'язки метаболітів кишкової мікробіоти з біомаркерами оксидантного стресу при цукровому діабеті 2 типу. Огляд



**К. О. Шишкань-Шишова, О. В. Зінич,
Н. М. Кушнар'ова, А. В. Ковальчук, О. В. Прибила**

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

Поширеність цукрового діабету (ЦД) 2 типу постійно зростає у всьому світі, досягаючи рівня «неінфекційної епідемії». Згідно з даними Міжнародної діабетичної федерації, станом на 2021 рік близько 573 млн осіб віком від 20 до 79 років страждали від ЦД 2 типу, що становить близько 10 % населення світу. За прогнозом, до 2030 року цей показник перевищить 643 млн [1].

Останнім часом актуальним є вивчення ролі порушення складу кишкової мікробіоти як нового потенційного чинника епідемії ЦД. Молекулярно-генетичні дослідження сприяли поглибленню знань про мікробіом людини та його зв'язок із різними захворюваннями, зокрема з метаболічними хворобами та ЦД. Установлено, що дієта може змінити склад кишкової мікробіоти, а остання — вплинути на метаболічні процеси організму. Механізми цих двосторонніх зв'язків вивчають у медико-біологічних дослідженнях [2].

Сучасне лікування ЦД насамперед полягає в контролі рівня глюкози в крові, але це захворювання за своєю суттю є поліметаболічним і прогресивним, що з часом потребує більшого використання екзогенних методів контролю рівня глюкози в крові. Оскільки ЦД 2 типу впливає значною мірою на численні функції кровообігу, нервової, сечовидільної, травної

та інших систем, погіршуючи якість життя пацієнта, існує нагальна потреба в дослідженні нових стратегій втручання, спрямованих на лікування діабету та його ускладнень, зокрема шляхом корекції складу й функціональної активності кишкової мікробіоти [3].

ЗНАЧЕННЯ ДИСБІОЗУ В ПАТОГЕНЕЗІ ЦД 2 ТИПУ

Етіологія ЦД 2 типу є складною та пов'язана як із незмінюваними чинниками ризику, такими як вік, генетична схильність, етнічна приналежність, так і з чинниками, що підлягають модифікації, — дієта, фізична активність, вживання тютюну. Кишкова мікробіота людини, яку часто називають «другим геномом», демонструє значну різноманітність і відіграє ключову роль у розвитку резистентності до інсуліну, вуглеводного та ліпідного дисметаболізму й запальної відповіді.

Відомо, що в пацієнтів із ЦД 2 типу мають місце зміни стану мікробіоти та знижена різноманітність кишкового мікробіоценозу. Зазвичай види *Bacteroidetes* і *Firmicutes* є домінуючими групами бактерій у кишечнику людини. Проте виявлено, що кількість мікроорганізмів типу *Firmicutes* і класу *Clostridia* значно зменшена в пацієнтів із ЦД 2 типу. Крім того, відомо, що величина співвідношення *Bacteroidetes*/

Шишкань-Шишова Катерина Олександрівна, доктор філософії, лікар-ендокринолог, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології. E-mail: katerina7337916@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0939-5902>; Зінич Олеся Вадимівна, д. мед. н., пров. наук. співр., керівник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0516-0148>; Кушнар'ова Наталія Миколаївна, к. мед. н., ст. наук. співр., лікар-ендокринолог, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5390-6784>; Ковальчук Алла Володимирівна, к. мед. н., пров. наук. співр., лікар-ендокринолог відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6591-1460>; Прибила Ольга Володимирівна, доктор філософії, лікар-ендокринолог, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2212-1172>

Firmicutes і співвідношення групи *Bacteroides/Prevotella* та групи *Clostridium coccoides/Eubacterium rectale* прямо пропорційно корелює з концентрацією глюкози в плазмі. Повідомлено про зменшення частки бактерій, що продукують бутират, і збільшення частки видів роду *Lactobacillus* при ЦД 2 типу, а також про підвищену кількість ліпополісахаридів (ЛПС) і джгутиків, вивільнених протеобактеріями, що може спричинити запалення [4].

ОКСИДАНТНИЙ ЕУСТРЕС І ДИСТРЕС. МАРКЕРИ ОКСИДАНТНОГО СТРЕСУ ПРИ ЦД 2 ТИПУ

Біологічна значущість окисно-відновної регуляції пов'язана з тим, що живі організми розвинули механізми для використання вільних радикалів для фізіологічного контролю клітинних функцій [5]. Корисні ефекти окисно-відновної сигналізації були визначені як «оксидантний еустрес», тоді як шкідливі патофізіологічні наслідки, зумовлені високим рівнем активних форм кисню (АФК), називають «оксидантним дистресом», або оксидантним стресом (ОС) [6]. У фізіологічних умовах різні АФК відіграють ключову роль в окисно-відновній передачі сигналів через посттрансляційні модифікації [5].

