

structive atopic asthma. 2 phenotype (Cluster B) – uncontrolled, mainly atopic fixed obstruction and an increased risk of asthma (OR = 1.709, p = 0.013) in the presence of the mutant allele G (Arg299Gly) of TLR-4 gene. Phenotype 3 (cluster C) – uncontrolled, mostly non-atopic, neutrophilic asthma with fixed obstruction in association with the imbalance of anti-endotoxin immunity and reduced risk (OR = 0.459, p = 0.029) of

disease development in presence of CT + TT (C159T-CD14) genotype.

Key words: bronchial asthma, endotoxin, Arg-299Gly-TLR-4 and C159T-CD14 polymorphism, cluster analysis.

УДК 616.36+616.12]-092:616.34-008.87:612.017.1

ДИСБІОЗ КИШЕЧНИКА ТА ІМУННА МОДУЛЯЦІЯ У ФОРМУВАННІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ ТА СЕРЦЯ: МЕТОД КОРЕКЦІЇ

КОНДРАТЮК В.Є., МАНЖАЛІЙ Е.Г., ПАЛАМАРЬ Б.І., БАКА О.М.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Київська міська клінічна лікарня № 3

Лікарня для вчених Національної Академії наук України

Останніми роками дисбіоз кишечника розглядається як фактор ризику формування та прогресування таких серцево-судинних захворювань як хронічна серцева недостатність (СН), гострий коронарний синдром, мозкові інсульти. Накопичено достатня кількість доказів, які свідчать про взаємозв'язок між ураженням серцево-судинної системи (ССС) і захворюваннями печінки (ЗП) [3,25]. Разом з цим частота розвитку, фактори ризику і механізми формування ураження ССС при захворюваннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ), особливо при цирозі печінки (ЦП), ще недостатньо вивчені [9, 15]. Одним із таких чинників є порушення складу кишкової мікрофлори. В цьому контексті стає зрозумілим необхідність визначення впливу дисбіозу кишечника на системну та інтракардіальну гемодинаміку при ЗП. Дисбіоз кишечника характеризується зниженням детоксикаційної функції мікробіоти, що детермінує підвищення навантаження на ферментативні системи печінки, обумовлюючи метаболічні та структурні зміни останньої. Дисбіоз кишечника є основним джерелом ендотоксикемії [2]. В нормі захисний бар'єр слизової оболонки (СО) кишечника дозволяє попередити трансепітеліальну міграцію бактерій. Бактеріальна транслокація (БТ) - це перенос життєздатних мікроорганізмів або бактеріальних продуктів (бактеріальних ліпосахаридів, пептидогліканів та ліпопептидів, бактеріальної ДНК) із просвіту кишечника в мезентеріальні лімфатичні вузли, селезінку, печінку, нирки і систему кровообігу. Для здорових людей притаманний низький рівень БТ [10]. При зна-

чній кількості адгезованих бактерій та їх продуктів БТ набуває патологічного характеру. При ЦП значний об'єм портальної крові скидується в системний кровотік, оминаючи печінку по портокавальних і печінкових анастомозах внаслідок підвищеного портального тиску, в результаті чого збільшується число циркулюючих в крові мікроорганізмів та їх токсинів. Найбільш часто проникають через СО кишечника та приводять до БТ, насамперед, грамнегативні мікроорганізми родини Enterobacteraceae (Escherichia coli та Klebsiella spp.), ентерококи та стрептококи. Особливе значення мають ліпополісахариди клітинної стінки грамнегативних бактерій, які взаємодіють з компонентами неспецифічного імунного захисту CD14 та CD28 та індують за рахунок активаторів транскрипції NF-κB синтез макрофагами цитокінів та ензимів [1, 2, 18, 24]. Бактеріальні ендотоксини не тільки приймають участь у вторинному пошкодженні печінки, але і стимулюють печінкові макрофаги до надмірного синтезу прозапальних цитокінів: інтерлейкіна (ІЛ) - 1β, ІЛ-6, фактору некроза пухлин-α (TNF-α), для яких характерна місцева і системна дія. Висуваються теорії, які пов'язані з дисфункцією В-рецепторів, з виділенням кардіодепресивних субстанцій — цитокінів, оксиду азота (NO), ендотоксинів. Особливий інтерес викликає гіпотеза щодо синтезу кардіодепресивних субстанцій у хворих на гепатит та ЦП з дисбіозом кишечника. Вважається, що одним із механізмів, які відповідають за синтез цитокінів — фактору некроза пухлин-α, інтерлейкінів 1, 6, та NO, є синдром надмірного бактеріального росту в тонкій

кишці та наявність умовно-патогенних бактерій в кишечнику [1, 2, 8 11].

