

кров. Тривале введення 3% розчину глутамату натрію щурам у дозі 30 мг/кг маси тіла протягом 4 тижнів призводить до збільшення загальних та тирозинвмісних пептидів у сироватці крові, речовин з низькою та середньою молекулярною масою, а також збільшення значення інтоксикації, що побічно свідчить про порушення детоксикації ендogenous метаболітів у печінці тварин. Є й інші дослідження з протилежними висновками, які вказують на те, що ця речовина не становить загрози для здоров'я, коли використовується як харчова добавка. Адміністрація США з питань харчових продуктів і медикаментів класифікувала глутамат натрію як загальнодовідану безпечну речовину. Однак єдині думки з питань щодо безпечної дози загальної дієтичної добавки – глутамату натрію на сьогодні немає, питання механізму його патогенної дії та шкідливої дії глутамату натрію залишається недостатньо вивченим.

Ключові слова: глутамат натрію, харчова добавка, травна система, кишківник, шлунок.

EFFECT OF SODIUM GLUTAMATE ON THE DIGESTIVE ORGANS

Grigorenko A. S., Yeroshenko G. A., Shevchenko K. V., Donets I. M., Vatsenko A. V., Ulanovskaya – Tsyba N. A.

Abstract. The article presents current data from domestic and foreign literature on the effect of food additive E-621 glutamate (glutamate) sodium on the digestive system. Every year humanity consumes more than 200 thousand tons of glutamate.

The most famous and widespread flavor enhancer – E-621 glutamate (glutamate) sodium, the sodium salt of glutamic acid stimulates and enhances taste sensations by increasing the sensitivity of the taste buds of the tongue. After ingestion of food or drink containing monosodium glutamate, it has a narcotic effect on the body, does not contain nutrients, it is not a preservative – it is a toxin that excites the nervous system, a chemical that overstimulates brain cells, sometimes to complete control, it deceives the brain. The growing use of monosodium glutamate, a well-known food additive (including for infants) and a component of some vaccines, is a concern due to potential human health effects, with some authors reporting adverse reactions to food additives. In children, as well as the effect of food additives, artificial sweeteners and household hygiene products on the human intestinal microbiome and its ability to ferment fibers. It has been found that the systemic availability of orally administered glutamate is very low, even after high doses. This is due to the intense metabolism in the gut, where glutamate is used as a substrate for energy production by enterocytes of the small intestine, thus limiting its absorption into the blood. Prolonged administration of 3% sodium glutamate solution to rats at a dose of 30 mg/kg body weight for 4 weeks leads to an increase in serum total and tyrosine-containing peptides, low and medium molecular weight substances, as well as an increase in the values of intoxication, which indirectly indicates to disrupt the detoxification of endogenous metabolites in the liver of animals. There are other studies, with opposite conclusions, which indicate that this substance does not pose a health hazard when used as a dietary supplement. The U.S. Food and Drug Administration have classified monosodium glutamate as a generally accepted safe substance. However, there is no consensus on a safe dose of a common dietary supplement – monosodium glutamate, the question of the mechanism of its pathogenic effect and the damaging effect of monosodium glutamate remains insufficiently studied.

Key words: sodium glutamate, food additive, digestive system, intestine, stomach.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.
Стаття надійшла 22.12.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-257-264

УДК 796;797;798;799;796.015.62

Гуренко О. О., Дроздовська С. Б.

ДИСБІОЗ КИШКИ ЯК ФАКТОР РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Національний університет фізичного виховання і спорту України (м. Київ)

olgguorenko@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота є фрагментом планової наукової роботи Національного університету фізичного виховання і спорту України «Вплив екзогенних та ендogenous факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності». Державний реєстраційний номер 012U108187.

Вступ. Актуальним питанням у сфері біології та медицини є проблема дослідження механізмів патофізіологічного впливу мікробіому кишки на розвиток метаболічного синдрому та інсулінорезистентності.

Численні літературні джерела, головним чином, зарубіжних авторів, свідчать про значне розповсюдження та зростання метаболічного синдрому серед населення розвинених країн. Виявлену закономір-

ність порушення обміну речовин при поєднанні з діабетом 2 типу, подагрою і гіперліпідемією виявив J.P. Camus (1966) та вперше назвав метаболічним трисиндромом. З тих пір встановлено ряд інших патологічних станів, які характерні цьому захворюванню [1]. Остаточно, термін «метаболічний синдром» був запропонований робочою групою при ВООЗ у 1988 році. Його підтвердили Національний інститут здоров'я США (2001), Американська асоціація клінічних ендокринологів (2002), Українська асоціація кардіологів (2004) та запропонували виділити критерії метаболічного синдрому.

Метаболічний синдром (МС) визначається Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як патологічний стан, що характеризується абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю, гіпертен-

зією та гіперліпідемією. Завдяки успішній перемозі над інфекційними захворюваннями в більшій частині світу - неінфекційні захворювання стали основною причиною захворюваності і смертності не тільки в розвинених, але і в слаборозвинених країнах [2, 3]. Метаболічний синдром визначається сукупністю взаємопов'язаних факторів, які безпосередньо збільшують ризик ішемічної хвороби серця (ІХС), інших форм серцево-судинних атеросклеротичних захворювань (ССЗ) і цукрового діабету 2 типу. Його основними компонентами є дисліпідемія (підвищені рівні тригліцеридів, аполіпопротеїнів В і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПВЩ)), підвищення артеріального тиску (АТ) і порушення регуляції гомеостазу глюкози при наявності абдомінального ожиріння і/або інсулінорезистентності - привертають більшу увагу як основні прояви синдрому [3]. Останнім часом з'явилися інші порушення, такі як хронічні прозапальні і протромботичні стани, неалкогольна жирова хвороба печінки і апное уві сні, які були додані до переліку пов'язаних з метаболічним синдромом, що зробило його клінічне визначення ще більш складним [4, 5]. В останні роки ряд дослідників доповнили МС новими характеристиками, такими як гіперурікемія, гіпертрофія лівого шлуночка, гіперфібріногенемія, склерозіоз яєчників і т.д. Але, більшість дослідників вважають за краще представлене G. Reaven визначення метаболічного синдрому, основною причиною якого вважають первинну інсулінорезистентність, що буде визначати подальший розвиток поліметаболічних порушень, артеріальної гіпертонії і серцево-судинних ускладнень [6, 7, 8].