Два види АФК — перекис водню (H_2O_2) і супероксидний аніон-радикал (O_2^-), є ключовими окисно-відновними сигнальними агентами, які генеруються під контролем факторів росту та цитокінів більш ніж 40 ферментами, зокрема мітохондріальним транспортним ланцюгом електронів. H_2O_2 є основним чинником, що передає сигнали через специфічні білкові мішені, які беруть участь у метаболічній регуляції та реакціях на стрес для підтримки адаптації клітин до мінливого середовища й стресу. Крім того, у передачі окисно-відновних сигналів беруть участь кілька інших реакційноздатних молекул, наприклад, оксид азоту, сірководень, окиснені ліпіди [6, 7].

Установлено, що ОС, спричинений дисбалансом вільних радикалів і антиоксидантного захисту, є важливим патофізіологічним чинником у розвитку ЦД 2 типу та його ускладнень. У хворих на ЦД 2 типу зазвичай спостерігаються вищі показники маркерів окисного стресу та мітохондріальної дисфункції порівняно зі здоровими особами [4, 8, 9].

Оксидантний стрес у пацієнтів із ЦД 2 типу призводить до виникнення ускладнень, зокрема через посилення процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). За умов гіперліпідемії, типової для хворих на ЦД 2 типу, ліпіди в кровообігу (ліпопротеїни низької

густини (ЛПНГ), холестерин і тригліцериди) легко атакуються активними формами кисню і вільними радикалами, у результаті утворюються окиснені ЛПНГ (оксЛПНГ), які спричиняють запалення та розвиток метаболічних ускладнень і причетні до виникнення серцево-судинних захворювань. Виявлено, що рівень оксЛПНГ може прогнозувати початок метаболічного синдрому та є підвищеним у пацієнтів із ЦД 2 типу й ожирінням порівняно з контрольною групою [10, 11]. Взаємодія АФК із ліпідами у складі клітинних мембран спричинює утворення важливого індикатора ОС — малонового діальдегіду (МДА), підвищений вміст якого призводить до порушення структурної цілісності клітинної мембрани, інактивації поверхневих ферментів і рецепторів та помилок у клітинній регуляції [12, 13].

Підсилення окисного uszkodження при ЦД 2 типу може бути зумовлено дисбалансом між оксидантами й антиоксидантами. Ферментативні захисні системи контролюються факторами транскрипції (nuclear erythroid 2-related factor 2 (NRF2)) і ядерним фактором кВ. До цієї системи належить фермент супероксиддисмутаза (СОД), що каталізує розпад АФК у всіх тканинах і клітинах [14]. Іншим антиоксидантним ферментом є каталаза, яка міститься в пероксисомах і цитозолі. Каталаза бере участь в утилізації H_2O_2 в еритроцитах та має значно вищу активність у пацієнтів із ЦД 2 типу порівняно з контрольною групою [4]. Найпоширенішим низькомолекулярним небілковим антиоксидантом є глутатіон, який виробляється клітинами та існує у відновленій тіолом (GSH) і дисульфідно-окисленій (GSSG) формах. Виявлено, що у хворих на ЦД величина співвідношення GSH/GSSG знижена, що спричинює запалення, гіперліпідемію та антиоксидантний дисбаланс [15, 16].

Одним із продуктів метаболізму перекисного окиснення арахідонової кислоти є F2-ізопростани (F2-IsoP) — група простагландинів (PG), які беруть участь у патогенезі багатьох захворювань, зокрема ЦД 2 типу [16].

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ МЕТАБОЛІЧНИХ ЕФЕКТІВ МІКРОБІАЛЬНИХ МЕТАБОЛІТІВ

Кишкова мікробіота регулює кишковий бар'єр разом із сенсорною, імунною, нервовою, ендокринною системами. Цей вплив здійснюється за рахунок продукованих кишковим мікробіоценозом біологічно активних метаболітів, які прямо чи опосередковано впливають на фізіологію організму. Деякі

з них можуть бути як корисними, так і шкідливими для кишечника та метаболічного гомеостазу [17, 18].

Різноманітний склад мікробіоти кишечника спричинює утворення широкого спектра метаболітів, до яких належать коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) та вторинні жовчні кислоти, які допомагають підтримувати гомеостаз в організмі, а також триметиламін-N-оксид (ТМАО), метаболіти амінокислот і метаболіти ліпідів, які можуть спричинити метазапалення в метаболічно активних органах, тобто низькорівневе хронічне запалення, характерне для метаболічних захворювань. У фізіологічних умовах ці біоактивні молекули діють як мультисистемні проміжні продукти, які підтримують метаболізм та імунний гомеостаз, регулюють різні аспекти ендокринної та імунної систем у відповідь на сигнали довкілля. Взаємодіючи з кишковими епітеліальними клітинами, кишковими резидентними імунними клітинами або циркулюючими імунними клітинами, мікробіальні метаболіти ефективно регулюють стан периферичних тканин і органів та впливають на фенотип організму [19].

Вважають, що метаболомічний підхід може стати цінним інструментом для прогнозування ризику кардіометаболічних захворювань за допомогою характеристик метаболічного профілю малих молекул плазми крові, серед яких важливе місце посідають низькомолекулярні продукти бактеріального походження [20, 21].