Гепатоцелюлярна відповідь на циркуляцію мікроорганізмів у системному кровотоці проявляється продукцією й вивільненням гострофазних протеїнів, зниженням синтезу білків, інгібуванням глюконеогенезу та виходом лактату в кров [5, 18]. В свою чергу, активовані печінкові макрофаги у значній кількості синтезують TNF- α , ІЛ-1, ІЛ-6, які визначають формування некрозів гепатоцитів, запальних реакцій та прогресування фіброзу печінки [16, 21].

Цитокіни також можуть синтезуватися фібробластами, ендотеліальними, епітеліальними й іншими клітинами. В залежності від типу продукуючих клітин (лейкоцити, моноцити) цитокіни позначають як ІЛ, монокіни та інші. В теперішній час відомі більш 100 цитокінів та їх кількість продовжує зростати. Серед них виділяють наступні групи: ІЛ-1-25, інтерферони (α , β , γ), фактори некрозу пухлин (α , β), колонієстимулюючі фактори, фактори росту, хемокіни [6]. Між окремими цитокінами може існувати певна схожість на рівні ДНК та амінокислотних послідовностей, разом з тим вони представлені рядом ізоформ. Цитокіни здійснюють передачу сигналу, обмін інформацією між клітинами в середині одного органу, зв'язок між органами та системами, як у фізіологічних умовах так і при дії різних патогенних факторів: інфекційних, механічних, термічних, хімічних. У здорових людей рівень цитокінів мінімальний: визначаються лише в слідових концентраціях, мікрооб'ємах. При патологічних станах загальна кількість цитокінів різко зростає, а склад змінюється.

Індукторами підвищеного синтезу цитокінів є умовно-патогенні або патогенні мікроорганізми (віруси, бактерії, паразити, грибки), продукти їх життєдіяльності (метаболіти, токсини), а також зміннені модифіковані клітини, деякі білки рослинного походження, лікарські, харчові алергени [6, 8, 11]. Слід зазначити, що в патогенезі захворювань печінки особливу роль відіграють саме цитокіни (ІЛ 1,6, TNF- α .) Родина ІЛ-1 включає: ІЛ-1 α , ІЛ-1 β та антагоніст ІЛ-1 рецепторів (ІЛ-1). ІЛ-1 α існує найчастіше в мембранозв'язувальній формі, ІЛ-1 β може циркулювати в позаклітинному просторі. ІЛ-1 α має аутокринну і паракринну дію, яка активує найчастіше Т-лімфоцити. Тоді як ІЛ-1 β багатофункціональний цитокін широкого спектру дії, який відіграє ключову роль у розвитку та регуляції специфічного та неспецифічного імунітету. Він одним з перших реагує у разі виявлення патогенних факторів і включається у захисну реакцію організму [14]. ІЛ-1 α та ІЛ-1 β продукуються макрофагами і моноцитами, а також клітинами судинного ендотелію, фібробластами, клітинами епітелію, СО ШКТ, активованими Т-лімфоцитами

та ін. Клітинними мішенями для ІЛ-1 β є імуннокомпетентні ендотеліальні і епітеліальні клітини та фібробласти. ІЛ-1 β активує та регулює запальні, імунні процеси, ініціює активацію нейтрофілів, Т-та В-лімфоцитів, стимулює синтез білків гострої фази, цитокінів (ІЛ-2, 3, 6, TNF- α) прекоагулянтів, простагландинів, молекул адгезії (Е-селектинів). ІЛ-1 β підвищує фагоцитоз, хемотаксис, цитотоксичну і бактерицидну активність, гемопоез, проникність судинної стінки та здійснює пірогенний ефект [5]. ІЛ-1 запускає запально-регенераторний каскад в ролі одного з індукторів проліферації епітеліоцитів, стимулює синтез колагену, прискорює дозрівання фібробластів, гранульованої тканини, збільшує регенераторний потенціал ендотелію, епітелію слизової оболонки ШКТ [6, 8].

ІЛ-6 – багатофункціональний цитокін системної дії, який виробляється макрофагами, клітинами Купфера, а також епітеліальними клітинами внутрішньопечінкових жовчних протоків, ендотеліальними клітинами. Клітинами – мішенями для ІЛ-6 є В-,Т-лімфоцити, фібробласти, клітини печінки. ІЛ-6 активує та регулює запальні, імунні, метаболічні процеси. Він здійснює як про-, так і протизапальний ефект. ІЛ-6 стимулює синтез білків гострої фази печінкою, завершує гостру фазу запалення, інгібує синтез протизапальних цитокінів. Даний цитокін служить фактором росту для Т-лімфоцитів, індукує експресію ІЛ-2 та рецепторів для нього на клітинах –мішенях, стимулює ріст і диференціювання В-лімфоцитів в плазматичні клітини, що секретують антитіла. ІЛ-6 регулює проліферацію епітеліальних клітин жовчних протоків, клітин печінки, утворення гранульом, фіброзоутворювальні можливості синусоїдних клітин, приймаючи участь в прогресуванні фіброзу при ЦП [4, 11, 16].

