

# Дослідження особливостей метаболічної активності кишкової мікробіоти та стану антиоксидантної системи в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і пошук шляхів впливу на зниження кардіометаболічних ризиків

О.В. Зінич<sup>1</sup>,  
Ю.М. Степанов<sup>2</sup>,  
К.О. Шишкань-Шишова<sup>1</sup>,  
І.А. Кленіна<sup>2</sup>,  
Н.М. Кушнар'єва<sup>1</sup>,  
А.В. Ковальчук<sup>1</sup>,  
О.В. Прибила<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

<sup>2</sup> ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

**Резюме.** Порушення мікробіоти кишківника є одним із ключових патофізіологічних механізмів у розвитку ожиріння, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). Мікробіальні метаболіти, зокрема коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) беруть участь у патогенезі ЦД2 та кардіометаболічних ускладнень шляхом модуляції патофізіологічних процесів, таких як хронічне запалення низького ступеня, оксидативний стрес (ОС) і дисметаболізм ліпідів і глюкози. Актуальним є пошук об'єктивних критеріїв ранньої клініко-лабораторної діагностики з метою розробки цілеспрямованих диференційованих схем корекції порушень метаболізму при ЦД2 з урахуванням морфологічних та метаболічних аспектів фенотипу пацієнтів. **Мета дослідження:** дослідити особливості взаємозв'язків між рівнями мікробіальних метаболітів та гормонально-метаболічними порушеннями у хворих на ЦД2 з різними фенотипами з урахуванням ступеня прояву ОС. **Матеріал і методи.** У дослідження включено 88 хворих на ЦД2 порівнянних за віком, супутньою терапією та компенсацією цукрового діабету, у яких оцінювались антропометричні та композиційні показники, визначався рівень 8-ізопростагландину F<sub>2α</sub> (8-ізо-PGF<sub>2α</sub>) в сироватці крові та вміст КЛЖК в копрофільтраті. В окремій групі пацієнтів (n=21) проведена оцінка взаємозв'язків між рівнями мікробіальних метаболітів та гормонально-метаболічними порушеннями в динаміці терапії агоністами рецепторів ГПП-1 (арГПП-1). **Результати.** Встановлено, що паралельно зі збільшенням ступеня ожиріння, відсоткового вмісту жиру, рівня вісцерального жиру, було вірогідне зростання концентрації 8-ізо-PGF<sub>2α</sub>. Виявлено зворотні кореляційні зв'язки між значеннями індексу маси тіла (ІМТ) та рівнями КЛЖК. **Висновки.** Підтвер-

джено наявність взаємозв'язків між показниками, що характеризують фенотип ожиріння у хворих на ЦД2 та ступенем ОС, а також можливе значення метаболічної активності мікробіоти кишківника в розвитку пов'язаних з ожирінням дис-метаболічних порушень при ЦД2. Застосування арГПП-1 може сприяти відновленню порушеної метаболічної активності кишкової мікробіоти, зокрема виробленню належного рівня КЛЖК.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, мікробіота кишківника, оксидативний стрес, коротколанцюгові жирні кислоти, агоністи рецепторів ГПП-1.

На сучасному етапі в лікуванні ЦД2 усе ширше застосовуються препарати арГПП-1, які чинять плейотропну дію на підшлункову залозу, мозок та інші органи-мішені, діючи через системні або ентеральні нейроендокринні клітинні шляхи, сприяють зниженню маси тіла, проявляють протизапальний вплив і рекомендуються пацієнтам із ЦД2 з виявленими серцево-судинними факторами ризику [1-3].

Клінічна практика показала, що деякі пацієнти демонструють недостатньо виражений ефект або відсутність ефекту терапії арГПП-1, при цьому гетерогенність у відповідях на лікування може бути потенційно пов'язана з кишковою мікробіотою. Встановлено, що мікробний дисбіоз кишківника може порушити кишкові бар'єри та спричинити ендотоксемію, резистентність до інсуліну та гіперглікемію. На сьогодні встановлено, що кишкова мікробіота відіграє важливу роль у підтримці метаболічного гомеостазу в організмі, завдяки продукції таких метаболітів, як КЛЖК (ацетат, пропіонат, бутират), жовчні кислоти, деякі вітаміни. Порушення синтезу цих метаболітів розглядають як такі, що беруть участь у патогенезі ЦД2 та серцево-судинних захворювань (ССЗ) [4-7].

Останні наукові дослідження продемонстрували участь мікробіальних метаболітів у патогенезі ЦД2 та кардіометаболічних ускладнень шляхом модуляції патофізіологічних процесів, таких як дисфункція  $\beta$ -клітин, хронічне запалення низького ступеня, ОС і дисметаболізм ліпідів і глюкози. Бактеріальні метаболіти, включаючи КЛЖК, потрапляючи в системний кровотік, діють як сигнальні молекули через рецептори, які надалі регулюють численні метаболічні шляхи через модуляцію експресії генів метаболічно важливих процесів. Відхилення концентрацій цих метаболітів від фізіологічної норми відіграє важливу роль у патогенезі кардіометаболічних розладів при ЦД2, включаючи порушення імунного гомеостазу та хронічне запалення (метазапалення). Відомо, що внаслідок модифікації дії

бактерій, а також гіпоксії та запальних реакцій, відбувається зростання продукції активних метаболітів кисню (АМК), тоді як несвоєчасне їх знешкодження сприяє розвитку ОС, який, своєю чергою, стимулює рецептори клітин, що індукують продукцію прозапальних цитокінів та експресію адгезивних молекул [8, 9].

Інформативним показником інтенсивності ОС останнім часом вважається концентрація в крові або сечі 8-ізопростагландину (ізопростану) [10, 11]. За сучасними уявленнями, ОС є основним патофізіологічним механізмом розвитку багатьох захворювань, зокрема ССЗ та патології з боку гепатобіліарної системи [12]. У формуванні патології важливу роль відіграє надлишкова кількість вільних жирних кислот у крові, а також зниження чутливості тканин до інсуліну. ОС, поряд із такими складниками метаболічних порушень, як інсулінорезистентність (ІР), вісцеральне ожиріння, гіпертригліцеридемія може відігравати значну роль у хронічному запаленні, що сприяє розвитку атеросклерозу та ЦД2 [13-15].