Жовчні кислоти

Одним із способів впливу кишкової флори на метаболізм організму є дія на синтез і реабсорбцію жовчних кислот, останні регулюють ріст та різноманіття кишкової мікрофлори, тобто цей двонаправлений дисбаланс може бути ключовим чинником, що призводить до різних захворювань, зокрема ЦД 2 типу [22].

Жовчні кислоти є потужними метаболічними та імунними сигнальними молекулами, що синтезуються з холестерину в печінці та транспортуються в кишечник, де вони можуть метаболізуватися кишковими бактеріями. Порушення передачі сигналів жовчних кислот через дисбаланс кишкової мікробіоти пов'язане з патогенезом і прогресуванням метаболічних розладів [23].

Ліпополісахариди

Кишковий слизовий, судинний та епітеліальний бар'єр утворює кишкову стінку, яка відокремлює кишковий вміст від позакишкових тканин і органів. Кишковий слиз, який виробляється келихоподібними

клітинами, є важливим елементом кишкового бар'єра. У слизових шарах товстої кишки осідають кишкові мікроорганізми, антимікробні пептиди і секретований імуноглобулін А, які забезпечують додатковий захист від шкідливих мікроорганізмів. Епітеліальний кишковий бар'єр герметизований з'єднувальними комплексами. Проникність клітин і пасивний транспорт поживних речовин, іонів та води регулюються кишковою епітеліальною мембраною, що підтримується з'єднувальними комплексами [24].

Походять ЛПС із компонентів зовнішньої клітинної стінки грамнегативних бактерій та є токсичними сполуками, що мають високий прозапальний потенціал. Установлено, що підвищений рівень у периферичній крові ЛПС асоційований із низькоступеневим запаленням та ОС, що називається «метаболічною ендотоксемією». Підвищення проникності слизової оболонки кишечника призводить до системного запалення, яке є одним з основних патофізіологічних чинників інсулінорезистентності (ІР) і ЦД 2 типу [19].

Ліпополісахариди є домінуючим екзогенним лігандом рецептора розпізнавання образів на поверхні імунних клітин — Toll-подібного рецептора 4 (TLR-4), який активує вроджену імунну систему, ініціюючи вироблення прозапальних цитокінів. У клінічних дослідженнях у хворих на ЦД 2 типу спостерігали велику кількість *Escherichia coli* — бактеріального штаму, який вважають одним із головних джерел ЛПС у людини [25—27]. Цікаво, що дієта з високим вмістом жирів призводить до більшого вмісту ЛПС-вмісних бактерій, що підсилює сприйнятливість до ендотоксемії та запалення через ІР [24].

Коротколанцюгові жирні кислоти

Коротколанцюгові жирні кислоти (ацетат, пропіонат, бутират) виробляються мікробіотою під час анаеробної ферментації неперетравлюваних полісахаридів і асоціюються з позитивним впливом на здоров'я людини, пов'язаним з їхніми метаболічними та сигнальними властивостями. Вони швидко всмоктуються в кишечнику завдяки розчинності у воді та транспортуються через порталний кровотік до печінки, де вони легко метаболізуються, а не зберігаються у вигляді жиру [5]. Виявлено, що пацієнти з ЦД 2 типу мають нижчий рівень КЛЖК, ніж контрольна група [3, 28].

Фізіологічні функції КЛЖК залежать від специфічних мембранних рецепторів, які належать до сімейства рецепторів, пов'язаних із G-білком (G protein-coupled receptors, GPR), що виявляють

екстрацелюлярні сигнальні молекули й активують внутрішньоклітинні шляхи передачі сигналу для наступної клітинної відповіді. Активація GPR при взаємодії з КЛЖК модулює тканинний метаболізм вуглеводів і ліпідів, спричинюючи інгібування гліколізу, стимулювання ліпогенезу та глюконеогенезу [29].

Дослідження продемонстрували, що КЛЖК, індуковані *Lactobacillus*, зміцнюють функцію бар'єра слизової оболонки кишечника шляхом підвищення експресії білка щільного з'єднання та інгібування інфільтрації ЛПС або ендотоксинів, таким чином підвищуючи чутливість до інсуліну. Ці кислоти можуть відновлювати та поліпшувати функцію бар'єра слизової оболонки кишечника, сприяючи синтезу кишкового мукозину та секреції слизу епітеліальними клітинами кишечника, пригнічуючи секрецію прозапальних чинників, збільшуючи виробництво протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) і активуючи клітини регуляторних Т-лімфоцитів (Treg).

Експериментальні дані свідчать, що КЛЖК відіграють важливу роль у підтримці метаболізму β-клітин і сприяють їхньому виживанню в стресових умовах. Це забезпечує механізм, за допомогою якого підвищене споживання харчових волокон може гальмувати розвиток дисметаболічних захворювань, зокрема діабету. Наприклад, в умовах *in vitro* продемонстровано, що попередня інкубація острівців людини та клітин інсуліноми миші з ацетатом або бутиратом підвищувала життєздатність острівців і β-клітин за наявності стрептозотоцину (STZ), тобто захищала від окисидантного та мітохондріального стресу. При цьому КЛЖК запобігали зменшенню генів мітохондріального злиття та підвищенню експресії генів поділу під час впливу STZ. Ацетат демонстрував більшу ефективність щодо підсилення метаболізму та інгібування АФК, тоді як бутират мав менший ефект, але був сильнішим в інгібуванні рецептора КЛЖК GPR41 та утворенні NO [30].