TNF- α є ключовим прозапальним цитокіном системної дії, який продукується макрофагами, клітинами Купфера, моноцитами, лімфоцитами, фібробластами, а також епітеліальними, ендотеліальними, ацинарними та іншими спеціалізованими клітинами. Молекула TNF- α має на своїй поверхні ділянки для зв'язування з рецепторами тканинних клітин. Клітинами-мішенями для нього є лейкоцити, макрофаги, клітини ендотелію, епітелію, гладенької мускулатури, печінки та інших тканин. TNF- α відіграє домінуючу роль у розвитку локальних та системних патологічних процесів, який запускає каскад запальних та регенераторних реакцій. Даний цитокін регулює інтенсивність запалення, імунної відповіді, активує Т- і В-лімфоцити, стимулює синтез прозапальних інтерлейкінів, проліферацію клітин ендотелію та гладеньких м'язів, регулює тонус судин. Крім того TNF- α підвищує фагоцитарну активність моноцитів, гранулоцитів (перед усім нейтрофілів), їх

денатурацію, синтез NO, збільшує активність циклооксигенази з наступним внутрішньоклітинним утворенням вільних радикалів. Синтез NO клітинами ендотелію та епітелію слизової оболонки органів травлення відбувається за участі TNF- α і під впливом інтерферону. Ці цитокіни здійснюють синергічний, прямий цитотоксичний та цитолітичний ефекти на паренхіматозні клітини, перед усім, на гепатоцити, а також підвищують цитотоксичну активність Т-лімфоцитів [6, 8, 11]. TNF- α індукує некроз інфікованих, пухлинних та інших пошкоджених модифікованих клітин. Він спричиняє загибель клітин не тільки шляхом некрозу, але й запускає процес апоптозу, збільшує оксидативний стрес, дегрануляцію тучних клітин, виділення ними гістаміну. TNF- α може викликати як позитивний, протективний, так і негативний ефект в залежності від його концентрації, тривалості дії, локалізації, співвідношення з іншими цитокінами та біологічно активними речовинами. Надмірна кількість TNF- α може сприяти розвитку токсичного і септичного шоку, гіпертермії, коагуляції. Надлишкова кількість TNF- α може сприяти розвитку коагуляції, розладу гемодинаміки. Дефіцит TNF- α супроводжується порушенням функцій В-лімфоцитів. Так як TNF- α підвищує стійкість до дії інфекційних мікроорганізмів, нейтралізує бактеріальні токсини, то його недостатність супроводжується підвищеною чутливістю до інфекцій. TNF- α справляє значимий вплив на розвиток та перебіг патологічного процесу в органах травлення при дії різних патогенних факторів. Даний цитокін приймає участь у формуванні захисної реакції організму, стимулює процеси запалення, фагоцитарну, цитотоксичну активність клітин, ініціює апоптоз надлишкової кількості інфільтруючих та проліферуючих клітин. TNF- α відіграє важливу роль у формуванні специфічної імунної відповіді, що розвивається при дії різних патогенних агентів, переносників чужирідної генетичної інформації [5, 14].

TNF- α разом з гетерогенною групою ІЛ (1, 6, 8, 12, 15, 18), інтерфероном (ІФ) складають групу багатофункціональних прозапальних цитокінів, що ініціюють та регулюють запальні реакції. Відзначається взаємопідсилення, доповнення та дублювання біологічні дії один одного. Разом з тим для прозапальних цитокінів TNF- α , ІЛ-1 та ІЛ-6 притаманна вазодепресорна дія, що може бути однією з складових розвитку СН та формування гіперкінетичного типу центральної гемодинаміки [5, 8, 17, 20].

Ще в середині ХХ століття науковці показали можливість формування гіперкінетичного типу системної гемодинаміки при наявності ЦП [7]. Даний феномен характеризується зниженням загального периферичного судинного опору та систолічного артеріального тиску (САТ), з одного боку, та збільшенням ударного об'єму (УО)

лівого шлуночка та/або частоти серцевих скорочень, з іншого боку [27, 29].

