



О. Є. Гріднев, О. О. Буряковська, Н. І. Черелюк

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Роль цукролітичних та протеолітичних продуктів ферментації в патогенезі метаболічно-асоційованих захворювань. Огляд літератури

Висвітлено дані досліджень про роль цукролітичних та протеолітичних продуктів ферментації у патогенетичних механізмах розвитку метаболічно-асоційованих захворювань. Наведено коротку характеристику складу, чисельності та функції нормального мікробіому кишечника. Представлено дані щодо особливостей цукролітичного та протеолітичного бродіння в кишечнику. Описано роль кишкової мікробіоти у формуванні таких метаболічно-асоційованих захворювань, як ожиріння, цукровий діабет 2 типу та неалкогольна жирова хвороба печінки. Наведено дані щодо впливу коротколанцюгових жирних кислот, а саме: пропіонату, сукцинату й бутирату, у регулюванні обміну та секреції інсуліну, лептину, а також гормонів насичення — глюкагоноподібного пептиду-1 і пептиду YY. Висвітлено роль протеолітичних продуктів ферментації в метаболізмі та функціонуванні осі кишечник — печінка, а також їхній вплив на процеси вуглеводного обміну. Описано вплив білково-ферментаційних продуктів мікробіоти кишечника на прозапальні реакції кишечника та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки. Наведено комбіновані дані (отримані на гризунах та людях) щодо впливу коротколанцюгових жирних кислот на метаболізм жирової тканини. Доведено здатність ацетату інгібувати внутрішньоклітинний ліполіз в адипоцитах. Описано вплив основних коротколанцюгових жирних кислот на кишкову проникність. Зазначено найважливішу роль коротколанцюгових жирних кислот у розвитку запальних процесів, зокрема запалення низької градації, характерного для метаболічно-асоційованих захворювань. Наведено дані досліджень ролі ацетату, бутирату та пропіонату при неалкогольній жировій хворобі печінки й цукровому діабеті 2 типу.

Ключові слова: коротколанцюгові жирні кислоти, цукролітичні продукти бродіння, протеолітичні продукти бродіння, ожиріння, цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки.

Нині немає сумнівів, що нормальна мікробіота кишечника має низку життєво важливих функцій, які підтримують гомеостаз організму на певному рівні: участь у процесах травлення, забезпечення колонізаційної резистентності та підтримки компонентів імунної системи, детоксикації, синтезу біологічно-активних речовин, що впливають на функцію шлунково-кишкового тракту та печінки. Не менш важливий вплив мікробіому кишечника на метаболічні процеси [17, 40].

Сучасні методики дослідження кишкового мікробіому за допомогою високопродуктивних технологій секвенування генів [32, 43], що прийшли на зміну найпростішим культуральним методикам, дали змогу значно розширити знання щодо ролі мікробіому при метаболічних порушеннях. Розвиток цього напрямку зумовлений можливістю не лише визначати склад кишкового мікробіому, а й його функціональну активність, зокрема продукцію таких важливих

© 2023 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license

Отримано • Received 04/09/2023. Прийнято до друку • Accepted 03/10/2023

Контактна інформація

Буряковська Олена Олександрівна, доктор філософії за спеціальністю «Медицина» (PhD), наук. співр. відділу вивчення захворювань органів травлення та їхньої коморбідності з неінфекційними захворюваннями. E-mail: alena.tbch@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6488-3426>

метаболітів, як коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) [27].

Склад і чисельність мікроорганізмів кишечника залежать від низки внутрішніх (рН, моторика кишечника, слиз та антимікробні пептиди) і зовнішніх (характер харчування, фізична активність, стрес, прийом лікарських препаратів тощо) чинників [34, 35, 48]. Серед чинників, які найбільше впливають на стан кишкової мікробіоти, виділяють насамперед характер їжі. Неперетравлена їжа відіграє важливу роль у формуванні складу кишкового мікробіому, оскільки саме вона є основним субстратом для більшості організмів, які входять до складу мікробіому товстої кишки. Ферментація харчових волокон мікрофлорою дає велику кількість КЛЖК, лактату, сукцинату і таких газів, як метан, вуглекислий газ і водень [52]. Найчастіше цукролітичне бродіння відбувається в проксимальному відділі товстої кишки і завершується переважно в поперечно-ободовій кишці, тому лише незначна кількість ферментованої клітковини досягає дистального відділу товстої кишки. Ацетат, пропіонат, бутират і сукцинат є важливими чинниками, що регулюють цілісність кишечника, поліпшують роботу печінки та функцію і метаболізм периферичних тканин. Порівняно з ферментацією вуглеводів протеолітичне бродіння дає різноманітніший спектр метаболітів, зокрема такі газоподібні продукти, як водень, метан. Більшість цих сполук є токсичними і вважаються шкідливими для метаболізму [14, 47]. Отже, мікробіом товстої кишки може отримувати енергію від ферментації пептидів та протеїнів і впливати через ці процеси на стан метаболічних процесів організму господаря.

Порушення метаболічних процесів організму господаря дуже тісно пов'язані з порушеннями нормобіозу кишкового мікробіому. Підтвердженням цього є наявність певних характерних бактеріальних сигнатур кишкової мікробіоти в пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Тому логічно вважати, що дисбіоз кишкової мікробіоти при захворюваннях, асоційованих із порушеннями метаболізму, призведе до порушення синтезу КЛЖК і ферментації протеїнів. Крім того, слід пам'ятати, що ожиріння дуже часто є коморбідним як з НАЖХП, так і з ЦД 2 типу, та/або резистентністю до інсуліну, що посилює негативний вплив на дисбіотичні процеси.

