

# ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ КИШКІВНИКА З ЙОГО МІКРОФЛОРОЮ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНО- АСОЦІЙОВАНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

*О.В. Колеснікова*

*ДУ «Національний інститут  
терапії ім. Л.Т. Малої НАМН  
України», м. Харків*

## Резюме

В оглядовій статті проаналізовано взаємозв'язок функціональної активності кишківника з його мікрофлорою в пацієнтів із метаболічно-асоційованими захворюваннями. Акцентується увага на тому, що мікрофлора ШКТ має суттєвий вплив практично на всі фізіологічні, метаболічні, молекулярно-генетичні та поведінкові реакції, а також на тому, що натеper є незаперечним факт залежності між дисбіозом і розвитком низки захворювань, які пов'язані з порушенням метаболізму. Серед препаратів, які відносять до застосування при порушенні функціональної активності кишківника на тлі метаболічно-асоційованих станів, для нормалізації мікрофлори та моторно-евакуаторної функції — препарати Лактіале та Спарк. Усунення відомих чинників ризику в пацієнтів із такими метаболічно-асоційованими захворюваннями реалізується зменшенням клінічних проявів від кишківника, відновленням кишкової ендеоекології, що і створює передумови для формування сприятливого метаболічного фенотипу.

## Ключові слова

Кишківник, метаболічні та патофізіологічні розлади, мікрофлора, моторно-евакуаторна функція, Лактіале, Спарк.

На цей час існують об'єктивні докази того, що стійкі системні метаболічні та патофізіологічні розлади, які асоціюються з порушенням метаболічного стану (дисліпідемія, ожиріння, порушення толерантності до вуглеводів тощо), є чинниками індукції, які беруть участь у реалізації ключових шляхів розвитку хвороб органів травлення, а також мають вплив на характер перебігу гастроінтестинальних синдромів.

Важливим із практичної точки зору є питання одночасного порушення нормального функціонування системи травлення. Відомо кілька фундаментальних причин, що сприяють цьому процесу: шлунково-кишковий тракт (ШКТ) — це єдиний канал з органами, що, по-перше, має спільну нейрогуморальну регуляцію, по-друге, системний характер метаболізму і, по-третє, очевидну взаємозалежну участь у процесі травлення.

Завдяки епідеміологічним дослідженням, серії експериментальних робіт із лабораторними тваринами та пілотним дослідженням на людях

отримані достовірні дані про те, що мікрофлора ШКТ має суттєвий вплив практично на всі фізіологічні, метаболічні, молекулярно-генетичні та поведінкові реакції [12, 35]. Учені одноставно визнають той факт, що кожен індивідуум має особисту мікробіоту, і ця специфічність — вагомий доказ того, що чинники, пов'язані з хазяїном, мають велике значення в ланцюзі патогенетичних процесів, що зумовлюють мікроекологічні та функціональні порушення тих чи інших органів ШКТ. Сьогодні є незаперечним зазначена залежність між дисбіозом і реалізацією цілої низки захворювань, які пов'язані з порушенням метаболізму.

У здорової людини слизова кишківника постійно оновлюється, має високий ступінь метаболічної активності, завдяки якій забезпечується цілісність слизової оболонки. Слизова кишківника активно взаємодіє з його мікробіотою та забезпечує гомеостаз організму в цілому.

Механізми впливу кишкової мікрофлори на розвиток метаболічних порушень представлено на рисунку.

© О.В. Колеснікова



**Рис. Механізми впливу кишкової мікрофлори на розвиток метаболічних порушень (зі змінами за DiBaise J.K., 2008) [10]**

Коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) є найяскравішим прикладом участі мікробіоти в метаболічних процесах хазяїна та впливу на імунітет. КЛЖК не перетравлюються в кишківнику, оскільки ми генетично маємо необхідний набір ферментів — глікозид-гідролазу і полісахаридліази для розщеплення різних глікозидних зв'язків, присутніх у гліканах. Ферменти, які відсутні, поповнюються мікрофлорою. КЛЖК є важливим енергетичним ресурсом для організму хазяїна, забезпечуючи понад 10% енергопотреб. У ранньому віці, коли основними представниками кишкової мікробіоти є біфідобактерії, серед КЛЖК домінує ацетат, згодом, зі збільшенням частки облігатних анаеробів, зростає кількість бутирату та пропіонату.