Печінкова дисфункція, що має місце при ЦП, детермінує неповне руйнування гепатоцитами циркулюючих вазоактивних речовин (глюкагон, вазоактивний кишковий пептид, ендотоксини, TNF- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, простагландини, солі жовчних кислот, ендотеліні 1 та 3, натрійуретичний поліпептид, субстанція Р, адреномодулін та NO), що реалізує розвиток гіперкінетичного типу кровообігу [22].

З іншого боку підвищений синтез вазоактивних субстанцій призводить до периферичної вазодилатації, що є патофізіологічним підґрунтям гіперкінетичного типу центральної гемодинаміки [12, 13, 27]. NO руйнує не функціонуючі в нормі артеріовенозні анастомози. Він синтезується в надлишковій кількості з L-аргініна за допомогою NO-синтетази в клітинах судинного ендотелію, особливо у великій кількості при ендотоксинемії у хворих на ЦП. Ендотоксини є прямими індукторами надлишкового синтезу NO. Так, науковцями доведена пряма залежність між ендотоксимією та рівнем метаболітів азотистої кислоти в сироватці крові у хворих на ЦП з асцитом [2]. В іншій роботі у пацієнтів з аналогічним захворюванням при наявності високого рівня ліпополісахаридів в сироватці крові були знайдені гемодинамічні порушення, які усувалися після антибактеріального лікування норфлоксацином [28]. Крім того розвитку периферичної вазодилатації та гіпердинамічного типу кровообігу при дисбіозі кишечника у хворих на ЦП сприяє надлишкове утворення TNF- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 печінковими макрофагами у відповідь на стимуляцію ендотоксинами. У хворих на ЦП з підвищеним серцевим викидом (СВ) виявляється висока концентрація TNF- α [4, 17].

Вазодилатація артерій, викликає зниження післянавантаження на міокард, що, в свою чергу, активує симпатичну та ренін-ангіогензин-альдостеронову системи. Ефективний об'єм крові підтримується альдостероном, який сприяє підвищенню реабсорбції води та натрію нирками. Зростання об'єму циркулюючої крові підвищує УО ЛШ та сприяє перенавантаженню міокарда [7, 27].

Гіперкінетичний тип системної гемодинаміки у хворих на ЦП можна розглядати як субклінічну маніфестацію циротичної кардіоміопатії (ЦК), проте патогенез її залишається досі нез'ясованим. Так, якщо спочатку ураження міокарда важали наслідком токсичного впливу алкоголю, то в подальшому це було спростовано в експериментальних умовах (ЦП був створений шляхом перев'язування жовчної протоки та впливом чотирьоххлористого вуглецю), коли сформувалася дисфункція ЛШ [19].

Сьогодні існують наступні діагностичні критерії ЦК: зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) менше 55 %, недостатнє підвищення СВ в умовах фізичного або фармакологічного навантаження, величина відношення раннього і пізнього діастолічного наповнення менше 1,0 та збільшення часу раннього діастолічного наповнення більш ніж 200 мс, що характерно для діастолічної дисфункції ЛШ [13, 23]. Разом з тим, існує думка інших дослідників, що критеріями ЦК слід вважати дилатацію камер серця на тлі збільшеного УО ЛШ [19].

Порушення морфофункціонального стану серця відзначається не тільки при ЦП, а й при інших патологіях печінки, зокрема при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП). Більше того, на підставі проведених численних досліджень, встановлений зв'язок між даною патологією (діагностовано за допомогою біопсії) та маркерами субклінічного атеросклерозу: товщиною інтими-медії та ступенем кальцифікації загальних сонних артерій, порушенням вазодилатації та артеріальною ригідністю. Також виявлений зв'язок між НАЖХП і ризиком формування фатальних та нефатальних серцево-судинних подій, який у два рази вищий, ніж в загальній популяції. Це можна пояснити порушенням метаболічних процесів, насамперед ліпідного обміну, як в печінці, так і в міокарді. Патологічні включення в міокарді (ліпіди, ліпофусцин), що мають місце при НАЖХП, формують міокардіальний стеатоз і в подальшому є передумовою порушення функції розслаблення міокарда. Саме тієї функції, порушення якої найбільш характерне також для артеріальної гіпертензії (АГ) [27].

Поряд зі структурно-функціональними порушеннями міокарда, патологія печінки тісно пов'язана з електричною нестабільністю серця. НАЖХП пов'язана зі збільшенням інтервалу QT (предиктор шлуночкових аритмій і раптової аритмогенної серцевої смерті) і QRS, що може частково пояснити підвищену смертність від ССЗ у хворих з даним захворюванням. Доведено, що помірно виражений цитолітичний синдром пов'язаний з підвищеною захворюваністю на фібриляцію передсердь (ФП) [3].