Шляхом модулювання метаболізму жирової тканини, ендокринних клітин підшлункової залози, судинного ендотелію, мікробіальні метаболіти впливають на формування гормонально-метаболічного і композиційного фенотипу організму людини, що визначає серцево-судинний ризик, тому визначення концентрації мікробіальних метаболітів у взаємозв'язку з морфологічними параметрами набуває особливого значення для діагностики, профілактики та оцінки ефективності терапії дисметаболічних станів, зокрема ЦД2 та його серцево-судинних ускладнень.

У зв'язку з тим, що ССЗ є одним із найпоширеніших та найважчих за своїми негативними наслідками ускладнень при ЦД2, особливої актуальності набуває дослідження механізмів розвитку кардіометаболічних порушень, а також впровадження сучасних високочутливих лабораторних маркерів, що дозволять вчасно вияв-

## Оригінальні дослідження

ляти підвищений ризик ССЗ у хворих на ЦД2 і проводити об'єктивну оцінку ефективності терапії цих станів із використанням різних груп препаратів.

**Мета роботи** – дослідити особливості взаємозв'язків між рівнями мікробіальних метаболітів та гормонально-метаболічними порушеннями у хворих на ЦД2 з різними фенотипами з урахуванням ступеня прояву ОС.

**Матеріал і методи**

Перший етап дослідження полягав в оцінці рівня ОС залежно від метаболічної активності кишкової мікробіоти та фенотипових особливостей у пацієнтів із ЦД2.

У дослідження включено 88 хворих на ЦД2 порівнянних за віком, супутньою терапією та компенсацією цукрового діабету, у яких оцінювались антропометричні та композиційні показники та визначався рівень 8-ізо-PGF<sub>2α</sub> в сироватці крові.

Другий етап полягав у дослідженні особливостей взаємозв'язків між рівнями мікробіальних метаболітів та гормонально-метаболічними порушеннями у хворих на ЦД2 (n=21) з різними фенотипами в динаміці терапії арГПП-1.

Дослідження проведено з дотриманням основних положень про права людини та біомедицину Конвенції Ради Європи, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964-2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Дослідження дозволено комісією з питань етики та деонтології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» протокол № 29/1–КЕ від 26.06.2019.

Критерії включення: діагноз ЦД2 (тривалість понад 6 місяців), приймання стабільної протягом 6 місяців пероральної цукрознижувальної терапії (окрім арГПП-1), сталий раціон на час проведення дослідження.

Критерії виключення: прийом аналогів людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), наявність активних запальних процесів, гострого або хронічного панкреатиту в анамнезі, важких уражень печінки та жовчних шляхів (підвищення АЛТ, АСТ більш ніж у 2,5 раза), жовчнокам'яної хвороби, ШКФ нижче 30 мл/хв; діабетичний кетоз; артеріальна гіпертензія, не

контрольоване приймання лікарських засобів або ендокринного генезу; інфаркт міокарда, інсульт, госпіталізація з приводу нестабільної або транзиторної ішемічної стенокардії протягом 60 днів до дня включення в дослідження, серцева недостатність III-IV ФК за NYHA; онкологічні захворювання в анамнезі, зокрема наявність в сімейному анамнезі випадків медулярної карциноми або множинної ендокринної неоплазії (у т.ч. МЕН-2); нестабільна діабетична ретинопатія, макулопатія; вагітність.

До початку лікування та через 6 місяців застосування арГПП-1 фіксували: антропометричні показники (зріст, масу тіла, об'єм талії), обчислювали ІМТ (вага, кг/зріст, м<sup>2</sup>). Практично всі пацієнти (91%) мали загальне ожиріння згідно з критеріями ВООЗ для метаболічного синдрому: при ІМТ < 29,9 кг/м<sup>2</sup> – вважали, що хворі не мають ожиріння, наявність загального ожиріння фіксували при ІМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>. Абдомінальне ожиріння (ОТ > 80 см для жінок і ОТ > 95 см для чоловіків) встановлено у всіх обстежених.

Композицію тіла оцінювали методом біоелектричного імпедансу на аналізаторі BC-545N (Tanita, Японія). Визначали такі параметри: відсотковий вміст загального жиру та води в організмі, рівень вісцерального жиру (ВЖ), м'язової та кісткової маси, а також показники % жиру і м'язової маси (кг) по сегментах: корпус, ліва рука (ЛР), права рука (ПР), ліва нога (ЛН), права нога (ПН).

Рівень вісцерального жиру оцінювали в інтервалі від 1 до 59 од; кожна одиниця відповідає 10 см<sup>2</sup> жиру на поверхні внутрішніх органів; нормальний рівень становить від 1 до 12 од жиру. Фізичний тип (будову тіла) оцінювали за шкалою від 1 до 9 балів (прихована повнота – 1, повний – 2, міцна статура – 3, тренований – 4, нормальний – 5, стандартно-м'язистий – 6, худий – 7, худий і м'язистий – 8, дуже м'язистий – 9).

Концентрацію глюкози визначали у венозній крові натще з використанням сертифікованих діагностичних смужок та глюкометра One Touch (LifeScan Inc, Швейцарія). Норма для здорових людей встановлена 4,1–6,0 ммоль/л.

У крові, зібраній вранці натще, вимірювали рівні глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) імунотурбодиметричним методом на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія) з присвоєннями унікальних лабораторних номерів кожному зразку. Референтні значення HbA<sub>1c</sub> для здорових людей становлять 4,5–5,6 %.

Концентрації ліпідних фракцій у сироватці крові пацієнтів оцінювали за допомогою методу гомогенної ензиматичної колориметрії. Визначали рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину низької щільності (ХС-ЛПНЩ), дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ), високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Референтні значення: ЗХС <5,2 ммоль/л; ТГ <1,7 ммоль/л; ХС-ЛПНЩ <3 ммоль/л; для хворих на ЦД2 <2,5 ммоль/л; ХС-ЛПВЩ >1,2 ммоль/л; ХС-ЛПДНЩ – 0,26-1,04 ммоль/л.

Дослідження вмісту 8-ізо-PGF2 $\alpha$  в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу з використанням набору Human 8-iso-PGF2 $\alpha$  (8-isoprostane) ELISA Kit (FineTest®). Діапазон вимірювання набору становив 15,625-1000 пг/мл.