Нещодавно встановлено, що КЛЖК після взаємодії з мембранними рецепторами жирних кислот можуть індукувати сигнальні шляхи (NRF2). NRF2 сприяє підтримці окисно-відновного гомеостазу у фізіологічних умовах та є головним регулятором клітинного метаболізму в нормальних, стресових і ракових клітинах, керуючи транскрипцією цільових генів метаболічних процесів та відіграючи провідну роль у відповіді на клітинний стрес. NRF2 також негативно регулює експресію генів запальних цитокінів і хемокинів та пригнічує патологічне запалення [31, 32]. Після окисного впливу NRF2 організовує

антиоксидантну програму, що спричинює підвищення рівня глутатіону та зниження АФК. З'являється все більше доказів того, що NRF2 бере участь у метаболізмі жирних кислот у печінці, пригнічуючи синтез і десатурацію жирних кислот. NRF2 регулює пентозофосфатний шлях, виробництво NADPH, глутаміноліз, метаболізм ліпідів і амінокислот. Активація NRF2 забезпечує цитопротекцію від численних патологій (хронічні захворювання легень і печінки, автоімунні, нейродегенеративні та метаболічні порушення) [33].

Виявлено, що бутират індукуює епігенетичну регуляцію та/або ядерну транслокацію NRF2 [29, 33]. Активація з'єднаних із протеїном G рецепторів Gpr41 та Gpr43 (FFAR2 і FFAR3) у культивованих кишкових ентероендокринних L-клітинах за допомогою КЛЖК (ацетату і пропіонату) спричиняла вивільнення глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), що може впливати на чутливість до інсуліну через інкретинову відповідь [34].

Таким чином, КЛЖК мікробіального походження є сполучною ланкою між мікробіотою, окисно-відновною передачею сигналів і метаболізмом організму. Ці кислоти виявляють цитопротекторні властивості, протидіють процесам запалення, атерогенезу, канцерогенезу та наслідкам старіння. Здатність цих природних сполук індукувати сигнальні шляхи (NRF2) сприяє підтримці окисно-відновного гомеостазу у фізіологічних умовах. Це вказує на потенціал КЛЖК як терапевтичних і харчових засобів для підтримки здоров'я, а також при судинних та інших захворюваннях [33].

Триметиламін-N-оксид

Кишкові бактерії мають здатність виробляти триметиламін (ТМА) із дієтичного холіну, фосфатидилхоліну, бетаїну та L-карнітину. Потрапивши до печінки з портальним кровотоком, ТМА за допомогою флавінвмісної монооксигенази-3 (FMO3) перетворюється на токсичну сполуку ТМАО, що належить до класу «небезпечних» метаболітів [19].

До механізмів, за допомогою яких ТМАО спричинює складні патологічні процеси атерогенезу, належать накопичення холестерину (внаслідок порушення зворотного транспорту холестерину до печінки), активація прозапальних шляхів, ендотеліальна дисфункція і тромбоз [18, 21, 35, 36].

Установлено, що ТМАО бере участь в ушкодженні судинного русла та розвитку хронічних запальних, тромбоемболічних і атерогенних процесів [37, 38]. Дослідження продемонстрували наявність

значущого прямо пропорційного зв'язку між вмістом ТМАО в сироватці крові людей та вісцеральним жиром, тому ТМАО вважається біомаркером ризику серцево-судинних і ниркових розладів, пов'язаних із вісцеральним ожирінням та ЦД 2 типу [39].

Виявлено, що ТМАО модулює експресію мікроРНК кластера miR-17/92, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями та запаленням, і що така модуляція може спричинити запалення через прозапальні інтерлейкіни ІЛ-12А та згортання крові через експресію PAI—1 (інгібітора активатора плазміногену), що зрештою може призвести до атеросклерозу та серцево-судинних захворювань [40]. Повідомляють, що до метаболічних ефектів ТМАО в білій жировій тканині належать зниження ліпогенезу й зміна специфічного складу жирних кислот, що здійснюється через транскрипційні та метаболічні зміни фагосомних і лізосомних шляхів [41,42].

В експериментах *in vitro* ТМАО підвищував концентрацію АФК, особливо супероксиду. Він призводить до реакцій запалення, пов'язаних з атеросклерозом, шляхом інгібування мітохондріального сигнального шляху SIRT3-SOD2. У щурів пов'язане з АФК і ТМАО збільшення вмісту МДА порушувало активність ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), спричиняючи зниження біодоступності оксиду азоту (NO) та ендотеліальну дисфункцію. Активовані запальні фактори також підсилювали пошкодження, спричинені оксидантним стресом, шляхом позитивного зворотного зв'язку. Наприклад, фактор некрозу пухлини α та ІЛ-6 знижували продукцію NO шляхом інгібування фосфорилування eNOS. Оксидантний стрес і запалення підсилювали один одного в безперервному циклі, що призводило до швидшого розвитку атеросклерозу [43].