Враховуючи патологічні зміни серцево-судинної системи у разі ураження печінки та інших органів ШКТ, проводяться спроби специфічного впливу на останні з метою поліпшення прогнозу пацієнтів. Сьогодні розширився спектр використання пробіотиків від корекції шлунково-кишкових розладів і кишкової мікрофлори до терапії АГ, ожиріння, інших багатofакторних захворювань і станів, що з ними асоціюються (гіперхолестеринемія, порушення вуглеводного обміну), підґрунтям чого є корекція гіпергомоцистеїнемії та окислювального стресу [10, 24].

Слід зазначити, що одним із механізмів дії пробіотиків є модуляція імунної відповіді за рахунок синтезу особливих молекул або виділення біопептидів, що регулює діяльність центральної нервової системи [18].

Доведено, що активність кишкового мікробіому впливає на абсорбцію вуглеводів і ліпідів, тим самим регулюючи формування жирових депо. Мікрофлора кишківника, з одного боку, здатна гальмувати експресію есенціальних білків, в особливості специфічний інгібітор ліпопротеїніпази, з іншого боку, індукує підвищення активності ліпопротеїніпази, яка сприяє накопиченню жирових відкладень. Експериментально показано, що мікрофлора кишківника у мишей з надлишковою масою тіла асоціюється з підвищенням концентрації бактерій Firmicute phylum і зменшенням популяції Bacteroidetes, що знайшло своє підтвердження у роботах на здорових дорослих людях та дітях. Однак питання причинно-наслідкових зв'язків між станом кишкового мікробіому та рівнем маси тіла залишається недостатньо вивченим [10, 21, 30]. Також відомо, що абдомінальне ожиріння являє собою хронічний запальний процес низької активності, при якому зменшення кількості біфідобактерій у хворих поєднується з порушенням ліпідного спектру крові. Останнє зумовлює стимуляцію секреції прозапальних цитокінів і лептину, які приймають участь у формуванні інсулінорезистентності [5, 14]. Врахування кількісних і якісних змін мікрофлори кишківника на фоні абдомінального ожиріння та цільове використання пробіотиків розглядається сьогодні як новий підхід до корекції низки захворювань. Так, прийом пробіотиків призводить до подолання високорезистентності мікрофлори кишківника і зниження запальної відповіді. Для окремих представників кишкового мікробіому (*E. coli* Nissle, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Faecalibacterium prausnitzii*) характерний вплив на імунну систему, проте різняться вони протизапальною дією [4, 6]. В досліді на мишах продемонстрований вплив пробіотиків на метаболізм ліпідів в печінці. Пробиотики *L. paracasci* NCC 2461 і *L. rhamnosus* NCC 4007 більш виражено знижували концентрацію в плазмі крові холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), разом з одночасним підвищенням концентрації тригліцеридів (ТГ). Ці дані можуть свідчити про індукцію пробіотиками модифікованої ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот на фоні зниження рівня холестерину в плазмі крові і системної концентрації ліпідів периферичної крові [10, 18, 24].

АГ є одночасно як захворювання, так і чинником багатьох патологій ССС, поширеність якої в популяції дорослого населення європейських країн сягає 30 %. Розвиток АГ обумовлений

впливом модифікованих та немодифікованих факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Серед останніх чільне місце посідають малорухливий спосіб життя, ожиріння, надмірне вживання алкоголю та солі, дефіцит вітаміну D [3].

Сьогодні існує невелика кількість досліджень відносно впливу пробіотиків на АГ як фактор ризику ССЗ, проте дані про їх сприятливу дію на артеріальний тиск (АТ) представлені в ряді праць як на тваринах, так і хворих людях. Так, зниження САТ у щурів на 6 мм рт. ст. відмічене через 6 тижнів використання пробіотиків *L. casei* TMC 0409 та *Streptococcus thermophilus* TMC 1543 [17, 27]. Це поєднувалося зі зниженням індексу атерогенності плазми крові та концентрації ТГ на 4 тижні спостереження. В іншому дослідженні при дуоденальному введенні пробіотика *L. Johnsonii* La1 відзначалося зниження АТ, що реалізувалося через механізм активації вегетативної регуляції через гістамінергічні нервові шляхи і супрахіазматичні ядра мозку щурів [10, 12]

Цікаві результати отримані в клінічних рандомізованих дослідженнях пробіотика *L. plautarum* 299v, використання якого призводило до зниження САТ на 13 мм рт. ст., а також підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) на 10%, зниження концентрації лептину, фібриногену, ІЛ-6, F2-ізопростанів - на 31% (відповідно на 12%, 21%, 46%, 31%), що зумовлює зниження кардіоваскулярного ризику [21]. Схожий результат представлений у дослідженні щодо оцінки впливу пробіотика *L. helveticus* LBK-16H на рівень АТ у 39 пацієнтів з АГ. Після 21 тижня терапії у пацієнтів відмічали стійке зниження САТ на 7 мм рт. ст. [17, 18,].