КЛЖК впливають також на імунітет. Бутират посилює регенерацію і знижує проліферацію кишкового епітелію та модифікує продукцію цитокінів Th-клітинами і зміцнює щільність міжклітинних з'єднань, що, у свою чергу, перешкоджає проникненню мікрофлори і запобігає аберантним запальним відповідям. Продукція ацетату справляє протизапальний ефект завдяки впливу на рецептор GPR43 [2]. Нещодавні дослідження виявили роль ацетату в посиленні бар'єрних функцій епітелію. КЛЖК можуть регулювати ацетилювання лізинових залишків — ковалентну модифікацію білків, залучених у різні сигнальні та метаболічні процеси.

Однак при виникненні та розвитку метаболічних порушень (зокрема, цукрового діабету (ЦД), ожиріння, системного атеросклерозу, аутоімунних та алергічних захворювань тощо) високий ступінь метаболічної активності робить стінку кишківника більш вразливою для розвитку ішемії та атрофії. Якщо епітеліоцити позбавлені адекватного припливу поживних речовин, то має місце зниження активності репродукції та міграції клітин, а також синтезу ДНК, і головне — порушення бар'єрної функції кишківника.

Високий вміст бактерій у просвіті кишківника, схильність його слизової оболонки до ішемії, гіпоксії та атрофії — усе це лежить в основі гіпотези

бактеріальної транслокації при станах, пов'язаних з ураженням кишківника.

Було доведено, що гіпоксичне пошкодження слизової ШКТ призводить до переміщення ендотоксинів і бактерій у мезентеріальні лімфатичні вузли, а потім у кровоносні судини. Транслокація ендотоксину може грубо пошкоджувати фізіологічні процеси. На додаток до бактерій та ендотоксинів пошкодження кишківника може призвести до активації нейтрофілів і викиду потужних медіаторів системного запалення — цитокінів, ейкозаноїдів тощо. Ця обставина збільшує розлади органної перфузії та дисфункцію кишківника.

Застосування сучасних молекулярних методів, у тому числі геномного і метаболомного аналізу, дозволило отримати справжні уявлення про кількість, генетичну неоднорідність та метаболічні складності бактеріальних компонентів мікробіоти кишківника [9], тоді як клінічні дослідження продемонстрували важливість мікробіоти та її взаємодію з хазяїном у розвитку низки метаболічних захворювань [18]. Втрата бар'єрної, однієї з найголовнішої, функції кишківника може бути як наслідком метаболічних порушень, так і причиною розвитку місцевого (запальні захворювання кишківника та системне запалення з розвитком таких захворювань, як ожиріння, ЦД, стеатоз печінки та підшлункової залози, ревматоїдного артриту, а останнім часом доведено, що й раку) [14].

Кишківник — орган, який безпосередньо й опосередковано впливає на формування системного хронічного запалення.

Важливим моментом у координації запальних процесів є підтримання балансу «кишкова мікробіота — організм хазяїна» шляхом підтримки місцевого слизового та системного імунітету, цілісності слизової оболонки хазяїна, моторики кишківника, взаємодії між різними видами бактерій, рН слизової, секреції слизової оболонки імуноглобулінов тощо. Мікробіота — складний метаболічний «орган», який не тільки здатний витягувати калорії з компонентів їжі, але й виділяє різні біологічно активні речовини — від КЛЖК і газів до антибіотиків і нейромоделюаторів.

Вивчення послідовностей 16S rRNA показало, що мікробіота людини значно різноманітніша, ніж вважалося раніше, та включає в себе некультивовані та нові бактерії [1]. У будь-якому відділі ШКТ склад мікробіоти в просвіті кишки відрізняється від такого на поверхні слизової оболонки [26]. Скорочення поздовжніх і циркулярних м'язових волокон кишки значною мірою визначає кількісний та якісний баланс мікроорганізмів у центрі і на периферії просвіту кишківника.

Порушення цього балансу характерно для низки метаболічних захворювань. Серед них — одна з головних медико-соціальних проблем сучасної медицини — ожиріння, ЦД, атеросклероз, неал-

когольна жирова хвороба (стеатоз печінки та підшлункової залози) тощо. Сьогодні вже відомо, що кишковий дисбіоз із перевагою умовно-патогенних штамів призводить до структурних змін слизової, прориву захисного кишкового бар'єру — до порталної бактеріємії та ендотоксемії, що, у свою чергу, сприяє пригніченню системи антиоксидантного захисту, підвищенню рівня модифікованих форм ліпопротеїдів у крові, активації гормонів жирової тканини та розвитку метаболічного синдрому (МС).

