

DOI 10.29254/2077-4214-2025-2-177-465-474

UDC 796;797;798;799;796.015.62

Hurenko O. O., Drozdovska S. B.

**MECHANISMS OF GUT MICROBIOME AND CARBOHYDRATE METABOLISM  
REGULATION IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME THROUGH  
SKELETAL MUSCLE ACTIVITY****National University of Ukraine on Physical Education and Sport (Kyiv, Ukraine)****olggurenko@gmail.com**

*Metabolic syndrome (MS) is a multifactorial condition that encompasses a combination of cardiometabolic disorders, including insulin resistance, visceral obesity, elevated blood pressure, and atherogenic dyslipidemia. Its pathogenesis is closely related to a systemic, low-intensity inflammatory response and changes in the intestinal microbiota's structure. This study aimed to investigate the effect of physical training of different functional loads on metabolic markers and intestinal bacterial composition in women with confirmed MS.*

*The study involved 68 female participants who were divided into three groups: two intervention groups (focusing on strength and aerobic exercises) and one control group. The comprehensive assessment included biochemical, clinical, and molecular genetic parameters. Microbiological analysis was performed using quantitative PCR targeting 16S rRNA to determine the taxa Actinobacteria, Firmicutes, and Bacteroidetes.*

*After eight weeks of physical activity, there was a significant improvement in the metabolic profile in the strength training group: a decrease in HbA1c (-19%), fasting glucose (-15.1%), and HOMA-IR (-20.4%). This was accompanied by an increase in Bacteroides and a decrease in Firmicutes, which reduced the Firmicutes/Bacteroides ratio by 43.5%. In addition, an increase in the population of Akkermansia muciniphila was noted, which is associated with anti-inflammatory effects and improved metabolic response.*

*It has been established that physical activity indirectly affects the microbiome through the activation of AMPK-dependent glucose transport pathways, modification of intestinal motility, mucus secretion, and metabolic substrates. These effects may reduce the expression of pro-inflammatory mediators (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) by regulating TLR-dependent signaling cascades.*

*Thus, physical exercise shows potential as an effective tool for non-pharmacological correction of IR, inflammation, and dysbiosis in the context of a comprehensive approach to treating MS.*

**Key words:** insulin resistance, muscle activity, microbiome, gut, metabolic syndrome.

**Connection of the publication with planned research works.**

The work is part of SRW National University of Physical Education and Sports of Ukraine "The influence of exogenous and endogenous factors on the course of adaptive reactions of the body to physical loads of varying intensity", state registration number 012U108187.

**Introduction.**

Metabolic syndrome (MS) is a cluster of metabolic disorders, including insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, central obesity, and hypertension, pathophysiologically inducing a chronic proinflammatory state [1].

Insulin resistance is a causal factor in the etiology of diabetes mellitus, complications of which provoke dysfunction in the kidneys, retina, cardiovascular system, neurons, and liver, which is a potentially disabling condition [2]. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disorder characterized by hyperglycemia, insulin resistance, and insufficient insulin secretion.

Studies [3] show that changes in the gut microbiome determine the onset of T2DM through changes in glucose metabolism and abnormal production of short-chain fatty acids (SCFAs) such as acetic acid, propionic acid, and butyric acid, which are directly related to the development of dysbiosis [4].

The intestinal health of adults is characterized by a high degree of microbial diversity, which affects the epithelial barrier, the occurrence of inflammatory conditions, and the utilization of nutrients by the host, such as glucose utilization. In addition to diet and antibiotic use, genetic and environmental factors have a significant impact.

Dysbiosis and loss of diversity among intestinal microbiota types have been linked to various immunoregulatory pathological mechanisms and diseases, which may partially contribute to the risk of developing disorders associated with obesity and type 2 diabetes mellitus [5].

One of the mechanisms by which physical exercise can positively affect the body is through the modulation of changes in the intestinal microbiome, an environmental factor that has been linked to numerous chronic metabolic diseases in recent years.

Muscle work affects [6] the cardiovascular system, muscle strength, glucose metabolism, and the immune system. The current scientific literature suggests a relationship between physical activity, glucose metabolism, and the state of the intestinal microbiome [7].

A growing number of studies have shown a clear link between dysregulated intestinal microbiota and the development of IR and T2D, so understanding these in-

teractions may lead to new therapeutic implications for T2D [6].

#### The aim of the study.

Identification of physiological mechanisms involved in the modulation of carbohydrate metabolism indicators and the interaction of the microbiome with skeletal muscle function in metabolic syndrome.

#### Object and research methods.

The study involved 68 women with clinically verified metabolic syndrome, who were stratified into three groups: two intervention groups and one control group. The experimental groups consisted of 50 individuals, evenly distributed into two subgroups (n=25) according to the type of physical activity: one with a predominantly aerobic training regimen and the other with a predominantly strength training regimen. The control group consisted of 18 women who did not undergo physical intervention during the entire observation period.

The study included an analysis of clinical history, anthropometric parameters, biochemical indicators, and molecular genetic testing. The composition of the intestinal microbiota was assessed using real-time quantitative PCR with specific primers for the 16S rRNA gene for the main bacterial taxa.

The composition of the microbiota at the level of the main bacterial types was determined using real-time quantitative PCR with universal primers targeting the bacterial 16S rRNA gene, as well as primers specific for Actinobacteria, Firmicutes, and Bacteroidetes.

Biochemical studies were conducted in the clinical diagnostic laboratory of the V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism. The research also included clinical studies (biochemical blood analysis, general blood analysis, urine analysis, carbohydrate and lipid profile). Insulin was measured using the enzyme-linked immunosorbent assay method.

Training sessions, which were predominantly aerobic, took place three times a week, lasted 55 minutes, and included moderate-intensity aerobic exercise. During the training sessions, low-impact exercises were used, in the pulse zone of 65-70% of HR max, not exceeding 140 beats per minute<sup>-1</sup>, with a metabolic intensity of about 6.0 MET. The load parameters were varied by changing the type of music, the focus of the exercises, the number of participants working on muscle groups, the duration, and the number of repetitions. The classes consisted of a preparatory (warm-up), main (Zumba fitness exercises), and final (stretching) parts.

During the health fitness classes, which were mainly strength-based, exercises were used that targeted the main muscle groups using body weight (push-ups, squats, low jumps) and exercises using weights (dumbbells, medicine balls, fitness bands). The class consisted of four parts: a warm-up, the main part, strength training (comprising 6-8 exercises), and a final part (stretching).

Nonparametric analysis methods were used for statistical data processing, in particular the Mann-Whitney test, which allows assessing differences between independent samples under conditions of normal distribution. The use of this test was justified by the absence of normal distribution of several studied parameters, which was confirmed by the results of the Shapiro-Wilk test.