На думку деяких авторів, висока протеолітична активність пробіотиків сприяє виходу біоактивних пептидів молока (казокініну з казеїну, а також лактокініну з альфа-лактальбуміну та бета-лактоглобуліну), які пригнічують активність ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Антигіпертензивна дія біопептидів молока можна пояснити впливом специфічних ферментів лактобактерій – протеїназ [17]. Виявилось, що пробіотики приймають участь також у гальмуванні синтезу холестерину в печінці. Відмічено сприятливий вплив пробіотиків на ліпідний спектр сироватки крові. Так, згідно результатів експериментального дослідження, виявлено підвищення ЛПВЩ на 28% і зниження концентрації ТГ на 20% у тварин на фоні прийому пробіотиків *L. casei* TMC 0409 [25]. Зниження на 41 %, порівняно з контролем, сироваткової концентрації найбільш атерогенної фракції холестерину (ЛПНЩ) спричиняло використання пробіотика *Bifidobacterium longum* BL1. Додавання пробіотика *L. plantarum* MA2 до раціону

харчування мишей на протязі 5 тижнів призвело до зниження рівня холестерину в сироватці крові на 21% [30].

Результати експериментальних досліджень мали своє підтвердження в клінічних спостереженнях. Так, у дослідженні за участю 425 добровольців встановлена сприятлива дія пробіотиків на зниження рівня як загального холестерину, так і ЛПНЩ (відповідно на 4% і 5%) [10]. В іншому рандомізованому дослідженні за участю 43 здорових осіб пробіотик *Enterococcus faecium* M-74 сприяв більш значному зниженню загального холестерину і ЛПНЩ - на 19%, проте змін рівнів ЛПВЩ та ТГ не відмічали [17]. Схожі результати досягнуто при введенні в раціон харчування досліджуваних пробіотиків, що входять до складу йогурта (*L. acidophilus* 145) [25].

Отже, дисбіоз кишківника та модулююча дія імунної системи є ланцюгами в патогенезі взаємозв'язку між серцево-судинними захворюваннями та патологією печінки. Дисбіоз кишківника призводить до зниження детоксикаційної функції мікробіоти, що детермінує порушення морфофункціонального стану печінки. Ендотоксинемія стимулює синтез прозапальних цитокінів, які неповністю руйнуються макрофагами та мають надлишкове утворення при патології печінки, індукує підвищення синтезу NO, розвиок гіперкінетичного типу кровообігу та електричної нестабільності міокарда. Одним із способів лікування різних захворювань ШКТ, печінки та ССС є застосування пробіотиків, які мають складний та широкий спектр механізмів дії. Для них характерна антигіпертензивна, протизапальна та антиоксидантні дії, вони мають позитивний вплив на вуглеводний, ліпідний обмін, модулюють імунну відповідь, сприяють зниженню маси тіла та інсулінорезистентності, що визначає зниження серцево-судинного ризику та покращенню прогнозу хворого.

