

МЕТАБОЛІЧНА АКТИВНІСТЬ МІКРОБІОТИ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

О. В. Ткачук, С. С. Ткачук, М. І. Гринюк, О. І. Денисенко, О. В. Гарвасюк, В. Д. Сорохан

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:
цукровий діабет, товста кишка, порожнища та мукозна мікрофлора, дисбактеріоз.

Клінічна та експериментальна патологія 2024. Т.23, №2 (88). С. 66-71.

DOI 10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.11

E-mail:
tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua

Мета роботи – дослідити зміни метаболічної активності мікробіоти товстого кишечника у щурів з експериментальним цукровим діабетом.

Матеріал і методи. Цукровий діабет (ЦД) моделювали однократним внутрішньочеревним введенням стрептозоцину (Sigma, США, 60 мг / кг маси) двомісячним щурам-самцям. Тривалість ЦД – чотири міс. Метаболіти мікробіоти товстої кишки (оцтова, пропіонова, масляна, молочна, щавелево-оцтова, α -кетоглутарова, фенілпропіонова кислоти, *n*-крезол, скатол, індол) вивчали методом газорідинної хроматографії. Біогенні аміни (метиламін, гістамін, серотонін) досліджували методом високоєфективної рідинної хроматографії.

Результати. Визначення метаболічних показників мікробіоценозу при ЦД виявило достовірне ($p \leq 0,05$) зниження вмісту карбонових кислот: оцтової, пропіонової, масляної і молочної, що узгоджується зі зниженням кількості анаеробної кишкової мікрофлори (лакто- та біфідобактерії, бактероїди). Встановлено достовірне ($p \leq 0,05$) зниження рівнів α -кетоглутарової і щавелево-оцтової кислот. Профіль ароматичних сполук характеризувався достовірним зниженням вмісту *n*-крезолу, скатолу, фенілпропіонової кислоти на тлі підвищення рівня індолу стосовно відповідних показників у групі контролю. Крім того, у щурів із чотиримісячним ЦД визначено збільшене виділення метиламіну на тлі зниженого вмісту гістаміну та серотоніну.

Висновки. За профілем метаболітів мікрофлори товстої кишки у щурів із ЦД наявний дисбактеріоз кишечника, який характеризується зниженням метаболічної активності фізіологічно корисних анаеробних автохтонних облигатних біфідобактерій та лактобактерій і накопиченням окремих токсичних продуктів обміну.

Key words:
diabetes mellitus, colon, cavity and mucous microflora, dysbacteriosis.

Clinical and experimental pathology 2024. Vol.23, № 2 (88). P. 66-71.

METABOLIC ACTIVITY OF MICROBIOTA OF THE COLON IN RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES

S. S. Tkachuk, O. V. Tkachuk, M. I. Hryniuk, O. I. Denysenko, O. V. Garvasiuk, V. D. Sorokhan
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The aim – to investigate metabolic activity changes of the microbiota of the large intestine in rats with experimental diabetes.

Material and methods. Diabetes mellitus (DM) was modeled by a single intraperitoneal administration of streptozotocin (Sigma, USA, 60 mg/kg body weight) to two-month-old male rats. The duration of diabetes is four months. Colon microbiota metabolites (acetic, propionic, oleic, lactic, oxalic-acetic, α -ketoglutaric, phenylpropionic acids, *n*-cresol, skatole, indole) were studied by gas-liquid chromatography. Biogenic amines (methylamine, histamine, serotonin) were studied by the method of highly effective liquid chromatography.

The results. Determination of metabolic indicators of microbiocenosis in diabetes revealed a significant decrease in the content of carboxylic acids: acetic, propionic butyric and lactic, which is consistent with a decrease in the number of anaerobic intestinal microflora (lacto- and bifidobacteria, bacteroides). A significant decrease in the levels of α -ketoglutaric and oxalic-acetic acids was established. The profile of aromatic compounds was characterized by a significant decrease in the content of *n*-cresol, skatole, phenylpropionic acid against a background of an increase in the level of indole in relation to the corresponding indicators in the control group. In addition, in rats with four-month diabetes, an increased secretion of methylamine was determined against the background of a reduced content of histamine and serotonin.

