

Перспективи впливу застосування препаратів сірковмісних амінокислот на біосинтез триметиламін-N-оксиду в організмі людини

I. О. Мельничук *^{A-E}, М. Л. Шарасва ^{C,E}, В. Н. Крамарьова ^{C,E}, В. Г. Лизогуб ^{A,F}

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – з'ясувати перспективи застосування препаратів сірковмісних амінокислот на біосинтез триметиламін-оксиду (ТМАО) в організмі людини.

Мікробіом кишківника та продукти його обміну досліджують як нову терапевтичну мішень для лікування серцево-судинних, неврологічних і метаболічних захворювань. Безумовним є вплив мікробіому кишківника на здоров'я людини. Саме його метаболіти, зокрема триметиламін (ТМА), ТМАО та амінокислоти плазми, відіграють важливу роль у механізмах виникнення багатьох захворювань. Синтез ТМАО прямо залежить від таких факторів, як дієта, стан мікробіому кишківника, генетичні особливості людського організму (активність і вид печінкової флавінмонооксигенази). Водночас всі ці фактори можуть впливати на обмін сірковмісних амінокислот в організмі людини. І навпаки, сірковмісні амінокислоти здатні моделювати стан мікробіому кишківника й активність печінкової флавінмонооксигенази.

Нині чимало препаратів сірковмісних амінокислот широко використовують у терапевтичній практиці (таурин, метіонін, глутатіон), зокрема для метаболічної корекції багатьох серцево-судинних і метаболічних захворювань. Їхній вплив на стан мікробіому кишківника та його метаболітів вивчено недостатньо. До цього часу не здійснили масштабні клінічні дослідження щодо застосування препаратів амінокислот для зменшення рівня ТМАО плазми, хоча ця перспектива є цікавою. Можливість використання таурину сумнівна, оскільки він впливає на стан мікробіому кишківника в надвисоких дозах (понад 3 г/добу), що можуть спричиняти побічні ефекти. Препарати глутатіону відрізняються низькою біодоступністю через його фізико-хімічні властивості, тому і не набули поширення в терапевтичній практиці. Засоби, що потенціюють синтез глутатіону, як-от препарати селену (через активацію глутатіонредуктази), глуторедоксини, деякі білки теплового шоку (HSP70), недостатньо вивчено *in vivo*. Препарати метіоніну, на жаль, збільшують рівень ТМАО плазми.

Висновки. Незважаючи на глибоку патогенетичну спорідненість обміну сірковмісних амінокислот і синтезу ТМАО, перспектива застосування препаратів цих амінокислот для зниження синтезу ТМАО є сумнівною. Проблема зниження синтезу ТМАО в організмі людини залишається невирішеною, потребує продовження пошуку перспективних патогенетично обґрунтованих медичних засобів корекції.

Ключові слова:

триметиламін, триметиламіноксид, сірковмісні амінокислоти, мікробіом кишківника.

Патологія. 2022.

Т. 19, № 3(56).

С. 247-255

*E-mail:

ira.merkulova45@gmail.com

Prospects for the sulfur-containing amino acids medicines usage for trimethylamine-N-oxide biosynthesis modulation in humans

I. O. Melnychuk, M. L. Sharaieva, V. N. Kramarova, V. H. Lyzohub

The aim: to identify prospects for the sulfur-containing amino acids medicines usage for trimethylamine oxide (TMAO) biosynthesis modulation in humans.

Intestinal microbiome and its metabolic products are currently widely discussed as a new therapeutic target for the treatment of cardiovascular, neurological and metabolic diseases. The effect of the intestinal microbiome on human health is unconditional. Its metabolites, including trimethylamine (TMA), TMAO and plasma amino acids, play an important role in the mechanisms of many diseases. The synthesis of TMAO directly depends on such factors as diet, intestinal microbiome status, genetic characteristics of the human body (activity and type of hepatic flavin monooxygenase). At the same time, all these factors are also able to affect the metabolism of sulfur-containing amino acids in the human body. Conversely, sulfur-containing amino acids are able to simulate the state of the intestinal microbiome and the activity of hepatic flavin monooxygenase. Today many sulfur-containing amino acid drugs are widely used in therapeutic practice (taurine, methionine, glutathione), including for the cardiovascular and metabolic diseases treatment. Their effect on the state of the intestinal microbiome and its metabolites is still unexplored. There are currently no strong clinical studies for the use of amino acid preparations to reduce plasma TMAO levels, although this perspective is interesting. The possibility of using taurine is questionable as it affects the state of the intestinal microbiome in ultra-high doses (more than 3 g/day), which can cause side effects. Glutathione drugs have low bioavailability due to its physical and chemical properties, and therefore have not become widespread in therapeutic practice. Drugs that activate glutathione synthesis – for example, selenium derivatives, glutoredoxins, some heat shock proteins (HSP70) actions are not studied *in vivo* enough. Unfortunately, methionine preparations, on the other hand, increase plasma TMAO levels.

Conclusions. Despite the deep pathogenetic affinity of sulfur-containing amino acids and TMAO synthesis, the prospect of using these amino acids drugs to reduce TMAO synthesis is questionable. The problem of reducing the synthesis of TMAO in the human body remains unsolved and requires further search for promising pathogenetically drugs for its correction.

Key words:

trimethylamine, trimethylamine oxide, gastrointestinal microbiome, aminoacids sulfur.

Pathologia

2022; 19 (3), 247-255

Мікробіом кишківника та продукти його обміну досліджують як нову терапевтичну мішень для лікування серцево-судинних, неврологічних і метаболічних захворювань. Мікробіом кишківника може впливати на організм людини і безпосередньо, і через свої метаболіти: триметиламін (ТМА), триметиламіноксид (ТМАО), коротколанцюгові жирні кислоти калу, жовчні кислоти, амінокислоти та жирні кислоти плазми, – що можуть прямо чи опосередковано впливати на фізіологію господаря [23].

Зазначимо, що білки тваринного походження (молочних продуктів і червоного м'яса) стимулюють вироблення токсичних ендогенних N-нітрозосполук у кишечнику людини (крезолів). Особливе значення має така токсична сполука, як ТМАО – метаболіт коменсальних мікроорганізмів. Доведено, що ця речовина зменшує транспорт зворотного синтезу холестерину та жовчних кислот, порушуючи елімінацію холестерину в кишечнику. Роль ТМАО в організмі людини досі залишається неоднозначною; і хоча в більшості робіт показана його токсичність, у невеликих кількостях він потрібен для підтримання нормального функціонування мікробіому кишківника [11].

Мета роботи

З'ясувати перспективи застосування препаратів сірковмісних амінокислот на біосинтез ТМАО в організмі людини.

Матеріали і методи дослідження

Під час роботи здійснили інформаційний пошук за допомогою провідних міжнародних (PubMed, PubChem, UpToDate, NCBI, Elsevier etc.) та українських ресурсів. Ключові слова пошуку – ТМАО, ТМА, мікробіом кишківника, флавін-вмісні монооксигенази (ФМО), холін, бетаїн, метіонін, гомоцистеїн, глутатіон, L-карнітин, таурин тощо.

Результати

ТМАО – метаболіт мікробіому кишківника, що утворюється з холіну, бетаїну або карнітину. За останніми даними, фосфатидилхоліновий метаболічний шлях, що зумовлений станом мікробіому кишківника, відіграє важливу роль у патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС). Отже, синтез ТМАО залежить від таких факторів: дієти, стану мікробіому кишківника й активності печінкової флавін-вмісної монооксигенази [17]. Шляхи синтезу ТМАО наведено на *рис. 1*.

Відомі негативні ефекти ТМА та ТМАО: збільшення їхнього вмісту (ТМА понад 1,55 мкмоль/л, ТМАО понад 29,15 мкмоль/л) пов'язують із метаболічними порушеннями (метаболічним синдромом, артеріальною гіпертензією, ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, дисліпідемією, атеросклерозом, неалкогольним стеатогепатозом, ендотеліальною дисфункцією, перманентним низькорівневим запаленням, тощо) та серцево-судинними подіями [32], а зниження концентрації (ТМА менше ніж 0,065 мкмоль/л, ТМАО менше ніж 1,12 мкмоль/л) у плазмі крові призводить до оксидативного стресу,

порушення відновлення β-клітин, гіперінсулінемії. Зазначимо, що без невеликого вмісту ТМАО неможливим залишається нормальне функціонування β-клітин підшлункової залози, обмін інсуліну та ліпідів [10,21].