Разом з тим постає багато питань щодо ролі генетичної детермінованості у формуванні різних патологій, її зв'язок з ефективністю та тривалістю ефекту, безпечністю пробіотиків при лікуванні кардіо-васкулярної та гепатоентеричної патології [25]. Не з'ясовані механізми подолання високорезистентності мікрофлори кишківника, особливостей взаємодії пробіотиків з антигіпертензивними та іншим серцево-судинними препаратами, а також вплив на довгостроковий прогноз. Це потребує проведення чисельних правильно методично спланованих багатоцентричних досліджень, що дасть можливість розширити наше уявлення не тільки щодо патогенезу основних захворювань людини, а й розширити рамки використання пробіотиків в медичній галузі від оптимізації кишкової мікрофлори до терапії патології печінки, АГ, ожиріння, їх поєднання та станів, що з ними асоціюються.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Ардатская, М.Д. Синдром избыточного бактериального роста: определение, современные подходы к диагностике и лечебной коррекции. / М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин // *Consilium medicum. Приложение. Гастроэнтерология.* - 2012. - №2 - С.45-49.
2. Бондаренко, В.М. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в физиологии и патологии человека / В.М. Бондаренко, В.Г. Лих одел // *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал)* -2012.-№3.- С.1-5.
3. Гарбузенко, Д.В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени / Д.В. Гарбузенко // *Терапевтический архив.* - 2007. - Т.79, №2. - С.73-77.
4. Жданов, К. В. Особенности микроэкологии кишечника у больных циррозом печени/ Жданов К. В., Захаренко С. М., Гусев Д. А. // *Лечение и профилактика.* - 2012. - Т.3, №4 - С.36-49.
5. Егорова, Е.Н. Системное воспаление в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Е.Н. Егорова, С.И. Сергеева, М.Н. Калинин, Е. С. Мазур // *Верхневолжский медицинский журнал.* — 2012. — Т.10, №1. — С. 16-19.
6. Ивашкин, В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии / В.Т. Ивашкин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* - 2008. - Т. 18., №4. - С.4-13.
7. Касьянова, Т. Р. Гемодинамические нарушения и дисфункция миокарда при хронических гепатитах и циррозах печени: Автореферат дисс. доктора мед. наук / Т.Р. Касьянова - Астрахань, 2015. - 19с..
8. Конопля, А.И. Системная продукция цитокинов при развитии дисфункции миокарда у больных с циррозом печени / А.И. Конопля, С.А. Прибылов // *Вестник новых медицинских технологий.* - 2006. - Т. 13., №3. - с.72-74.
9. Кобышева, А.А. Поражение сердца при циррозе печени вирусной (HCV) этиологии: Автореферат дисс. канд. мед. наук. / А.А. Кобышева - М., 2013.-27с.
10. Коспокевич, О.И. Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза / О.И. Коспокевич // *Человек и лекарство приложение Русский Медицинский журнал.* - 2011. - Т.19, №5. - С.304-308.
11. Мироджев, Г.К. Интерлейкин-6 и оксид азота в патогенезе портальной гипертензии и декомпенсации цирроза печени / Г.К. Мироджев, С.А. Аvezов, М.М. Гиясов, З.М. Абдуллаева // *Клиническая медицина* - 2012. - №1. С.47-49.
12. Плотникова, Е.Ю. Состояние вегетативной нервной системы при циррозе печени вирусной этиологии / Е.Ю. Плотникова, Е.Н. Баранова, М.В.Краснова и др. // *Лечащий врач.* -2013. - №2.-С.38-44.
13. Раевнева, Т.Г. Цирротическая кардиомиопатия / Т.Г. Раевнева, Н.И. Артишевская, А.А. Савченко // *Медицинский журнал.* - 2013. -№: 3. - С. 119- 122.
14. Серебренникова, С.Н. Влияние цитокинов на клетки очага воспаления / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский, Н.В. Семенов // *Проблемы и перспективы современной науки: Сб. научных трудов* // Под ред. Н.Н.Ильинских - 2009. - Т. 2, № 1. - С.20-22.
15. Синичева, Ю.И. Клинические и гемодинамические аспекты прогрессирования циррозов печени: автореф. дис. канд. мед. наук / Ю. И. Синичева. - Томск, 2011. - 22с.
16. Царегородцева, Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова М.: Анахарсис, 2003. - 96 с.
17. Шилов, А.М. Место дисбиоза пищеварительного тракта в сердечнососудистом континууме / А.М. Шилов, Л.Г. Агасаров, Петрухина Н. Б., Зорина О. А. // *Вестник новых медицинских технологий.* -2014. - №1.
18. Backhed, F. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications / F. Backhed, C.M. Fraser, Y. Ringel et al. // *Cell Host Microbe.* - 2012. - Vol. 12, №5 - P.611-622.
19. Bernardi, M. Cirrhotic cardiomyopathy / M. Bernardi // *Clinical Liver Disease.* - 2013. - Vol.2, №3, P.99-101.
20. Castellanos-Pallaies, G. Anatomical cardiac alterations in liver cirrhosis:An autopsy study / G. Castellanos-Pallares, N.X. Ortiz-Olvera, L.M.G mezJim nez et al. // *Ann. Hepatol.* - 2011. - Vol. 10, №3. - P.321-326.
21. Desai, M.S. Hypertrophic cardiomyopathy and dysregulation of cardiac energetics in a mouse model of biliary fibrosis / M.S. Desai, Z. Shabier, M. Taylor et al. // *J. Hepatology.* - 2010. - Vol.51, №6. - P.2097-2107.
22. Fouad. Y.M. Hepato-cardiac disorders / Y.M. Fouad, R. Yehia // *J. Hepatology.* - 2014. - 27. - Vol.6, №1. - P.41-54.