Визначення вмісту КЛЖК в копрофільтраті пацієнтів проводили з використанням апаратно-програмного комплексу для медичних досліджень на базі газового хроматографа Chromatec-Crystal 5000 (ЗАО СКБ Хроматэк), який був обладнаний капілярною колонкою RESTEK Rtx-2330 (60 м довжина  $\times$  0,25 мм діаметр  $\times$  0,2 мкм плівка) з полум'яно-іонізаційним детектором (220 °С), з азотом як газом-носієм, зі швидкістю потоку 0,4 мл/хв та тиском 97,74 кПа. Додаткові параметри методики становили: витрата водню – 20 мл/хв, витрата повітря – 200 мл/хв, температура колонки 140 °С, температура випарювача 230 °С. Площі під піками були розраховані за допомогою апаратно-програмного забезпечення Chromatek, яке приєднано до газового хроматографа. Виділення КЛЖК із копрофільтрату проводили згідно з методикою Guohua Zhao [16].

Відбір зразків калу проводився до стерильної пробірки, 1 г калу гомогенізували в 3 мл дистильованої води, до гомогенату додавали 2 мл 1 N розчину соляної кислоти, перемішували та центрифугували при 7000 об/хв протягом 10 хв. Мікрошприцом вводили 5 мкл надосадової рідини до випарювача хроматографа. Ідентифікацію кожної кислоти проводили шляхом порівняння їх часу утримування з часом їхнього відповідного еталонного стандарту фірми «Rastek», США. Показники КЛЖК досліджували на базі науково-дослідного сектору ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Пацієнтам призначали терапію препаратом арГПП-1 (ліраглутидом). Тривалість спостереження становила 6 місяців.

Для узагальненої характеристики досліджуваних параметрів пацієнтів використовували методи варіаційної статистики. На базовому етапі аналізу визначали характеристики нормальності розподілу для кількісних показників за критерієм Колмогорова-Смірнова. Визначені параметри нормальності розподілу даних слугували надалі критерієм вибору методів порівняльного аналізу (параметричні та непараметричні). Різницю показників до і після лікування визначали з використанням критерію Ст'юдента (t-тесту для незалежних виборок). Різницю вважали вірогідною при  $t < 0,05$ . Нормальність розподілу показників перевіряли із застосуванням критерію Шапіро-Уїлка. Для порівняння показників у динаміці застосовано парний t-тест (параметрична статистика) та критерій Вілкоксона (непараметрична статистика). Порівняння між підгрупами проведено за t-тестом для незалежних сукупностей та критерієм Манна-Уїтні. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05. При цьому враховувався факт множинності порівнянь між підгрупами шляхом врахування поправки Шеффе.

## Результати та обговорення

Ступінь ожиріння, що оцінюється за показником ІМТ, являється важливим компонентом метаболічного синдрому, що визначає морфо-метаболічний фенотип людини. Після ранжування за рівнем ІМТ, 88 обстежених пацієнтів із ЦД2 були розподілені на 4 групи, в яких було визначено концентрацію в сироватці крові маркера ОС – 8-ізо-PGF2 $\alpha$  та проаналізовано взаємозв'язки з рівнями КЛЖК (оцтової, пропіонової, масляної) в корпрофільтраті пацієнтів утворених груп (по 22 особи в кожній групі).

Групи 1-4 не відрізнялись за віком та тривалістю захворювання ( $p > 0,05$ ). Отримані результати продемонстрували, що, паралельно зі збільшенням ІМТ, відсоткового вмісту жиру, рівня вісцерального жиру, було вірогідне збільшення концентрації 8-ізо-PGF2 $\alpha$  (табл. 1, рис. 1).

За наявності ожиріння, особливо його морбідної форми зростає оксидативне навантаження в організмі. ОС є станом, за якого продукція вільних радикалів перевищує здатність організму їх інактивувати [8, 9]. Дисбаланс між активними формами кисню та антиоксидантною захисною системою пов'язаний із порушенням

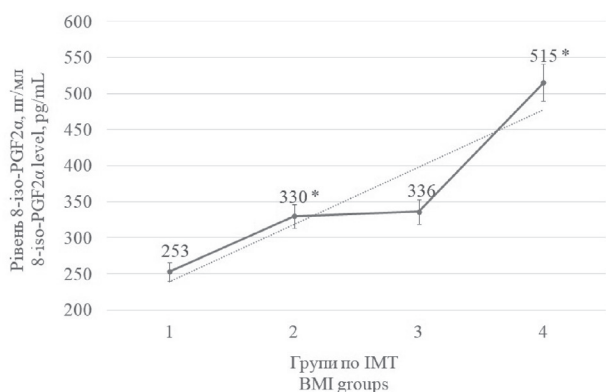
## Оригінальні дослідження

**Таблиця 1.** Композиційні показники та рівні 8-ізо-PGF2α в сироватці крові в групах пацієнтів із ЦД2 залежно від ступеня ожиріння (M±m)**Table 1.** Compositional parameters and levels of 8-iso-PGF2α in serum in groups of patients with type 2 diabetes depending on the obesity degree (M±m)

Параметри Parameters	Група 1 Group 1 n=22	Група 2 Group 2 n=22	Група 3 Group 3 n=22	Група 4 Group 4 n=22	p
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	28,44±0,35	32,09±0,19	36,22±0,35	43,60±0,81	p<0,001 (1-2) p<0,001 (1-3) p<0,001 (2-3) p<0,001 (1-4)
Жир, % Fat, %	29,67±1,14	37,31±1,21	39,96±1,43	46,65±1,22	p=0,022 (1-2) p<0,001 (1-3) p=0,208 (2-3) p<0,001 (1-4)
ВЖ, од VF, un	11,61±0,66	13,45±0,84	15,76±0,82	18,39±0,80	p<0,001 (1-2) p<0,001 (1-3) p<0,001 (2-3) p<0,001 (1-4)
8-ізо-PGF2α, пг/мл 8-iso-PGF2α, pg/mL	252,62±19,11	330,43±38,84	336,01±41,80	515,13±37,75	p=0,044 (1-2) p=0,087 (1-3) p=0,751 (2-3) p<0,001 (1-4)

Примітка. p – достовірність різниці між показниками (групи порівняння).

Note. p – significance of the difference between indicators (comparison groups).