При інсулінорезистентності біологічна відповідь на екзогенний або ендогенний інсулін патологічно змінена. В результаті порушуються основні метаболічні процеси в організмі - вуглеводний, ліпідний та білковий обміни, а також ініціюються мітогенні реакції - порушуються ріст, диференціювання, синтез ДНК, регуляція транскрипції генів тощо [8, 9]. Активність різних проатерогенних шляхів метаболічного синдрому досягає кульмінації в кінцевому спільному шляху запалення, який у підсумку призводить до клінічних проявів МС. Системний оксидативний стрес, викликаний ожирінням та інсулінорезистентністю, призводить до посилення активації сигнальних каскадів, які викликають атерогенез і фіброз тканин [10].

Поширеність МС варіюється в усьому світі і часто відповідає поширеності ожиріння, що широко розповсюджується в залежності від віку, статі, раси/етнічної приналежності і критеріїв, які використовуються для діагностики. Метаболічний синдром вражає п'яту або більше населення США і близько чверті населення Європи [11]. Поширеність метаболічного синдрому, за даними різних авторів, складає близько 20-40 %.

В Україні багатоцентрових проспективних досліджень не проводилося, тому статистичні дані згідно поширеності метаболічного синдрому у населення - наразі є малоінформативними [12].

Ожиріння не завжди є синонімом МС. Існують так звані «метаболічно здорові» люди з ожирінням (МНО), які мають високий рівень чутливості до інсуліну і не мають гіпертонії, гіперліпідемії і інших ознак метаболічного синдрому. Епідеміологічні дослідження показують, що МНО може становити зна-

чий відсоток населення з надлишковою масою тіла [2, 13]. На сьогодні з'являються додаткові чинники ризику виникнення МС в міру проведення додаткових досліджень і збору більшої кількості даних.

Наприклад, кишківник повністю ігнорувався у визначенні метаболічного синдрому, але дані останнього десятиліття, коли на перший план вийшла участь мікробіому, висвітлили механізми, які виникають в кишці та призводять до стимуляції появи додаткових факторів ризику розвитку метаболічного синдрому [14]. Травний тракт є резервуаром більше 1000 видів мікроорганізмів, які відносяться до доменів бактерій, архей і еукаріот, які колонізують організм людини. Симбіотичний колектив мікроорганізмів включає в себе не тільки клітини тих чи інших мікроорганізмів, але і колективну систему генів всіх трильйонів клітин, які проживають в шлунково-кишкової екосистемі людини. Вся система генів співтовариства мікроорганізмів отримала назва кишковий мікробіом. Ці мікроорганізми мають величезний потенціал для впливу на фізіологію і здоров'я людини [15]. З'являється все більше даних, що свідчать про взаємодію між факторами навколишнього середовища, кишкового мікробіому, метаболічними захворюваннями і серцево-судинними ризиками. Зміни кількісного та якісного складу мікробіому кишки мають потенційний вплив на чутливість організму до інсуліну та регуляцію метаболічних порушень, пов'язаних з МС [16].

При порушенні складу кишкового мікробіому, розвитку дисбіозу, відбувається стимуляція ряду міжклітинних взаємодій і біохімічних перетворень, провокуючи розвиток синдрому системної запальної відповіді, ендотеліальної дисфункції, дисліпідемії, гіперінсулінізму, атерогенезу, що служить основою для прогресування метаболічного синдрому [17].

Розуміння цих процесів в сукупності з отриманими результатами сучасних досліджень мікробіому кишки дозволить зробити висновки про можливість корекції перебігу метаболічного синдрому та інсулінорезистентності шляхом впливу на дисбіоз кишки. В даному огляді розглянуто дослідження, проведені з метою оцінки складу кишкової мікробіоти дорослої людини при наявності інсулінорезистентності, як фактору розвитку метаболічного синдрому.

Мета дослідження. Аналіз наукової літератури для систематизації даних щодо розгляду змін складу мікробіому кишки при метаболічному синдромі і підтвердження наявності взаємозв'язку окремих родів бактерій з проявами інсулінорезистентності, як фактору розвитку метаболічного синдрому.

Об'єкт і методи дослідження. У процесі дослідження нами використовувалися методи системного та порівняльного аналізу, аналізу наукової літератури, контент-аналіз і метод систематизації отриманої інформації. Було опрацьовано відомості наукової літератури в наступних базах даних – Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar.

Результати дослідження та їх обговорення.

Механізми формування інсулінорезистентності. Інсулінорезистентність (ІР) – це зниження реакції інсуліночутливих тканин: жирової тканини, печінкової і поперечно-пошмугованих м'язів, на інсулін при його достатній концентрації [18].

Розрізняють фізіологічну, метаболічну та ендокринну інсулінорезистентність, яка може бути обумовлена як генетичними факторами, так і зовнішніми причинами. Порушення, що призводять до маніфестації ІР, можуть виникати на різних рівнях: пререцепторному, рецепторному і пострецепторному. Основною причиною формування ІР вважають пострецепторне порушення передачі інсулінового сигналу [19].

При цьому спостерігається зниження анаболічної дії інсуліну, що супроводжується порушенням фосфорилування глюкози, зниженням продукції енергії, ослабленням цукрознижуючого ефекту інсуліну, що призводить до метаболічних і функціональних порушень, які найбільш повно проявляються розвитком цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). Крім метаболічних ефектів інсулін володіє мітогенною функцією, стимулює ріст і проліферацію клітин [18, 20].