Розглянемо шляхи синтезу ТМАО залежно від дієти та стану мікробіому кишківника, їхні зв'язки з обміном сірковмісних амінокислот.

Холін – незамінний нутрієнт, що є одним із попередників синтезу ТМА в кишківнику. На холін багаті продукти і тваринного (м'ясо, яйця, морепродукти, молочні продукти), і рослинного (горіхи, брокколи, боби, рис) походження. Під дією холін-ТМА-ліази мікроорганізмів холін перетворюється на ТМА, який надалі швидко перетворюється на ТМАО під дією печінкової ФМО [17]. За останніми даними, представники родин *Clostridia* (під *Firmicutes*) та *Enterobacteriaceae* (під *Proteobacteria*) можуть синтезувати ТМА з холіну: *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides caecimuris*, *Limosilactobacillus reuteri*, *Clostridium innocuum*, *Clostridioides manganotti*, *Clostridium cochlearium* і *Clostridium sporogenes*. Найбільше вивчено механізм перетворення холіну в ТМА *E. coli* MS 200-1 за допомогою *cutC* гена в плазмідах [45]. Виявляється, що під впливом антибіотикотерапії синтез ТМА з холіну та фосфатидилхоліну різко знижується, а в разі скасування антибіотиків зростає; це доводить важливу роль мікробіому в цьому процесі [38].

В організмі людини холін – важливе джерело для синтезу нейротрансмітерів і клітинних мембран. Він бере участь у синтезі такої амінокислоти, як метіонін, є постачальником метильних груп; впливає на вуглеводний обмін, регулюючи рівень інсуліну в організмі. Холін є гепатопротектором і ліпотропним засобом, у комплексі з лецитином сприяє транспорту й обміну жирів у печінці [17,38].

Бетаїн (триметилглїцин) – важливий нутрієнт та один із попередників синтезу ТМА. В кишківнику синтезується з холіну під впливом холіндегідрогенази та бетаїн-альдегід-дегідрогенази, а також може надходити до організму людини (міститься у пшениці, шпинаті, буряку, моллюсках тощо) [17,35,47]. Залежно від потреби, від 40 % до 70 % холіну, що надходить із їжею, метаболізується в бетаїн, а потім у глїцин [47]. Щоденна потреба людини в екзогенному бетаїні становить 9–15 г. В організмі людини бетаїн здебільшого накопичується в нирках, печінці та головному мозку. Отже, зрозумілим є потужний антиоксидантний ефект бетаїну. Крім того, він є відомим осмопротектором, що переважно виявляється в тканині головного мозку. Бетаїн може інгібувати NF-κB сигнальний шлях, і тому характеризується протизапальною дією [42]. Під впливом мікробіому кишківника бетаїн перетворюється в ТМА за допомогою бетаїнредуктази [42].

Бетаїн як похідна амінокислот – біологічно активна сполука (разом із метіоніном і холіном), один із провідних донорів метильних груп в організмі. Холін здебільшого використовується для синтезу нейротрансмітерів і формування клітинних мембран, а метіонін є провідним джерелом синтезу білка. Бетаїн може каталізувати реакції дезінтоксикації гомоцистеїну в печінці та нирках, водночас підвищуючи рівень S-аденозил-метіоніну [42].

Цікавою є роль бетаїну в метаболізмі сірковмісних амінокислот. Додавання бетаїну призводить до переважання утворення метіоніну в метіонін-гомоцистеїновому циклі, підвищує синтез метіоніну та S-аденозил-метіоніну, що мають гепатопротекторні й гіполіпідемічні властивості, та зменшує вміст гомоцистеїну, цистину, таурину та глутатіону (рис. 2) [42].

Метіонін – аліфатична сірковмісна незамінна α-амінокислота, що має унікальні протеїногенні властивості. Характеризується потужними антиоксидантними, гепатопротекторними, протизапальними, протеїногенними, ліпотропними, цитопотекторними властивостями; може зупиняти процеси апоптозу, нормалізує обмін холестерину, є антидепресантом. Метіонін надходить в організм людини екзогенно (з продуктами, здебільшого тваринного походження), а також синтезується кишковою мікробіотою (наприклад, *E. coli*) [7,32,33]. З іншого боку, метіонін потенціює процеси старіння через надмірний синтез аномальних білків; і це може пояснити нижчу швидкість старіння у вегетаріанців [17]. Зменшення вживання метіоніну може нормалізувати стан мікробіому кишківника, бо він є переважно продуктом харчування грамнегативної та анаеробної флори. Якщо виникає нестача метіоніну в дієті, знижується рівень TMAO плазми, збільшується продукція коротколанцюгових жирних кислот (особливо пропіонової) внаслідок збільшення вмісту *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Roseburia*, *Coprococcus*, *Ruminococcus* і протизапальних бактерій *Oscillospira* та *Corynebacterium* [1,44].

Гомоцистеїн – відомий фактор ризику виникнення ІХС та інших серцево-судинних захворювань. Роль вітамінів В6 і В12 є особливо важливою в метаболізмі сірковмісних амінокислот. Вітамін В6 забезпечує процеси незворотної трансфосфорилляції гомоцистеїну в цистеїн, а надалі в таурин та глутатіон. Вітамін В12 залучений у процеси реметиляції гомоцистеїну в метіонін. Вітамін В12 може і синтезуватися мікрофлорою товстого та почасті тонкого кишківника, і безпосередньо впливати на стан мікробіому кишківника. За деякими даними, співвідношення цистеїн / метіонін відповідає співвідношенню вітамінів В6 / В12 плазми [9,24].

Гіпергомоцистеїнемія – відома причина виникнення ендотеліальної дисфункції, що лежить в основі серцево-судинної патології. Вона спричиняє оксидативний стрес у клітинах ендотелію через активацію НАДФ-оксидази і процесів тілоїної аутооксидатції, деактивацію ендотеліальної NO синтази, збільшення активації В-лімфоцитів, а отже і прозапальних процесів. Разом з тим, гіпергомоцистеїнемія призводить до стресу ендотеліального ретикулуму через формування білкової відповіді секреторними та мембранними протеїнами, що багаті на дисульфідні зв'язки. Наприклад, сульфгідрилоксидаза ендотеліального ретикулуму каталізує de novo з вивільненням вільних електронів і синтезом пероксиду водню, що потенціює оксидативний стрес і навіть призводить до апоптозу [43].

Бетаїн – попередник глутатіону (GSH), який є відомим антиоксидантом, імунорегулятором, нейропротектором, дезінтоксикантом і гепатопротектором. Шлях синтезу GSH наведено на рис. 3. Нині GSH

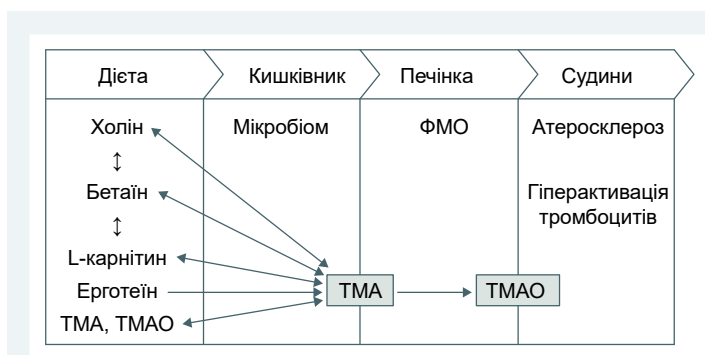


Рис. 1. Синтез TMAO.