Мета огляду — провести аналіз даних літератури щодо впливу цукролітичних і протеолітичних продуктів бродіння на патогенетичні ланцюги захворювань, асоційованих із порушеннями метаболізму.

Відомо, що КЛЖК є не лише найважливішим енергетичним субстратом, а й сигнальними лігандами, що впливають на метаболізм людини [16]. Їхня продукція відрізняється залежно від відділу кишечника: найбільша — у сліпій та проксимальній ободовій кишці, поступово зменшується у напрямку до дистальної ободової кишки.

Установлено, що КЛЖК активно регулюють енергетично-асоційовані процеси організму. Так, найвідоміші представники КЛЖК — пропіонат, бутират і сукцинат індують кишковий глікогенез, ацетат і бутират впливають на відчуття насичення через центральний механізм [13, 19, 33], посилюють термогенез у жировій тканині та печінці та індують секрецію лептину в бурій жировій тканині. Крім того, ацетат, пропіонат і бутират стимулюють секрецію гормонів насичення, а саме глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP1) і пептиду YY (PYY) через вплив на G-протеїнові рецептори (GPR) 41 та 43 (рецептори вільних жирних кислот FFAR 2 і 3 відповідно) [30, 44].

Існує гіпотеза про вплив метаболітів, отриманих унаслідок бродіння вуглеводів, на контроль маси тіла (рис. 1).

К. R. Freeland і співавт. виявили, що ректальні інфузії ацетату натрію в осіб із сумішню КЛЖК підвищували циркулюючі концентрації PYY у пацієнтів із надмірною масою тіла [18]. Інші дослідники зафіксували у пацієнтів з ожирінням, що пероральний прийом 10 г суміші ефіру пропіонату та інсуліну підвищував постпрандіальну концентрацію PYY і GLP1 у плазмі крові, що виявлялося зменшенням споживання їжі на 14 % [10].

Дослідження на мишах продемонстрували інші аспекти впливу КЛЖК на апетит: С-ацетат, проходячи крізь гематоенцефалічний бар'єр, досягав гіпоталамуса, що індукувало глутамат-глутаміновий міжклітинний цикл, стимулюючи виробництво лактату та γ -аміномасляної кислоти і, відповідно, апетиту [19].

Щодо протеолітичного бродіння, то в сучасній літературі бракує даних про пряму роль похідних метаболітів таких процесів на контроль маси тіла.

В експерименті на мишах показано, що введення перорально бутирату запобігало ожирінню та прогресуванню НАЖХП [33] за рахунок зменшення споживання їжі через індукване бутиратом пригнічення активності орексигенних нейронів, які експресують нейропептид Y у гіпоталамусі, і зниження нейрональної активності всередині стовбура мозку. Кишечник та печінка тісно взаємозв'язані, що зумовлено наявністю осі кишечник — печінка. Тому не дивно, що порушення в роботі кишечника (підвищення