Conclusions. According to the profile of the microflora metabolites of the colon in rats with DM, intestinal dysbacteriosis is present, characterized by a decrease in the metabolic activity of physiologically useful anaerobic autochthonous obligate bifidobacteria and lactobacteria and the accumulation of certain toxic metabolic products.

Вступ

У реалізації генетичної схильності до цукрового діабету важливу роль відіграють епігенетичні тригери, ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

одним із яких є взаємодія кишкової мікробіоти з вродженим імунітетом [1]. Кількість генів у мікробіомі кишечника перевищує рівень геному людини

Клінічна та експериментальна патологія. 2024. Т.23, № 2 (88)

в 10-100 разів, і саме це, на думку науковців, може лежати в основі його здатності втручатися в автоімунні процеси [2]. На сьогодні немає жодних сумнівів стосовно того, що порушення нормальної мікрофлори слизових оболонок відіграє важливу роль в ініціації та прогресуванні ЦД як типу 1, так і типу 2 [3, 4]. Дослідженнями останніх років продемонстровано механізми дестабілізації кишкової стінки та виникнення дисбактеріозу кишечника під впливом гіперглікемії як у тварин, так і в людей [5].

На моделі стрептозотозин-індукованого ЦД 1 у мишей було показано, що хронічна гіперглікемія спричиняє дисфункцію щільних з'єднань кишкового епітелію, системне поширення мікробних продуктів і посилення трансепітеліального витоку, що супроводжувалося посиленням росту умовно патогенних та патогенних бактерій [6, 7]. Це підтвердилося секвенуванням 16S рибосомальної ДНК (рДНК), що продемонструвало таксономічні зміни в конфігурації мікробіоти кишечника мишей із гіперглікемією, які усувалися інсулінотерапією. Останнє переконливо доводить чітку залежність цих змін від рівня глюкози. Збільшення проникності кишкового бар'єру під впливом гіперглікемії відбувається через GLUT2-залежне транскрипційне перепрограмування епітеліальних клітин кишечника і зміну цілісності щільних з'єднань [8]. Ці дані підтверджені авторами також на моделі ЦД 1 із використанням мишей Akita зі спонтанною мутацією в гені, що кодує інсулін [9].

У сукупності ці результати вказують на те, що метаболічні і транскрипційні зміни в епітеліальних клітинах кишечника, обумовлені гіперглікемією, стають причиною виникнення бар'єрної дисфункції та мікробної транслокації до системного кровообігу, тому зрозуміло, що ЦД призводить до змін видового та популяційного складу мікробіоти загального препарату товстої кишки.

Дослідження останнього десятиліття переконливо продемонстрували, що причинно-наслідкові зв'язки ЦД із дисбактеріозом кишечника реалізуються за рахунок як композиційних, так функціональних змін мікробіоти [3, 4]. Більш ранніми нашими дослідженнями продемонстровано, що у щурів із чотиримісячним стрептозотозин-індукованим ЦД виявлено порушення колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки за рахунок вагомого дефіциту фізіологічно корисних анаеробних автохтонних облигатних біфідобактерій та лактобактерій, які в інтактних тварин складають основу мікрофлори приепітеліальної біологічної плівки, а також за рахунок значного зростання кількості умовно патогенних ентеробактерій (протеїв, клебсієл, ешерихій), клостридій, стафілококів, бактероїдів, пептокока та транзиторних аеробних грампозитивних стрептобацил, появі дріжджоподібних грибів роду *Candida* [10]. Оскільки зв'язок між мікробною спільнотою та організмом носія здійснюється за участі хімічних сигналів – низькомолекулярних метаболітів життєдіяльності мікробіоти [11, 12], слід очікувати, що порушення колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки за умов ЦД супроводжується змінами і метаболічної активності мікробіому.