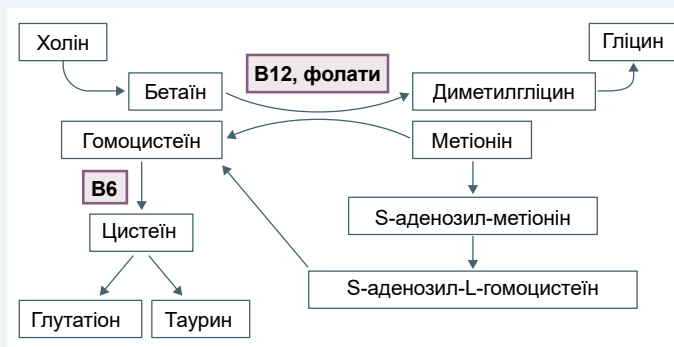


Рис. 2. Метіонін-гомоцистеїновий цикл.

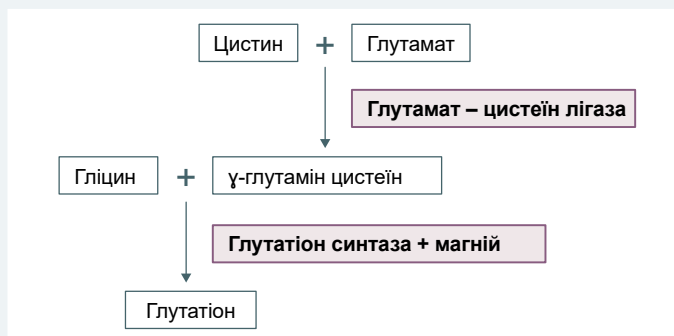


Рис. 3. Синтез глутатіону в гепатоциті.

пропонують використовувати для лікування метаболічних порушень (цукрового діабету, стеатогепатозу), в омолоджувальній терапії та, за деякими даними, для нормалізації ліпідного обміну [22,28]. Відомо, що GSH відіграє ключову роль у модуляції окисно-відновного середовища в рецепторах N-метил-d-аспартату (NMDA), зокрема регулює їхню афінність і збудливість [22]. Окремі автори вважають, що GSH може протидіяти ексайтотоксичності нейронів, а це відкриває перспективи для лікування аутизму, шизофренії та інших психічних захворювань [3,13].

GSH має протипухлинні властивості, що реалізуються внаслідок активації функцій лімфоцитів і натуральних кілерів (NK-клітин). Але ці самі процеси мають прозапальний характер: відбувається активація нейтрофільного фагоцитозу, лімфоцитарної проліферації та підвищення цитотоксичності NK-клітин [34].

Внаслідок антиоксидантних властивостей GSH може знижувати рівень TMAO плазми шляхом зни-

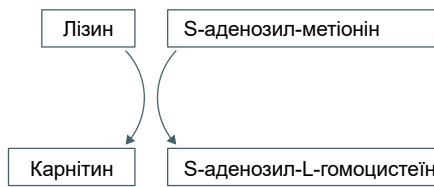


Рис. 4. Синтез L-карнітину.

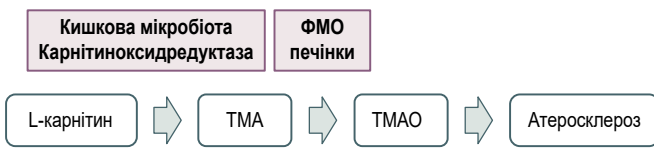


Рис. 5. Синтез TMAO з L-карнітину.

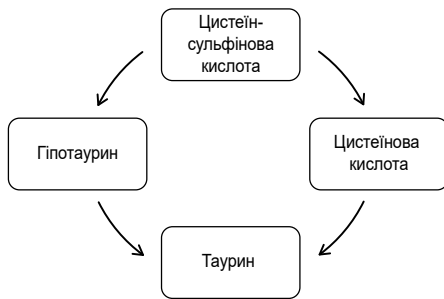


Рис. 6. Шляхи біосинтезу таурину в організмі людини.

ження оксидативного стресу ендоплазматичного ретикулуму клітин [40].

Втім, нині застосування препаратів GSH не поширене в медичній практиці через обмеження, що пов'язані з розчинністю, абсорбцією та стабільністю, – досі не вдається досягти необхідної біодоступності [18]. Пропонують використовувати прекурсори та окремі його метаболіти для підвищення рівня внутрішньоклітинного GSH (гліцин, біонін сульфоксимін тощо) [18,23].

Широко обговорюють використання глуторедоксинів (невеликі білки, що містять цистин в активному центрі) як джерела синтезу глутатіону. Глутаредоксини відкрито в 1976 році; за відомостями фахової літератури, вони мають антиішемічні, кардіопротекторні, антиліпідемічні, антиканцерогенні та церебропротекторні властивості. Глуторедоксини можуть синтезуватись *E. coli*. Більшість їхніх властивостей доведено *in vitro*, тому потребують подальших досліджень [30].

Регулятором синтезу GSH вважають також окремі білки теплового шоку, наприклад HPS70, хоча їхні властивості *in vivo* також вивчено недостатньо [8]. Збільшення синтезу HPS70 може підвищувати синтез клітинами GSH як антиоксиданта та одночасно потенціює синтез реактивних форм кисню [14]. Цікавою є роль GSH / HPS70 механізмів у патогенезі ендогенної кардіопротекції, як-от збільшення експресії генів HPS70 і, відповідно, його рівня в кровотоку, що має антиішемічний ефект [46].

Ще один напрям стимуляції синтезу GSH – використання похідних селену, що можуть підвищувати й активувати глутатіонпероксидазу [4]. Проте прямий зв'язок між вмістом сполук селену в тканинах та активністю глутатіонпероксидази на тваринних моделях не виявили [26]. Доведено токсичність сполук селену для тварин, що зумовлено дуже малою різницею між терапевтичною та токсичними дозами. Крім того, токсичність сполук селену дуже варіабельна залежно від типу сполуки (селеніт натрію, селенат натрію, дифеніл диселеніт, селеноцинат, селенметіонін, селенцистеїн, селенглутатіон тощо), дози, методу введення, приймання інших препаратів та стану організму. Сполуки селену мають різні властивості: дифеніл диселенід характеризується гіполіпідемічним, гепатопротекторним, противиражковим та антидепресивним ефектами [19], селенметилселенцистеїн чинить протипухлинну дію [26] тощо. Біодоступність селену та його похідних дуже варіабельна, залежить у тому числі від стану мікробіому кишківника [31]. Дію сполук селену на організм людини вивчено недостатньо, а більшість досліджень здійснили на лабораторних тваринах та *in vitro* [19].

L-карнітин – це один дієтичний попередник TMA, здебільшого міститься в червоному м'ясі та молочних продуктах. Щоденна потреба в L-карнітині дуже варіабельна, адже він може синтезуватися в організмі людини з метіоніну та лізину (рис. 4).

У нормі рівень абсорбції дієтичного L-карнітину в тонкому кишківнику становить 54–87 %, але може знижуватися до 14–18 %, у разі надмірного надходження з їжею. L-карнітин, що не абсорбується, використовується мікробіомом для синтезу коротколанцюгових жирних кислот, а надалі TMA [17]. Виявили, що активність синтезу TMA з L-карнітину дозозалежна [20]. За даними Європейської асоціації безпеки їжі, немає чітких обмежень щоденного прийому L-карнітину. Втім, за даними Spanish Agency for Food Safety and Nutrition, рекомендовано призначення L-карнітину гідрохлориду до 2 г/добу, а L-карнітину тартрату – до 3 г/добу, вищі дози вважають проатерогенними [17]. TMA синтезується з L-карнітину під дією карнітин оксидоредуктази [20]. Схема синтезу TMAO з L-карнітину наведена на рис. 5.

Цікаво, що для синтезу TMA з L-карнітину потрібен кисень, і тому на це здатні факультативні анаероби або аеробні представники мікробіому. На тваринній моделі виявили, що без мікробіому кишківника L-карнітин не може синтезуватися. Отже, активний синтез TMA з L-карнітину прямо залежить від стану кишкового мікробіому. На тваринних моделях виявили певні мікробні комплекси, що потенціюють синтез TMA, а надалі TMAO, і тому мають проатерогенний вплив. Так, високий вміст *E. timonensis* і *P. penneri* потенціюють синтез TMA у мишей; за іншими даними, надмірна концентрація *Acinetobacter calcoaceticus* характерна для осіб, які вживають забагато L-карнітину, та підвищує синтез TMA [29].