**Рис. 1.** Залежність рівня маркера ОС 8-ізо-PGF2α від ступеня ожиріння.

Примітка. \* – вірогідна різниця показника з групою 1 (p<0,05).

**Fig. 1.** Dependence of the level of the oxidative stress marker 8-iso-PGF2α on the obesity degree.

Note. \* – significant difference between the indicator with group 1 (p<0.05).

регуляції вуглеводного та ліпідного обміну. ОС може сприяти розвитку атеросклерозу та виникненню серцево-судинних ускладнень.

Розрахунки виявили пряму кореляцію між рівнями 8-ізо-PGF2α та віком пацієнтів (r=0,17), із відсотком жиру в організмі (r=0,15) (табл. 2).

Наукові дослідження, спрямовані на вивчення впливу мікробіоти кишківника на інтенсивність ОС, підтверджують такі взаємозв'язки. Наприклад, в експерименті було продемонстровано зворотний кореляційний зв'язок між інтенсивністю ОС та складом мікробіоти кишківника тварин (із нормальним вмістом *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*), а також прямий зв'язок із надмірною кількістю кишкової палички. Існує припущення, що нормальна мікрофлора товстої кишки відіграє вирішальну роль у захисті від кишкової інфекції внаслідок індукції прозапальних та прооксидантних реакцій [17].

В обсерваційному дослідженні за участі 64 жінок із пієлонефритом встановлено, що інтенсивність ОС (оцінювана шляхом визначення співвідношення сумарних змін активності оксидативних процесів до показника антиоксидантної місткості крові) була підвищеною в осіб із дефіцитом лактобактерій. У порівнянні з групою пацієнток із нормальним вмістом лактобактерій, ОС супроводжувався підвищеним рівнем малонового діальдегіду, фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-α) та інтерлейкіну 10 (ІЛ-10), а також локальним запаленням (підвищенням вмісту С-реактивного протеїну) та активності

**Таблиця 2.** Кореляційні зв'язки між рівнями 8-ізопростагландину F2 $\alpha$ , клініко-антропометричними показниками та КЛЖК у хворих на ЦД2 (коефіцієнт Пірсона r)**Table 2.** Correlations between 8-isoprostaglandin F2 $\alpha$  levels, clinical and anthropometric parameters and SCFAs in patients with type 2 diabetes (Pearson coefficient r)

Параметри Parameters	Вік, роки Age, years	ЦД, роки DM, years	ІМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	Жир, % Fat, %	ВЖ, од VF, un	КЛЖК SCFAs			8-ізо-PGF2 $\alpha$ , пг/мл 8-iso-PGF2 $\alpha$ , pg/mL
						оцтова, мкг/мл acetic, $\mu$ g/mL	пропіонова, мкг/мл propionate, $\mu$ g/mL	масляна, мкг/мл butyric, $\mu$ g/mL	
Вік, роки Age, years	1,00								
ЦД, роки DM, years	0,32	1,00							
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	-0,37	-0,11	1,00						
Жир, % Fat, %	-0,18	-0,19	0,73	1,00					
ВЖ, од VF, un	-0,02	0,05	0,56	0,19	1,00				
Оцтова кислота, мкг/мл Acetic acid, $\mu$ g/mL	0,00	0,08	<b>-0,16</b>	0,02	0,07	1,00			
Пропіонова кислота, мкг/мл Propionate acid, $\mu$ g/mL	0,02	0,12	<b>-0,23*</b>	0,07	0,07	0,77	1,00		
Масляна кислота, мкг/ мл Butyric acid, $\mu$ g/mL	-0,08	0,02	<b>-0,21*</b>	0,09	0,02	0,79	0,72	1,00	
8-ізо-PGF2 $\alpha$ , пг/мл 8-iso-PGF2 $\alpha$ , pg/mL	<b>0,17</b>	-0,07	-0,10	<b>0,15</b>	-0,07	-0,02	0,00	0,01	1,00

Примітка. \* – вірогідність коефіцієнту кореляції ( $p < 0,05$ )

Note. \* – significance of the correlation coefficient ( $p < 0.05$ )

лізосомальних гідролаз у сечі. Результати підтверджують дані експериментальних досліджень про провідну роль індигенної мікробіоти кишківника в розвитку ОС та запального процесу [8].

У досліджуваній когорті пацієнтів застосування кореляційного аналізу дозволило встановити зворотні кореляційні зв'язки між значеннями ІМТ та рівнями КЛЖК ( $r = -0,16$ ;  $-0,23$ ;  $-0,21$  для оцтової, пропіонової та масляної кислот відповідно) (табл. 2).

Отримані результати підтвердили наявність взаємозв'язків між показниками, що характеризують фенотип ожиріння у хворих на ЦД2 та ступенем ОС, визначеним із використанням показника 8-ізо-PGF2 $\alpha$ . Виявлено також кореля-

ційні зв'язки між ступенем загального ожиріння (ІМТ) та рівнями КЛЖК (оцтової, пропіонової та масляної) в копрофільтраті, що вказує на можливе значення функціонального стану кишківника в розвитку пов'язаних з ожирінням дисметаболических порушень при ЦД2.

На другому етапі проведена оцінка впливу арГПП-1 на гормонально-метаболическі показники в пацієнтів із ЦД2 залежно від конституційного складу тіла.

У табл. 3 представлено результати обстеження в загальній групі пацієнтів до початку та на тлі терапії арГПП-1 (візити 1 і 2 відповідно).

До та після лікування арГПП-1 проведена оцінка показників композиції тіла (методом біо-

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 3.** Антропометричні та композиційні параметри в пацієнтів із ЦД2 до та після лікування арГПП-1 (M±SD)**Table 3.** Anthropometric and compositional parameters in patients with type 2 diabetes before and after treatment with arGLP-1 (M±SD)

Параметри Parameters	До лікування Before treatment	Після лікування After treatment
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	36,86±5,07	32,10±5,62 *
ОТ, см WC, cm	118,94±9,88	108,42±11,52 *
Загальний жир, % Total fat, %	38,87±8,55	33,75±8,80 *
ВЖ, од VF, un	16,44±4,45	13,28±4,39 *
Вода, % Water, %	44,92±5,40	48,04±5,79 *
CBI SVI	4,09±1,19	4,70±1,31 *

Примітка. \* – вірогідна різниця ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою до лікування (парний *t*-тест для пов'язаних вибірок).