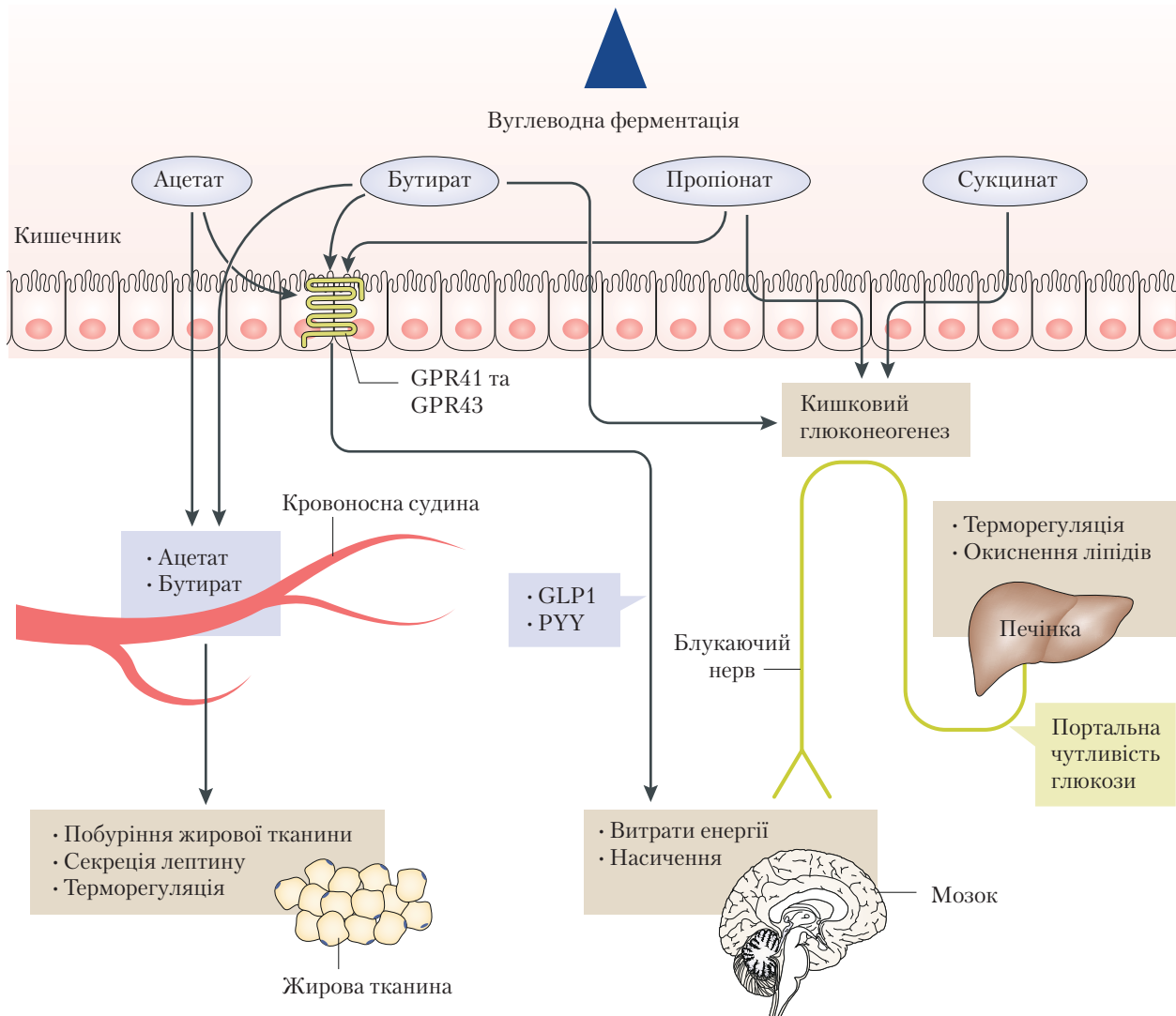


Рис. 1. **Метаболіти, отримані внаслідок бродіння вуглеводів, та їхній вплив на контроль маси тіла** [6]

проникності, дисбіоз) тісно пов'язані із захворюваннями печінки, зокрема НАЖХП. У розвитку цих патогенетичних процесів мікробні продукти, отримані внаслідок цукролітичного та протеолітичного бродіння, беруть активну участь.

Результати багатьох досліджень на гризунах виявили, що КЛЖК відіграють важливу роль у метаболізмі та функціонуванні осі кишечник – печінка, зокрема бутират бере участь у підтримці цілісності кишечника шляхом підвищення експресії щільного білкового з'єднання, що перешкоджає міграції токсичних речовин і сполук (ендотоксин, прозапальні молекули тощо) до печінки [28, 51]. Дослідження, проведені на гризунах [7, 8, 22] і людях [23, 25, 42], продемонстрували, що ліпополісахариди, отримані з грамнегативних мікроорганізмів кишечкового мікробіому, відіграють ключову роль у прогресуванні НАЖХП та інших метаболічних захворювань (ожиріння, інсулінорезистентність, ЦД 2 типу),

спричиняючи формування так званого запалення низької градації – одного з провідних компонентів патогенезу метаболічно-асоціованої патології. В експерименті показано, що введення ацетату, пропіонату або бутирату тваринам, окрім пригнічення запальних процесів, зменшує накопичення жиру в печінці та інгібує синтез холестерину [6].

Білково-ферментаційні продукти мікробіоти кишечника також відповідальні за прозапальні реакції кишечника та прогресування НАЖХП [46]. Зокрема сірководень, аміак і фенольні сполуки пов'язані зі шкідливим впливом на здоров'я кишечкового епітелію та кишечкову проникність, що продемонстровано на моделях гризунів, які отримували раціон із високим вмістом білка [2, 56]. Ці протеолітичні метаболіти можуть опосередковано спричинити прогресування НАЖХП через збільшення транслокації токсичних сполук до печінки. Цікаві результати отримали T. Le Roy і співавт. у дослідженні з використанням вільних

мікроорганізмів на моделі мишей. Виявлено потенційний прямий зв'язок між продуктами мікробної ферментації білків і НАЖХП. У мишей, які перебували на дієті з високим вмістом жиру, розвинувся макровезикулярний стеатоз печінки після колонізації мікробіотою мишей із ЦД. Контрольна група мишей після колонізації мікробіотою нормоглікемічних мишей наприкінці дослідження мала незначний стеатоз. Порівняно з контрольною групою миші з макровезикулярним стеатозом мали статистично значущо більшу концентрацію ізовалерату довголанцогових жирних кислот у сліпій кишці. Крім того, у цих мишей виявлено інсуліно-резистентність і гіперлептинемію [31].

В іншому дослідженні показано, що індол, отриманий з ААА І-триптофану мікробним ферментом триптофаназою, запобігає дисфункції кишкового бар'єра [3, 9]. В експерименті на мишах гостре пероральне введення індолу призводило до посилення регуляції прозапальних цитокінів і зниження регуляції ключових білків шляху NF- κ B у печінці [4]. Однак при перспективній оцінці цих результатів слід урахувати труднощі екстраполювання експериментальних результатів на людей, тому питання щодо довгострокових переваг у пацієнтів із НАЖХП потребує перевірки.

L. Hoyles і співавт. у пацієнтів із морбідним ожирінням, але без ЦД 2 типу, виявили асоціацію ступеня стеатозу печінки зі зниженням насиченості кишкових мікробних генів і порушення регуляції метаболізму амінокислотами з розгалуженням бічних ланцюгів. Крім того, встановлено, що продукти протеолітичного бродіння беруть участь у розвитку стеатозу печінки [23].