Нині L-карнітин широко застосовують у практичній медицині в комплексному лікуванні ІХС, цукрового діабету 2 типу, захворювань нервової системи та печінки. Відомі його антиатерогенний, антиоксидантний, проти-запальний, гепатопротекторний і кардіопротекторний ефекти [25,27]. Потужний кардіопротекторний ефект

L-карнітину спричинений його здатністю нормалізувати енергетичний метаболізм міокарда внаслідок стимуляції процесів мітохондіальної β -окисації та покращення транспорту довголанцюгових жирних кислот [25]. Ацетил-L-карнітин, один із метаболітів L-карнітину, – відомий нейропротектор, який використовують при веденні хворих із печінковою енцефалопатією, депресивними станами, пацієнтів із хворобами Альцгеймера та Гангінгтона, а також при ішемічному інсульті [27]. L-карнітин може корегувати ендотеліальну дисфункцію, обмін кальцію, метаболізм ліпідів і покращувати чутливість тканин до інсуліну [29]. Безпека приймання препаратів L-карнітину доведена в багатьох дослідженнях [25,27,29]. Останнім часом обговорюють антиішемічні ефекти додаткового призначення препаратів L-карнітину в разі виникнення кардіоваскулярних подій. Цей вплив пояснюють його антиоксидантними та протизапальними властивостями. Втім, антиішемічні властивості препаратів препаратів L-карнітину досі не підтверджено за допомогою подвійних сліпих рандомізованих досліджень на великих когортах пацієнтів [25,27].

Ерготіонеїн (похідне гістидину) – ще одне джерело синтезу ТМА мікробіомом кишківника під впливом ерготіонази. Ерготіон міститься переважно в грибах, м'ясних субпродуктах та окремих видах бобових [17].

Крім того, ТМАО (здебільшого міститься у стравах із риби). Половина ТМА, що надходить, перетворюється в ТМАО безпосередньо в кишківнику під дією ТМА-редуктази. Окремі грамнегативні бактерії можуть синтезувати ТМА-монооксигеназу, що також забезпечує синтез ТМАО. Деякі види лактобактерій, руміноків і ентерококів безпосередньо беруть участь у деградації ТМА та ТМАО через диметиламін і формальдегід за допомогою ТМА дегідрогенази та ТМАО диметилази [12,17].

Виявили, що до надмірного синтезу ТМА в кишківнику призводять очищені вуглеводи, ультраоброблені продукти, штучні підсолоджувачі, а також недостатнє вживання харчових волокон, що характерно для стандартної американської дієти та спричиняє запальні зміни в мікробіоті кишечника. Така дієта призводить до збільшення кількості *Firmicutes* і *Proteobacteria*, зменшення кількості *Bacteroidetes* у мікробіомі. З іншого боку, розрізняють ТМАО-продукувальний фенотип мікробіому кишківника, що включає бактерії з такими парами генів: CntA/CntB та YeaW/YeaX. До них належать представники родів *Gammaproteobacteria* (*E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Providencia* та *Shigella*), *Betaproteobacteria* (*Achromobacter*), *Firmicutes* (*Sporosarcina*) та *Actinobacteria*. Бактерії з генами кластера Cut (CutA, CutB, CutC, CutD) певною мірою можуть синтезувати ТМА: *Streptococcus sanguis*, *Desulfovibrio alaskensis*, *Desulfovibrio desulfuricans*, *Acinetobacter* та *Serratia* [17,41].

Відома роль дієти, багаті на сірковмісні амінокислоти, в патогенезі більшості метаболічних захворювань: метаболічного синдрому, ожиріння, цукрового діабету 2 типу, неалкогольного стеатогепатозу. Особливо наголошують на провідній ролі надмірного вживання цистеїну (понад 5 % від раціону) та нестачі

метіоніну, бо вони є антагоністами під час вивільнення сірки. Метіонін сприяє синтезу холіну, і внаслідок цього нормалізує синтез фосфоліпідів із жирів, зменшує відкладення нейтрального жиру в печінці. Він бере участь у синтезі адреналіну, креатину, активує дію низки гормонів, ферментів, ціанокобаламіну, аскорбінової та фолієвої кислот, знешкоджує окремі токсичні речовини шляхом метилювання. Позитивні ефекти метіоніну пояснюють не тільки його антиоксидантними властивостями (може бути донором метильних груп), але й здатністю бути найважливішим донатором сірки [39].

Сірка – життєво важливий мікроелемент для людини. Саме завдяки сірці її сполуки мають потужні антиоксидантні властивості, забезпечують синтез глутатіону, супероксиддистугази, низки ферментів залізо-сульфурного обміну, трансляцію РНК у клітинах, транспорт і побудову білків тощо. Сірковмісні амінокислоти (метіонін, цистеїн, таурин) необхідні для запобігання накопиченню тригліцеридів в адипоцитах і гепатоцитах. Продукти катаболізму цистеїну зв'язують сірку та знижують її активність на інших метаболічних шляхах [36,39].

Зауважимо, що дієта, багата на цистеїн, може прискорювати синтез ТМА з холіну та бетаїну в кишківнику під впливом здебільшого грамнегативної мікрофлори [6].

Ще одна важлива сірковмісна амінокислота – таурин. Це заміна сірковмісна амінокислота, що не бере участі в синтезі білків та глюконеогенезі. На нього багаті такі тканини ссавців: скелетні м'язи, печінка, тромбоцити, лейкоцити та рогівка, а також вона міститься в електрично активних тканинах – серці та головному мозку. В організмі людини біосинтез таурину відбувається в нирках, печінці, в невеликій кількості – в головному мозку. Розрізняють два шляхи ендогенного синтезу таурину з цистеїну: через цистеїнову кислоту та гіпотаурин (рис. 6) [2].

Вплив таурину на стан мікробіому кишківника не однозначний. З одного боку, відома його роль в обміні жовчних кислот і місцевий протизапальний ефект, що є можливим поясненням його позитивної дії при запальних захворюваннях кишківника. З іншого боку, таурин швидко метаболізується в тонкому кишківнику анаеробною мікрофлорою, особливо *E. coli* та *Proteobacteria*, і це спричиняє його незначущу місцеву дію. Лише в разі приймання надвисоких доз таурину (понад 3 г/добу) можлива реалізація його протизапальних й імунomodulatory властивостей [2]. Незважаючи на всі позитивні ефекти таурину, його надмірні дози (більше ніж 3 г/добу) можуть призводити до пошкоджень нирок через потенціювання ендотеліальної дисфункції та гіперсекреції соляної кислоти в шлунку внаслідок впливу на обмін кальцію [15,16,37].

Перспективним напрямом впливу на біосинтез ТМАО нині вважають застосування антибактеріальної терапії. Пропонують використання препаратів широкого спектра, найчастіше – ципрофлоксацину з метронідазолом, рідше – ванкоміцину, сульфату неоміцину або метронідазолу з ампіциліном. Така терапія має доведену ефективність – спричиняє суттєве зниження рівня ТМАО передусім внаслідок

Таблиця 1. Результати порівняльного оцінювання впливу всіх сірковмісних сполук на синтез ТМАО

Речовина	Дія	Доклінічна та клінічна ефективність	Побічні реакції	Внесок у синтез ТМАО
Метіонін	Антиоксидантна, гепатопротекторна, протизапальна, протеїногенна, ліпотропна, цитопотекторна	Збільшує вміст ТМАО в крові	Потенціює процеси старіння, посилює ріст грамнегативної та факультативно анаеробної флори	Потенціює синтез ТМАО грамнегативною та факультативно анаеробною мікрофлорою
Таурин	Протизапальна, імуномодулювальна	Доза понад 3 г/добу може знижувати рівень ТМАО, але має токсичний вплив	Сприяє пошкодженню нирок через потенціювання ендотеліальної дисфункції, гіперсекрецію соляної кислоти в шлунку внаслідок впливу на обмін кальцію	Може зменшувати синтез ТМАО лише в надвисоких дозах
Глутатіон	Антиоксидантна, імунорегуляторна, нейропротекторна, дезінтоксикаційна та гепатопротекторна	Має низьку біодоступність	Має прозапальні властивості, підвищуючи активність NK-клітин, проліферацію лімфоцитів і проліферативний фагоцитоз	Зменшує синтез ТМАО шляхом зниження стресу ендоплазматичного ретикулуму

зниження його синтезу з дієтичних попередників (холіну, бетаїну та L-карнітину). Проте після припинення лікування показники ТМАО швидко повертаються до вихідних значень. Тривале приймання антибіотиків не рекомендоване через формування антибіотико-резистентності та репопуляції мікробіому. Крім того, не завжди призначене лікування може знищити патогенну мікрофлору, але одночасно знищує корисні бактерії. Не варто забувати і про слабку доказову базу застосування антибіотикотерапії для зниження ТМАО [17].