Виявлено, що накопичення ТМАО в серцевій тканині призводить до порушення енергетичного обміну та функції міокарда. Він індукує мітохондріальну дисфункцію, зменшуючи скоротливу здатність кардіоміоцитів [44]. Мітохондрії в кардіоміоцитах споживають піруват і жирні кислоти для вироблення енергії, яка підтримує фізіологічну функцію серця. Однак ТМАО пригнічує активність піруватдегідрогенази і зменшує окиснення пірувату в мітохондріях, що погіршує виробництво АТФ, знижуючи скоротливу здатність кардіоміоцитів [45].

Установлено, що модифікації дієти, які призводять до зниження рівня ТМАО, поліпшували чутливість до інсуліну в осіб із ЦД 2 типу. За даними низки проспективних епідеміологічних досліджень, підвищений

вміст ТМАО в сироватці крові був пов'язаний з ОС, ІР і толерантністю до глюкози, негативно впливав на стан пацієнтів із ЦД 2 типу та був тісно пов'язаний із серцево-судинним ризиком і неалкогольним жировим переродженням печінки [46, 47].

Отже, підвищений рівень ТМАО впливає на розвиток ЦД 2 типу й атеросклеротичних ускладнень унаслідок прооксидантних та ендотеліотоксичних властивостей цього метаболіту, а також сприяння запальним процесам низького рівня через стимуляцію експресії прозапальних цитокінів.