Мета роботи

Дослідити зміни метаболічної активності мікробіоти товстого кишечника у щурів з експериментальним цукровим діабетом.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проведено на білих нелінійних самцях щурів. Експериментальний ЦД відтворювали однократним внутрішньочеревним введенням стрептозотозину (Sigma, США, 60 мг/кг маси) щурам віком 2 міс. [10]. Формування дослідних груп здійснювали шляхом відбору щурів із рівнем глікемії вище 10 ммоль/л. Через чотири місяці від моменту введення стрептозотозину (тобто, у шестимісячних щурів) визначали метаболіти порожнинної та пристінкової мікробіоти товстої кишки (оцтова, пропіонова, масляна, молочна, щавелево-оцтова, α -кетоглутарова, фенілпропіонова кислоти, п-крезол, скатол, індол) методом газорідинної хроматографії. Біогенні аміни (метиамін, гістамін, серотонін) досліджували методом високоефективної рідинної хроматографії. Контрольні визначення аналогічних показників здійснювали в групі тварин того ж віку без модельованого ЦД. По завершенні терміну спостереження тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під каліпсоловим наркозом.

Усі втручання та евтаназію здійснювали із дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2000).

Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних виборок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

Результати та їх обговорення

Результати вивчення метаболічної активності порожнинної та приепітеліальної мікробіоти товстої кишки у тварин із ЦД представлені в табл. 1.

Визначення метаболічних показників мікробіоценозу при ЦД виявило достовірне ($p \leq 0,05$) зниження вмісту карбонових кислот: оцтової, пропіонової, масляної і молочної у 2,55, 2,51, 2,51, 3,68 рази відповідно, та дикарбонових кислот: α -кетоглутарової і щавелево-оцтової в 1,81 та 1,92 рази відповідно, що узгоджується зі встановленим нами раніше фактом зниження кількості лакто- та біфідобактерій, бактероїдів [10], які в нормі ферментують неперетравлені вуглеводи в коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) із переважанням ацетату, бутирату та пропіонату [2, 3]. КЛЖК також виробляються під час катаболізму амінокислот бактеріями кишечника. Із них ацетат, пропіонат та бутират використовуються як енергетичні субстрати для організму. Бутират є важливим джерелом енергії для колоноцитів, тоді як ацетат та пропіонат в основному, абсорбуються та виділяються печінкою, де вони використовуються як субстрати для ліпогенезу та глюконеогенезу [13]. Крім того, КЛЖК виконують роль сигнальних молекул, активуючи АМР-кінази та рецептори вільних жирних кислот 2 і 3 (FFAR2 і 3), стимулюють окислення жирних кислот та інгібують неоліпогенез і ліполіз [14].

Показники метаболічної активності порожнинної та приепітеліальної мікробіоти у щурів з експериментальним цукровим діабетом ($M \pm m$, $n=11$)

Метаболічні показники (мг/л)	Експериментальна група	
	Контроль	Цукровий діабет
Карбонові кислоти: оцтова	791,67±10,75	309,81±10,11*
пропіонова	111,58±8,32	44,52±4,58*
масляна	84,07±4,01	33,52±1,97*
молочна	216,92±6,37	60,06±3,19*
Дикарбонові кислоти: α-кетоглютарова	80,67±4,40	44,52±2,29*
щавелевооцтова	11,14±1,10	5,79±0,92
Ароматичні сполуки: p-крезол	0,62±0,03	1,73±0,07*
індол	0,74±0,02	2,37±0,08*
Метиліндол (скатол)	2,00±0,07	0,72±0,02*
фенілпропіонова кислота	1,58±0,16	0,63±0,01 *
Аміни: метиламін	0,181±0,007	0,715±0,105*
гістамін	0,65±0,05	0,15±0,01 *
серотонін	2,23±0,20	0,92±0,08*