Останньою, однак не менш важливою ланкою синтезу ТМАО є його синтез із ТМА в печінці. ТМА, синтезуючись переважно в товстому кишківнику, всмоктується в порталний кровоток, у печінці перетворюється на ТМАО під впливом флавін-вмісних монооксигеназ. Розрізняють п'ять генів ФМО (hFMO1-5), що локалізуються в 1 хромосомі, а FMO5 – ще в 5 хромосомі. ФМО3 – провідний фермент, що каталізує синтез ТМАО. Пацієнти, які мають генетично зумовлений високий рівень ФМО3, належать до так званої групи ризику щодо підвищеного рівня ТМАО в плазмі крові. Високий рівень ФМО3 прямо асоціюється з виникненням атеросклерозу, цукрового діабету, хронічної хвороби нирок, гемохроматозами, анемією. Недостатність ФМО3 прямо асоціюється з низьким рівнем ТМАО. Доведено, що ФМО безпосередньо впливають на синтез холестеролу та ліпопротеїдів низької щільності в печінці через процеси окисації НАДФ і вплив на активність цитохрому P450. Активність ФМО потенціюють високі рівні естрогенів та інсуліну плазми [5,36].

Цікавим є зв'язок між активністю всіх видів ФМО та обміном сірки, сірковмісних амінокислот. Виявили, що саме сірковмісні сполуки можуть потенціювати активність усіх видів ФМО. Саме під впливом ФМО в печінці метіонін перетворюється на цистин [5].

У таблиці 1 наведено результати порівняльного оцінювання впливу всіх сірковмісних сполук на синтез ТМАО.

Висновки

1. Безумовним є вплив мікробіому кишківника на здоров'я людини. Саме його метаболіти, і зокрема ТМА, ТМАО та амінокислоти плазми, відіграють важливу роль у механізмах виникнення багатьох захворювань.

2. Синтез ТМАО прямо залежить від таких факторів, як дієта, стан мікробіому кишківника, генетичні особливості організму людини (активність і вид печінкової флавінмонооксигенази). Водночас усі ці фактори можуть впливати на обмін сірковмісних амінокислот в організмі людини; і навпаки, сірковмісні амінокислоти можуть моделювати стан мікробіому кишківника й активність печінкової флавінмонооксигенази.

3. Чимало препаратів сірковмісних амінокислот широко використовують у терапевтичній практиці (таурин, метіонін, глутатіон), зокрема як компонент допоміжної терапії при багатьох серцево-судинних і метаболічних захворюваннях. Їхній вплив на стан мікробіому та метаболітів кишківника вивчено недостатньо.

4. Досі не здійснили масштабні клінічні дослідження щодо застосування препаратів амінокислот для зменшення рівня ТМАО плазми, хоча ця перспектива є цікавою. Можливість застосування таурину сумнівна, оскільки він впливає на стан мікробіому кишківника в надвисоких дозах (понад 3 г/добу), що можуть спричинити побічні ефекти. Препарати глутатіону відрізняються низькою біодоступністю внаслідок його фізико-хімічних властивостей, і тому не набули значного поширення в терапевтичній практиці. Препарати метіоніну навпаки збільшують рівень ТМАО плазми.

5. Незважаючи на глибину патогенетичну спорідненість обміну сірковмісних амінокислот і синтезу ТМАО, перспектива застосування препаратів цих амінокислот для зниження синтезу ТМАО сумнівна.

Перспективи подальших досліджень. Проблема зниження синтезу ТМАО в організмі людини залишається невирішеною, потребує продовження пошуку перспективних патогенетично обґрунтованих медичних засобів її корекції.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 29.08.2022

Після доопрацювання / Revised: 15.11.2022

Прийнято до друку / Accepted: 12.12.2022

Відомості про авторів:

Мельничук І. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0659-1476](https://orcid.org/0000-0002-0659-1476)

Шараєва М. Л., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8891-7336](https://orcid.org/0000-0002-8891-7336)

Крамарьова В. Н., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2978-3320](https://orcid.org/0000-0003-2978-3320)

Лизогуб В. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3603-7342](https://orcid.org/0000-0003-3603-7342)

Information about authors:

Melnychuk I. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Sharaieva M. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Kramarova V. N., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Lyzohub V. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Aledo J. C. Methionine in proteins: The Cinderella of the proteinogenic amino acids. *Protein science : a publication of the Protein Society*. 2019. Vol. 28, Iss. 10. P. 1785-1796. <https://doi.org/10.1002/pro.3698>
- [2] Protective role of taurine against oxidative stress (Review) / S. Baliou, M. Adamaki, P. Ioannou et al. *Molecular medicine reports*. 2021. Vol. 24, Iss. 2. P. 605. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12242>
- [3] The role of glutathione redox imbalance in autism spectrum disorder: A review / G. Björklund, A. A. Tinkov, B. Hosnedlová et al. *Free radical biology & medicine*. 2020. Vol. 160. P. 149-162. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.017>
- [4] Cai Z., Zhang J., Li H. Selenium, aging and aging-related diseases. *Aging clinical and experimental research*. 2019. Vol. 31, Iss. 8. P. 1035-1047. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1086-7>
- [5] Properties and Mechanisms of Flavin-Dependent Monooxygenases and Their Applications in Natural Product Synthesis / Y. Deng, Q. Zhou, Y. Wu et al. *International journal of molecular sciences*. 2022. Vol. 23, Iss. 5. P. 2622. <https://doi.org/10.3390/ijms23052622>
- [6] Extracellular cystine influences human preadipocyte differentiation and correlates with fat mass in healthy adults / H. Elkafrawy, R. Mehanna, Ali F. et al. *Amino acids*. 2021. Vol. 53, Iss. 10. P. 1623-1634. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03071-y>
- [7] Effect of Methionine Supplementation on Rumen Microbiota, Fermentation, and Amino Acid Metabolism in In Vitro Cultures Containing Nitrate / F. U. Hassan, Y. Guo, M. Li et al. *Microorganisms*. 2021. Vol. 9, Iss. 8. P. 1717. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081717>
- [8] Fernández-Fernández M. R., Valpuesta J. M. Hsp70 chaperone: a master player in protein homeostasis. *F1000Research*. 2018. Vol. 7. P. F1000 Faculty Rev-1497. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15528.1>
- [9] Fu Y., Wang X., Kong W. Hyperhomocysteinaemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets. *British journal of pharmacology*. 2018. Vol. 175, Iss. 8. P. 1173-1189. <https://doi.org/10.1111/bph.13988>
- [10] NMR quantification of trimethylamine-N-oxide in human serum and plasma in the clinical laboratory setting / E. Garcia, J. Wolak-Dinsmore, Z. Wang et al. *Clinical biochemistry*. 2017. Vol. 50, Iss. 16-17. P. 947-955. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.06.003>
- [11] Glorieux G., Gryp T., Perna A. Gut-derived metabolites and their role in immune dysfunction in chronic kidney disease. *Toxins*. 2020. Vol. 12, Iss. 4. P. 245. <https://doi.org/10.3390/toxins12040245>
- [12] Lysine methylation of transcription factors in cancer / D. Han, M. Huang, T. Wang et al. *Cell death & disease*. 2019. Vol. 10, Iss. 4. P. 290. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1524-2>
- [13] Hashimoto K. Targeting of NMDA receptors in new treatments for schizophrenia. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2014. Vol. 18, Iss. 9. P. 1049-1063. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.934225>
- [14] A standardized extract of Asparagus officinalis stem improves HSP70-mediated redox balance and cell functions in bovine cumulus-granulosa cells / K. T. Ho, K. Homma, J. Takanari et al. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11, Iss. 1. P. 18175. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97632-6>
- [15] Role of taurine on acid secretion in the rat stomach / K. H. Huang, C. C. Chang, J. D. Ho et al. *Journal of biomedical science*. 2011. Vol. 18, Iss. 1. P. 11. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-18-11>
- [16] Endogenous Taurine Downregulation Is Required for Renal Injury in Salt-Sensitive Hypertensive Rats via CBS/H₂S Inhibition / P. Huang, Y. Huang, B. Lv et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021. Vol. 2021. P. 5530907. <https://doi.org/10.1155/2021/5530907>
- [17] Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target / M. H. Janeiro, M. J. Ramirez, F. I. Milagro et al. *Nutrients*. 2018. Vol. 10, Iss. 10. P. 1398. <https://doi.org/10.3390/nu10101398>
- [18] Wu J. H., Batist G. Glutathione and glutathione analogues; therapeutic potentials. *Biochimica et biophysica acta*. 2013. Vol. 1830, Iss. 5. P. 3350-3353. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.016>
- [19] Selenium – a fascinating antioxidant of protective properties / M. Kielczykowska, J. Koco, M. Paździo, I. Musik. *Advances in clinical and experimental medicine*. 2018. Vol. 27, Iss. 2. P. 245-255. <https://doi.org/10.17219/acem/67222>
- [20] L-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans / R. A. Koeth, B. R. Lam-Galvez, J. Kirsop et al. *The Journal of clinical investigation*. 2019. Vol. 129, Iss. 1. P. 373-387. <https://doi.org/10.1172/JCI94601>
- [21] Gut Metabolite Trimethylamine N-Oxide Protects INS-1 β -Cell and Rat Islet Function under Diabetic Glucolipotoxic Conditions / E. S. Krueger, J. L. Beales, K. B. Russon et al. *Biomolecules*. 2021. Vol. 11, Iss. 12. P. 1892. <https://doi.org/10.3390/biom11121892>
- [22] A coumarin-based reversible two-photon fluorescence probe for imaging glutathione near N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors / N. Kwon, C. S. Lim, D. Lee et al. *Chemical communications*. 2022. Vol. 58, Iss. 22. P. 3633-3636. <https://doi.org/10.1039/d1cc05512g>
- [23] Лизогуб В. Г., Крамарьова В. Н., Мельничук І. О. Роль змін мікробіоти кишківника в патогенезі серцево-судинних захворювань (огляд літератури). *Запорозький медичний журнал*. 2019. Т. 21, № 5. С. 672-678. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179462>
- [24] Vitamin B12 Deficiency Alters the Gut Microbiota in a Murine Model of Colitis / E. Lurz, R. G. Horne, P. Määttä et al. *Frontiers in nutrition*. 2020. Vol. 7. P. 83. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00083>
- [25] Effect of L-carnitine on left ventricular remodeling and cardiac function after PCI in patients with acute myocardial infarction / D. Ma, L. Wang, C. Xu et al. *Minerva surgery*. 2022. Vol. 77, Iss. 4. P. 403-406. <https://doi.org/10.23736/S2724-5691.21.09194-2>
- [26] Mahn A. V., Toledo H. M., Ruz M. Dietary supplementation with selenomethylselenocysteine produces a differential proteomic response. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2009. Vol. 20, Iss. 10. P. 791-799. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.07.008>
- [27] Clinical Evidence of Acetyl-L-Carnitine Efficacy in the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Pilot Clinical Trial / M. Mazdeh, P. Abolfathi, M. Sabetghadam et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2022. Vol. 2022. P. 2493053. <https://doi.org/10.1155/2022/2493053>
- [28] Minich, D. M., Brown, B. I. A Review of Dietary (Phyto)Nutrients for Glutathione Support. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, Iss. 9. P. 2073. <https://doi.org/10.3390/nu11092073>
- [29] Mohammadi M., Hajhossein Talasaz A., Alidoosti M. Preventive effect of L-carnitine and its derivatives on endothelial dysfunction and platelet aggregation. *Clinical nutrition ESPEN*. 2016. Vol. 15. P. 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.06.009>
- [30] Glutaredoxin: Discovery, redox defense and much more / F. T. Ogata, V. Branco, F. F. Vale, L. Coppo. *Redox biology*. 2021. Vol. 43. P. 101975. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101975>
- [31] Ogra Y., Takahashi K. Roles of Gut Microflora in Selenium Metabolism of Host Animals. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 2021. Vol. 141, Iss. 5. P. 689-693. <https://doi.org/10.1248/yakushi.20-00243-4>
- [32] Papandreou C., Moré M., Bellamine A. Trimethylamine N-Oxide in Relation to Cardiometabolic Health-Cause or Effect?. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, Iss. 5. P. 1330. <https://doi.org/10.3390/nu12051330>
- [33] Methionine metabolism and methyltransferases in the regulation of aging and lifespan extension across species / A. A. Parkhitko., P. Jouandin, S. E. Mohr, N. Perrimon. *Aging cell*. 2019. Vol. 18, Iss. 6. P. e13034. <https://doi.org/10.1111/acer.13034>
- [34] Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione / J. P. Richie, Jr, S. Nichenametta, W. Neidig et al. *European journal of nutrition*. 2015. Vol. 54, Iss. 2. P. 251-263. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0706-z>
- [35] Glycine-based treatment ameliorates NAFLD by modulating fatty acid oxidation, glutathione synthesis, and the gut microbiome / O. Rom, Y. Liu, Z. Liu et al. *Science translational medicine*. 2020. Vol. 12, Iss. 572. P. eaaz2841. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz2841>
- [36] Rossner R., Kaeberlein M., Leiser S. F. Flavin-containing monooxygenases in aging and disease: Emerging roles for ancient enzymes. *The Journal of biological chemistry*. 2017. Vol. 292, Iss. 27. P. 11138-11146. <https://doi.org/10.1074/jbc.R117.779678>

- [37] Taurine does not affect the composition, diversity, or metabolism of human colonic microbiota simulated in a single-batch fermentation system / K. Sasaki, D. Sasaki, N. Okai et al. *PLoS one*. 2017. Vol. 12, Iss. 7. P. e0180991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180991>
- [38] Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk / W. H. Tang, Z. Wang, B. S. Levison et al. *The New England Journal of Medicine*. 2013. Vol. 368, Iss. 17. P. 1575-1584. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109400>
- [39] Toohey J. I. Sulfur amino acids in diet-induced fatty liver: a new perspective based on recent findings. *Molecules*. 2014. Vol. 19, Iss. 6. P. 8334-8349. <https://doi.org/10.3390/molecules19068334>
- [40] Untargeted metabolomics and transcriptomics identified glutathione metabolism disturbance and PCS and TMAO as potential biomarkers for ER stress in lung / Z. Wang, P. Ma, Y. Wang et al. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11, Iss. 1. P. 14680. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92779-8>
- [41] Serine Deficiency Exacerbates Inflammation and Oxidative Stress via Microbiota-Gut-Brain Axis in D-Galactose-Induced Aging Mice / F. Wang, H. Zhou, L. Deng et al. *Mediators of Inflammation*. 2020. Vol. 2020. P. 5821428. <https://doi.org/10.1155/2020/5821428>
- [42] Dietary Choline Intake: Current State of Knowledge Across the Life Cycle / A. M. Wiedeman, S. I., Barr T. J. Green et al. *Nutrients*. 2018. Vol. 10, Iss. 10. P. 1513. <https://doi.org/10.3390/nu10101513>
- [43] Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis / X. Wu, L. Zhang, Y. Miao et al. *Redox biology*. 2019. Vol. 20. P. 46-59. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.09.021>
- [44] Dietary methionine restriction improves the gut microbiota and reduces intestinal permeability and inflammation in high-fat-fed mice / Y. Yang, Y. Zhang, Y. Xu et al. *Food & function*. 2019. Vol. 10, Iss. 9. P. 5952-5968. <https://doi.org/10.1039/c9fo00766k>
- [45] High-fat diet-induced colonocyte dysfunction escalates microbiota-derived trimethylamine N-oxide / W. Yoo, J. K. Zieba, N. J. Foegeding et al. *Science*. 2021. Vol. 373, Iss. 6556. P. 813-818. <https://doi.org/10.1126/science.aba3683>
- [46] Ozone protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury: Regulating the heat shock protein 70 (HSP70) expression through activating the JAK2/STAT3 Pathway / S. Yu, H. Guo, Y. Luo, H. Chen. *Bioengineered*. 2021. Vol. 12, Iss. 1. P. 6606-6616. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1974760>
- [47] Betaine in Inflammation: Mechanistic Aspects and Applications / G. Zhao, F. He, C. Wu et al. *Frontiers in Immunology*, 2018. Vol. 9. P. 1070. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01070>