Порушення відбуваються на ранніх стадіях розвитку резистентності до інсуліну. На молекулярному рівні численні дефекти передачі сигналів інсуліну впливають на резистентність до інсуліну, зменшують кількість рецепторів інсуліну, активність кіназ рецепторів, фосфорилування внутрішньоклітинних субстратів, впливають на транслокацію і активацію транспортера глюкози. Більшість метаболічних і антиапоптотичних ефектів інсуліну опосередковується сигнальним шляхом, який передається за допомогою мембранного рецептора. Сигнальний шлях включає фосфорилування білків субстрату рецептора інсуліну, активацію фосфатидилінозитол-3-кінази та протеїнкінази [21].

Інсулінові рецептори є на мембранах клітин інсулінозалежних тканин. Їх концентрація досягає 20 тис. на клітину. Інсуліновий рецептор складається з двох α - та двох β -субодиниць.

Рецептор інсуліну є тирозиновою протеїнкіназою і складається з двох α -субодиниць і двох β -субодиниць, які пов'язані дисульфідними зв'язками. Синтез тетрамерної молекули рецептора інсуліну кодується однією мРНК, і в результаті трансляції утворюється один високомолекулярний пептидний ланцюг.

Інсулін зв'язується з α -субодиницею рецептора і активує тирозинкіназу в β -субодиниці. Коли тирозинкіназа активується, вона сприяє аутофосфорилуванню β -субодиниці, так як для посилення активності кінази необхідно фосфорилування трьох головних тирозинових залишків [22]. У відсутності гормону інсулінові рецептори не виявляють тирозинкіназної активності.

У клітині можна виділити два основних сигнальних шляхи інсуліну: шлях фосфатидилінозитол-3-кінази, який є найбільшою мірою відповідальний за метаболічну дію інсуліну (захоплення глюкози і придушення глюконеогенезу); шлях мітоген-активуючих протеїнкіназ регулює експресію генів, що контролюють ріст і диференціацію клітини. Істотним відмінністю між цими шляхами є їх чутливість до трансформаційних змін субстрату інсулінового рецептору-1 і в результаті цього виникає резистентність до інсуліну. Якщо перший з них блокується в умовах ІР, в той час другий не залежить від чутливості рецептору до інсуліну і продовжує функціонувати в умовах ІР, стимулюючи проліферацію і міграцію гладком'язових клітин та викликаючи протромботичні стани [18].

Інсулінорезистентність, відповідно, призводить до зменшення синтезу тригліцеридів у печінці і посилення ліполізу, що супроводжується викидом в кровотік вільних жирних кислот і ектопічного накопичення жиру в печінці, м'язах, підшлунковій залозі. Це в свою чергу порушує захоплення глюкози в м'язах і печінці, збільшує продукцію глюкози в печінці, що призводить до гіперглікемії. Гіперглікемія стимулює вироблення інсуліну, внаслідок чого розвивається гіперінсулінемія. Поряд з гіперглікемією і гіперліпидемією викликає цілу серію метаболічних порушень, що й призводять, в кінцевому рахунку, до розвитку метаболічного синдрому та діабету II типу [23]. У стані інсулінорезистентності відбувається втрата початкової секреції інсуліну (перша фаза) у відповідь на навантаження глюкозою, що призводить до постпрандіальної гіперглікемії. Згодом, посилена інсулінова відповідь другої фази викликає хронічну гіперінсулінемію. Чутливі до інсуліну тканини не можуть сенсibilізувати або ефективно реагувати на інсулін. Інсулін-опосередковане засвоєння глюкози, гліколіз і синтез глікогену порушені. В результаті резистентності до інсуліну погіршується, таким чином β -клітини підшлункової залози поступово стають стресовими, стомленими і запускають процес апоптозу, поки повністю не втраять свою функцію [24].

Ожиріння і інсулінорезистентність тісно пов'язані з хронічним запаленням жирової тканини, де макрофаги відіграють важливу роль. Макрофаги жирової тканини можна розділити на два основних фенотипи: класичні макрофаги M1 і альтернативно активовані макрофаги M2. Макрофаги M1 продукують прозапальні цитокіни (TNF- α , інтерлейкін IL-6 і MCP-1) і, таким чином, сприяють розвитку інсулінорезистентності [25].

Макрофаги в жировій тканині секретують фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), і його продукція збільшується зі збільшенням маси жирової тканини. TNF- α викликає фосфорилування і інактивацію рецепторів інсуліну в жировій тканині, а також в клітинах гладеньких м'язів, індукція ліполізу збільшує навантаження FFA і уповільнює вивільнення адипонектину. Підвищені рівні TNF- α в сироватці пов'язані з ожирінням та інсулінорезистентністю, які є основними компонентами метаболічного синдрому [26]. Інтерлейкін (IL)-6 - це цитокін, який виконує подвійну роль, а саме проявляє як запальні, так і протизапальні ефекти. IL-6 відіграє вирішальну роль в запальному сигнальному шляху і бере участь в розвитку інсулінорезистентності. Висока концентрація циркулюючого IL-6 була пов'язана з ожирінням через механізми прямого та опосередкованого впливу на метаболізм [27].

Продукція IL-6 збільшується зі збільшенням жирової тканини та інсулінорезистентності. Він діє на печінку, кістковий мозок і ендотелій, приводячи до збільшення синтезу в печінці білків гострої фази, включаючи C-реактивний білок (СРБ). Кілька досліджень продемонстрували кореляцію між високим рівнем СРБ і розвитком метаболічного синдрому, діабету і серцево-судинних захворювань. IL-6 також збільшує рівень фібриногену, що призводить до стимуляції протромботичних станів [28, 29].

Таким чином, розуміння складного взаємозв'язку між інсуліновим контролем ліпідного та вуглеводного обміну виявило додаткові фактори впливу на ме-

таболізм глюкози через формування сигнальних каскадів прозапальних цитокінів, вироблення реагентів гострої фази запалення і розвитком метаболічного синдрому.

Мікробіом кишки, його склад та функції. Мікробіом кишки привертає все більшу увагу вчених як ключовий гравець в патофізіології різних хронічних захворювань. Мікробіом вважається сполучною ланкою між порушеннями обміну речовин, ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпідемією, цукровим діабетом, гіпертонією і серцево-судинними захворюваннями.