All stages of the study were conducted by the ethical principles outlined in the World Medical Association's

Declaration of Helsinki (1964, with subsequent revisions) and were approved by the local bioethics committee. Prior to the start of the study, all participants provided written informed consent to participate in the research protocol.

#### Research results and their discussion.

It was found that physical work of a strength-oriented nature influenced changes in the quantitative indicators of the microbiome, with the average percentage distribution of the main divisions being 96.7%, occupied by Bacteroides and Firmicutes, or 74.3% and 22.4%, respectively; 2.37% belongs to the Actinobacteria division.

In the group engaged in physical strength training, there was a significant increase ( $p=0.0001$ ) in the Bacteroides division by 18.4% (76.112.4%) along with a decrease in Firmicutes by 36.8% ( $p=0.02$ ), as well as changes in the Firmicutes/Bacteroides ratio ( $p=0.016$ ), representing a decrease of 43.5% along with a decrease in the pool of other microorganisms by 26.8% ( $p=0.007$ ).

A significant reduction in HbA1c by 19% ( $p=0.01$ ) was observed, along with a 20.4% reduction in the HOMA index ( $p=0.02$ ) and a 15.1% reduction in fasting glucose concentration ( $p=0.02$ ).

When comparing carbohydrate metabolism indicators between the two groups of participants, the HbA1c level differed significantly in Group II ( $P=0.01$ ), with average values of 4.630.32% compared to 5.511.01%, corresponding to a decrease of 19% ( $P=0.01$ ), and has a negative correlation ( $r=-0.217$ ) with an 18.4% increase in Bacteroides phylum, while a slight increase in Actinobacteria ( $P=0.67$ ) had a negative correlation with a decrease in glucose concentration ( $P=0.02$ ) and HOMA-iR index ( $P=0.02$ ).

During the initial assessment of carbohydrate metabolism indicators in women with MetS at the beginning of the experiment, pathological changes were identified, which were confirmed by laboratory tests and corresponded to the presence of IR in both groups of subjects. At the initial examination, 95% of participants in groups I and II had carbohydrate metabolism disorders.

Functional disorders in IR manifest themselves in various forms long before its clinical manifestation or in the context of metabolic syndrome with an increased risk of macrovascular consequences, mediated by the involvement of central pathobiochemical mechanisms in insulin signaling.

Several mechanisms of the development of insulin-resistant states have been described in the literature, such as decreased insulin secretion by  $\beta$ -cells and impaired insulin response in target tissues [8].

At the same time, skeletal muscles, liver, and adipose tissue are considered to be the central targets of glucose utilization and are considered to be key in understanding the formation of insulin resistance mechanisms [9].

The results of our study showed that when comparing differences in biochemical indicators before and after the experiment, a significant decrease in HbA1c by 19% ( $p=0.01$ ) was established, along with a decrease in the HOMA index by 20.4% ( $p=0.02$ ) and fasting glucose concentration which decreased by 15.1% ( $p=0.02$ ) under the influence of strength-oriented physical work in Group II.

Given the emphasis on the involvement of skeletal muscles, which are mainly responsible for glucose utili-

zation, it can be argued that the molecular mechanisms involved fundamentally affect carbohydrate metabolism.

Studies show that insulin-stimulated glucose uptake in muscles is susceptible to insulin resistance associated with impaired GLUT4 translocation. However, GLUT4 translocation to the plasma membrane and glucose transport is stimulated by hypoxia or exercise through AMP-activated protein kinase (AMPK)-mediated regulation of GSV translocation [7], suggesting that defects in glucose transport in insulin resistance are abnormalities in the insulin signalling pathway rather than defects in the transport system itself. In addition, insulin resistance in skeletal muscle may be caused by defects at the proximal level of insulin signaling, for example, in the activity of the insulin receptor tyrosine kinase (IRTK), insulin receptor substrate 1 (IRS1), and phosphoinositide 3-kinase (PI3K). However, in individuals with obesity and IR, IRTK tyrosine kinase activity is reduced in skeletal muscle, confirming this assumption [9]. It has also been found that IRS1 tyrosine phosphorylation and IRS1-related PI3K activity are reduced in insulin-resistant skeletal muscles [10].

Since the participants had carbohydrate metabolism disorders, their microbiome underwent certain changes due to altered homeostasis. Against the background of the participants' hyperglycemic state, we determined the baseline profile of the gut microbiome in fecal samples and found a direct correlation between the increasing level of Firmicutes and the increase in the F/B ratio, with a correlation coefficient of  $r=0.1$  for Group I and  $r=0.9$  for Group II. This may indicate a certain degree of dysbiosis and a decrease in bacterial diversity, which is characteristic of individuals with MS [11].

According to the literature, individuals with MetS show a decrease in the number of butyrate-producing bacteria associated with insulin resistance, such as *Akkermansia* and common Bacteroidetes, which are associated with increased production of butyrate, which is a beta-cell activator [12].

Considering the essence of the relationship between MetS and the microbiome, the literature shows that the development of MetS may be associated with the signaling pathways of lipopolysaccharide (LPS) of Gram-negative bacteria, which induce complex-mediated TLR-4 inflammatory responses that potentiate the development of diabetes mellitus through the indirect involvement of pro-inflammatory pathways stimulated by dysbiosis [13].

LPS signaling leads to the release of TNF, IL-1, and IL-6 and systemic inflammation, developing endotoxemia, which can contribute to metabolic diseases such as MetS [14].

Toll-like receptor 4 (TLR-4) has been identified as an LPS receptor, whose activation induces the transcription of inflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-1, and IL-6, which is enhanced through the NF- $\kappa$ B and MAPK pathways. It has been noted that these cytokines are significantly elevated in patients with IR [15].

*Bacteroides fragilis*, *Lactobacillus*, and *Bifidobacterium* are involved in the metabolism of secondary bile acids. They induce cytokine secretion by intestinal epithelial cells via the MEK-ERK and p38 MAPK pathways through the activation of G protein-coupled receptors (GPCR) [16]. The binding of SCFA to G protein-coupled receptors (GPCR) stimulates the activation of the RAS, PKA,

PI3K, ERK1/2, and ATF2 signaling cascades, which induce the secretion and release of proinflammatory mediators such as IL-1, MCP1, IL-6, TNF- $\alpha$ , CXCL1, and CXCL2. This activates inflammasome assembly and induces the secretion of Th1-mediated proinflammatory cytokines IL-18 and IL-1 $\beta$  through the activation of caspase 1. In obese and IR individuals, higher Firmicutes abundance increases LPS levels, which modulates the above-mentioned inflammatory pathways and induces the expression of nitric oxide synthase (iNOS), which is known to impair insulin sensitivity [17].