Примітка: * достовірність відмінностей показників у групах спостереження, $p \leq 0,05$

За даними літератури в осіб із ЦД кількість бутират-продукуючих бактерій зменшена, а в гризунів додавання бутирату збільшує чутливість до інсуліну [4]. На моделях гризунів показано, що оцтова кислота захищає мікробіом від патогенної інфекції, масляна – індукує диференціювання регуляторних Т-клітин товстої кишки, молочна кислота, що продукується ароматичною лактатдегідрогеназою *Bifidobacterium*, впливає на імунну систему носія [15].

Під впливом представників кишкових бактерій із протеолітичною активністю шляхом ферментації амінокислот триптофану і тирозину утворюються індол і p-крезол [16]. Індол в кишечнику утворюється шляхом метаболізму незамінної амінокислоти L-триптофану під впливом бактеріальної триптофанази. Індол та його похідні: індопропіонова, індооцтова кислоти, скатол і триптамін є потужними біоактивними метаболітами, які підтримують кишковий гомеостаз, впливають на цілісність кишкового бар'єру та імунні клітини; p-крезол є продуктом розпаду тирозину кишковими бактеріями [17].

У наших дослідженнях встановлено зниження вмісту p-крезолу та скатолу у 2,79 та 2,78 раза на тлі підвищення рівня індолу в 3,20 раза (у всіх випадках $p < 0,05$). Оскільки скатол утворюється шляхом декарбоксілювання індооцтової кислоти, яка у свою чергу є метаболітом індолу, зниження вмісту скатолу засвідчує порушення ферментативної активності бактерій, що відповідають за цей процес (*Bacteroides thetaiotaomicron*, *Eubacterium rectale* і *Butyrivibrio fibrisolvens*) [18].

Підвищення вмісту індолу літературні дані трактують неоднозначно. З одного боку, індол та його похідні, що продукуються бактеріями, є цінними сигнальними молекулами між бактеріальними клітинами та відіграють важливу роль у мікробному співтоваристві, що впливає на утворення спор, стабільність плазмід, стійкість до ліків, утворення

біоплівки та токсичність. Крім того, вони посилюють міцність епітеліальних клітин кишечника і пригнічують запалення, регулюють секрецію інсуліну в кишечнику [17]. Є дані, що індол може пом'якшувати перебіг ЦД шляхом посилення секреції та чутливості до інсуліну, модуляції вивільнення глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), а також може захищати бета-клітини від метаболічного та окисного стресу [17, 18]. З іншого ж боку, його похідні у високих концентраціях володіють нефротоксичністю, мають токсичну дію на травну, нервову та серцево-судинну системи. Тому підвищення кишкового вмісту індолу у наших дослідженнях можна розцінити і як діабет-протекторний механізм, і як можливий фактор діабет-асоційованих ускладнень.

III дж.04.08

Біогенні аміни, включаючи дофамін, норадреналін, серотонін і гістамін, виробляються комменсальними кишковими мікроорганізмами (т.з. «периферичні аміни»), і вважається, що вони відіграють роль сигнальних молекул, які опосередковують функцію осі «мікробіота-кишечник-мозок» [19]. Крім того, ці аміни можуть діяти як важливі сигнальні молекули між комменсальною мікробіотою та носієм.

Нами встановлено, що у щурів із чотиримісячним ЦД має місце збільшене виділення метиламіну (в 3,92 раза) на тлі зниженого вмісту гістаміну та серотоніну (у 4,33 та 2,42 раза відповідно).