Останнім часом особлива увага приділяється вивченню зв'язків між мікробним складом кишки і схильністю до захворювань, і хоча не завжди виявляється причинно-наслідковий зв'язок, але дуже часто мікробіом є основним фактором, зміни в якому сприяють різноманітним патологічним станам в організмі людини. Дисбіоз може порушувати гомеостатичні функції організму людини і відігравати значну роль в патофізіології метаболічних захворювань. Дисбіоз частіше пов'язують з формуванням і розвитком деяких неінфекційних захворювань, включаючи діабет, ожиріння, онкологічні захворювання, метаболічні порушення та інші [30]. Гіпотеза про можливу роль мікробіому кишки як епігенетичного регулятора експресії генів людини, в тому числі ключових генів, пов'язаних з метаболізмом ліпідів, ожирінням і запаленням, дозволила по-новому поглянути на участь мікробіоти в патогенезі та саногенезі найважливіших неінфекційних захворювань людини. На сучасному етапі наукове співтовариство розглядає мікрофлору організму як окремий відособлений орган, що володіє множинними функціями, які грають важливу роль у підтримці здоров'я людини.

Найбільш численною частиною нашого організму є мікрофлора травного тракту - симбіотичне співтовариство мікроорганізмів, сформоване в процесі багатовікової еволюції організму людини і мікроорганізмів. Травний тракт являє собою відкриту систему, постійно взаємодіє з мікроорганізмами навколишнього середовища.

У шлунку міститься близько 10^1 мікробних клітин на грам вмісту. У дванадцятипалій кишці міститься близько 10^3 клітин, порожня кишка - 10^4 клітин, клубова кишка - 10^7 осередків і в товстій кишці - 10^{12} мікробних клітин на грам вмісту. Отже, кількість бактерій збільшується від проксимальних до дистальних відділів шлунково-кишкового тракту [31]. Примітно, що товста кишка містить більше 70% всіх мікроорганізмів, які зазвичай пов'язані зі здоров'ям або хворобою господаря. Велика кількість бактерій в шлунково-кишковому тракті призводить до біохімічної різноманітності і метаболічної активності, яка взаємодіє з фізіологією господаря. Ці мікроорганізми можуть сприяти метаболізму не перетравлюваних полісахаридів, виробляти необхідні вітаміни, а також відігравати важливу роль у розвитку і диференціюванні кишкового епітелію і імунної системи господаря [32].

Основними компонентами кишкової мікробіоти є бактерії відділів Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria і прокаріоти Archaea. Також в мікробіомі присутні віруси, грибки і найпростіші.

Більшість видів анаеробні і належать до двох типів: Firmicutes і Bacteroidetes. Бактерії, що належать до таких типів як Proteobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria, Fusobacteria і Cyanobacteria, зустрічаються в меншій кількості. Незважаючи на суперечки, співвідношення Firmicutes до Bacteroidetes було досліджено і пов'язане зі схильністю до метаболічних порушень. Більш того, низька чисельність Proteobacteria, пов'язана з великою кількістю родів Bacteroides, Prevotella і Ruminococcus, що вказує на здоровий кишковий мікробіом [33].

Величезна площа слизового бар'єру травного тракту заселяється мікроорганізмами практично відразу після народження людини, і протягом усього життя мікробні асоціації є найважливішим мікроекологічним фактором для підтримки здоров'я [34].

У мікрофлорі кишечника дорослої людини переважаючими бактеріальними видами є Firmicutes і Bacteroides. Інші види, присутні в малих кількостях, включають Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria і Verrucomicrobia. Бутиратпродукуючі бактерії Faecalibacterium, Roseburia та Bacteroida також були ідентифіковані в здоровій людській кишковій мікрофлорі [35, 36].

Сучасні методи дослідження мікробіому. Центральним нині інструментом для фундаментального вивчення мікробних спільнот людини стала метагеноміка, зокрема, секвенування ділянок гену 16S рибосомальної рибонуклеїнової кислоти (рРНК), яка присутня у всіх бактеріях і відрізняється між різними видами і родами.

В останні роки вивченню людського мікробіому сприяли технологічні досягнення у розвитку молекулярно-біологічних методів дослідження. В більшості досліджень, бактеріальні компоненти мікробної популяції ідентифікуються секвенуванням 16S рибосомних РНК-генів в подальшому порівнянні з відомими базами даних. Метагеномне секвенування мікробної ДНК дало можливість оцінити генетичний потенціал популяції мікроорганізмів. Інші методики для аналізу мікробіому - транскриптомний, протеомний і метаболомний - надають додаткову інформацію на різних рівнях мікробної фізіології [37, 38].

Роль дисбіозу кишки у розвитку інсулінорезистентності. Причина інсулінорезистентності при ожирінні та цукровому діабеті II типу не обмежується тільки порушенням передачі сигналів інсуліну, а також включає складну взаємодію безлічі метаболічних шляхів. Аналіз даних, отриманих за допомогою метаболоміки та ліпідоміки, визначив важливу роль метаболітів, таких як ліпіди, амінокислоти і жовчні кислоти, в модуляції чутливості до інсуліну. Метаболіти мікробіому можуть регулювати чутливість до інсуліну, безпосередньо, модулюючи компоненти сигнального шляху інсуліну, такі як субстрати інсулінового рецептору та опосередковано, змінюючи потік субстратів через кілька метаболічних шляхів, включаючи ліпогенез, окислення ліпідів, синтез і деградацію білка і печінковий глюконеогенез.

У постгеномну епоху інтеграція функціональної геноміки, транскриптоміки, протеоміки, метаболоміки і ліпідоміки розширила розуміння молекулярних механізмів, що й лежать в основі інсулінорезистентності. Технологія аналізу наборів метаболомічних і ліпідомічних даних швидко розвивається, що дозво-

ляє ідентифікувати нові метаболіти, які регулюють чутливість до інсуліну, і/або нову роль відомих метаболітів в цьому процесі.