Низка досліджень показали зниження продукції бутирату в осіб із НАЖХП [38, 50, 59]. Крім того, докази ролі кишкового мікробіому при НАЖХП отримані у дослідженнях із використанням пробіотиків та пребіотиків [11, 36]. Доповнення раціону хворих на неалкогольний стеатогепатит фруктоолігосахаридом було пов'язане зі зниженням рівня аланінтрансамінази, аспартаттрансамінази та інсуліну в сироватці крові через 8 тиж спостереження [11]. У пацієнтів зі встановленим діагнозом НАЖХП пероральний прийом комбінацій ацетогенів *Bifidobacterium longum* і фруктоолігосахариду асоціювався зі зменшенням стеатозу, індексу активності неалкогольного стеатогепатиту, рівня фактора некрозу пухлин (ФНП) та ендотоксину в сироватці крові через 24 тиж спостереження [36].

У багатьох дослідженнях показано, що КЛЖК впливають на метаболізм жирової тканини, зокрема ацетат може інгібувати внутрішньоклітинний ліполіз в адипоцитах. Антіліполітичний

ефект ацетату може бути спричинений зниженням фосфорилування гормончутливої ліпази [1, 26]. Отримано комбіновані дані (від гризунів і людей), які свідчать, що часткове пригнічення внутрішньоклітинного ліполізу позитивно впливає на чутливість до інсуліну без впливу на масу жирової тканини в довгостроковій перспективі [21]. Наприклад, ректальне введення сумішей КЛЖК із високим вмістом ацетату знижує концентрацію циркулюючого гліцерину [5]. Крім того, внутрішньовенне введення ацетату знижувало рівень вільних жирних кислот у плазмі крові здорових осіб та пацієнтів із гіперінсулінемією та ожирінням [15]. Коінкубація мишачих адипоцитів 3T3-L1 із макрофагами RAW264.7 і бутиратом знижувала концентрацію ФНП та IL-6129. Отже, результати досліджень свідчать про те, що КЛЖК можуть пригнічувати ліполіз і підсилювати адипогенез, що поліпшує здатність жирової тканини зберігати ліпіди, запобігаючи ектопічному накопиченню жиру, паралельно із прозапальною дією, що запобігає системному запаленню в осіб із ожирінням та інсулінорезистентністю.

Також є дані, що вплив цукролітичних продуктів бродіння на метаболізм жирової тканини може спричинити зменшення накопичення ліпідів у скелетних м'язах та зменшити надходження прозапальних цитокінів до скелетних м'язів, що запобігає розвитку та прогресуванню резистентності до інсуліну. Крім того, КЛЖК кислоти можуть безпосередньо покращувати функціонування скелетних м'язів шляхом посилення в них процесів окиснення ліпідів [20, 54]. Використання бутирату натрію протягом 16 тиж у мишей, які отримували дієту з високим вмістом жиру, спричинило збільшення вмісту окиснених м'язових волокон типу 1, а також посилення мітохондріального окиснення ліпідів [20]. Інша група дослідників показала, що у щурів з ожирінням через 6 міс лікування ацетатом поліпшилася експресія генів, залучених в окиснення ліпідів, зокрема підвищилася активність аденозину монофосфату активованої кінази у скелетних м'язах [54].

Відомо, що надмірне накопичення жиру в організмі часто супроводжується порушеннями обміну глюкози. Встановлено, що КЛЖК впливають на вуглеводний обмін за допомогою низки механізмів. Доведено, що пропіонат і бутират стимулюють кишковий глюконеогенез [12, 13]; бутират безпосередньо активує експресію генів кишкового глюконеогенезу в ентероцитах через цАМФ-залежний механізм, а пропіонат діє як субстрат для кишкового глюконеогенезу або опосередковано через GPR4 активує кишковий глюконеогенез через нейронну вісь кишечник — мозок.

Інсулінорезистентність та відносна недостатність секреції інсуліну, що прогресує, є одним із основних компонентів патогенезу метаболічно-асоційованої патології. Відомо, що здатність до секреції інсуліну залежить від функціонування та маси β -клітин підшлункової залози. Експерименти з нокаутом рецепторів у мишей з ожирінням та інсулінорезистентністю продемонстрували, що КЛЖК мають здатність підвищувати рівень інсуліну, стимульованого глюкозою за допомогою GPR43 [41]. Виснаження GPR43 у мишей з ожирінням асоціювалося із погіршенням функції β -клітин та збільшенням їхньої маси [37]. Інші долідники виявили, що сукцинат активує кишковий глюконеогенез у мишей, яких годували продуктами з високим вмістом жирів і сахарози. Сукцинат мікробного походження не лише запобігав вияву ожиріння, а й поліпшував толерантність до глюкози та чутливість до інсуліну в мишей. У літературі є дані, що сукцинат стабілізує фактор транскрипції гіпоксія-індукований фактор 1α , який підвищує вироблення

інтерлейкіну- 1β [49]. М. Robertson і співавт. виявили, що щоденне додавання 30 г крохмалю протягом 4 тиж поліпшувало периферичну чутливість до інсуліну в здорових осіб і асоціювалося з підвищенням системних рівнів ацетату та пропіонату й збільшенням поглинання ацетату жировою тканиною та скелетними м'язами [45]. Використання пропіонату в дослідженнях на людях продемонструвало, що він сприятливо впливає на функцію β -клітин і секрецію інсуліну незалежно від GLP1 [39]. Дослідження групи авторів під керівництвом L. Zhao показало, що споживання дієти, багаті на комплексні волокна та клітковину протягом 12 тиж знижувало рівень глікозильованого гемоглобіну та глюкози в крові натще в пацієнтів із ЦД 2 типу поряд з підвищенням концентрації ацетату та бутирату у фекаліях [57]. З наведеного вище зрозуміло, що вісь КЛЖК–GPR має велике значення для контролю секреції інсуліну та функціонування β -клітин.