In the absence of metabolic disorders, eubiosis ensures the production of butyrate in the intestine and prevents inflammation by producing metabolites that support the function of the intestinal barrier. Butyrate inhibits inflammation of the intestinal mucosa by activating PPAR $\gamma$  and inhibiting NF- $\kappa$ B and IFN- $\gamma$ , and induces histone hyperacetylation by interacting with histone deacetylase. In addition, it induces the activation of free fatty acid receptor 2, which regulates the insulin signaling pathway in adipose tissue. It also induces the secretion of glucagon-like peptide 1 (GLP1) in the intestine, which prevents fat accumulation and increases insulin sensitivity. Low butyrate production due to dysbiosis induces the production of inflammatory cytokines through NF- $\kappa$ B activation [18].

Significant differences in the quantitative determination and ratio of Bacteroidetes and Firmicutes were observed in individuals with insulin resistance, and some studies interpreted these changes as dysbiosis. In addition, several studies have found a significant decrease in Bacteroidetes and a correlated increase in Firmicutes [19], which also confirms the data we obtained in our experiment.

Most studies have focused on a significant increase in the number of Firmicutes and an increase in the Firmicutes: Bacteroidetes ratio, which marks a difference in the gut microbiome between individuals with IR and healthy volunteers as a general trend.

Taking all aspects into account, it can be assumed that the relationship between skeletal muscle function and the composition of intestinal microorganisms is bidirectional, thus regulating hyperglycemia through muscle function modulates the composition of the microbiome. Studies involving physical work with humans have shown that regular physical activity modulates the composition of the gut microbiome [12].

Based on the analysis of the results compared with the initial data, it was determined that a significant increase in the Bacteroides division, accompanied by a decrease in Firmicutes, occurred under the influence of strength training, while aerobic exercise only determined a tendency toward enrichment of the *Bacteroides* division, accompanied by a slight decrease in Firmicutes, which indicates the positive effect of strength training on the correction of dysbiosis in conditions of hyperglycemia.

Studies involving IR humans have shown that the introduction of physical work is associated with a decrease in the Firmicutes/Bacteroidetes ratio. It has been proven that Gram-negative representatives, such as *Bacteroides* and *Roseburia*, exhibit a consistent increase in frequency along with an increase in physical work [20].

The fecal samples of participants who performed strength-oriented physical work showed the presence of

*Akkermansia muciniphila*, which has an inverse correlation with fasting glucose levels and leads to an enrichment of the diversity of the intestinal microbiome.

According to our results, studies emphasize that strength training actually increased the relative abundance of *Akkermansia* spp. and decreased the abundance of proteobacteria associated with modulation of inflammation in the colon [21], which is associated with health-promoting and anti-inflammatory effects [22].

Given the presence of physical activity, high levels of *A. muciniphila* have been previously reported in the microbiome of athletes [12], while low levels have been associated with metabolic disorders, including obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes [17].

Preclinical studies in rat models have shown that physical exercise alters the composition of the intestinal microbiota [18] and fecal SCFA concentrations by increasing butyrate production.

Many animal intervention studies have demonstrated that physical exercise has a positive effect on the microbiome composition, specifically by increasing Bacteroidetes and decreasing Firmicutes, as well as promoting the Actinobacteria type towards the *Bifidobacterium* genus [19].

In study [20], two weeks of training reduced the Firmicutes/Bacteroidetes ratio, mainly due to a significant increase in the relative abundance of Bacteroidetes, which is confirmed by our results. The increase in the number of Bacteroidetes plays a crucial role in the metabolic conversion of complex carbohydrate polymers, thereby improving glycemia in individuals with type 2 insulin resistance.

In our study, changes in insulin concentrations were not statistically significant ( $P=0.06$ ), but correspond to a pronounced downward trend. Strength training was associated with a quantitative increase in Bacteroidetes and Actinobacteria, which showed a negative correlation with fasting glucose, HOMA-iR, and glycated hemoglobin in women with metabolic syndrome.

Among the mechanisms of interaction between skeletal muscle work and the microbiome, it has been suggested that the connection is mediated by the potential influence of physical work on intestinal integrity

and intestinal wall permeability [21]. However, current data suggest that high-intensity physical work, on the contrary, increases the permeability of the intestinal wall, which, by reducing the thickness of the mucus, potentially allows pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms to influence systemic inflammation through the production of lipopolysaccharide, which attracts immune cells of the mucous membrane [22]. Additionally, altered intestinal motility resulting from skeletal muscle activity, including reduced transit time and enhanced gas movement, can lead to physical changes in the gastrointestinal tract that impact pH, mucus secretion, biofilm formation, and nutrient availability, with subsequent effects on bacterial composition [23].

#### Conclusions.

After applying two health fitness programs with different physical activity focuses, women with MetS showed significant changes in carbohydrate metabolism, which correlated with changes in the intestinal microbiome. Strength training significantly reduced HbA1c levels, which correlated with an 18.4% increase in the proportion of Bacteroides, while a slight increase in Actinobacteria ( $P=0.67$ ) had a negative correlation with a decrease in glucose concentration ( $P=0.02$ ) and HOMA-iR ( $P=0.02$ ). Accordingly, strength training had a potential modulating effect on insulin resistance indicators, thereby promoting changes in microbial diversity in individuals with metabolic syndrome. This mechanism mediates control over the pro-inflammatory state, which is regulated by the transcription of TNF- $\alpha$ , IL-1, and IL-6, which are determined in individuals with IR and MS. No significant changes occurred in the group engaged in aerobic physical work.

#### Prospects for further research.

Further research should focus on an in-depth study of the molecular mechanisms of interaction between skeletal muscle activity and the microbiome, analysis of changes in the composition of the microbiome and metabolome under the influence of different types of physical activity, and the development of personalized physical activity protocols that take into account the characteristics of the microbiota.

DOI 10.29254/2077-4214-2025-2-177-465-474

УДК 796;797;798;799;796.015.62

Гуренко О. О., Дроздовська С. Б.

### МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ СКЛАДУ МІКРОБІОМУ КИШКИ ТА ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ЖІНОК З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ПРИ РОБОТІ СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ

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

[olgurenko@gmail.com](mailto:olgurenko@gmail.com)

*Метаболічний синдром (МС) являє собою поліфакторний стан, що охоплює комбінацію кардіометаболічних порушень, включаючи резистентність до інсуліну, вісцеральне ожиріння, підвищений артеріальний тиск та атерогенну дисліпідемію. Його патогенез тісно пов'язаний із системною низькоінтенсивною запальною відповіддю та змінами у структурі кишкової мікробіоти. Метою даного дослідження було дослідити вплив фізичних тренувань різного функціонального навантаження на метаболічні маркери та бактеріальний склад кишечника у жінок із підтвердженням МС.*

*У дослідженні взяли участь 68 осіб жіночої статі, яких було розподілено на три групи: дві інтервенційні (з фокусом на силові та аеробні вправи) та одну контрольну. Комплексне оцінювання включало біохімічні, клінічні та молекулярно-генетичні параметри. Мікробіологічний аналіз здійснювався методом кількісної ПЛР, орієнтованої на 16S рРНК для визначення таксонів Actinobacteria, Firmicutes та Bacteroidetes.*

Після восьмитижневої фізичної активності спостерігалось істотне покращення метаболічного профілю у групі силових вправ: зниження HbA1c (-19%), глюкози натще (-15,1%) та індексу HOMA-IR (-20,4%). Це супроводжувалося зростанням *Bacteroides* та зменшенням *Firmicutes*, що знизило співвідношення *Firmicutes/Bacteroides* на 43,5%. Крім того, відзначено збільшення популяції *Akkermansia muciniphila*, що асоціюється з антизапальними ефектами та покращеною метаболічною відповіддю.