Note. \* – significant difference ( $p < 0,05$ ) compared with the group before treatment (paired *t*-test for related samples).

імпедансу, загальні та сегментарні), ліпідного спектра, стану глікемічної компенсації.

Зокрема, на тлі проведеного лікування арГПП-1 (табл. 3) спостерігалось вірогідне зменшення ступеня ожиріння (зниження ІМТ, окружність талії (ОТ), відсотків загального та вісцерального жиру). Зниження кількості жиру супроводжувалось вірогідним збільшенням загального вмісту води (внутрішньоклітинної та позаклітинної) в організмі, що вважається позитивною ознакою з погляду кардіоваскулярної функції [18].

За даними літератури відомо, що високий вміст внутрішньоклітинної води асоціюється з кращими функціональними показниками та меншим ризиком слабкості в людей похилого віку, в яких навіть незначні зміни або будь-який дисбаланс стану гідратації можуть мати небезпечні для здоров'я наслідки. У популяційних дослідженнях виявлено, що зневоднення пов'язано з ожирінням, хронічними захворюваннями та зниженням тривалості життя може порушити когнітивні функції та фізичні здібності організму та підвищує ризик кардіо-судинних подій, особливо в людей старшого віку [18, 19].

Крім того, після лікування спостерігалась нормалізація рівня ВЖ. Як відомо, вісцеральна

жирова тканина містить багато бета-адренорецепторів та має високу метаболічну активність, тому за стресових умов виділяє вільні ЖК – медіатори інсулінорезистентності гепатоцитів і периферичних тканин, а також корелює з ОТ та порушенням глікометаболізму [20].

Варто зауважити, що лікування арГПП-1 сприяло збільшенню скелетно-вісцерального індексу, тобто відношення маси скелетних м'язів до площі ВЖ. Цей показник було запропоновано як індекс, асоційований із метаболічним синдромом та ЦД2, або індекс саркопенічного ожиріння [21-23]. Показано, що знижене відношення м'язи/вісцеральний жир характерне для популяції хворих на ЦД2, поряд із традиційними факторами ризику ССЗ (низькі рівні ХС-ЛПВЩ, високі рівні ХС-ЛПНЩ, куріння, артеріальна гіпертензія), які не можуть повністю пояснити підвищений серцево-судинний ризик у цих хворих [23].

Визначення антропометричних показників по сегментах тіла (кінцівки, корпус) не виявило вірогідних змін % жиру та м'язової маси.

Зафіксовано покращення показників вуглеводного обміну (зокрема до та після лікування середній рівень глюкози становив 8,94±2,05 ммоль/л та 6,88±1,49 ммоль/л відповідно, середній рівень HbA1c до та після лікування становив 8,5±1,13 % та 6,67±1,16 % відповідно), ліпідного комплексу сироватки крові (зниження загального холестерину, проатерогенних фракцій холестерину (ХС-ЛПНЩ), концентрації ТГ та їх транспортної форми – ХС-ЛПДНЩ, підвищення антиатерогенної фракції – ХС-ЛПВЩ).

Нормалізація середнього рівня ТГ та головної транспортної форми ТГ – ХС-ЛПДНЩ вказує на поліпшення енергетичної забезпеченості периферичних клітин, тому що ТГ виступають головним джерелом жирних кислот – найважливіших енергетичних субстратів. Зниження рівня ТГ у циркуляції натще під впливом терапії арГПП-1 може пояснюватись покращенням рецепторного поглинання ТГ – ХС-ЛПДНЩ, які належать до атерогенних ліпідних фракцій сироватки крові [24].

Отримані результати підтверджують дані літератури про ефективність застосування арГПП-1 щодо зменшення загального та вісцерального ожиріння, поліпшення ліпідного та вуглеводного обмінів [1-3, 21, 25].

КЛЖК (2-6 атомів вуглецю) виробляються сахаролітичними бактеріями в товстій та сліпій

кишці після анаеробної ферментації неперетравлених харчових волокон. Ацетат, пропіонат і бутират представляють 95% КЛЖК і є одними з найпоширеніших мікробіотичних сполук [26].

У літературі повідомляється, що КЛЖК ацетат і пропіонат через рецептори FFAR2 в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози стимулюють секрецію інсуліну, а також мають ефект захисту від апоптозу острівців підшлункової залози, сприяють збільшенню секреції ендogenous інкретинів – ГПП1 і ГПП-2 та пептиду РУУ ентероендокринними L-клітинами в товстій кишці [6, 27, 28].

У обстежених пацієнтів після лікування арГПП-1 виявлено вірогідне підвищення концентрації в копрофільтраті оцтової, пропіонової та тенденцію до підвищення масляної кислот, що може свідчити про покращення функції/складу кишкової мікробіоти, а саме бактерій-продуцентів КЛЖК (табл. 4).

**Таблиця 4.** Вплив арГПП-1 на вміст КЛЖК в копрофільтраті, мкг/мл (M $\pm$ SD)

**Table 4.** Effect of arGLP-1 on the content of SCFAs in coprofiltrate,  $\mu$ g/mL (M $\pm$ SD)

Параметри Parameters	До лікування Before treatment	Після лікування After treatment
Оцтова кислота Acetic acid	1179,62 $\pm$ 454,18	1272,86 $\pm$ 727,99
Пропіонова кислота Propionic acid	533,36 $\pm$ 319,45	927,12 $\pm$ 504,41
Масляна кислота Butyric acid	484,72 $\pm$ 290,82	538,20 $\pm$ 349,07

Примітка. \* – вірогідна різниця ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою до лікування (критерій Вілкоксона).

Note. \* – significant difference ( $p < 0.05$ ) compared with the group before treatment (Wilcoxon test).

Відомо, що до кишкових бактерій, які виробляють КЛЖК, належать такі коменсальні бактерії, як *Akkermansia muciniphilia*, *Prevotella spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Coprococcus sp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* та *Roseburia spp.* [27, 28]. Застосування арГПП-1, впливаючи на склад кишкової мікробіоти та її метаболічну активність, може призводити до покращення синтезу власного ендogenous ГПП-1, що узгоджується з даними літератури [29].