Мікробіом кишківника нещодавно був визнаний новим ендокринним органом, який грає важливу роль в регуляції кардіометаболічних функцій організму хазяїна за рахунок регулювання рівнів біоактивних метаболітів в крові [39].

У моделях тварин, ожиріння пов'язане зі значними змінами в складі і метаболічній функції кишкового мікробіому. Мікробіом товстої кишки мишей з ожирінням демонструє менше мікробне різноманіття. Більшість досліджень зосереджено на мікробіомі товстої кишки, тоді як проксимальний відділ кишки має вирішальне значення для засвоєння вуглеводів і жирів, що призводить до ожиріння та інсулінорезистентності. Крім того, оскільки існують механізми чутливості тонкої кишки, які підвищують чутливість до інсуліну через нейронні ланцюги, зміни в мікробіоті тонкого кишківника можуть бути одним із стимулів, керуючих цим механізмом [40].

Таким чином, дослідники припускають, що відновлення балансу мікробіоти, що викликає ожиріння, шляхом інфузії кишкової мікробіоти від донора з нормальною масою тіла позитивно вплине на енергетичний метаболізм господаря і чутливість до інсуліну у суб'єктів з метаболічним синдромом.

Ацетат, пропіонат і бутират складають 90% коротколанцюгових жирних кислот (SCFA), які є продуктами ферментації складних вуглеводів, таких як волокна, які виділяються мікробіомом кишківника. Ожиріння і інсулінорезистентність пов'язані зі змінами мікробного складу кишки та збагаченням деяких видів бактерій у людей та гризунів. Співвідношення *Firmicutes*, які виробляють бутират, та *Bacteroidetes*, що продукують пропіонат, розрізняються між особами з нормальною та надлишковою масою тіла [41].

Трансплантація кишкового мікробіому від мишей або людей з ожирінням особам з нормальною масою тіла змінює рівні SCFA і стимулює ожиріння. Та навпаки, трансплантація фекалій здорових донорів з нормальною масою тіла особам з ожирінням покращує чутливість до інсуліну і збільшує чисельність деяких бактерій, які продукують бутират. Дослідження за участю невеликих груп людей також припускають, що SCFA (особливо пропіонат) знижують рівні глюкози. Таким чином, змінена мікробіота і, як наслідок, змінена продукція SCFA може впливати на чутливість до інсуліну і енергетичний метаболізм у пацієнтів з ожирінням і цукровим діабетом II типу [40, 42]. SCFA змінюють периферичний метаболізм шляхом придушення ліполізу і збільшення окисного метаболізму в білій жировій тканині, печінці і скелетних м'язах AMPK-залежним і/або PPAR α -залежним чином. Більш того, SCFA збільшують кількість, диференціацію і активність регуляторних T-клітин товстої кишки і пригнічують запалення жирової тканини у мишей [43, 44]. У людей SCFA пригнічують прозапальні ефекти ліпополісахаридів в деяких типах імунних клітин, а ацетат знижує рівні циркулюючого фактору некрозу пухлин у жінок з ожирінням [41].

У дослідженні Vrieze A et al (2012) кінцеві дані вказують на регулюючу роль бутирату, що викликає поліпшення чутливості до інсуліну. Спостерігалися значні зміни складу мікробіому кишки в зразках фе-

калій після інфузії алогенного кишкового мікробіому, включаючи при цьому 2,5-кратне збільшення кількості бактерій, пов'язаних з продукуєчими бутират бактеріями кишки. Бутират виробляється мікробіомом як в товстому, так і в тонкому кишківнику для отримання енергії та передачі сигналів, запобігає транслокації ендотоксичних з'єднань, що викликає формування резистентності до інсуліну. Пероральне введення бутирату має прямий вплив на метаболізм глюкози. Різноманітність кишкових мікробів значно збільшилася після алогенного перенесення кишкового мікробіому. Шістнадцять бактеріальних груп значно збільшилися в групі аллогенної обробки, включаючи групи, пов'язані з продуцентом бутирату *Roseburia*, які показали збільшення в 2,5 рази [40]. Vrieze A et al підтвердили, що збільшення різноманітності кишкового мікробіому також пов'язано з відновленням чутливості до інсуліну. На сьогоднішній день активно досліджується питання можливого впливу перорального введення ідентифікованого мікробіому на метаболізм глюкози. Таким чином ця інформація може послужити обґрунтуванням для нових терапевтичних втручань, спрямованих на поліпшення чутливості до інсуліну у людей.

Кілька досліджень показали, що метаболіт, отриманий з кишкової мікробіоти, N-оксид триметиламіну (TMAO), в значній мірі пов'язаний з ризиком розвитку діабету 2 типу та інсулінорезистентності. Кишковий мікробіом засвоює попередники TMAO, такі як холін і L-карнітин, щоб продукувати триметиламін. В свою чергу триметиламін додатково метаболізується до TMAO за допомогою печінкового ферменту - монооксигенази 3 (FMO3). Шлях перетворення TMAO за допомогою FMO3 був пов'язаний з чутливістю до інсуліну і метаболізмом глюкози. Окрім того, кілька доказів припускають важливу роль холіну в регуляції інсулінорезистентності та метаболізму глюкози [16, 45]. Дослідження Heianza Y et al (2019) виявило зв'язок змін холіну і L-карнітину з чутливістю до інсуліну незалежно від супутніх змін TMAO. Результати показали, що підвищений рівень циркулюючого холіну в значній мірі пов'язаний з діабетом 2 типу та резистентністю до інсуліну. Відповідно до досліджень на тваринах, дієта з дефіцитом холіну знижує концентрацію інсуліну натщесерце і покращує толерантність до глюкози, метаболізм холіну може відігравати активну роль у розвитку інсулінорезистентності. Зниження холіну було пов'язано з довгостроковим поліпшенням глікемії і чутливості до інсуліну під час втручання щодо зниження маси тіла. Хоча і холін, і L-карнітин є дієтичними попередниками TMAO, різні шляхи беруть участь в утворенні триметиламіну, що може бути потенційним поясненням відмінностей між холіном і L-карнітином. L-карнітин міститься у великій кількості в червоному м'ясі, і безпосередньо сприяє утворенню триметиламіну за рахунок дії карнітинової оксигенази мікробіому, або через утворення мікробіомом гамма-бутиробетайну [16]. Циркулюючий L-карнітин може бути пов'язаний з ризиком виникнення серцево-судинних захворювань через вироблення TMAO і ще одне дослідження показало позитивний взаємозв'язок між L-карнітином у плазмі і концентрацією глюкози [46].