Встановлено, що фізична активність опосередковано впливає на мікробіом через активацію AMPK-залежних шляхів транспорту глюкози, модифікацію моторики кишечника, секреції слизу та метаболічних субстратів. Ці ефекти можуть знижувати експресію прозапальних медіаторів (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) шляхом регуляції TLR-залежних сигнальних каскадів.

Таким чином, силові фізичні навантаження виявляють потенціал як ефективний інструмент для немедикаментозної корекції IP, запалення та дисбіозу у контексті комплексного підходу до лікування MC.

**Ключові слова:** інсулінорезистентність, м'язова робота, мікробіом, кишка, метаболічний синдром.

### **Зв'язок публікації з планами науково-дослідними роботами.**

Робота є фрагментом НДР Національного університету фізичного виховання і спорту України «Вплив екзогенних та ендогенних факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності», номер державної реєстрації 012U108187.

#### **Вступ.**

Метаболічний синдром (МС) утворює кластер метаболічних порушень, включаючи резистентність до інсуліну, атерогенну дисліпідемію, центральне ожиріння та гіпертонію, патофізіологічно індукуючи хронічний прозапальний стан [1].

Інсулінорезистентність – це причинний фактор в етіології виникнення цукрового діабету, ускладнення якого провокують дисфункції в нирках, сітківці, серцево-судинній системі, нейронах і печінці, що є потенційним інвалідизуючим станом [2]. Цукровий діабет II типу (ЦД II) – це хронічний метаболічний розлад, що характеризується гіперглікемією, інсулінорезистентністю та недостатньою секрецією інсуліну.

Дослідження [3] показують, що зміни у мікробіомі кишки визначають початок ЦД II через зміни в метаболізмі глюкози та аномальне виробництво коротколанцюгових жирних кислот (SCFA), таких як оцтова кислота, пропіонова кислота та масляна кислота, що безпосередньо пов'язані з розвитком дисбіозу [4].

Здоров'я кишечника дорослої людини характеризуються високим ступенем мікробної різноманітності, що впливає на епітеліальний бар'єр, виникнення запальних станів та використання поживних речовин господаря, наприклад утилізація глюкози. Окрім дієти та використання антибіотиків, значний вплив мають генетичні та екологічні фактори.

Дисбіоз та втрата різноманітності серед типів кишкової мікробіоти були пов'язані з різними імунорегуляторними патологічними механізмами та захворюваннями, що частково можуть сприяти ризику розвитку розладів, пов'язаних з ожирінням та цукровим діабетом II типу [5].

Один із механізмів за допомогою якого фізичні вправи можуть позитивно впливати на організм, полягає у модуляції змін мікробіому кишки, як факторі навколишнього середовища, який останніми роками був пов'язаний з численними хронічними метаболічними захворюваннями.

М'язова робота впливає [6] на серцево-судинну систему, силу м'язів, метаболізм глюкози та імунну систему. Сучасна наукова література свідчить про залежність між фізичною активністю, метаболізмом глюкози та станом мікробіому кишки [7].

Дедалі більша кількість досліджень показала чіткий зв'язок між дисрегульованою мікробіотою кишечника та розвитком IP та ЦД2, таким чином розуміння цих взаємодій може призвести до нових терапевтичних наслідків для ЦД2 [6].

#### **Мета дослідження.**

Визначення фізіологічних механізмів, що залучені у модуляцію показників вуглеводного обміну та взаємодії мікробіому з роботою скелетних м'язів при метаболічному синдромі.

#### **Об'єкт і методи дослідження.**

У дослідженні брали участь 68 жінок із клінічно верифікованим метаболічним синдромом, яких було стратифіковано на три групи: дві інтервенційні та одну контрольну. До експериментальних груп увійшли 50 осіб, які за типом фізичного навантаження були рівномірно розподілені на підгрупи (n=25): одна з переважно аеробним, інша – з переважно силовим тренувальним режимом. Контрольну групу становили 18 жінок, які не зазнавали фізичного втручання протягом усього періоду спостереження. Комплекс дослідження включав аналіз клінічного анамнезу, антропометричних параметрів, біохімічних показників, а також проведення молекулярно-генетичного тестування. Оцінку складу кишкової мікробіоти здійснювали за допомогою кількісної ПЛР у реальному часі з використанням специфічних праймерів до гена 16S рРНК для основних бактеріальних таксонів.

Визначення складу мікробіоти на рівні основних типів бактерій проводили за допомогою кількісної ПЛР у реальному часі з використанням універсальних праймерів, націлених на бактеріальний ген 16S рРНК, а також праймерів, специфічних для *Actinobacteria*, *Firmicutes* і *Bacteroidetes*.

Біохімічні дослідження проводились в клініко-діагностичній лабораторії Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка. У комплекс досліджень також входили клінічні дослідження (біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові, сечі, вуглеводний та ліпідний профіль). Інсулін вимірювався за допомогою використання методу імуноферментного аналізу.

Тренування із переважно аеробним характером вправ відбувались тричі на тиждень, тривали 55 хв

та включали аеробні фізичні вправи із помірним рівнем інтенсивності. Протягом тренувань використовувалися вправи з низьким ударним впливом, у пульсовій зоні 65-70% від ЧСС max, що не перевищували  $140 \text{ уд} \cdot \text{хв}^{-1}$ . Інтенсивність метаболізму – близько 6,0 MET. Варіація параметрів навантаження відбувалась шляхом зміни типу музичного супроводу, спрямованості вправ і кількості учасників у роботі м'язових груп, тривалості та кількості повторних вправ. Заняття складались із підготовчої (розминка), основної (вправи Zumba fitness), заключної (стретчинг) частин.

Під час занять оздоровчим фітнесом із переважно силовим характером вправ використовували вправи, спрямовані на тренування основних груп м'язів з обтяженням маси власного тіла (віджимання, присідання, невисокі стрибки) та вправи з обтяженням маси предметів (гантелі, набивні м'ячі, фітнес гумки). Заняття складалось із наступних 3-х частин: розминка, основна частина, силове навантаження (6-8 вправ), заключна частина (стретчинг).