ВИСНОВКИ

Дослідження останніх років дали змогу встановити деякі механізми ефектів метаболітів кишкової мікробіоти, пов'язані з впливом на асоційовані зі стресом антиоксидантно-прооксидантні процеси. Застосування метаболомічного підходу дало змогу з'ясувати, що кишковий мікробіоценоз продукує низькомолекулярні метаболіти, які класифікують згідно з їх патофізіологічними властивостями. Є сполуки, необхідні для підтримки енергетичного і метаболічного гомеостазу (КЛЖК, жовчні кислоти). У разі порушення складу та метаболічних функцій мікробіоти зростає кількість патогенних та умовно патогенних бактерій, які продукують метаболіти з токсичними властивостями (ТМА — попередник ТМАО та ЛПС). Останні спричиняють негативні ефекти, пов'язані з оксидантним стресом — доведеним патогенетичним чинником дисметаболічних станів і атеросклерозу. Обидва типи сполук також можуть впливати на експресію ключових генів та регуляторів системи антиоксидантного захисту, баланс цитокінів з прооксидантними/антиоксидантними та прозапальними/протизапальними властивостями. Ці дані свідчать про важливе значення підтримки фізіологічного складу кишкової мікробіоти та контролю її метаболічної функції за вмістом найважливіших мікробіальних метаболітів — КЛЖК, ТМАО (у копрофільтраті та сироватці крові відповідно) як способу запобігання розвитку та прогресуванню дисметаболічних станів і серцево-судинних, неврологічних та ниркових ускладнень у комплексній терапії ЦД 2 типу.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — К. О. Шишкань-Шишова, О. В. Зінич; опрацювання матеріалу, написання тексту — К. О. Шишкань-Шишова; редагування — К. О. Шишкань-Шишова, Н. М. Кушнар'ова, А. В. Ковальчук, О. В. Прибила.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, Pavkov ME, Ramachandaran A, Wild SH, James S, Herman WH, Zhang P, Bommer C, Kuo S, Boyko EJ & Magliano DJ IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2022;83:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
2. Craciun CI, Neag MA, Catineanu A, Mitre AO, Rusu A, Bala C, Roman G, Buzoi-anu AD, Munteanu DM, Craciun AE. The Relationships between Gut Microbiota and Diabetes Mellitus, and Treatments for Diabetes Mellitus. *Biomedicines*. 2022 Jan 28;10(2):308. doi: 10.3390/biomedicines10020308. PMID: 35203519; PMCID: PMC8869176.
3. Liu Y, Chang J & Bai LD. Intestinal flora: New perspective of type 2 diabetes. *World journal of clinical cases*. 2024;12(11):1996-9. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i11.1996>.
4. Paul P, Kaul R, Abdellatif B, et al. The promising role of microbiome therapy on biomarkers of inflammation and oxidative stress in type 2 diabetes: a systematic and narrative review. *Frontiers in nutrition*. 2022;9:906243. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.906243>.
5. González-Bosch C, Boorman E, Zunszain PA, Mann GE. Short-chain fatty acids as modulators of redox signaling in health and disease. *Redox Biol*. 2021 Nov;47:102165. doi: 10.1016/j.redox.2021.102165.
6. Sies H. Findings in redox biology: From H₂O₂ to oxidative stress. *J Biol Chem*. 2020 Sep 25;295(39):13458-73. doi: 10.1074/jbc.X120.015651.
7. Habib SS, Al-Regaiey KA, Al-Khlaiwi T, Habib SM, Bashir S, Al-Hussain F, Habib SH. Serum inducible and endothelial nitric oxide synthase in coronary artery disease patients with Type 2 Diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 May;26(10):3695-3702. doi: 10.26355/eur-rev_202205_28865. PMID: 35647851.
8. Yousef H, Khandoker AH, Feng SF, Helf C, Jelinek HF. Inflammation, oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the progression of type II diabetes mellitus with coexisting hypertension. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1173402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1173402>.
9. Tonin G, Dolžan V, Klen J. Genetic and transcriptomic background of oxidative stress and antioxidative therapies in late complications of type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2024;13(3):277. <https://doi.org/10.3390/antiox13030277>.
10. Shabalala SC, Johnson R, Basson AK, Ziqubu K, Hlengwa N, Mthembu SXH, Mabhidia SE, Mazibuko-Mbeje SE, Hanser S, Cirilli I, Tiano L, Dlodla PV. Detrimental Effects of Lipid Peroxidation in Type 2 Diabetes: Exploring the Neutralizing Influence of Antioxidants. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Oct 20;11(10):2071. doi: 10.3390/antiox11102071.
11. Hinkley H, Counts DA, VonCanon E, Lacy M. T cells in atherosclerosis: key players in the pathogenesis of vascular disease. *Cells*. 2023;12(17):2152. <https://doi.org/10.3390/cells12172152>.
12. Majidi Z, Hosseinkhani S, Amiri-Dashatan N, et al. Effect of rosiglitazone on circulating malondialdehyde (MDA) level in diabetes based on a systematic review and meta-analysis of eight clinical trials. *J Investig Med*. 2021 Mar;69(3):697-703. doi: 10.1136/jim-2020-001588.
13. Frostegård J, Zhang Y, Sun J, Yan K, Liu A. Oxidized low-density lipoprotein (OxLDL)-treated dendritic cells promote activation of T cells in human atherosclerotic plaque and blood, which is repressed by statins: microRNA let-7c is integral to the effect. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(9):e003976. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003976>.
14. Dworżański J, Strycharz-Dudziak M, Kliszczewska E, et al. Glutathione peroxidase (GPx) and superoxide dismutase (SOD) activity in patients with diabetes mellitus type 2 infected with Epstein-Barr virus. *PloS One*. 2020;15(3):e0230374. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230374>.
15. Breyton AE, Lambert-Porcheron S, Laville M, Vinoy S, Nazare JA. CGMS and glycemic variability, relevance in clinical research to evaluate interventions in T2D, a literature review. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:666008. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.666008>.
16. Savvopoulos S, Hatzikirou H, Jelinek HF. Comparative analysis of biomarkers in type 2 diabetes patients with and without comorbidities: insights into the role of hypertension and cardiovascular disease. *Biomarker insights*. 2024;19:11772719231222111. <https://doi.org/10.1177/11772719231222111>.
17. Zhai L, Wu J, Lam YY, Kwan HY, Bian ZX, Wong HLX. Gut-microbial metabolites, probiotics and their roles in type 2 diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(23):12846. <https://doi.org/10.3390/ijms222312846>.
18. Tian E, Wang F, Zhao L, Sun Y, Yang J. The pathogenic role of intestinal flora metabolites in diabetic nephropathy. *Frontiers in Physiology*. 2023;14:1231621. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1231621>.
19. Wang A, Guan B, Zhang H, Xu H. Danger-associated metabolites trigger metaflammation: A crowbar in cardiometabolic diseases. *Pharmacol Res*. 2023 Dec 4;198:106983. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106983.
20. Zhong H, Ren H, Lu Y, et al. Distinct gut metagenomics and metaproteomics signatures in prediabetics and treatment-naïve type 2 diabetics. *EBioMedicine*. 2019;47:373-83. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.048>.
21. Zhen J, Zhou Z, He M, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1085041. doi: 10.3389/fendo.2023.1085041.
22. Guo X, Okpara ES, Hu W, et al. Interactive Relationships between Intestinal Flora and Bile Acids. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(15):8343. <https://doi.org/10.3390/ijms23158343>.
23. Cai J, Rimal B, Jiang C, Chiang JYL, Patterson AD. Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease. *Pharmacol Ther*. 2022 Sep;237:108238. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108238.
24. Fu Y, Li S, Xiao Y, Liu G, Fang J. A metabolite perspective on the involvement of the gut microbiota in type 2 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2023 Oct 8;24(19):14991. doi: 10.3390/ijms241914991.
25. Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutrition research reviews*. 2018;31(1):35-51. <https://doi.org/10.1017/S095442241700018X>.
26. Laswi I, Shafiq A, Al-Ali D, et al. A comparative pilot study of bacterial and fungal dysbiosis in neurodevelopmental disorders and gastrointestinal disorders: commonalities, specificities and correlations with lifestyle. *Microorganisms*. 2021;9(4):741. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040741>.