Периферичний серотонін, на який припадає 90 % серотоніну в організмі, виробляється ентерохромафінними клітинами шлунково-кишкового тракту під впливом фізіологічно активних метаболітів, що продукуються бактеріями кишечника. Відомо, що такі метаболіти як КЛЖК та тирамін стимулюють периферичне виробництво серотоніну [20], тому зниження його вмісту, продемонстроване нашими дослідженнями, узгоджується зі зменшеним виділенням карбонових та дикарбонових кислот, про що йшлося вище.

Гістамін у кишечнику виробляється мікробним декарбоксілюванням амінокислот. Вважають, що він бере участь в імунорегуляції кишечника, а також може мати протизапальну дію на організм, пригнічуючи вироблення у кишечнику інтерлейкіну-18, а також разом з іншими амінами регулює чутливість до інсуліну [20-22]. Тому його знижене виділення може бути складовою численних ускладнень ЦД.

Висновок

За профілем метаболітів мікрофлори товстої кишки у щурів із ЦД наявний дисбактеріоз кишечника, який характеризується зниженням метаболічної активності фізіологічно корисних анаеробних автохтонних облигатних біфідобактерій та лактобактерій і накопиченням окремих токсичних продуктів обміну.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується вивчення метаболічної активності мікробіому кишечника при ускладненні цукрового діабету гострим порушенням церебрального кровотоку.