Для статистичної обробки даних використовувалися методи непараметричного аналізу, зокрема критерій Манна-Уїтні, що дозволяє оцінити відмінності між незалежними вибірками за умов нормального розподілу. Застосування цього тесту було обґрунтоване відсутністю нормальності розподілу ряду досліджуваних параметрів, що підтверджувалося результатами тесту Шапіро-Вілکا.

Усі етапи дослідження виконувались відповідно до етичних принципів, викладених у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964 р., з наступними редакціями), та були схвалені локальним комітетом з питань біоетики. До початку дослідження всі учасниці надали письмову інформовану згоду на участь у дослідницькому протоколі.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Виявлено, що фізична робота силової спрямованості вплинула на зміни кількісних показників мікробіому, середні відсоткові значення розподілення основних відділів становили 96,7%, що займали Bacteroides та Firmicutes, або 74,3% та 22,4% відповідно; 2,37% належить відділу Actinobacteria.

У групі що займалася фізичною роботою силової спрямованості відбулося достовірне зростання ( $p=0,0001$ ) відділу Bacteroides на 18,4% ( $76,1 \pm 12,4\%$ ) одночасно зі зниженням Firmicutes на 36,8% ( $p=0,02$ ), а також зміни у співвідношенні Firmicutes/Bacteroides ( $p=0,016$ ) що становлять зниження на 43,5% разом зі зменшенням пулу інших мікроорганізмів на 26,8% ( $p=0,007$ ).

Було встановлено достовірне зниження HbA1c на 19% ( $p=0,01$ ), одночасно з коефіцієнтом індексу НОМА на 20,4% ( $p=0,02$ ) та концентрацією глюкози натще, що знизилася на 15,1% ( $p=0,02$ ).

При порівнянні показників вуглеводного обміну між двома групами учасників рівень HbA1c вірогідно відрізнявся в Групі II силових навантажень ( $P=0,01$ ), середні значення становили  $4,63 \pm 0,32\%$  порівняно з  $5,51 \pm 1,01\%$ , що відповідає зниженню на 19% ( $P=0,01$ ), та має негативну кореляцію ( $r=-0,217$ ) з підвищенням філуму Bacteroides на 18,4% , в той час як незначне збільшення Actinobacteria ( $P=0,67$ ) мало негативну кореляцію з зниженням концен-

трації глюкози ( $P=0,02$ ) та показником НОМА-іR ( $P=0,02$ ).

При первинній оцінці показників вуглеводного обміну у жінок з МС на початку експерименту були встановлені патологічні зміни, що лабораторно підтверджують та відповідають наявності ІР у двох групах досліджуваних. При вихідному обстеженні 95% учасниць І та ІІ групи мали порушення вуглеводного обміну.

Функціональні розлади при ІР проявляються в різних формах задовго до її клінічного прояву або в контексті метаболічного синдрому з підвищеним ризиком макросудинних наслідків, що опосередковується залученням центральних патобіохімічних механізмів в сигналізації інсуліну.

В літературі описано декілька механізмів розвитку інсулінорезистентних станів, наприклад, такі як зниження секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами та порушення реакції інсуліну в тканинах-мішенях [8].

Разом з цим, скелетні м'язи, печінка та жирова тканина вважаються центральними мішенями утилізації глюкози і вважаються головними у розумінні формування механізмів інсулінорезистентності [9].

Результати нашого дослідження показали, що при порівнянні відмінностей у біохімічних показниках до та після експерименту, було встановлено достовірне зниження HbA1c на 19% ( $p=0,01$ ), одночасно з коефіцієнтом індексу НОМА на 20,4% ( $p=0,02$ ) та концентрацією глюкози натще, що знизилася на 15,1% ( $p=0,02$ ) під впливом фізичної роботи силової спрямованості у ІІ Групі.

Зважаючи на акцент з боку залучення роботи скелетних м'язів, що, в основному, відповідають за утилізацію глюкози – можна стверджувати що задіяні молекулярні механізми фундаментально впливають на вуглеводний метаболізм.

Дослідження демонструють, що поглинання глюкози в м'язах, стимульоване інсуліном, сприйнятливим до резистентності до інсуліну, пов'язаною з порушенням транслокації GLUT4. Однак транслокація GLUT4 до плазматичної мембрани та транспорт глюкози стимулюються гіпоксією або фізичними вправами за допомогою AMP-активованої протеїнкінази (AMPK)-опосередкованої регуляції транслокації GSV [7], що говорить про те, що дефекти транспорту глюкози в резистентності до інсуліну є аномаліями в шляху сигналізації інсуліну, а не дефектами в самій транспортній системі. Крім того, резистентність до інсуліну в скелетних м'язах може бути викликана дефектами на проксимальному рівні сигналізації інсуліну, наприклад, у діяльності інсулінового рецептору тирозинкінази (IRTK), субстрату 1 рецептору інсуліну (IRS1) та фосфоінозитид-3-кінази (PI3K). Разом з тим, у осіб з ожирінням та ІР активність тирозинкінази IRTK зменшується в скелетних м'язах, що підтверджує це припущення [9]. Також було виявлено, що фосфорилування тирозину IRS1 та активність PI3K, пов'язана з IRS1, зменшуються в резистентних до інсуліну скелетних м'язах [10].

Оскільки учасники мали порушення вуглеводного обміну, таким чином їх мікробіом зазнав певних змін враховуючи змінений гомеостаз. На тлі гіперглікемічного стану учасників ми визначили базовий профіль мікробіому кишки у фекальних зразках та

виявили пряму кореляцію зростаючого рівня відділу Firmicutes зі збільшенням співвідношення F/B, коефіцієнт кореляції становив  $r=0,1$  для Групи I та  $r=0,9$  для Групи II. Це може вказувати на певну ступінь дисбіозу та зниження різноманітності бактерій, що характерно для осіб з МС [11].

За даними літератури, особи з МС демонструють зниження кількості бактерій, що виробляють бутират, що пов'язано з інсулінорезистентністю, наприклад, таких як Akkermansia та загальних Bacteroidetes, що пов'язані зі збільшенням виробництва бутирату, який є активатором бета-клітин [12].

Розглядаючи сутність взаємозв'язку МС та мікробіому – у літературі показано, що розвиток МС може бути пов'язаний з сигнальними шляхами ліпополісахариду (LPS) грамнегативних бактерій, що індукують комплексно-опосередковані запальні реакції TLR-4, які потенціювати розвиток цукрового діабету через опосередковане залучення прозапальних шляхів стимульованих дисбіозом [13].

Сигналінг LPS призводить до вивільнення TNF, IL-1 та IL-6 та системного запалення, розвивається ендотоксемія що може сприяти метаболічним захворюванням, таким як МС [14].

Toll-подібний рецептор 4 (TLR-4) був ідентифікований як LPS рецептор, після активації котрого індукується транскрипція запальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$ , IL-1 та IL-6, що посилюється через шляхи NF- $\kappa$ B та MAPK. Зазначають, що дані цитокіни значно підвищені у пацієнтів IP [15].