Мікробіом кишки бере участь в контролі споживання їжі і насичення за допомогою передачі сигнала

лів кишковими пептидами, де бактеріальні продукти активують ентероендокринні клітини, модулюючи паракринні сигнальні молекули, які продукуються ентероцитами. Кишковий мікробіом збільшує продукцію певних SCFA, поряд зі збільшенням вироблення пептиду YY (PYY, пептид тирозин-тирозин), греліну, інсуліну і глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) [47, 48]. Грелін негативно корелює з *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* і *B. coecoides*/*Eubacterium rectale* і позитивно корелював з *Bacteroides* і *Prevotella*. Прийом олігофруктози, пребіотики, який сприяє зростанню *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, знижує секрецію греліну у людей з ожирінням [47]. GLP-1 також регулюється мікробіомом кишки і відповідає за контроль споживання їжі і секрецію інсуліну. Концентрація цього гормону була нижче у людей з ожирінням в порівнянні з людьми з нормальним харчуванням. Бутират, що продукується кишковими бактеріями, був присутній в менших кількостях у осіб з ожирінням і регулював енергетичний гомеостаз за рахунок стимуляції адипоцитами вироблення лептину та індукції секреції GLP-1 L-клітинами.

Кишковий мікробіом може сприяти утворенню специфічних жовчних кислот, які активують рецептори TGR5. Кишкові бактерії зневоднюють хенодезоксихолієву кислоту і продукують літохолієву кислоту, яка зв'язується з TGR5 67 і збільшує витрату енергії в коричневій жировій тканині і секрецію GLP-1 за рахунок активації в L-клітинах кишки, таким чином, запобігаючи ожирінню та інсулінорезистентності [49, 50].

Трансплантація кишкового мікробіому від осіб з нормальною масою тіла пацієнтам з метаболічним синдромом підвищила чутливість до інсуліну. Цей ефект, ймовірно, пов'язаний зі зниженням хронічного запалення, що виникає в результаті транслокації LPS (ліпополісахариди), і, отже, з більшою активацією сигнального каскаду інсуліну. Подібно GLP-1, PYY також продукується L-клітинами кишки в формі PYY1-36 і PYY3-36, причому останній присутній в більш

високих концентраціях у постпрандіальний період, викликаючи відчуття ситості. Особи з ожирінням виробляли менше PYY3-36, і резистентності до гормону не спостерігалось [47]. Batterham et al виявили зниження споживання їжі на 30% через 90 хвилин після інфузії PYY3-36 у осіб з ожирінням. Модуляція мікробіому кишки пребіотиками (олігофруктоза) призводила до посилення бактеріальної ферментації, толерантності до глюкози і зниження апетиту через підвищених концентрацій GLP-1 і PYY, ймовірно, через механізм, який пов'язаний з виробленням пропіонату бактеріями кишки [51].

Висновки. Аналіз наукової літератури щодо розгляду змін складу мікробіому кишки при метаболічному синдромі і наявності взаємозв'язку окремих родів бактерій з проявами інсулінорезистентності, як фактору розвитку метаболічного синдрому виявив залежність функціонування метаболічних процесів від різноманітності кишкової мікробіоти, а саме, співвідношення Firmicutes, які продукують бутират та *Bacteroides*, що виробляють пропіонат - відрізняються у осіб з нормальною масою тіла та з ожирінням, що впливає на підвищення чутливості до інсуліну та енергетичний метаболізм пацієнтів з клінічними ознаками метаболічного синдрому. Забезпечення різноманітності кишкового мікробіому змінює рівні коротколанцюгових жирних кислот, а також активність N-оксид триметиламіну (TMAO) та холіну, які в значній мірі пов'язані з ризиком розвитку інсулінорезистентності, а також збільшенням продукції ентероендокринних клітин зі збільшенням вироблення пептиду YY, греліну, інсуліну і глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), що може послужити обґрунтуванням для нових терапевтичних втручань.

Перспективи подальших досліджень. Дослідити можливість корекції мікробіому кишки та зниження інсулінорезистентності шляхом застосування програм оздоровчого фітнесу у жінок з метаболічним синдромом.

Література

1. Dudchenko MA. Metabolichnyi syndrom abo metabolichna khvoroba? Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2006;6(4):19–22. [in Ukrainian].
2. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. Curr Hypertens Rep. 2018;20(2):12.
3. Festi D, Schiomerini R, Eusebi LH, Marasco G, Taddia M, Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome. World Journal of Gastroenterol. 2014;20(43):79–94.
4. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. BMC Med. 2011;9(1):48.
5. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med. 1999;16(5):442–3.
6. Mychka VB, Chazova YE. Metabolicheskyi syndrom. Sistemnyye gipertenzii. 2009;1:50–53. [in Russian].
7. Srikanthan K, Feyh A, Visweswar H, Shapiro JL, Sodhi K. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: A panel for early detection, management, and risk stratification in the west Virginian population. Int J Med Sci. 2016;13(1):25–38.
8. Chazova YE, Mychka VB. Metabolicheskyi syndrom. Kardyovaskuliarnaya terapiya u profylaktyka. 2003;3:32–38. [in Russian].
9. Mychka VB, Bohyeva RM, Chazova YE. Sredstvo profylaktyky mnozhestvennykh serdechno-sosudystykh faktorov ryska metabolicheskogo syndroma. Klyn farmakol y ter. 2003;12(2):80–3. [in Russian].
10. Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy GS, Pothineni NV, Watts TE, Romeo F, et al. Inflammation and atherosclerosis-revisited. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2014;19(2):170–8.
11. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017;11(8):215–25.
12. Mytchenko EY. Evoliutsiia metabolichnoho syndromu. Zdorovia Ukrainy. 2006;22(1):22–4. [in Ukrainian].
13. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med. 2017;377(1):13–27.
14. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. J Clin Invest. 2019;129(10):4050–7.
15. Molozhavaia OS, Yvakhniuk TV, Makarenko AN, Broz RV. Funktsyy kyshechnoi mykroflory orhanyzma v norme u pry patolohyy. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2016;16(4):333–340. [in Ukrainian].
16. Heianza Y, Sun D, Li X, DiDonato JA, Bray GA, Sacks FM, et al. Gut microbiota metabolites, amino acid metabolites and improvements in insulin sensitivity and glucose metabolism: the POUNDS Lost trial. Gut. 2019;68(2):263–70.
17. Kotrova AD, Shyshkyn AN, Semenova OY, Slepikh LA. Rol kyshechnoi mykrobyoty v razvytyi metabolicheskogo syndroma. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2019;12(172):101–108. [in Russian].