Список літератури

- Giancchetti E, Fierabracci A. On the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus: the role of microbiota. *Immunol Res.* 2017;65(1):242-56. doi: 10.1007/s12026-016-8832-8
- Utzschneider KM, Kratz M, Damman CJ, Hullarg M. Mechanisms Linking the Gut Microbiome and Glucose Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1445-54. doi: 10.1210/jc.2015-4251
- Han H, Li Y, Fang J, Liu G, Yin J, Li T, et al. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018[cited 2024 Jul 19];19(4):995. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5979537/pdf/ijms-19-00995.pdf> doi: 10.3390/ijms19040995
- Bibbò S, Dore MP, Pes GM, Delitala G, Delitala AP. Is there a role for gut microbiota in type 1 diabetes pathogenesis? *Ann Med.* 2017;49(1):11-22. doi: 10.1080/07853890.2016.1222449
- Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Gut Pathog* [Internet]. 2021[cited 2024 Jul 19];13:50. Available from: <https://gutpathogens.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13099-021-00446-0> doi: 10.1186/s13099-021-00446-0
- Schmitt CC, Aranas T, Viel T, Chateau D, Le Gall M, Waligora-Dupriet AJ, et al. Intestinal invalidation of the glucose transporter GLUT2 delays tissue distribution of glucose and reveals an unexpected role in gut homeostasis. *Mol Metab.* 2016;6(1):61-72. doi: 10.1016/j.molmet.2016.10.008
- Ray K. Intestinal tract: A breach in the intestinal barrier during hyperglycaemia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(5):255. doi: 10.1038/nrgastro.2018.26
- Thaiss CA, Levy M, Grosheva I, Zheng D, Soffer E, Blacher E, et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science.* 2018;359(6382):1376-83. doi: 10.1126/science.aar3318
- Noureldein M, Nawfal R, Bitar S, Maxwell SS, Khurana I, Kassouf HK, et al. Intestinal microbiota regulates diabetes and cancer progression by IL-1 β and NOX4 dependent signaling cascades. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2022[cited 2024 Jul 22];79(9):502. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-022-04485-x> doi: 10.1007/s00018-022-04485-x
- Повар МА, Ткачук ОВ. Стан мікробної екології загального препарату товстої кишки в щурів зі стрептозотоніндукованим цукровим діабетом, ускладненим ішемією-реперфузією головного мозку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2014;14(4):213-6.
- Ramírez-Pérez O, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, Méndez-Sánchez N. The Role of the Gut Microbiota in Bile Acid Metabolism. *Ann Hepatol.* 2017;16(Suppl 1): S15-S20. doi: 10.5604/01.3001.0010.5494
- Androulidaki A, Wachsmuth L, Polykratis A, Pasparakis M. Differential role of MyD88 and TRIF signaling in myeloid cells in the pathogenesis of autoimmune diabetes. *PLoS One* [Internet]. 2018[cited 2024 Jul 22];13(3): e0194048. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5844544/pdf/pon.0194048.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0194048
- Zheng SJ, Luo Y, Xiao JH. The Impact of Intestinal Microorganisms and Their Metabolites on Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:1123-39. doi: 10.2147/dmso.s355749
- Schofield ZV, Croker D, Robertson AAB, Massey NL, Donovan C, Tee E, et al. Characterisation of small molecule ligands 4MTB and 2CTAP as modulators of human FFA2 receptor signalling. *Sci Rep* [Internet]. 2018[cited 2024 Jul 19];8(1):17819. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-36242-1.pdf> doi: 10.1038/s41598-018-36242-1
- Zheng SJ, Luo Y, Xiao JH. The Impact of Intestinal Microorganisms and Their Metabolites on Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:1123-39. doi: 10.2147/dmso.s355749
- Li X, Zhang B, Hu Y, Zhao Y. New Insights Into Gut-Bacteria-Derived Indole and Its Derivatives in Intestinal and Liver Diseases. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021[cited 2024 Jul 19];12:769501. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8710772/pdf/fphar-12-769501.pdf> doi: 10.3389/fphar.2021.769501
- Otaru N, Greppi A, Plüss S, Zünd J, Mujezinovic D, Baur J, et al. Intestinal bacteria-derived tryptamine and its impact on human gut microbiota. *Front Microbiomes* [Internet]. 2024[cited 2024 Jul 22];3:1373335. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiomes/articles/10.3389/frmbi.2024.1373335/full> doi: 10.3389/frmbi.2024.1373335
- Ye X, Li H, Anjum K, Zhong X, Miao S, Zheng G, et al. Dual Role of Indoles Derived From Intestinal Microbiota on Human Health. *Front Immunol* [Internet]. 2022[cited 2024 Jul 19];13:903526. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9248744/pdf/fimmu-13-903526.pdf> doi: 10.3389/fimmu.2022.903526
- Pugin B, Barcik W, Westermann P, Heider A, Wawrzyniak M, Hellings P, et al. A wide diversity of bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines. *Microb Ecol Health Dis* [Internet]. 2017[cited 2024 Jul 22];28(1):1353881. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5614385/pdf/zmh-28-1353881.pdf> doi: 10.1080/16512235.2017.1353881
- Sudo N. Biogenic Amines: Signals Between Commensal Microbiota and Gut Physiology. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2019[cited 2024 Jul 19];10:504. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6685489/pdf/fendo-10-00504.pdf> doi: 10.3389/fendo.2019.00504
- Zhai L, Xiao H, Lin C, Wong HLX, Lam YY, Gong M, et al. Gut microbiota-derived tryptamine and phenethylamine impair insulin sensitivity in metabolic syndrome and irritable bowel syndrome. *Nat Commun* [Internet]. 2023[cited 2024 Jul 22];14(1):4986. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10435514/pdf/41467_2023_Article_40552.pdf doi: 10.1038/s41467-023-40552-y
- Sugiyama Y, Mori Y, Nara M, Kotani Y, Nagai E, Kawada H, et al. Gut bacterial aromatic amine production: aromatic amino acid decarboxylase and its effects on peripheral serotonin

production. *Gut Microbes* [Internet]. 2022[cited 2024 Jul 19];14(1):2128605. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9553188/pdf/KGMI_14_2128605.pdf doi: 10.1080/19490976.2022.2128605