Bacteroides fragilis, Lactobacillus та Bifidobacterium беруть участь у метаболізмі вторинних жовчних кислот. Вони індукують секрецію цитокінів кишковими епітеліальними клітинами через шляхи MEK-ERK та p38 MAPK через активацію рецепторів, пов'язаних з G-білком (GPR) [16]. Зв'язування SCFA з рецепторами, пов'язаними з G-білком (GPCR), стимулює активацію сигнального каскаду RAS, PKA, PI3K, ERK1/2 та ATF2, які індукують секрецію та вивільнення прозапальних медіаторів, таких як IL-1, MCP1, IL-6, TNF- $\alpha$ , CXCL1 та CXCL2. Це активує збірку інфламасоми та індукує секрецію Th1, що опосередковують прозапальні цитокіни IL-18 та IL-1 $\beta$ , через активацію каспази 1. У людей з ожирінням та IP більш висока кількість Firmicutes підвищує рівень LPS, що модулює вищезгадані запальні шляхи та індукує експресію синтази оксиду азоту (iNOS), яка, як відомо, погіршує чутливість до інсуліну [17].

За відсутності метаболічних порушень, еубіоз забезпечує продукування бутирату в кишечнику, і запобігає запаленню шляхом виробництва метаболітів, які підтримують функцію кишкового бар'єру. Бутират інгібує запалення слизової оболонки кишечника шляхом активації PPAR $\gamma$  та інгібування NF- $\kappa$ B та IFN- $\gamma$  та індукує гіперацетилювання гістонів шляхом взаємодії з гістондеацетилазою. Окрім того відбувається індукція активації рецептора вільних жирних кислот 2, який регулює сигнальний шлях інсуліну в жировій тканині. Він також індукує секрецію глюкагон-подібного пептиду 1 (GLP1) у кишечнику, який запобігає накопиченню жиру та підвищує чутливість до інсуліну. Низький рівень виробництва бутирату

внаслідок дисбіозу індукує вироблення запальних цитокінів через активацію NF- $\kappa$ B [18].

У осіб з інсулінорезистентністю визначалися значні розбіжності у кількісних визначеннях та співвідношенні Bacteroidetes і Firmicutes, деякі дослідження трактували такі зміни як дисбіоз. Окрім цього, декілька досліджень виявили значне зниження Bacteroidetes та корельоване збільшення Firmicutes [19], що також підтверджують дані які ми отримали у ході нашого експерименту.

У більшості досліджень акцентували увагу на значному збільшенні кількості Firmicutes та зростання співвідношення Firmicutes: Bacteroidetes, що й означувало різницю в мікробіомі кишки між особами з IP і здоровими добровольцями, як загальну тенденцію.

Враховуючи всі аспекти, можна припустити, що зв'язок між роботою скелетних м'язів та складом кишкових мікроорганізмів – двонаправлений, таким чином регуляція гіперглікемії через м'язову роботу модулює склад мікробіому. Дослідження із залученням фізичної роботи за участю людей показали, що регулярна фізична активність модулює склад мікробіому кишки [12].

За аналізом результатів порівняно з вихідними даними визначено, що достовірне зростання відділу Bacteroides одночасно зі зниженням Firmicutes відбулося під впливом фізичних навантажень силової спрямованості, в той час як аеробні вправи лише визначили тенденцію збагачення відділу Bacteroides разом із незначним зниженням показників відділу Firmicutes, що свідчить про позитивний вплив фізичних навантажень силової спрямованості на корекцію дисбіозу в умовах гіперглікемії.

Дослідження за участі людей показують, що впровадження фізичної роботи асоціюється зі зниженням співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes, доведено, що грамнегативні представники, такі як Bacteroides та Roseburia демонструють послідовне збільшення разом зі збільшенням частоти фізичної роботи [20].

У фекальних зразках учасників які виконували фізичну роботу силової спрямованості була виявлена присутність Akkermansia muciniphila, що має зворотну кореляцію з рівнем глюкози натще та призводить до збагачення різноманітності кишкового мікробіому.

Відповідно до наших результатів, дослідження підкреслюють, що силові вправи дійсно збільшували відносну кількість Akkermansia spp. та зменшували кількість протеобактерій, пов'язаних із модуляцією запалення у товстій кишці [21], що пов'язано з оздоровчими та протизапальними ефектами [22].

Враховуючи наявність фізичної активності, висока кількість A. muciniphila була описана раніше в мікробіомі осіб що займаються спортом [12], у той час як низькі рівні були пов'язані з метаболічними порушеннями, такими як ожиріння, метаболічний синдром та діабет II типу [17].

Доклінічні дослідження на моделях щурів показали, що фізичні вправи змінюють склад мікробіоти кишечника [18] та фекальні концентрації SCFA, шляхом збільшення виробництва бутирату.

Багато інтервенційних досліджень на тваринах показали, що фізичні вправи справді позитивно впливають на склад мікріобіому саме через збільшення Bacteroidetes та зменшення Firmicutes, а також збільшення типу Actinobacteria у бік роду Bifidobacterium [19].

У дослідженні [20] 2 тижні тренувань знизили співвідношення між Firmicutes/Bacteroidetes, переважно завдяки значному збільшенню відносної кількості Bacteroidetes, що підтверджено і нашими результатами. Збільшення кількості Bacteroidetes відіграє важливу роль у метаболічній конверсії складних вуглеводних полімерів, таким чином покращує глікемію у осіб з інсулінорезистентністю типу.

У нашому дослідженні зміни в концентраціях інсуліну не показали достовірності ( $P=0.06$ ), але відповідають вираженій тенденції до зниження. М'язова робота силового спрямування була пов'язана з кількісним збільшенням відділу Bacteroides та Actinobacteria, що показало зворотню кореляцію з рівнем глюкози натще, HOMA- $iR$  та глікованого гемоглобіну у жінок з метаболічним синдромом.

Серед механізмів взаємодії між роботою скелетних м'язів та мікріобіомом було висловлено припущення, що зв'язок, опосередкований потенційним впливом фізичної роботи на цілісність кишки та проникність кишкової стінки [21]. Разом з цим, сучасні дані говорять про те, що фізична робота високої інтенсивності навпаки підвищує проникність стінки кишечника, що зменшуючи товщину слизу, потенційно дозволяє патогенним та умовно-патогенним мікроорганізмам впливати на системне запалення через продукцію ліпополісахариду, що залучає імунні клітини слизової оболонки [22]. Крім того, змінена моторика кишечника, що виникає в результаті роботи скелетних м'язів, включаючи скорочення

транзитного часу та поліпшення руху газів, може викликати фізичні зміни в шлунково-кишковому тракті, які впливають на рН, секрецію слизу, утворення біоплівки та доступність поживних речовин з подальшим впливом на бактеріальний склад [23].