18. Boitsov SA, Strazhesko YD, Akasheva DU, Dudynskaia EN, Kruhlykova AS, Tkacheva ON. Ynsulynorezystentnost: blaho yly zlo? Mekhanyzm razvytiya y svyaz s vozrast-assotsyrovannymy izmeneniyami sosudov. Kardyovaskuliarnaya terapiya y profilaktyka. 2013;12(4):91-97. [in Russian].
19. Hordunynina SV. Ynsulynorezystentnost y rehulyatsiya metabolizma. Problemy endokrynolohyy. 2012;58(3):31-4. [in Russian].
20. Abusuev SA. Dedov YY, Shestakova MV. Dyabetycheskaya nefropatiya Moskva: «Unyversum Pablyshynh»; 2000. 240 s. [in Russian].
21. Sesti G, Federici M, Lauro R, Sbraccia P, Lauro R. Molecular mechanism of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: role of the insulin receptor variant forms. Diabetes Metab Res Rev. 2001;17(5):363-73.
22. Tochenkyz A, Kachyeva ZS, Salymbekova SK, Bysmyldyna HS, Akhmetova ZHN. Molekuliarnye mekhanizmy razvytiya ynsulynorezystentnosti y sakharnogo dyabeta 2-ho tipa. Vestnyk Kazakhskogo Natsionalnogo meditsynskogo unyversyteta. 2018;2:236-239. [in Russian]
23. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. N Engl J Med. 1993;329(27):1988-92.
24. LeRoith D. Beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities. Am J Med. 2002;113(6):3-11.
25. Chylikova J, Dvorackova J, Tauber Z, Kamarad V. M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2018;162(2):79-82.
26. Tsigos C, Kyrou I, Chala E, Tsapogas P, Stavridis JC, Raptis SA, et al. Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. Metabolism. 1999;48(10):1332-5.
27. Hu M, Yu Z, Luo D, Zhang H, Li J, Liang F, et al. Association between -174G>C polymorphism in the IL-6 promoter region and the risk of obesity: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(33):117-73.
28. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(3):847-50.
29. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(9):3338-42.
30. Lazebnyk LB, Konev YV. Mykrobiota, dysbioz y vozrast-zavysymye zabolevaniya. Klynycheskaya gerontolohiya. 2020;12:43-50. [in Russian].
31. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol. 2015;21(29):8787-803.
32. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale L-P. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. World J Gastroenterol. 2005;11(8):1131-40.
33. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. Gastroenterology. 2014;146(6):1449-58.
34. Shyrobokov VP, Yankovskiy DS, Dyment HS. Mikrobna ekolohiya liudyny. 2-he vydannya. Kyiv:TOV «Chervona Ruta»; 2011. 312 s. [in Ukrainian].
35. Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9(10):599-608.
36. Abdugaffarov SO, Rakhimzhonov SS, Bobokulov AU, Akromov AR. Rol mykroflory v zhyznedeiatelnosti cheloveka. Medytsyna Sotsyolohiya Fylosofiya Prykladnye yssledovaniya. 2020;4:54-57. [in Russian].
37. Bassis C, Young V, Schmidt T. The Human Microbiota. USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. Chapter 2, Methods for characterizing microbial communities associated with the human body; p. 51-74.
38. Morgan XC, Huttenhower C. Meta-omic analytic techniques for studying the intestinal microbiome. Gastroenterology. 2014;146(6):1437-48.
39. Heianza Y, Ma W, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut Microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Am Heart Assoc. 2017;6(7):e004947.
40. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology. 2012;143(4):913-6.
41. Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. Nat Rev Mol Cell Biol. 2018;19(10):654-72.
42. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. 2006;444(7122):1027-30.
43. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. 2013;504(7480):451-5.
44. Al-Lahham S, Roelofsens H, Rezaee F, Weening D, Hoek A, Vonk R, et al. Propionic acid affects immune status and metabolism in adipose tissue from overweight subjects: propionic acid affects immune status in adipose tissue. Eur J Clin Invest. 2012;42(4):357-64.
45. Merlotti C, Morabito A, Ceriani V, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes in obese at-risk subjects: a systematic review and meta-analysis. Acta Diabetol. 2014;51(5):853-63.
46. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med. 2013;19(5):576-85.
47. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. Gut Microbes. 2018;9(4):308-325.
48. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. Am J Clin Nutr. 2009;89(6):1751-9.
49. Gustafsson BE, Midtvedt T, Norman A. Isolated fecal microorganisms capable of 7-alpha-dehydroxylating bile acids. Journal of Exp Med. 1966;123(2):413-32.
50. Iguchi Y, Yamaguchi M, Sato H, Kihira K, Nishimaki-Mogami T, Une M. Bile alcohols function as the ligands of membrane-type bile acid-activated G protein-coupled receptor. J Lipid Res. 2010;51(6):1432-41.
51. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. N Engl J Med. 2003;349(10):941-8.