Даних про вплив протеолітичних продуктів бродіння на вуглеводний обмін у сучасній

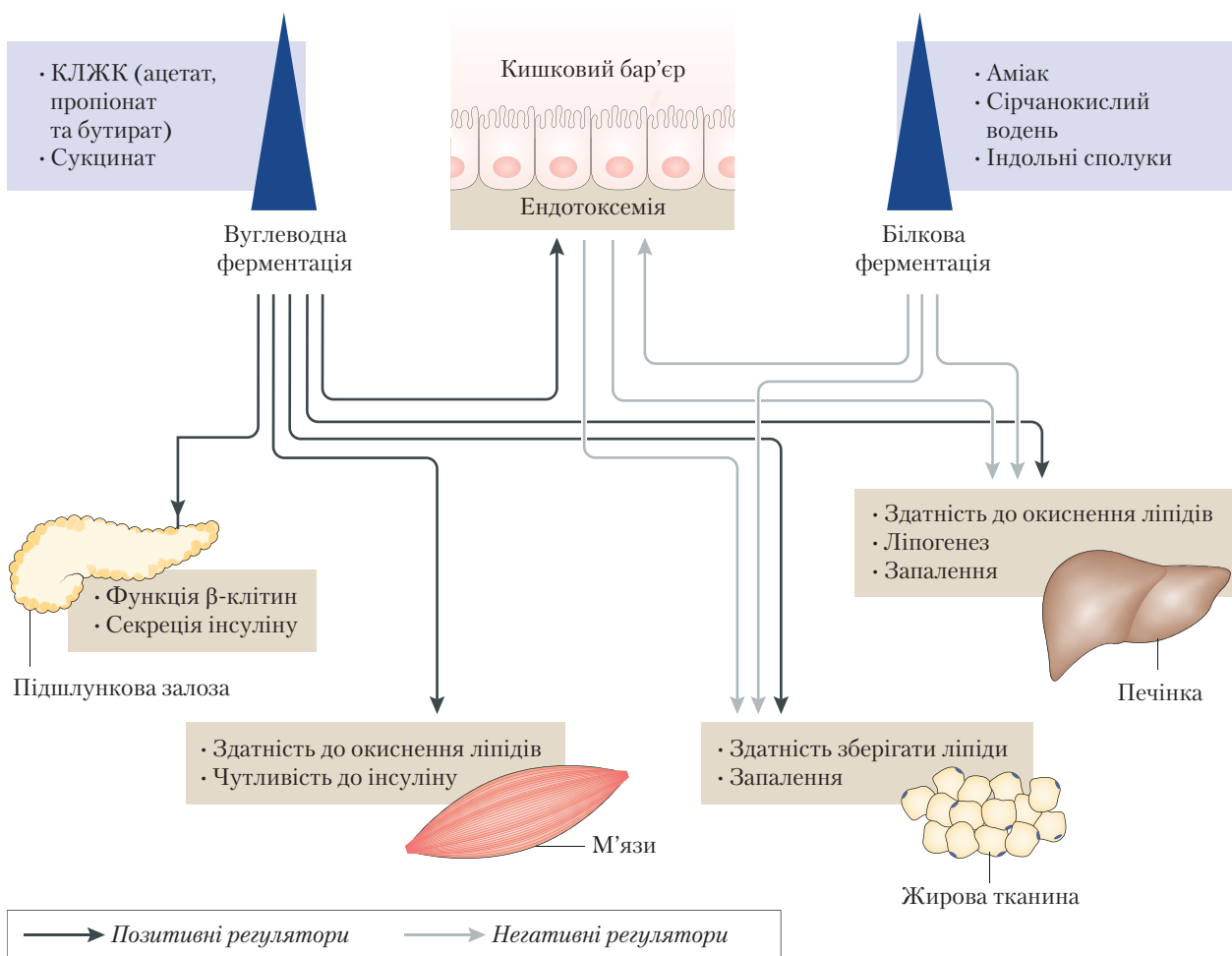


Рис. 2. Взаємозв'язок між метаболітами білків і ферментації вуглеводів та впливом на інсулінорезистентність та цукровий діабет 2 типу [6]

літературі мало, і вони дуже суперечливі. Сірководень є основним продуктом бродіння протеїну. Дослідження на моделях тварин показують, що надлишок сірководню негативно впливає на функцію острівців Лангерганса підшлункової залози, що спричиняє розвиток ЦД 2 типу [53, 55]. Однак інша група дослідників продемонструвала, що в експерименті сірководень відіграє захисну роль щодо β -клітин підшлункової залози і запобігає виникненню ЦД 2 типу [58]. Крім того, сірководень стимулює глікогеногенез і глікогеноліз, що спричиняє зменшення утилізації глюкози та накопичення глікогену в гепатоцитах гризунів, що вказує на порушення гомеостазу глюкози [58]. Дані, отримані в дослідженнях за участю людей, показали, що пацієнти з ЦД 2 типу мають знижену концентрацію сірководню в плазмі порівняно зі здоровими особами [24].