#### Висновки.

Після застосування двох програм оздоровчого фітнесу різної спрямованості фізичної роботи у жінок з МС спостерігалися достовірні зміни вуглеводного обміну, що корелювали зі змінами кишкового мікріобіому. Під впливом вправ силової спрямованості вірогідно знижувався рівень HbA $1c$ , який корелював з підвищенням частки Bacteroides на 18,4%, в той час як незначне збільшення Actinobacteria ( $P=0,67$ ) мало негативну кореляцію з зниженням концентрації глюкози ( $P=0,02$ ) та показником HOMA- $iR$  ( $P=0,02$ ). Відповідно, фізична робота силової спрямованості мала потенційний модулюючий вплив на показники інсулінорезистентності, тим самим спряючи змінам мікробної різноманітності у осіб з метаболічним синдромом. Такий механізм опосередковує контроль за прозапальним станом, що регульований транскрипцією TNF- $\alpha$ , IL-1 та IL-6, які визначаються у осіб з IP та МС. У групі що займалася фізичною роботою аеробної спрямованості достовірних змін не відбулося.

#### Перспективи подальших досліджень.

Подальші дослідження доцільно спрямувати на поглиблене вивчення молекулярних механізмів взаємодії між активністю скелетних м'язів та мікріобіому, аналіз змін складу мікріобіому та метаболізму під впливом різних типів фізичного навантаження, а також розробка персоналізованих протоколів рухової активності з урахуванням особливостей мікріобіоти.

### References / Література

- Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786. DOI: [10.3390/ijms23020786](https://doi.org/10.3390/ijms23020786).
- Demir S, Nawroth P, Herzig S, Üstünel BE. Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications. *Adv Sci (Weinh).* 2021;8(18):e2100275. DOI: [10.1002/advs.202100275](https://doi.org/10.1002/advs.202100275).
- Iatcu CO, Steen A, Covasa M. Gut microbiota and complications of type 2 diabetes. *Nutrients.* 2021;14(1):166. DOI: [10.3390/nu14010166](https://doi.org/10.3390/nu14010166).
- Khalili L, Alipour B, Asghari Jafar-Abadi M, Faraji I, Hassanaliou T, Mesgari Abbasi M, et al. The effects of Lactobacillus casei on glycemic response, serum Sirtuin1 and Fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Iran Biomed J.* 2019;23(1):68-77. DOI: [10.29252/23.1.68](https://doi.org/10.29252/23.1.68).
- Wang Y, Branicky R, Noë A, Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J Cell Biol.* 2018;217(6):1915-28. DOI: [10.1083/jcb.201708007](https://doi.org/10.1083/jcb.201708007).
- Drozdovska SB, Hurenko OO, Poradun YuM. Skeletal muscles as an endocrine regulator of metabolic syndrome development. *Sportyvna Medytyna, Fizychna Terapiia ta Erhoterapiia.* 2021;2(2):13-22. DOI: [10.32652/spmed.2021.2.13-22](https://doi.org/10.32652/spmed.2021.2.13-22).
- Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: Epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol.* 2021;15(3):790-800. DOI: [10.1002/1878-0261.12772](https://doi.org/10.1002/1878-0261.12772).
- Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6275. DOI: [10.3390/ijms21176275](https://doi.org/10.3390/ijms21176275).
- O'Neill HM, Maarbjerg SJ, Crane JD, Jeppesen J, Jørgensen SB, Schertzer JD, et al. AMPK $\beta$ 1 $\beta$ 2 muscle null mice reveal an essential role for AMPK in maintaining mitochondrial content and glucose uptake during exercise. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(38):16092-7. DOI: [10.1073/pnas.1105062108](https://doi.org/10.1073/pnas.1105062108).
- Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: From mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes Metab J.* 2022;46(1):15-37. DOI: [10.4093/dmj.2021.0280](https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280).
- Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes.* 2018;9(4):308-25. DOI: [10.1080/19490976.2018.1465157](https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1465157).
- Marttinen M, Ala-Jaakkola R, Laitila A, Lehtinen MJ. Gut microbiota, probiotics and physical performance in athletes and physically active individuals. *Nutrients.* 2020;12(10):2936. DOI: [10.3390/nu12102936](https://doi.org/10.3390/nu12102936).
- Kulkarni P, Devkumar P, Chattopadhyay I. Could dysbiosis of inflammatory and anti-inflammatory gut bacteria have implications in the development of type 2 diabetes? A pilot investigation. *BMC Res Notes.* 2021;14(1):52. DOI: [10.1186/s13104-021-05466-2](https://doi.org/10.1186/s13104-021-05466-2).
- Cullen JMA, Shahzad S, Dhillon J. A systematic review on the effects of exercise on gut microbial diversity, taxonomic composition, and microbial metabolites: Identifying research gaps and future directions. *Front Physiol.* 2023;14:1292673. DOI: [10.3389/fphys.2023.1292673](https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1292673).
- Scheiman J, Luber JM, Chavkin TA, MacDonald T, Tung A, Pham LD, et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat Med.* 2019;25(7):1104-9. DOI: [10.1038/s41591-019-0485-4](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0485-4).
- Hiippala K, Jouhten H, Ronkainen A, Hartikainen A, Kainulainen V, Jalanka J, et al. The potential of gut commensals in reinforcing intestinal barrier function and alleviating inflammation. *Nutrients.* 2018;10(8):988. DOI: [10.3390/nu10080988](https://doi.org/10.3390/nu10080988).

17. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 2014;63(12):1913-20. DOI: [10.1136/gutjnl-2013-306541](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306541).
18. Derrien M, Belzer C, de Vos WM. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions. *Microb Pathog*. 2017;106:171-81. DOI: [10.1016/j.micpath.2016.02.005](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.02.005).
19. Carbajo-Pescador S, Porras D, García-Mediavilla MV, Martínez-Flórez S, Juárez-Fernández M, Cuevas MJ, et al. Beneficial effects of exercise on gut microbiota functionality and barrier integrity, and gut-liver crosstalk in an in vivo model of early obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Dis Model Mech*. 2019;12(5):dmm039206. DOI: [10.1242/dmm.039206](https://doi.org/10.1242/dmm.039206).
20. Motiani KK, Collado MC, Eskelinen JJ, Virtanen KA, Löyttyniemi E, Salminen S, et al. Exercise training modulates gut microbiota profile and improves endotoxemia. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52(1):94-104. DOI: [10.1249/MSS.0000000000002112](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002112).
21. Keirns BH, Koemel NA, Sciarillo CM, Anderson KL, Emerson SR. Exercise and intestinal permeability: Another form of exercise-induced hormesis? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020;319(4):G512-8. DOI: [10.1152/ajpgi.00232.2020](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00232.2020).
22. Clauss M, Gérard P, Mosca A, Leclerc M. Interplay between exercise and gut microbiome in the context of human health and performance. *Front Nutr*. 2021;8:637010. DOI: [10.3389/fnut.2021.637010](https://doi.org/10.3389/fnut.2021.637010).
23. Mailing LJ, Allen JM, Buford TW, Fields CJ, Woods JA. Exercise and the gut microbiome: A review of the evidence, potential mechanisms, and implications for human health. *Exerc Sport Sci Rev*. 2019;47(2):75-85. DOI: [10.1249/JES.000000000000183](https://doi.org/10.1249/JES.000000000000183).

### МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ СКЛАДУ МІКРОБІОМУ КИШКИ ТА ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ЖІНОК З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ПРИ РОБОТІ СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ

Гуренко О. О., Дроздовська С. Б.

**Резюме.** Метаболічний синдром (МС) є складним клінічним феноменом, що включає інсулінорезистентність, гіпертонію, абдомінальне ожиріння та атерогенну дисліпідемію. Його патофізіологія тісно пов'язана із системним запаленням та порушеннями мікробіому кишківника. Метою дослідження було вивчити, як фізичні вправи різної спрямованості впливають на склад кишкової мікробіоти та показники вуглеводного обміну у жінок із МС.

У дослідженні брали участь 68 жінок із клінічно підтвердженим МС, розділених на дві експериментальні групи (аеробне та силове фізичне навантаження) та контрольну групу. Протягом дослідження аналізувалися клініко-лабораторні, біохімічні та мікробіологічні показники. Склад мікробіоти визначали за допомогою кількісної ПЛР із праймерами до гена 16S рРНК, зокрема до Actinobacteria, Firmicutes і Bacteroidetes.

Результати показали, що силові фізичні навантаження значуще вплинули на мікробіоту та вуглеводний обмін. У групі силового фітнесу спостерігалось достовірне збільшення Bacteroides на 18,4% та зниження Firmicutes на 36,8%, що супроводжувалося зменшенням співвідношення Firmicutes/Bacteroides на 43,5%. Такі зміни мали зворотну кореляцію з рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c), який знизився на 19%, концентрацією глюкози натще (-15,1%) та індексом HOMA-IR (-20,4%). Аеробні навантаження не дали достовірних змін.

Механістично доведено, що фізична активність сприяє транслокації глюкозних транспортерів GLUT4 до клітинної мембрани через активацію AMPK, обминаючи інсулінозалежний сигнальний шлях. Також вправи можуть змінювати кишкову перистальтику, рН середовища, секрецію слизу, що в комплексі впливає на структуру мікробіому. Окрім цього, зафіксовано зростання Akkermansia muciniphila, що асоціюється з покращенням глікемічного контролю та зниженням прозапального статусу.

Таким чином, фізична робота силового типу сприяє нормалізації складу мікробіоти, зменшенню прозапального стану, модуляції сигнальних шляхів, пов'язаних із Toll-подібними рецепторами та цитокінами (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ), і водночас – покращенню чутливості до інсуліну. Це вказує на потенціал силових вправ як терапевтичної стратегії в комплексному підході до корекції IP та МС. Подальші дослідження мають бути спрямовані на вивчення молекулярних механізмів взаємодії мікробіоти й фізичної активності та розробку персоналізованих фітнес-протоколів з урахуванням мікробіомного профілю.

**Ключові слова:** інсулінорезистентність, м'язова робота, мікробіом, кишка, метаболічний синдром.

### MECHANISMS OF GUT MICROBIOME AND CARBOHYDRATE METABOLISM REGULATION IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME THROUGH SKELETAL MUSCLE ACTIVITY

Hurenko O. O., Drozdovska S. B.

**Abstract.** Metabolic syndrome (MetS) is a complex clinical condition that encompasses insulin resistance, hypertension, abdominal obesity, and atherogenic dyslipidemia. Its pathophysiology is closely linked to systemic inflammation and disturbances in the gut microbiome. The aim of this study was to investigate how physical exercises of different orientations influence the composition of the gut microbiota and carbohydrate metabolism markers in women with MetS.

The study involved 68 women with clinically confirmed MetS, divided into two experimental groups (aerobic and strength training) and one control group. Clinical-laboratory, biochemical, and microbiological parameters were analyzed. Microbiota composition was assessed using quantitative PCR with primers targeting the 16S rRNA gene, including primers specific to Actinobacteria, Firmicutes, and Bacteroidetes.

The results revealed that strength-oriented physical activity had a significant impact on the gut microbiota and carbohydrate metabolism. In the strength training group, a significant increase in Bacteroides by 18.4% and a reduction in Firmicutes by 36.8% were observed, along with a 43.5% decrease in the Firmicutes/Bacteroides ratio. These shifts correlated inversely with levels of glycated hemoglobin (HbA1c), which decreased by 19%, fasting glucose levels (-15.1%), and the HOMA-IR index (-20.4%). No significant changes were found in the aerobic group.

Mechanistically, physical activity promotes the translocation of glucose transporters (GLUT4) to the cell membrane via AMPK activation, bypassing the insulin-dependent signaling pathway. Exercises also affect intestinal peristalsis, pH levels, and mucus secretion, all of which influence microbiome composition. An increase in *Akkermansia muciniphila* was also observed, associated with improved glycemic control and reduced pro-inflammatory status.

Thus, strength training contributes to the normalization of gut microbiota composition, reduction of inflammatory status, modulation of signaling pathways involving Toll-like receptors and cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ), and enhancement of insulin sensitivity. This highlights the therapeutic potential of resistance exercises as part of a comprehensive strategy for correcting insulin resistance and metabolic syndrome. Further research should focus on elucidating the molecular mechanisms of gut-muscle interaction and developing personalized physical activity protocols based on individual microbiome profiles.

**Key words:** insulin resistance, muscle activity, microbiome, gut, metabolic syndrome.

**ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:**

Hurenko O. O.: <https://orcid.org/0009-0008-0549-128X><sup>ABCD</sup>

Drozdovska S. B.: <https://orcid.org/0000-0002-6211-5204><sup>EF</sup>

**Conflict of interest / Конфлікт інтересів:**

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

---

**Corresponding author / Адреса для кореспонденції**

Hurenko Olha Alexandrovna / Гуренко Ольга Олександрівна

National University of Ukraine on Physical Education and Sport / Національний університет фізичного виховання і спорту України

Ukraine, 02000, Kyiv, 1 Fizkultury str. / Адреса: Україна, 02000, м. Київ, вул. Фізкультури 1

Tel.: +380730735257 / Тел.: +380730735257

E-mail: [olggurenko@gmail.com](mailto:olggurenko@gmail.com)

---

**A** – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

*Received 19.01.2025 / Стаття надійшла 19.01.2025 року*  
*Accepted 30.04.2025 / Стаття прийнята до друку 30.04.2025 року*