References

- [1] Aledo, J. C. (2019). Methionine in proteins: The Cinderella of the proteogenic amino acids. *Protein science : a publication of the Protein Society*, 28(10), 1785-1796. <https://doi.org/10.1002/pro.3698>
- [2] Baliou, S., Adamaki, M., Ioannou, P., Pappa, A., Panayiotidis, M. I., Spandidos, D. A., Christodoulou, I., Kyriakopoulos, A. M., & Zoumpourlis, V. (2021). Protective role of taurine against oxidative stress (Review). *Molecular medicine reports*, 24(2), 605. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12242>
- [3] Bjørklund, G., Tinkov, A. A., Hosnedlová, B., Kizek, R., Ajsuvakova, O. P., Chirumbolo, S., Skal'naya, M. G., Peana, M., Dadar, M., El-Ansary, A., Qasem, H., Adams, J. B., Aaseth, J., & Skalny, A. V. (2020). The role of glutathione redox imbalance in autism spectrum disorder: A review. *Free radical biology & medicine*, 160, 149-162. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.017>
- [4] Cai, Z., Zhang, J., & Li, H. (2019). Selenium, aging and aging-related diseases. *Aging clinical and experimental research*, 31(8), 1035-1047. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1086-7>
- [5] Deng, Y., Zhou, Q., Wu, Y., Chen, X., & Zhong, F. (2022). Properties and Mechanisms of Flavin-Dependent Monoxygenases and Their Applications in Natural Product Synthesis. *International journal of molecular sciences*, 23(5), 2622. <https://doi.org/10.3390/ijms23052622>
- [6] Elkafrawy, H., Mehanna, R., Ali, F., Barghash, A., Dessouky, I., Jemerén, F., Turner, C., Refsum, H., & Elshorbagy, A. (2021). Extracellular cysteine influences human preadipocyte differentiation and correlates with fat mass in healthy adults. *Amino acids*, 53(10), 1623-1634. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03071-y>
- [7] Hassan, F. U., Guo, Y., Li, M., Tang, Z., Peng, L., Liang, X., & Yang, C. (2021). Effect of Methionine Supplementation on Rumen Microbiota, Fermentation, and Amino Acid Metabolism in In Vitro Cultures Containing Nitrate. *Microorganisms*, 9(8), 1717. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081717>
- [8] Fernández-Fernández, M. R., & Valpuesta, J. M. (2018). Hsp70 chaperone: a master player in protein homeostasis. *F1000Research*, 7, F1000 Faculty Rev-1497. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15528.1>
- [9] Fu, Y., Wang, X., & Kong, W. (2018). Hyperhomocysteinaemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets. *British journal of pharmacology*, 175(8), 1173-1189. <https://doi.org/10.1111/bph.13988>
- [10] Garcia, E., Wolak-Dinsmore, J., Wang, Z., Li, X. S., Bennett, D. W., Connelly, M. A., Otvos, J. D., Hazen, S. L., & Jeyarajah, E. J. (2017). NMR quantification of trimethylamine-N-oxide in human serum and plasma in the clinical laboratory setting. *Clinical biochemistry*, 50(16-17), 947-955. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.06.003>
- [11] Glorieux, G., Gryp, T., & Perna, A. (2020). Gut-derived metabolites and their role in immune dysfunction in chronic kidney disease. *Toxins*, 12(4), 245. <https://doi.org/10.3390/toxins12040245>
- [12] Han, D., Huang, M., Wang, T., Li, Z., Chen, Y., Liu, C., Lei, Z., & Chu, X. (2019). Lysine methylation of transcription factors in cancer. *Cell death & disease*, 10(4), 290. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1524-2>
- [13] Hashimoto, K. (2014). Targeting of NMDA receptors in new treatments for schizophrenia. *Expert opinion on therapeutic targets*, 18(9), 1049-1063. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.934225>
- [14] Ho, K. T., Homma, K., Takanari, J., Bai, H., Kawahara, M., Nguyen, K. T. K., & Takahashi, M. (2021). A standardized extract of Asparagus officinalis stem improves HSP70-mediated redox balance and cell functions in bovine cumulus-granulosa cells. *Scientific reports*, 11(1), 18175. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97632-6>
- [15] Huang, K. H., Chang, C. C., Ho, J. D., Lu, R. H., & Tsai, L. H. (2011). Role of taurine on acid secretion in the rat stomach. *Journal of biomedical science*, 18(1), 11. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-18-11>
- [16] Huang, P., Huang, Y., Lv, B., Zhang, H., Liu, J., Yang, G., Tao, Y., Bu, D., Wang, G., Du, J., & Jin, H. (2021). Endogenous Taurine Downregulation Is Required for Renal Injury in Salt-Sensitive Hypertensive Rats via CBS/H₂S Inhibition. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 5530907. <https://doi.org/10.1155/2021/5530907>
- [17] Janeiro, M. H., Ramírez, M. J., Milagro, F. I., Martínez, J. A., & Solas, M. (2018). Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients*, 10(10), 1398. <https://doi.org/10.3390/nu10101398>
- [18] Wu, J. H., & Batist, G. (2013). Glutathione and glutathione analogues; therapeutic potentials. *Biochimica et biophysica acta*, 1830(5), 3350-3353. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.016>
- [19] Kielczykowska, M., Kocot, J., Paździor, M., & Musik, I. (2018). Selenium – a fascinating antioxidant of protective properties. *Advances in clinical and experimental medicine*, 27(2), 245-255. <https://doi.org/10.17219/acem/67222>
- [20] Koeth, R. A., Lam-Galvez, B. R., Kirsop, J., Wang, Z., Levison, B. S., Gu, X., Copeland, M. F., Bartlett, D., Cody, D. B., Dai, H. J., Culey, M. K., Li, X. S., Fu, X., Wu, Y., Li, L., DiDonato, J. A., Tang, W. H. W., Garcia-Garcia, J. C., & Hazen, S. L. (2019). L-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *The Journal of clinical investigation*, 129(1), 373-387. <https://doi.org/10.1172/JCI94601>
- [21] Krueger, E. S., Beales, J. L., Russon, K. B., Elison, W. S., Davis, J. R., Hansen, J. M., Neilson, A. P., Hansen, J. M., & Tessem, J. S. (2021). Gut Metabolite Trimethylamine N-Oxide Protects INS-1 β -Cell and Rat Islet Function under Diabetic Glucolipotoxic Conditions. *Biomolecules*, 11(12), 1892. <https://doi.org/10.3390/biom11121892>
- [22] Kwon, N., Lim, C. S., Lee, D., Ko, G., Ha, J., Cho, M., Swamy, K. M. K., Lee, E. Y., Lee, D. J., Nam, S. J., Zhou, X., Kim, H. M., & Yoon, J. (2022). A coumarin-based reversible two-photon fluorescence probe for imaging glutathione near N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. *Chemical communications*, 58(22), 3633-3636. <https://doi.org/10.1039/d1cc05512g>
- [23] Lyzohub, V. H., Kramarova, V. N., & Melnychuk, I. O. (2019). Rol zmin mikrobioty kyskhivnyka v patohenezi sertsevo-sudnynykh zakhvoriuvan (ohliad literatury) [Role of intestinal microbiota changes in cardiovascular diseases pathogenesis]. *Zaporozhye medical journal*, 21(5), 672-678. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179462>
- [24] Lurz, E., Home, R. G., Määttänen, P., Wu, R. Y., Botts, S. R., Li, B., Rossi, L., Johnson-Henry, K. C., Pierro, A., Surette, M. G., & Sherman, P. M. (2020). Vitamin B12 Deficiency Alters the Gut Microbiota in a Murine Model of Colitis. *Frontiers in nutrition*, 7, 83. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00083>
- [25] Ma, D., Wang, L., Xu, C., Yue, L., Zhang, J., & Hao, J. (2022). Effect of L-carnitine on left ventricular remodeling and cardiac function after PCI in patients with acute myocardial infarction. *Minerva surgery*, 77(4), 403-406. <https://doi.org/10.23736/S2724-5691.21.09194-2>
- [26] Mahn, A. V., Toledo, H. M., & Ruz, M. (2009). Dietary supplementation with selenomethylselenocysteine produces a differential proteomic response. *The Journal of nutritional biochemistry*, 20(10), 791-799. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.07.008>
- [27] Mazdeh, M., Abolfathi, P., Sabetghadam, M., Mohammadi, Y., & Mehrpooya, M. (2022). Clinical Evidence of Acetyl-L-Carnitine Efficacy in the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Pilot Clinical Trial. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022, 2493053. <https://doi.org/10.1155/2022/2493053>
- [28] Minich, D. M., & Brown, B. I. (2019). A Review of Dietary (Phyto) Nutrients for Glutathione Support. *Nutrients*, 11(9), 2073. <https://doi.org/10.3390/nu11092073>