Враховуючи, що КЛЖК, секретовані кишковими бактеріями, відіграють важливу роль

у регулюванні накопичення та функції жирової тканини, гомеостазу енергетичних субстратів, чутливості до інсуліну тощо [4, 30], можна припустити, що продукція кишковою мікробіотою КЛЖК може вносити частку до проти-обезоженного та гіпоглікемічного ефектів терапії арГПП-1.

Відзначені позитивні ефекти терапії арГПП-1 щодо морфо-метаболічних показників у пацієнтів із ЦД2 можуть бути пов'язані з інсулінотропним і глюкагонотропним ефектами, а також з посиленням секреції інших інкретинів – ГПП-2 та РУУ, які сприяють зниженню апетиту та зменшенню ожиріння [31].

У цілому, виявлені зміни концентрації мікробіальних метаболітів, а саме підвищення концентрації КЛЖК в копрофільтраті, можуть свідчити про позитивний вплив терапії ліраглутидом на функціональний стан мікробіоти кишківника.

Отримані дані свідчать про перспективність корекції метаболічної активності та якісного й кількісного складу мікробіоти кишківника у хворих на ЦД2, як потенційного чинника впливу на поліпшення серцево-судинного та неврологічного прогнозу в пацієнтів із ЦД2.

## Висновки

1. Визначені закономірності змін вмісту КЛЖК у хворих на ЦД2 залежно від морфо-фенотипових особливостей складу тіла, зокрема встановлені зворотні кореляційні зв'язки між значеннями ІМТ та рівнями оцтової, пропіонової та масляної кислот.
2. Виявлено, що збільшення ступеня ожиріння супроводжувалось підвищенням в сироватці крові пацієнтів із ЦД2 рівнів маркера ОС 8-ізо-PGF2 $\alpha$  та найвищими рівнями глікемії, інсулінемії та появами інсулінорезистентності, важкими формами ЦД та ССЗ (наявність в анамнезі інфаркту міокарда, інсульту).
3. У пацієнтів із ЦД2 після лікування арГПП-1 протягом 6 місяців спостерігалось покращення показників композиції тіла, зокрема зменшення кількості загального і вісцерального жиру, а також поліпшення показників вуглеводного обміну та ліпідного комплексу.
4. Встановлено, що на тлі застосування арГПП-1 протягом 6 місяців вірогідно

## Оригінальні дослідження

- підвищився рівень КЛЖК в копрофільтраті, зокрема оцтової, пропіонової кислот, що може сприяти синтезу ендогенних інкретинів.
5. Можна припустити, що при застосуванні препаратів арГПП-1 на тлі відновлення належного рівня КЖЛК може спостерігатися аддитивний ефект щодо зниження ступеня ожиріння.
  6. Застосування арГПП-1 може сприяти відновленню порушеної метаболічної активності кишкової мікробіоти, зокрема вироблення належного рівня КЛЖК (ацетату, пропіонату, бутирату), мінімізації частоти розвитку та прогресування ССЗ у хворих на ЦД2.

## Список використаної літератури

1. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2018 Apr 3;27(4):740-56. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
2. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021 Apr;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102.
3. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2023 update. *Endocr Pract.* 2023 May;29(5):305-40. doi: 10.1016/j.eprac.2023.02.001.
4. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jan 31;11:25. doi: 10.3389/fendo.2020.00025.
5. van der Hee B, Wells JM. Microbial regulation of host physiology by short-chain fatty acids. *Trends Microbiol.* 2021 Aug;29(8):700-12. doi: 10.1016/j.tim.2021.02.001.
6. Rosli NSA, Abd Gani S, Khayat ME, Zaidan UH, Ismail A, Abdul Rahim MBH. Short-chain fatty acids: possible regulators of insulin secretion. *Mol Cell Biochem.* 2023 Mar; 478(3):517-30. doi: 10.1007/s11010-022-04528-8.
7. He M, Tan CP, Xu YJ, Liu Y. Gut microbiota-derived trimethylamine-N-oxide: A bridge between dietary fatty acid and cardiovascular disease? *Food Res Int.* 2020 Dec; 138(Pt B):109812. doi: 10.1016/j.foodres.2020.109812.
8. Степанова НМ, Дрянська ВЄ, Король ЛВ, Мигаль ЛЯ, Савченко ВС. Вплив індигенної мікробіоти кишківника на інтенсивність оксидативного стресу та цитокінову ланку імунітету в жінок з рецидивуючим пієлонефритом. Медичні перспективи. 2018;23(4/1):129-35 (Stepanova NM, Driyanska VE, Korol LV, Mihal LYa, Savchenko VS. The effects of gut indigenous microbiota on intensity of oxidative stress and the cytokine immunity in women with recurrent pyelonephritis. *Med. Perspekt.* 2018;23(1/1):129-35. Ukrainian). doi: 10.26641/2307-0404.2018.1(part1).127251.
9. Кравчун НО, Дорош ОГ, Овсяннікова ТМ, Алексеєва ІІ. Властивості 8-ізопростагландину та його взаємозв'язок з оксидативним стресом у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки (огляд літератури та власні дослідження). Проблеми ендокринної патології. 2014; 47(1):63-71 (Kravchun NO, Dorosh OG, Ovsyannikova TM, Alekseeva II. The properties of 8-isoprostaglandin and its relationship with oxidative stress in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease (review and own research). *Problem of Endocrine Pathology.* 2014;47(1):63-71. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2014.1.08.
10. van 't Erve TJ, Lih FB, Kadiiska MB, Deterding LJ, Mason RP. Elevated plasma 8-iso-prostaglandin F2α levels in human smokers originate primarily from enzymatic instead of non-enzymatic lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med.* 2018 Feb 1;115:105-12. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.008.
11. Пасієшвілі ТМ. Ферментативна та неферментативна складові системи антиоксидантного захисту у пацієнтів молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та аутоімунним тиреоїдитом. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(1/29):107-12 (Pasiieshvili TM. Enzymatic and non-enzymatic components of the antioxidant defense system in young patients with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports.* 2021;6(1/29):107-12). doi: 10.26693/jmbs06.01.107.
12. Schöttker B, Xuan Y, Gao X, Anusruti A, Brenner H. Oxidatively damaged DNA/RNA and 8-isoprostane levels are associated with the development of type 2 diabetes at older age: results from a large cohort study. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(1):130-36. doi: 10.2337/dc19-1379.
13. Степанов ЮМ, Діденко ВІ, Кленіна ІА, Татарчук ОМ, Вішнарєвська НС, Петішко ОП. Оцінка стану мікрофлори товстого кишечника у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з імунною відповіддю на SARS-CoV-2. Гастроентерологія. 2023; 57(1):23-9 (Stepanov YuM, Didenko VI, Klenina IA, Tatarchuk OM, Vishnarevska NS, Petishko OP. Evaluation of the state of colonic microflora in patients with non-alcoholic fatty liver disease with immune response to SARS-CoV-2. *Gastroenterologia.* 2023;57(1):23-9). doi: 10.22141/2308-2097.57.1.2023.525.
14. Goycheva P, Petkova-Parlapanska K, Georgieva E, Karamalakova Y, Nikolova G. Biomarkers of oxidative stress in diabetes mellitus with diabetic nephropathy complications. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 31;24(17):13541. doi: 10.3390/ijms241713541.
15. Lin K, Zhu L, Yang L. Gut and obesity/metabolic disease: Focus on microbiota metabolites. *Med Comm.* 2022 Sep 1;3(3):e171. doi: 10.1002/mco2.171.
16. Zhao G. Rapid determination of short-chain fatty acids in colonic contents and faeces of humans and rats by acidified water-extraction and direct-injection gas chromatography. *Biomedical chromatography.* 2006 Aug;20(8):674-82. doi:10.1002/bmc.580.
17. Mardinoglu A, Shoaie S, Bergentall M, Ghaffari P, Zhang C, Larsson E, et al. The gut microbiota modulates host amino acid and glutathione metabolism in mice. *Mol Syst Biol.* 2015 Oct 16;11(10):834. doi: 10.15252/msb.20156487.
18. Watso JC, Farquhar WB. Hydration status and cardiovascular function. *Nutrients.* 2019 Aug 11;11(8):1866. doi: 10.3390/nu11081866.
19. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 Jul 13;394(10193):121-30. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
20. Huang H, Zheng X, Wen X, Zhong J, Zhou Y, Xu L. Visceral fat correlates with insulin secretion and sensitivity independent of BMI and subcutaneous fat in Chinese with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Feb 27;14:1144834. doi: 10.3389/fendo.2023.1144834.
21. Wang A, Guan B, Zhang H, Xu H. Danger-associated metabolites trigger metaflammation: A crowbar in cardiometabolic diseases. *Pharmacol Res.* 2023 Dec 4;198:106983. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106983.
22. Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int.* 2016 Feb;16(2):155-66. doi: 10.1111/ggi.12579.
23. Terada T, Boulé NG, Forhan M, Prado CM, Kenny GP, Prud'homme D, et al. Cardiometabolic risk factors in type 2 diabetes with high fat and low muscle mass: At baseline and in response to exercise. *Obesity (Silver Spring).* 2017 May;25(5):881-91. doi: 10.1002/oby.21808.
24. Dar S, Siddiqi A, Alabduladhem T, Mustafa A, Sarfraz R, Talha Maniya, et al. Effects of novel glucose-lowering drugs on the lipid parameters: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg.* 2022;77:103633. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103633.
25. Romera I, Rubio-de Santos M, Artola S, Suárez Fernández C, Conget I. GLP-1 RAs in Spain: a short narrative review of their use in