References

- Giancchetti E, Fierabracci A. On the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus: the role of microbiota. *Immunol Res*. 2017;65(1):242-56. doi: 10.1007/s12026-016-8832-8
- Utzschneider KM, Kratz M, Damman CJ, Hullarg M. Mechanisms Linking the Gut Microbiome and Glucose Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1445-54. doi: 10.1210/je.2015-4251
- Han H, Li Y, Fang J, Liu G, Yin J, Li T, et al. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018[cited 2024 Jul 19];19(4):995. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5979537/pdf/ijms-19-00995.pdf> doi: 10.3390/ijms19040995
- Bibbò S, Dore MP, Pes GM, Delitala G, Delitala AP. Is there a role for gut microbiota in type 1 diabetes pathogenesis? *Ann Med*. 2017;49(1):11-22. doi: 10.1080/07853890.2016.1222449
- Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Gut Pathog* [Internet]. 2021[cited 2024 Jul 19];13:50. Available from: <https://gutpathogens.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13099-021-00446-0> doi: 10.1186/s13099-021-00446-0
- Schmitt CC, Aranas T, Viel T, Chateau D, Le Gall M, Waligora-Dupriet AJ, et al. Intestinal invalidation of the glucose transporter GLUT2 delays tissue distribution of glucose and reveals an unexpected role in gut homeostasis. *Mol Metab*. 2016;6(1):61-72. doi: 10.1016/j.molmet.2016.10.008
- Ray K. Intestinal tract: A breach in the intestinal barrier during hyperglycaemia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(5):255. doi: 10.1038/nrgastro.2018.26
- Thaiss CA, Levy M, Grosheva I, Zheng D, Soffer E, Blacher E, et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science*. 2018;359(6382):1376-83. doi: 10.1126/science.aar3318
- Noureldein M, Nawfal R, Bitar S, Maxwell SS, Khurana I, Kassouf HK, et al. Intestinal microbiota regulates diabetes and cancer progression by IL-1 β and NOX4 dependent signaling cascades. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2022[cited 2024 Jul 22];79(9):502. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-022-04485-x> doi: 10.1007/s00018-022-04485-x
- Povar MA, Tkachuk AV. Stan mikrobnioi ekolohii zahal'noho preparatu tovstoy kyshky v schuriv zi streptozototsyn-indukovanym tsukrovym diabetom, uskladnenym ishemiiieu-reperfuziieu holovnoho mozku [State of microbial ecology of the general colon specimens in rats with streptozotocin-induced diabetes complicated by cerebral ischemia-reperfusion]. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2014;14(4):213-6. (in Ukrainian)
- Ramírez-Pérez O, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, Méndez-Sánchez N. The Role of the Gut Microbiota in Bile Acid Metabolism. *Ann Hepatol*. 2017;16(Suppl 1): S15-S20. doi: 10.5604/01.3001.0010.5494
- Androulidaki A, Wachsmuth L, Polykratis A, Pasparakis M. Differential role of MyD88 and TRIF signaling in myeloid cells in the pathogenesis of autoimmune diabetes. *PLoS One* [Internet]. 2018[cited 2024 Jul 22];13(3): e0194048. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5844544/pdf/pone.0194048.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0194048
- Zheng SJ, Luo Y, Xiao JH. The Impact of Intestinal Microorganisms and Their Metabolites on Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:1123-39. doi: 10.2147/dmso.s355749
- Schofield ZV, Croker D, Robertson AAB, Massey NL, Donovan C, Tee E, et al. Characterisation of small molecule ligands 4CMTB and 2CTAP as modulators of human FFA2 receptor signalling. *Sci Rep* [Internet]. 2018[cited 2024 Jul 19];8(1):17819. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-36242-1.pdf> doi: 10.1038/s41598-018-36242-1
- Zheng SJ, Luo Y, Xiao JH. The Impact of Intestinal Microorganisms and Their Metabolites on Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:1123-39. doi: 10.2147/dmso.s355749
- Li X, Zhang B, Hu Y, Zhao Y. New Insights Into Gut-Bacteria-Derived Indole and Its Derivatives in Intestinal and Liver Diseases. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021[cited 2024 Jul 19];12:769501. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8710772/pdf/fphar-12-769501.pdf> doi: 10.3389/fphar.2021.769501
- Otaru N, Greppi A, Plüss S, Zünd J, Mujezinovic D, Baur J, et al. Intestinal bacteria-derived tryptamine and its impact on human gut microbiota. *Front Microbiomes* [Internet]. 2024[cited 2024 Jul 22];3:1373335. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiomes/articles/10.3389/frmbi.2024.1373335/full> doi: 10.3389/frmbi.2024.1373335
- Ye X, Li H, Anjum K, Zhong X, Miao S, Zheng G, et al. Dual Role of Indoles Derived From Intestinal Microbiota on Human Health. *Front Immunol* [Internet]. 2022[cited 2024 Jul 19];13:903526. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9248744/pdf/fimmu-13-903526.pdf> doi: 10.3389/fimmu.2022.903526
- Pugin B, Barcik W, Westermann P, Heider A, Wawrzyniak M, Hellings P, et al. A wide diversity of bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines. *Microb Ecol Health Dis* [Internet]. 2017[cited 2024 Jul 22];28(1):1353881. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5614385/pdf/zmh-28-1353881.pdf> doi: 10.1080/16512235.2017.1353881
- Sudo N. Biogenic Amines: Signals Between Commensal Microbiota and Gut Physiology. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2019[cited 2024 Jul 19];10:504. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6685489/pdf/fendo-10-00504.pdf> doi: 10.3389/fendo.2019.00504
- Zhai L, Xiao H, Lin C, Wong HLX, Lam YY, Gong M, et al. Gut microbiota-derived tryptamine and phenethylamine impair insulin sensitivity in metabolic syndrome and irritable bowel syndrome. *Nat Commun* [Internet]. 2023[cited 2024 Jul 22];14(1):4986. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10435514/pdf/41467_2023_Article_40552.pdf doi: 10.1038/s41467-023-40552-y
- Sugiyama Y, Mori Y, Nara M, Kotani Y, Nagai E, Kawada H, et al. Gut bacterial aromatic amine production: aromatic amino acid decarboxylase and its effects on peripheral serotonin production. *Gut Microbes* [Internet]. 2022[cited 2024 Jul 19];14(1):2128605. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9553188/pdf/KGMI_14_2128605.pdf doi: 10.1080/19490976.2022.2128605