27. Adeshirlarijaney A, Gewirtz AT. Considering gut microbiota in treatment of type 2 diabetes mellitus. *Gut Microbes*. 2020;11(3):253-64. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1717719>.
28. Birkeland E, Gharagozian S, Birkeland KI, et al. Prebiotic effect of inulin-type fructans on faecal microbiota and short-chain fatty acids in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Eur J Nutr*. 2020;59:3325-38. doi: 10.1007/s00394-020-02282-5.
29. Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, Igarashi M. Free fatty acid receptors in health and disease. *Physiol Rev*. 2020 Jan 1;100(1):171-210. doi: 10.1152/physrev.00041.2018.
30. Hu S, Kuwabara R, de Haan BJ, Smink AM, de Vos P. Acetate and butyrate improve β -cell metabolism and mitochondrial respiration under oxidative stress. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(4):1542. <https://doi.org/10.3390/ijms21041542>.
31. Urano A, Yamamoto M. The KEAP1-NRF2 system and neurodegenerative diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2023 May;38(13-15):974-88. doi: 10.1089/ars.2023.0234.
32. DeBlasi JM, DeNicola GM. Dissecting the crosstalk between NRF2 signaling and metabolic processes in cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Oct 17;12(10):3023. doi: 10.3390/cancers12103023.
33. González-Bosch C, Boorman E, Zunszain PA, Mann GE. Short-chain fatty acids as modulators of redox signaling in health and disease. *Redox Biol*. 2021 Nov;47:102165. doi: 10.1016/j.redox.2021.102165.
34. Ørgaard A, Jepsen SL, Holst JJ. Short-chain fatty acids and regulation of pancreatic endocrine secretion in mice. *Islets*. 2019;11(5):103-11. doi: 10.1080/19382014.2019.1587976.
35. Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Mar;16(3):137-54. doi: 10.1038/s41569-018-0108-7.
36. Miloslavsky D, Koval S. Prospects for probiotics use as the gut microbiota modulators in obesity (literature review). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022;18(6):358-64. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.6.2022.1207>.
37. Liu H, Jia K, Ren Z, et al. PRMT5 critically mediates TMAO-induced inflammatory response in vascular smooth muscle cells. *Cell Death Dis*. 2022 Apr 4;13(4):299. doi: 10.1038/s41419-022-04719-7.
38. Abbasian N. Vascular calcification mechanisms: updates and renewed insight into signaling pathways involved in high phosphate-mediated vascular smooth muscle cell calcification. *Biomedicines*. 2021 Jul 12;9(7):804. doi: 10.3390/biomedicines9070804.
39. Bi SH, Su C, Yang P, et al. Higher serum trimethylamine N-oxide (TMAO) levels are associated with increased visceral fat in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2023 Dec;100(6):275-83. doi: 10.5414/CN111163.
40. Díez-Ricote L, Ruiz-Valderrey P, Micó V, et al. TMAO upregulates members of the miR-17/92 cluster and impacts targets associated with atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 11;23(20):12107. doi: 10.3390/ijms232012107.
41. He GD, Liu XC, Hou XH, Feng YQ. The effect of trimethylamine N-oxide on the metabolism of visceral white adipose tissue in spontaneously hypertensive rat. *Adipocyte*. 2022;11(1):420-33. doi: 10.1080/21623945.2022.2104783.
42. Schugar RC, Shih DM, Warriar M, et al. The TMAO-producing enzyme flavin-containing monooxygenase 3 regulates obesity and the beiging of white adipose tissue. *Cell Rep*. 2017 Jun 20;19(12):2451-61. doi: 10.1016/j.celrep.2017.05.077.
43. Zhou S, Xue J, Shan J, et al. Gut-flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide promotes atherosclerosis-associated inflammation responses by indirect ROS stimulation and signaling involving AMPK and SIRT1. *Nutrients*. 2022;14:3338. doi: 10.3390/nu14163338.
44. Lu X, Liu J, Zhou B, et al. Microbial metabolites and heart failure: Friends or enemies? *Front Microbiol*. 2022;13:956516. doi: 10.3389/fmicb.2022.956516.
45. Videja M, Vilskeers R, Korzh S, et al. Microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide protects mitochondrial energy metabolism and cardiac functionality in a rat model of right ventricle heart failure. *Front Cell Dev Biol*. 2021;Jan 14;8:622741. doi: 10.3389/fcell.2020.622741.
46. Li SY, Chen S, Lu XT, Fang AP, Chen YM, Huang RZ. Serum trimethylamine-N-oxide is associated with incident type 2 diabetes in middle-aged and older adults: a prospective cohort study. *J Transl Med*. 2022 Aug 18;20(1):374. doi: 10.1186/s12967-022-03581-7.
47. Su C, Li X, Yang Y, et al. Metformin alleviates choline diet-induced TMAO elevation in C57BL/6J mice by influencing gut-microbiota composition and functionality. *Nutr Diabetes*. 2021 Jul 31;11(1):27. doi: 10.1038/s41387-021-00169-w.