- real clinical practice. *Adv Ther.* 2023;40(4):1418-29. doi: 10.1007/s12325-023-02442-z.
26. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016 May 3;7(3):189-200. doi: 10.1080/19490976.2015.1134082.
  27. Yamane S, Inagaki S. Regulation of glucagon-like peptide-1 sensitivity by gut microbiota dysbiosis. *J Diabetes Investig.* 2018 Mar;9(2):262-64. doi: 10.1111/jdi.12762.
  28. Madsen MSA, Holm JB, Pallejà A, Wismann P, Fabricius K, Rigbolt K, et al. Metabolic and gut microbiome changes following GLP-1 or dual GLP-1/GLP-2 receptor agonist treatment in diet-induced obese mice. *Sci Rep.* 2019;9(1):15582. doi:10.1038/s41598-019-52103-x.
  29. Zynych O, Stepanov Y, Shyshkan-Shyshova K, Klenina I, Kushnarova N, Kovalchuk A, Prybyla O. Study of the influence of GLP-1 receptor agonists on the metabolic activity of the intestinal microbiota in patients with type 2 DM. *ScienceRise: Medical Science.* 2023;6:24-30. doi: 10.15587/2519-4798.2023.297535.
  30. Heiss CN, Olofsson LE. Gut microbiota-dependent modulation of energy metabolism. *J Innate Immun.* 2018;10(3):163-71. doi: 10.1159/000481519.
  31. Naghipour S, Cox AJ, Peart JN, Du Toit EF, Headrick JP. Trimethylamine N-oxide: heart of the microbiota-CVD nexus? *Nutr Res Rev.* 2021 Jun;34(1):125-46. doi: 10.1017/S0954422420000177.

## Список скорочень

арГПП-1 – агоніст рецепторів ГПП-1

ІМТ – індекс маси тіла

КЛЖК – коротколанцюгові жирні кислоти

ОС – оксидативний стрес

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТГ – тригліцериди

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

8-ізо-PGF2α – 8-ізопростагландин F2α

## Study of the features of the metabolic activity of the intestinal microbiota and the state of the antioxidant system in patients with type 2 diabetes and the search for ways to influence the reduction of cardiometabolic risks

O.V. Zynych<sup>1</sup>, Yu.M. Stepanov<sup>2</sup>, K.O. Shyshkan-Shyshova<sup>1</sup>, I.A. Klenina<sup>2</sup>, N.M. Kushnarova<sup>1</sup>, A.V. Kovalchuk<sup>1</sup>, O.V. Prybyla<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