Відомості про авторів:

Ткачук О. В. – д.мед.н., доцент кафедри анестезіології та реаніматології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: tkachuk.oleksij@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4046-5561>

Ткачук С. С. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри фізіології ім. Я. Д. Кіршенבלата, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4237-1902>

Гринюк М.І. – аспірант кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: hryniuk.m.i@gmail.com

Денисенко О. І. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри дерматовенерології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: denisenko.olga.md@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4871-9500>

Гарвасюк О. В. – к.мед.н., доцент кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: olexandra.garvasuk@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1936-2015>

Сорохан В. Д. – к.мед.н, доцент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: vasylsorokhan@hotmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6329-124>

Information about author:

Tkachuk O. V. – Doctor of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: tkachuk.oleksij@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4046-5561>

Tkachuk S. S. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Physiology named Ya. D. Kirshenblat, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4237-1902>

Hryniuk M. – Postgraduate student of the Ya.D. Kirshenblat Department of Physiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: hryniuk.m.i@gmail.com

Denysenko O. I. – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: denisenko.olga.md@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4871-9500>

Garvasiuk O. V. – PhD, Associate Professor of the Department of Pathological anatomy of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: olexandra.garvasuk@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1936-2015>

Sorokhan V. D. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: vasylsorokhan@hotmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6329-124>

Стаття надійшла до редакції 11.06.2024

*© О. В. Ткачук, С. С. Ткачук, М. І. Гринюк, О. І. Денисенко,
О. В. Гарвасюк, В. Д. Сорохан*