РЕЗЮМЕ

Огляд присвячено аналізу сучасних даних щодо взаємозв'язків між патогенетичними механізмами при дисметаболічних станах (метаболічному синдромі, цукровому діабеті 2 типу) та функціональною активністю кишкової мікробіоти, яка продукує низькомолекулярні сполуки, які класифікують за біологічними ефектами на два типи: 1) корисні для підтримки метаболічного гомеостазу й антиоксидантної системи в організмі, наприклад, коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), жовчні кислоти, 2) «небезпечні» метаболіти, до яких належать ендотеліотоксичний триметиламін-N-оксид (ТМАО) та чинники ендотоксемії ліпополісахариди (ЛПС). Розглянуто молекулярні механізми, які опосередковують ефекти КЛЖК як середників оксидантного еустресу та цитопroteкції за різних патологій. Крім енергетичних субстратів, КЛЖК є лігандами сполучених з протеїном G мембранних рецепторів жирних кислот, активація яких запускає сигнальні шляхи ядерного еритроїдного 2-пов'язаного фактора-2 (nuclear erythroid 2-related factor 2 (NRF2)). Цей транскрипційний фактор відіграє вирішальну роль у відповіді на клітинний стрес, пригнічуючи експресію генів запальних цитокінів і хемокінів та сприяючи підтримці окисно-відновного гомеостазу

у фізіологічних умовах. Другий тип мікробіальних метаболітів, навпаки, відповідає визначенню чинників оксидантного дистресу, що виявляють цитотоксичні властивості, спричиняючи процеси атерогенезу та хронічного запалення, особливо за умов дисбіотичного стану. Продemonстровано, що TMAO може впливати на мітохондріальні й лізосомальні сигнальні шляхи, підвищуючи концентрацію активних фрагментів кисню та малонового діальдегіду. Крім того, TMAO модулює експресію мікроРНК, що спричинює експресію прозапальних інтерлейкінів і чинників згортання крові. Інші токсичні метаболіти (ЛПС) мають високий прозапальний потенціал, збільшують проникність слизової оболонки кишечника та провокують запалення й оксидантний стрес у різних тканинах організму. Таким чином, є значний прогрес у вивченні молекулярних механізмів позитивних і негативних ефектів мікробіальних метаболітів, що свідчить про важливість корекції складу кишкової мікробіоти та моніторингу її функціональної активності під час комплексного лікування цукрового діабету та для запобігання розвитку кардіометаболічних ускладнень, пов'язаних з оксидантним стресом.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, кишкова мікробіота, метаболіти, біологічні ефекти, оксидантний еустрес і дистрес, коротколанцюгові жирні кислоти, триметиламін-N-оксид, кардіометаболічний ризик.

ABSTRACT

Relationships of intestinal microbiota metabolites with biomarkers of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. Review

**K. O. Shyshkan-Shyshova, O. V. Zynych,
N. M. Kushnarova, A. V. Kovalchuk, O. V. Prybyla**

*V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism
of the National Academy of Medical Science, Kyiv*

The review is devoted to the analysis of modern data on the relationships between pathogenetic mechanisms in dysmetabolic conditions (metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus) and the functional activity of the intestinal microbiota, which produces low-molecular compounds classified by biological effects into two types:

1) beneficial for maintaining metabolic homeostasis and antioxidant system in the body, such as short-chain fatty acids (SCFAs), bile acids and 2) so-called «dangerous» metabolites, including endotheliotoxic trimethylamine-N-oxide (TMAO) and endotoxemia factors lipopolysaccharides (LPS). The molecular mechanisms that mediate SCFAs effects as mediators of oxidative eustress and cytoprotection in various pathologies have been considered. In addition to the role of energy substrates, SCFAs play the role of ligands of G protein-coupled membrane fatty acid receptors, the activation of which triggers nuclear erythroid 2-related factor 2 (NRF2) signaling pathways. This transcription factor plays a crucial role in the response to cellular stress, suppressing the expression of inflammatory cytokine and chemokine genes and contributing to the maintenance of redox homeostasis under physiological conditions. The second type of microbial metabolites, on the contrary, corresponds to the definition of oxidative distress factors that exhibit cytotoxic properties, contributing to the processes of atherogenesis and chronic inflammation, especially under the conditions of a dysbiotic state. For example, it has been shown that TMAO can affect mitochondrial and lysosomal signaling pathways, thereby increasing the concentration of reactive oxygen species and malondialdehyde. In addition, TMAO modulates the expression of microRNAs, which promotes the expression of pro-inflammatory interleukins and blood coagulation factors. Other toxic metabolites, LPS, have a high pro-inflammatory potential, they increase the permeability of the intestinal mucosa and provoke inflammation and oxidative stress in various tissues of the body. Thus, there is a significant progress in the study of the molecular mechanisms of positive and negative effects of microbial metabolites, which argues for the importance of correcting the composition of the intestinal microbiota and monitoring its functional activity in the process of complex treatment of diabetes mellitus and prevention of the development of cardiometabolic complications associated with oxidative stress.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, intestinal microbiota, metabolites, biological effects, oxidative eustress and distress, short-chain fatty acids, trimethylamine-N-oxide, cardiometabolic risk.

Дата надходження до редакції 05.03.2024 р.

Дата рецензування 07.05.2024 р.

Дата підписання статті до друку 14.05.2024 р.