<sup>2</sup> State Institution «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** Disturbance of the intestinal microbiota is one of the key pathophysiological mechanisms in the development of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes (T2D). Microbial metabolites, in particular short-chain fatty acids (SCFAs), are involved in the pathogenesis of T2D and cardiometabolic complications by modulating pathophysiological processes, such as chronic low-grade inflammation, oxidative stress (OS), and lipid and glucose dysmetabolism. The search for objective criteria for early clinical and laboratory diagnostics is relevant in order to develop targeted differentiated schemes for the correction of metabolic disorders

in T2D, taking into account the morphological and metabolic aspects of the patient's phenotype. **The aim:** to investigate the features of the relationships between the levels of microbial metabolites and hormonal and metabolic disorders in patients with T2D with different phenotypes, taking into account the degree of OS manifestation. **Material and methods.** The study included 88 patients with T2D, comparable in age, concomitant therapy, and compensation for diabetes, in whom anthropometric and compositional parameters were assessed, the level of 8-isoprostaglandin F2α (8-iso-PGF2α) in blood serum and the content of SCFAs in coprofiltrate were determined. In a separate group of patients (n=21), an assessment was made of the relationships between the levels of microbial metabolites and hormonal and metabolic disorders in the dynamics of therapy with GLP-1 receptor agonists (GLP-1 ar). **Results.** It was established that in parallel with the increase in the obesity degree, percentage of fat, and level of visceral fat, there was a significant increase in the concentration of 8-iso-PGF2α. Inverse correlations were found between body mass index values and SCFAs levels. **Conclusions.** The presence of relationships between the indicators characterizing the obesity phenotype in patients with T2D and the OS degree as well as the possible significance of the metabolic activity of the intestinal microbiota in the development of obesity-related dysmetabolic disorders in T2D was confirmed. The use of arGLP-1 may help restore the impaired metabolic activity of the intestinal microbiota, in particular the production of adequate levels of SCFAs.

**Keywords:** type 2 diabetes, intestinal microbiota, oxidative stress, short-chain fatty acids, GLP-1 receptor agonists.

**Для цитування:** Зінич ОВ, Степанов ЮМ, Шишкань-Шишова КО, Кленіна ІА, Кушнарєва НМ, Ковальчук АВ, Прибила ОВ. Дослідження особливостей метаболічної активності кишкової мікробіоти та стану антиоксидантної системи в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і пошук шляхів впливу на зниження кардіо-метаболічних ризиків. *Ендокринологія.* 2025;30(2):142-152. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.142.

**Адреса для листування:** Шишкань-Шишова Катерина Олександрівна; katerina7337916@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Зінич Олеся Вадимівна, д-рка мед. наук, керівниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, ORCID: 0000-0002-0516-0148; Степанов Юрій Миронович, чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, проф., директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», ORCID: 0000-0002-6721-2468; Шишкань-Шишова Катерина Олександрівна, д-рка філософії, молодша наукова співробітниця «ДУ Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ», відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID:0000-0003-0939-5902; Кленіна Інна Анатоліївна, канд. біол. наук, завідувачка науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», ORCID:0000-0002-5878-179X; Кушнарєва Наталія Миколаївна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця, ДУ «Інститут

## Оригінальні дослідження

ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID: 0000-0002-5390-6784; Ковальчук Алла Володимирівна, канд. мед. наук, провідна наукова співробітниця, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID: 0000-0001-6591-1460; Прибила Ольга Володимирівна, д-рка філософії, молодша наукова співробітниця, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID ID: 0000-0003-2212-1172.

**Особистий внесок:** Зинич О.В. – концепція та дизайн дослідження; Степанов Ю.М. – концепція дослідження, редагування статті; Шишкань-Шышова К.О. – збір даних, аналіз результатів, написання та редагування статті; Кленіна І.А. – збір даних, редагування статті; Кушнар'ова Н.М. – збір даних, Ковальчук А.В. – збір даних, Прибила О.В. – збір даних.

**Фінансування:** дослідження проведено за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, у рамках НДР «Дослідити фенотипові гормональні і метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрій залежного ко-транспортру глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2 типу у постковідному періоді» (№ 538, від 01.2022 р.) та згідно з договором про науково-дослідне співробітництво між ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» від 03.05.2023 р.

**Декларація з етики:** автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Стаття:** надійшла до редакції 09.04.2025 р.; перероблена 20.05.2025 р.; прийнята до друку 27.06.2025 р.; надрукована 30.06.2025 р.

**For citation:** Zynych OV, Stepanov YuM, Shyshkan-Shyshova KO, Klenina IA, Kushnarova NM, Kovalchuk AV, Prybyla OV. Study of the features of the metabolic activity of the intestinal microbiota and the state of the antioxidant system in patients with type 2 diabetes and the search for ways to influence the reduction of cardiometabolic risks. *Endokrynologia*. 2025;30(2):142-152. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.142.

**Correspondence address:** Shyshkan-Shyshova Kateryna Oleksandrivna; katerina7337916@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 69 Vyshgorodska St., Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Zynych Olesia Vadymivna, MD, PhD, DMSc, Leading Researcher, Head of Department of Age En-

docrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-0516-0148; Stepanov Yurii Myronovych, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, MD, Prof., Director, SI «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», ORCID: 0000-0002-6721-2468; Shyshkan-Shyshova Kateryna Oleksandrivna, MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0939-5902; Klenina Inna Anatoliivna, PhD, Head of the Research Sector, SI «Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-5878-179X; Kushnarova Nataliia Mykolaivna, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine» ORCID: 0000-0002-5390-6784; Kovalchuk Alla Volodymyrivna, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-6591-1460; Prybyla Olha Volodymyrivna, MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID ID: 0000-0003-2212-1172.

**Personal contribution:** Zynych O.V. – concept and design of the study; Stepanov Yu.M. – concept of the study, editing of the article; Shyshkan-Shyshova K.O. – data collection, analysis of results, writing and editing of the article; Klenina I.A. – data collection, editing of the article; Kushnarova N.M. – data collection, Kovalchuk A.V. – data collection, Prybyla O.V. – data collection.

**Funding:** the study was conducted with the support of the Ministry of Health of Ukraine, within the framework of the research project «To study the phenotypic hormonal and metabolic features of the use of incretin mimetics and inhibitors of sodium-dependent glucose co-transporter-2 in patients with type 2 diabetes mellitus in the post-COVID period» (No. 538, dated 01.2022) and in accordance with the agreement on scientific and research cooperation between the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» and the State Institution «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» dated 03.05.2023.

**Declaration of ethics:** the authors declared the absence of conflicts of interest and financial obligations.

**Article:** received April 09, 2025; revised May 20, 2025; accepted June 27, 2025; published June 30, 2025.