23. Gassanov, N. Cirrhotic cardiomyopathy: A cardiologist's perspective / N Gassanov, E. Caglayan, N. Semmo et al. // *World J Gastroenterol.* - 2014. - Vol. №42. - P. 15492-15498.
24. Goel, A. Gut microbiota and liver disease / A. Goel, M. Gupta, R. Aggarwal // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* - 2014. - Vol. 29, №6. - P. 139.
25. Holmes, E. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk / E. Holmes, J.V. Li, J.R. Marchesi, J.K. Nichols // *Cell Metabolism.* - 2012. - Vol. 16, №5. - P. 559-564.
26. Möller, S. Cardiovascular complications of cirrhosis / S. Möller, J. Henriksen // *Gut.* - 2008. - Vol. 57, №2. - P. 268-278.
27. Salari, A. Diastolic Dysfunction and Severity of Cirrhosis in Nonalcoholic Cirrhotic Patients / A. Salari, A. Shafaghi, M. Ofoghi et al. // *International J. of Hepatology.* - Vol. 2013 (2013). - (DOI: 10.1155/2013/892876).
28. Sawant, P. Management of cardiopulmonary complications of cirrhosis. / P. Sawant, C. Vashishtha, M. Nasa // *International Journal of Hepatology.* - Vol. 2011 (2011), (DOI: 10.4061/2011/28056).
29. Theocharidou, E. Cardiac dysfunction in cirrhosis - does adrenal function play a role? A hypothesis / E. Theocharidou, A. Krag, F. Bendtsen, S. Moller // *Issue Liver International.* - 2012. - Vol. 32, №9, P. 1327-1332.
30. Vajro, P. Microbiota and Gut-Liver Axis: Their Influences on Obesity and Obesity-Related / P. Vajro, G. Paoletta, A. Fasano // *Liver Disease.* - 2012. - Vol. №5. - P. 611-622.

РЕЗЮМЕ

Дисбиоз кишечника и иммунная модуляция в формировании взаимосвязей между заболеваниями печени и сердца: метод коррекции

Кондратиук В.Е., Манжалий Э.Г., Паламарь Б.И., Бака О.М.

Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца

Киевская городская клиническая больница № 3
Больница для ученых Национальной Академии наук Украины

В лекции приведены данные о существовании взаимосвязи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и патологией печени, а также о значительной роли дисбиоза кишечника (ДК), активности иммунной системы в формировании данной коморбидности. ДК приводит к снижению детоксикационной функции микробиоты, что детерминирует нарушение структурно-функционального состояния печени. Эндотоксинемия стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, которые неполностью разрушаются ма-

крофагами и избыточно образуются при патологии печени, способствуют повышению острофазовых параметров крови, индуцирует повышение синтеза NO, формирование гиперкинетического типа кровообращения и электрической нестабильности миокарда. Одним из методов терапии различных заболеваний является использование пробиотиков, которые имеют мультивекторный спектр механизмов действия. Пробиотикам свойственны антигипертензивный, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, они имеют положительное влияние на углеводный, липидный обмен, модулируют иммунный ответ, способствуют снижению массы тела и инсулинорезистентности, что определяет снижение сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: дисбиоз, цитокины, артериальная гипертензия, цирроз печени, пробиотики.

SUMMARY

INTESTINAL DYSBIOSIS AND IMMUNE MODULATION IN THE FORMATION OF THE RELATIONSHIP

BETWEEN LIVER AND HEART: THE METHOD OF CORRECTION

Kondratiuk V.E., Manzhaliy E.G., Palamar B.I., Baka O.M.

Department of Internal Medicine propedeutics, Bogomolets
National Medical University

Kiev City Clinical Hospital № 3

Gastroenterology, National Academy of Sciences Institutional
Hospital

In a lecture given information about the existence of the relationship between cardiovascular disease and liver disease and significant role of intestinal dysbiosis (ID) and the activity of the immune system in the formation of comorbidity. ID reduces the detoxification function of microbiota that determines a violation structural and functional state of the liver. Endotoksynemiya stimulates the synthesis of proinflammatory cytokines, which completely destroyed by macrophages and have excessive formation of the pathology of the liver, improves the acute phase blood parameters, induces increased synthesis of NO, formation hyperkinetic type of circulation and electrical instability of the myocardium. One way of treatment of various diseases is the use of probiotics, which have multivector range of mechanisms of action. For probiotics inherent antihypertensive, antiinflammatory and antioxidant action, they have a positive effect on carbohydrate, lipid metabolism, modulate immune response, help to reduce body weight and insulin resistance, which determines the reduction of the cardiovascular risk.

Key words: dysbiosis, cytokines, hypertension, liver cirrhosis, probiotics.