- [29] Mohammadi, M., Hajhossein Talasaz, A., & Alidoosti, M. (2016). Preventive effect of L-carnitine and its derivatives on endothelial dysfunction and platelet aggregation. *Clinical nutrition ESPEN*, 15, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.06.009>
- [30] Ogata, F. T., Branco, V., Vale, F. F., & Coppo, L. (2021). Glutaredoxin: Discovery, redox defense and much more. *Redox biology*, 43, 101975. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101975>
- [31] Ogra, Y., & Takahashi, K. (2021). [Roles of Gut Microflora in Selenium Metabolism of Host Animals]. *Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 141(5), 689-693. <https://doi.org/10.1248/yakushi.20-00243-4>
- [32] Papandreou, C., Moré, M., & Bellamine, A. (2020). Trimethylamine N-Oxide in Relation to Cardiometabolic Health-Cause or Effect?. *Nutrients*, 12(5), 1330. <https://doi.org/10.3390/nu12051330>
- [33] Parkhitko, A. A., Jouandin, P., Mohr, S. E., & Perrimon, N. (2019). Methionine metabolism and methyltransferases in the regulation of aging and lifespan extension across species. *Aging cell*, 18(6), e13034. <https://doi.org/10.1111/acef.13034>
- [34] Richie, J. P., Jr, Nichenametla, S., Neidig, W., Calcagnotto, A., Haley, J. S., Schell, T. D., & Muscat, J. E. (2015). Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione. *European journal of nutrition*, 54(2), 251-263. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0706-z>
- [35] Rom, O., Liu, Y., Liu, Z., Zhao, Y., Wu, J., Ghayeb, A., Villacorta, L., Fan, Y., Chang, L., Wang, L., Liu, C., Yang, D., Song, J., Rech, J. C., Guo, Y., Wang, H., Zhao, G., Liang, W., Koike, Y., Lu, H., ... Chen, Y. E. (2020). Glycine-based treatment ameliorates NAFLD by modulating fatty acid oxidation, glutathione synthesis, and the gut microbiome. *Science translational medicine*, 12(572), eaaz2841. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz2841>
- [36] Rossner, R., Kaeberlein, M., & Leiser, S. F. (2017). Flavin-containing monooxygenases in aging and disease: Emerging roles for ancient enzymes. *The Journal of biological chemistry*, 292(27), 11138-11146. <https://doi.org/10.1074/jbc.R117.779678>
- [37] Sasaki, K., Sasaki, D., Okai, N., Tanaka, K., Nomoto, R., Fukuda, I., Yoshida, K. I., Kondo, A., & Osawa, R. (2017). Taurine does not affect the composition, diversity, or metabolism of human colonic microbiota simulated in a single-batch fermentation system. *PLoS one*, 12(7), e0180991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180991>
- [38] Tang, W. H., Wang, Z., Levison, B. S., Koeth, R. A., Britt, E. B., Fu, X., Wu, Y., & Hazen, S. L. (2013). Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *The New England journal of medicine*, 368(17), 1575-1584. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109400>
- [39] Toohy J. I. (2014). Sulfur amino acids in diet-induced fatty liver: a new perspective based on recent findings. *Molecules*, 19(6), 8334-8349. <https://doi.org/10.3390/molecules19068334>
- [40] Wang, Z., Ma, P., Wang, Y., Hou, B., Zhou, C., Tian, H., Li, B., Shui, G., Yang, X., Qiang, G., Yin, C., & Du, G. (2021). Untargeted metabolomics and transcriptomics identified glutathione metabolism disturbance and PCS and TMAO as potential biomarkers for ER stress in lung. *Scientific reports*, 11(1), 14680. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92779-8>
- [41] Wang, F., Zhou, H., Deng, L., Wang, L., Chen, J., & Zhou, X. (2020). Serine Deficiency Exacerbates Inflammation and Oxidative Stress via Microbiota-Gut-Brain Axis in D-Galactose-Induced Aging Mice. *Mediators of inflammation*, 2020, 5821428. <https://doi.org/10.1155/2020/5821428>
- [42] Wiedeman, A. M., Barr, S. I., Green, T. J., Xu, Z., Innis, S. M., & Kitts, D. D. (2018). Dietary Choline Intake: Current State of Knowledge Across the Life Cycle. *Nutrients*, 10(10), 1513. <https://doi.org/10.3390/nu10101513>
- [43] Wu, X., Zhang, L., Miao, Y., Yang, J., Wang, X., Wang, C. C., Feng, J., & Wang, L. (2019). Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis. *Redox biology*, 20, 46-59. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.09.021>
- [44] Yang, Y., Zhang, Y., Xu, Y., Luo, T., Ge, Y., Jiang, Y., Shi, Y., Sun, J., & Le, G. (2019). Dietary methionine restriction improves the gut microbiota and reduces intestinal permeability and inflammation in high-fat-fed mice. *Food & function*, 10(9), 5952-5968. <https://doi.org/10.1039/c9fo00766k>
- [45] Yoo, W., Zieba, J. K., Foegeding, N. J., Torres, T. P., Shelton, C. D., Shealy, N. G., Byndloss, A. J., Cevallos, S. A., Gertz, E., Tiffany, C. R., Thomas, J. D., Litvak, Y., Nguyen, H., Olsan, E. E., Bennett, B. J., Rathmell, J. C., Major, A. S., Bäuml, A. J., & Byndloss, M. X. (2021). High-fat diet-induced colonocyte dysfunction escalates microbiota-derived trimethylamine N-oxide. *Science*, 373(6556), 813-818. <https://doi.org/10.1126/science.aba3683>
- [46] Yu, S., Guo, H., Luo, Y., & Chen, H. (2021). Ozone protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury: Regulating the heat shock protein 70 (HSP70) expression through activating the JAK2/STAT3 Pathway. *Bioengineered*, 12(1), 6606-6616. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1974760>
- [47] Zhao, G., He, F., Wu, C., Li, P., Li, N., Deng, J., Zhu, G., Ren, W., & Peng, Y. (2018). Betaine in Inflammation: Mechanistic Aspects and Applications. *Frontiers in immunology*, 9, 1070. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01070>