Інший метаболіт протеолітичного бродіння кишкових мікроорганізмів — п-крезол, який перетворюється на п-крезилсульфат. У дослідженні L. Корре та співавт. уведення п-крезилсульфату мишам упродовж 4 тиж привело до збільшення ектопічного накопичення жиру в печінці та м'язах та індукувало периферичну резистентність до інсуліну [29].

Схематичне уявлення про роль кишкових мікробних метаболітів при ЦД 2 типу наведено на рис. 2.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. Є. Г.; написання тексту — О. О. Б.; збір та опрацювання матеріалу — О. О. Б., Н. І. Ч.; редагування — О. Є. Г.

У сучасній літературі є переконливі докази вагомого впливу таких продуктів цукролітичного бродіння, як КЛЖК, на важливі ланцюги патогенезу поширених метаболічно-асоційованих захворювань (ожиріння, ЦД 2 типу та НАЖХП), отримані як в експерименті, так і в дослідженнях за участю людей. Установлено, що КЛЖК мають властивості пригнічувати ліполіз, підсилити адипогенез, знижувати запалення жирової тканини, що запобігає системному запаленню в осіб з ожирінням, інсулінорезистентністю та ЦД 2 типу. Також вони поліпшують чутливість до інсуліну, функцію β -клітин підшлункової залози, позитивно впливають на здатність до окиснення ліпідів у м'язах і печінці, пригнічують процеси ліпогенезу та запалення в печінці, тоді як продукти протеолітичного бродіння негативно впливають на структуру та функціонування печінки й жирової тканини (посилюють процеси запалення та ліпогенезу).

Аналіз досліджень впливу метаболізму цукролітичної та протеолітичної мікробної ферментації переконливо свідчить, що збільшення вмісту метаболітів, отриманих у результаті ферментації харчових волокон, і зниження рівня протеолітичних продуктів може бути цінною стратегією для запобігання та/або полегшення таких метаболічних захворювань, як ожиріння, НАЖХП і ЦД 2 типу.

Список літератури

1. Aberdein N, Schweizer M, Ball D. Sodium acetate decreases phosphorylation of hormone sensitive lipase in isoproterenol-stimulated 3T3-L1 mature adipocytes. *Adipocyte*. 2014 Apr 1;3(2):121-5. doi: 10.4161/adip.27936. PMID: 24719785; PMCID: PMC3979876.
2. Andriamihaja M, Davila AM, Eklou-Lawson M, et al. Colon luminal content and epithelial cell morphology are markedly modified in rats fed with a high-protein diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010 Nov;299(5):G1030-7. doi: 10.1152/ajpgi.00149.2010.
3. Bansal T, Alaniz RC, Wood TK, Jayaraman A. The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jan 5;107(1):228-33. doi: 10.1073/pnas.0906112107. PMID: 19966295; PMCID: PMC2806735.
4. Beaumont M, Neyrinck AM, Olivares M, et al. The gut microbiota metabolite indole alleviates liver inflammation in mice. *FASEB J*. 2018 Jun 15;32(12):fj201800544. doi: 10.1096/fj.201800544. PMID: 29906245; PMCID: PMC6219839.
5. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Oct;11(10):577-91. doi: 10.1038/nrendo.2015.128. PMID: 26260141.
6. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 May;15(5):261-73. doi: 10.1038/s41574-019-0156-z. PMID: 30670819.
7. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007 Jul;56(7):1761-72. doi: 10.2337/db06-1491.
8. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008 Jun;57(6):1470-81. doi: 10.2337/db07-1403. PMID: 18305141.
9. Cervantes-Barragan L, Chai JN, Tianero MD, et al. Lactobacillus reuteri induces gut intraepithelial CD4+CD8 $\alpha\alpha$ + T cells. *Science*. 2017 Aug 25;357(6353):806-10. doi: 10.1126/science.aah5825. PMID: 28775213; PMCID: PMC5687812.
10. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*. 2015 Nov;64(11):1744-54. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307913. PMID: 25500202; PMCID: PMC4680171.
11. Daubioul CA, Horsmans Y, Lambert P, Danse E, Delzenne NM. Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in

- patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Eur J Clin Nutr.* 2005 May;59(5):723-6. doi: 10.1038/sjeicn.1602127. PMID: 15770222.
12. Delaere F, Duchamp A, Mounien L, et al. The role of sodium-coupled glucose co-transporter 3 in the satiety effect of portal glucose sensing. *Mol Metab.* 2012 Dec 7;2(1):47-53. doi: 10.1016/j.molmet.2012.11.003. PMID: 24024129; PMCID: PMC3757661.
 13. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell.* 2014 Jan 16;156(1-2):84-96. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.016. PMID: 24412651.
 14. Dodd D, Spitzer MH, Van Treuren W, et al. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature.* 2017 Nov 30;551(7682):648-52. doi: 10.1038/nature24661. PMID: 29168502; PMCID: PMC5850949.
 15. Fernandes J, Vogt J, Wolever TM. Intravenous acetate elicits a greater free fatty acid rebound in normal than hyperinsulinemic humans. *Eur J Clin Nutr.* 2012 Sep;66(9):1029-34. doi: 10.1038/ejcn.2012.98. PMID: 22828730.
 16. Flint HJ, Bayer EA, Rincon MT, Lamed R, White BA. Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis. *Nat Rev Microbiol.* 2008 Feb;6(2):121-31. doi: 10.1038/nrmicro1817. PMID: 18180751.
 17. Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C, Cotter PD. Composition of the early intestinal microbiota: knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps. *Gut Microbes.* 2012 May-Jun;3(3):203-20. doi: 10.4161/gmic.20169. PMID: 22572829.
 18. Freeland KR, Wolever TM. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor- α . *Br J Nutr.* 2010 Feb;103(3):460-6. doi: 10.1017/S0007114509991863.
 19. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014 Apr 29;5:3611. doi: 10.1038/ncomms4611. PMID: 24781306.
 20. Gao Z, Yin J, Zhang J, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes.* 2009 Jul;58(7):1509-17. doi: 10.2337/db08-1637. PMID: 19366864.
 21. Girousse A, Tavernier G, Valle C, et al. Partial inhibition of adipose tissue lipolysis improves glucose metabolism and insulin sensitivity without alteration of fat mass. *PLoS Biol.* 2013;11(2):e1001485. doi: 10.1371/journal.pbio.1001485. PMID: 23431266; PMCID: PMC3576369.
 22. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature.* 2012 Feb 1;482(7384):179-85. doi: 10.1038/nature10809. PMID: 22297845; PMCID: PMC3276682.
 23. Hoyles L, Fernández-Real JM, Federici M, et al. Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women. *Nat Med.* 2018 Jul;24(7):1070-80. doi: 10.1038/s41591-018-0061-3. PMID: 29942096.
 24. Jain SK, Bull R, Rains JL, et al. Low levels of hydrogen sulfide in the blood of diabetes patients and streptozotocin-treated rats causes vascular inflammation? *Antioxid Redox Signal.* 2010 Jun 1;12(11):1333-7. doi: 10.1089/ars.2009.2956. PMID: 20092409; PMCID: PMC2935346.
 25. Jayashree B, Bibin YS, Prabhu D, et al. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem.* 2014 Mar;388(1-2):203-10. doi: 10.1007/s11010-013-1911-4. PMID: 24347174.
 26. Jocken JWE, González Hernández MA, Hoebbers NTH, et al. Short-chain fatty acids differentially affect intracellular lipolysis in a human white adipocyte model. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jan 11;8:372. doi: 10.3389/fendo.2017.00372. PMID: 29375478; PMCID: PMC5768634.
 27. Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, Bäckhed F. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes.* 2013 Oct;62(10):3341-9. doi: 10.2337/db13-0844. PMID: 24065795; PMCID: PMC3781439.
 28. Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, et al. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host Microbe.* 2015 May 13;17(5):662-71. doi: 10.1016/j.chom.2015.03.005. PMID: 25865369; PMCID: PMC4433427.
 29. Koppe L, Pillon NJ, Vella RE, et al. p-Cresyl sulfate promotes insulin resistance associated with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Jan;24(1):88-99. doi: 10.1681/ASN.2012050503. PMID: 23274953; PMCID: PMC3537215.
 30. Larraufie P, Martin-Gallausiaux C, Lapaque N, et al. SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells. *Sci Rep.* 2018 Jan 8;8(1):74. doi: 10.1038/s41598-017-18259-0. PMID: 29311617; PMCID: PMC5758799.
 31. Le Roy T, Llopis M, Lepage P, et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut.* 2013 Dec;62(12):1787-94. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303816. PMID: 23197411.
 32. Li J, Jia H, Cai X, et al.; MetaHIT Consortium. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol.* 2014 Aug;32(8):834-41. doi: 10.1038/nbt.2942. PMID: 24997786.
 33. Li Z, Yi CX, Katiraei S, et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut.* 2018 Jul;67(7):1269-79. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314050. PMID: 29101261.
 34. Liu R, Hong J, Xu X, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nat Med.* 2017 Jul;23(7):859-68. doi: 10.1038/nm.4358. PMID: 28628112.
 35. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature.* 2018 Mar 29;555(7698):623-8. doi: 10.1038/nature25979. PMID: 29555994.
 36. Malaguarrera M, Vacante M, Antic T, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012 Feb;57(2):545-53. doi: 10.1007/s10620-011-1887-4. PMID: 21901256.
 37. McNelis JC, Lee YS, Mayoral R, et al. GPR43 Potentiates β -Cell Function in Obesity. *Diabetes.* 2015 Sep;64(9):3203-17. doi: 10.2337/db14-1938. PMID: 26023106.
 38. Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2013 Jul;58(1):120-7. doi: 10.1002/hep.26319. PMID: 23401313.
 39. Pingitore A, Chambers ES, Hill T, et al. The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Feb;19(2):257-65. doi: 10.1111/dom.12811. PMID: 27761989.
 40. Prakash S, Tomaro-Duchesneau C, Saha S, Cantor A. The gut microbiota and human health with an emphasis on the use of microencapsulated bacterial cells. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:981214. doi: 10.1155/2011/981214. PMID: 21772792; PMCID: PMC3134400.
 41. Priyadarshini M, Villa SR, Fuller M, et al. An acetate-specific GPCR, FFAR2, regulates insulin secretion. *Mol Endocrinol.* 2015 Jul;29(7):1055-66. doi: 10.1210/me.2015-1007.
 42. Pussinen PJ, Havulinna AS, Lehto M, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. *Diabetes Care.* 2011 Feb;34(2):392-7. doi: 10.2337/dc10-1676. PMID: 21270197.
 43. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium; Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010 Mar 4;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821. PMID: 20101313.
 44. Reimer RA, Darimont C, Gremlich S, Nicolas-Métral V, Rüegg UT, Macé K. A human cellular model for studying the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology.* 2001 Oct;142(10):4522-8. doi: 10.1210/endo.142.10.8415. PMID: 11564718.
 45. Robertson MD, Bickerton AS, Dennis AL, Vidal H, Frayn KN. Insulin-sensitizing effects of dietary resistant starch and effects on skeletal muscle and adipose tissue metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2005 Sep;82(3):559-67. doi: 10.1093/ajcn.82.3.559. PMID: 16155268.

46. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009 May;9(5):313-23. doi: 10.1038/nri2515. PMID: 19343057.
47. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr.* 2011 May;93(5):1062-72. doi: 10.3945/ajcn.110.002188. PMID: 21389180.
48. Schmidt TSB, Raes J, Bork P. The human gut microbiome: from association to modulation. *Cell.* 2018 Mar 8;172(6):1198-215. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.044. PMID: 29522742.
49. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature.* 2013 Apr 11;496(7444):238-42. doi: 10.1038/nature11986. PMID: 23535595; PMCID: PMC4031686.
50. Wang B, Jiang X, Cao M, et al. Altered fecal microbiota correlates with liver biochemistry in nonobese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2016 Aug 23;6:32002. doi: 10.1038/srep32002. PMID: 27550547; PMCID: PMC4994089.
51. Wang HB, Wang PY, Wang X, Wan YL, Liu YC. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein claudin-1 transcription. *Dig Dis Sci.* 2012 Dec;57(12):3126-35. doi: 10.1007/s10620-012-2259-4. PMID: 22684624.
52. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Mar;40(3):235-43. doi: 10.1097/00004836-200603000-00015. PMID: 16633129.
53. Wu L, Yang W, Jia X, et al. Pancreatic islet overproduction of H2S and suppressed insulin release in Zucker diabetic rats. *Lab Invest.* 2009 Jan;89(1):59-67. doi: 10.1038/labinvest.2008.109. PMID: 19002107.
54. Yamashita H, Maruta H, Jozuka M, et al. Effects of acetate on lipid metabolism in muscles and adipose tissues of type 2 diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2009 Mar 23;73(3):570-6. doi: 10.1271/bbb.80634. PMID: 19270372.
55. Yang G, Yang W, Wu L, Wang R. H2S, endoplasmic reticulum stress, and apoptosis of insulin-secreting beta cells. *J Biol Chem.* 2007 Jun 1;282(22):16567-76. doi: 10.1074/jbc.M700605200. PMID: 17430888.
56. Yao CK, Muir JG, Gibson PR. Review article: insights into colonic protein fermentation, its modulation and potential health implications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jan;43(2):181-96. doi: 10.1111/apt.13456. PMID: 26527169.
57. Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science.* 2018 Mar 9;359(6380):1151-6. doi: 10.1126/science.aao5774. PMID: 29590046.
58. Zhang L, Yang G, Untereiner A, Ju Y, Wu L, Wang R. Hydrogen sulfide impairs glucose utilization and increases gluconeogenesis in hepatocytes. *Endocrinology.* 2013 Jan;154(1):114-26. doi: 10.1210/en.2012-1658. PMID: 23183179.
59. Zhu L, Baker SS, Gill C, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology.* 2013 Feb;57(2):601-9. doi: 10.1002/hep.26093. PMID: 23055155.

O. Y. Gridnyev, O. O. Buriakovska, N. I. Chereliuk

SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The impact of saccharolytic and proteolytic fermentation products in the pathogenesis of metabolic associated diseases. Review

The article highlights the research data on the role of saccharolytic and proteolytic fermentation products in the pathogenetic mechanisms of the development of metabolically associated diseases. A brief description of the composition, number and function of the normal intestinal microbiome is given. Data on the peculiarities of saccharolytic and proteolytic fermentation in the intestines are given. The role of the gut microbiota in the formation of such metabolically associated diseases as obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease has also been described. The influence of short-chain fatty acids, namely propionate, succinate and butyrate, in regulating the metabolism and secretion of insulin, leptin, as well as satiety hormones, namely glucagon-like peptide 1 and peptide YY, is given in detail. The effects of proteolytic fermentation products on the metabolism and functioning of the intestine-liver axis, as well as on the processes of carbohydrate metabolism, are carefully described. Descriptions of the effects of protein fermentation products of intestinal microbiota on intestinal pro-inflammatory reactions and the progression of non-alcoholic fatty liver disease are provided. The combined data, obtained from rodent and human investigations, regarding effects of short-chain fatty acids on adipose tissue metabolism. In particular, the ability of acetate to inhibit intracellular lipolysis in adipocytes has been proven. The effects of essential short-chain fatty acids on intestinal permeability are also described. The most important role of short-chain fatty acids in the development of inflammatory processes, in particular low-grade inflammation characteristic of metabolically associated diseases, is emphasized. The data have been presented from investigations of the role of acetate, butyrate and propionate in non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus.

Keywords: short-chain fatty acids, saccharolytic fermentation products, proteolytic fermentation products, obesity, type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Гриднев О.Є., Буряковська О.О., Черелюк Н.І. Роль цукролітичних та протеолітичних продуктів ферментації в патогенезі метаболічно-асоційованих захворювань. *Огляд літератури. Сучасна гастроентерологія.* 2023;5:70-77. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-5-70>.

Gridnyev OY, Buriakovska OO, Chereliuk NI. The impact of saccharolytic and proteolytic fermentation products in the pathogenesis of metabolic associated diseases. *Modern Gastroenterology (Ukraine).* 2023;5:70-77. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-5-70>. Ukrainian.