ДИСБІОЗ КИШКИ ЯК ФАКТОР РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Гуренко О. О., Дроздовська С. Б.

Резюме. Метаболічний синдром є соціально-значущим захворюванням, терапія якого досі залишається недостатньо ефективною. Метаболічний синдром являє собою комплекс взаємопов'язаних кардіометаболічних факторів ризику, які включають ожиріння, дисліпідемію, гіпертонію та резистентність до інсуліну. Центральне ожиріння і резистентність до інсуліну визнані в якості тригерних факторів маніфестації метаболічного синдрому, в результаті прогресування якого порушується вуглеводний, пуриновий та ліпідний обмін. При інсулінорезистентності біологічна відповідь на екзогенний та ендогенний інсулін патологічно змінена. На молекулярному рівні численні дефекти передачі сигналів інсуліну впливають на резистентність до інсуліну, зменшують кількість рецепторів інсуліну, активність кіназ рецепторів, фосфорилування внутрішньоклітинних субстратів, впливають на транслокацію і активацію транспортера глюкози. Новітні дані вказують на те, що якісна зміна співвідношення нормального видового складу бактерій кишечника (дисбіоз) викликає метаболічні

захворювання, і, таким чином, служить мішенню для боротьби з хворобами обміну речовин. Біорізноманіття та загальний склад мікробіому грають вирішальну роль в підтримці нормального гомеостазу в організмі людини. Патологічні стани, якими характеризується метаболічний синдром, супроводжуються змінами в мікробній композиції кишки, порушенням функціонування імунної та нейро-гуморальних систем організму людини. Описані в огляді дані про патофізіологічний вплив мікробіому кишки на розвиток метаболічного синдрому та інсулінорезистентності підтверджені результатами багатьох досліджень, які свідчать про участь мікробіому через модуляцію компонентів сигнального шляху інсуліну, регуляцію кишкових метаболітів, продукування коротколанцюгових жирних кислот, які впливають на зниження рівнів глюкози в крові та покращення чутливості до інсуліну, підвищення окисного метаболізму в білій жировій тканині, печінці і скелетних м'язах та регулювання активності N-оксид триметиламіну, який безпосередньо пов'язаний із розвитком інсулінорезистентності, як тригерного фактору маніфестації метаболічного синдрому. Описана важлива роль трансплантації кишкового мікробіому, який має вагомий вплив на пригнічення хронічного запалення в кишці з активацією сигнального каскаду інсуліну, що дозволяє зробити висновок про його безпосередню участь та вплив різноманітності кишкового мікробіоценозу на патофізіологію розвитку метаболічного синдрому та резистентності до інсуліну.

Мікроорганізми мікробіому кишки, завдяки модуляції каскадних ферментативних реакцій, патофізіологічно впливають на прогресування та/або тяжкість перебігу ускладнень метаболічного синдрому, що служить предметом наукового інтересу на сьогоднішній день.

Ключові слова: мікробіом, дисбіоз, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, ожиріння.

INTESTINAL DYSBIOSIS AS A FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME AND INSULIN RESISTANCE

Hurenko O. O., Drozdovska S. B.

Abstract. Metabolic syndrome is a socially significant disease, the treatment of which still remains ineffective. Metabolic syndrome is a complex of interrelated cardiometabolic risk factors, which include obesity, dyslipidemia, hypertension and insulin resistance. Central obesity and insulin resistance are recognized as triggers in the manifestation of metabolic syndrome, the progression of which disrupts carbohydrate, purine and lipid metabolism. In insulin resistance, the biological response to exogenous and endogenous insulin is pathologically altered. At the molecular level, numerous defects in insulin signaling affect insulin resistance, reduce the number of insulin receptors, kinase receptor activity, phosphorylation of intracellular substrates, affect the translocation and activation of the glucose transporter. Recent data indicate that a qualitative change in the ratio of the normal species composition of intestinal bacteria (dysbiosis) causes metabolic diseases, and thus serves as a target for the fight against metabolic diseases. Biodiversity and the overall composition of the microbiome play a crucial role in maintaining normal homeostasis in the human body. Pathological conditions, which are characterized by metabolic syndrome, are accompanied by changes in the microbial composition of the intestine, dysfunction of the immune and neuro-humoral systems of the human body. The data described in the review on the pathophysiological effect of intestinal microbiome on the development of metabolic syndrome and insulin resistance are confirmed by the results of many studies showing the involvement of microbiome through modulation of insulin signaling components, regulation of intestinal metabolites, production of short-chain fatty acids improving insulin sensitivity, increasing oxidative metabolism in white adipose tissue, liver and skeletal muscle and regulating the activity of N-oxide trimethylamine, which is directly related to the development of insulin resistance as a trigger factor in the manifestation of metabolic syndrome. The important role of intestinal microbiome transplantation is described, which has a significant effect on the suppression of chronic inflammation in the intestine with activation of the insulin signaling cascade, which allows us to conclude about the direct participation and influence of intestinal microbiocenosis diversity on the pathophysiology of metabolic syndrome and insulin resistance.

Microorganisms of the intestinal microbiome, due to the modulation of cascade enzymatic reactions, pathophysiologically affect the progression and / or severity of complications of the metabolic syndrome, which is the subject of scientific interest today.

Key words: microbiome, dysbiosis, metabolic syndrome, insulin resistance, obesity.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 31.12.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-264-272

УДК 616. 12-009. 72-088. 224:615. 22:577. 112. 3

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Шумейко О. В., Клименко О. В., Сорокопуд К. Ю., Клименко О. Г.

ФАРМАКОДИНАМІКА АМІНОКИСЛОТ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

gorchakovan@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Представлена стаття виконана за планом наукової тематики кафедри «Експериментальне обґрунтування ефективності органопротек-

торної дії антиоксидантів рослинного та синтетичного походження», № державної реєстрації 0115U004156.

Амінокислоти відіграють надзвичайно важливу роль в організмі, вони є субстратами для синтезу білкових молекул, регулюють та беруть участь у багатьох