**Роль кишківника в системній запальній реакції.** Кишківник — важлива складова «порочного» кола системної запальної відповіді, в якій відбуваються зміни метаболічних процесів, що ведуть до порушення в роботі медіаторних систем. Еволюція даних поглядів дозволила сформулювати уявлення про комплексні зміни в метаболізмі ліпідів, протеїнів, вуглеводів, що виникають при синдромі системної запальної відповіді. Найчастіше виникає спонтанна гіперглікемія. При цьому вироблення глюкози в печінці збільшується у відповідь на викид адреналіну, норадреналіну, глюкагону та кортизолу. Спостерігається глюконеогенез, рефрактерний до введення екзогенної глюкози. Амінокислоти мобілізуються із скелетної мускулатури і транспортуються в печінку для синтезу глюкози та медіаторів системного пошкодження.

Чинник, який ініціює викид медіаторів системного запалення, може бути дуже різним за походженням: дисбіоз кишківника, ішемія (ішемічний коліт при атеросклерозі, ЦД, ожиріння) тощо. Найважливішу роль у розвитку системних розладів метаболізму відіграють медіаторні системи і насамперед цитокіни. Найбільш виражені метаболічні ефекти в інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактора некрозу пухлини (ФНП).

**Цитокіни** — низькомолекулярні білки, чия біологічна активність здійснюється через специфічні рецептори, розташовані на клітинних мембранах. Найбільш значущим є ФНП та ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10. Вони здатні здійснювати як місцеву, так і дистальну дію (на віддалені органи та тканини). Загальним для всієї групи є посилення адгезії та агрегації лейкоцитів, а також гіперкатаболічні та гіпердинамічні ефекти. Саме цитокіни є медіаторами першого ряду, які самі здатні викликати каскади гуморальних реакцій. Основними цитокінами, що відповідають за стимуляцію системної відповіді в гострій фазі, є ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП, при цьому ІЛ-6 відіграє домінуючу роль. Так, для виникнення запальних захворювань кишківника і ревматоїдного артриту загальним є підвищення ІЛ-6 і ФНП.

**Ейкозаноїди** — продукти розпаду арахідонової кислоти. До них належать тромбоксани, лейкотрієни, епоксиди. Сукупні ефекти характеризуються розвитком мікротромбозів, адгезією, агрегацією, дегрануляцією лейкоцитів, розвитком бронхокон-

стрикції, підвищеною проникністю мембран. Переважання ейкозаноїдів характерно для запуску та прогресування атеросклерозу, ЦД, ожиріння та МС у цілому.

Підвищення цитокінів та ейкозаноїдів із подальшим каскадом хронічної запальної реакції лежить в основі всіх хронічних неінфекційних захворювань.

Основними чинниками, що збільшують «медіаторно-цитокіновий каскад», є: гіпоксія, дизоксія, глибокі порушення мікроциркуляції, аномально високі концентрації проміжних і кінцевих продуктів обміну речовин, циркулюючих імунних комплексів, біогенних амінів, продуктів перекисного окислення.

Сумарні ефекти, що надаються медіаторами пошкодження, формують генералізовану системну запальну реакцію, або синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) — симптомокомплекс, який характеризує вираженість запальної реакції в системі ендотеліоцитів, а отже, і спрямованість запальної відповіді на пошкодження.

**Що первинне: порушення мікробіоти, порушення роботи кишківника або ССЗВ, який і є причиною метаболічних порушень? Формування мікробіоти.** Ознаки взаємодії між мікробіотою та моторикою кишківника визначаються вже в ранньому дитячому віці. Вивчення еволюції мікробіоти в дитини також має клінічне значення, враховуючи її роль у патогенезі метаболічних захворювань. Відразу після пологів ШКТ новонародженого стерильний, а бактерії починають надходити в кишківник з їжею. Надалі склад мікробіоти кишківника дитини залишається відносно стабільним. У цей період формуються рухова функція ШКТ та фізіологічні нейром'язові механізми [31]. Взаємозв'язок між моторикою кишківника і формуванням мікробіоти підтверджується результатами досліджень у стерильних тварин, у яких спостерігали не тільки розлади рухової функції, а й зміни морфології та функції нервової і м'язової тканини кишки. Мікробіота характеризується унікальною здатністю до відновлення свого складу [4, 5]. Однак незрозуміло, наскільки ця здатність виражена в новонародженого. Не можна виключати, що зміни мікробіоти на ранньому етапі її еволюції можуть призвести до стійких наслідків. Нещодавно було висловлено припущення, що лікування антибіотиками в ранньому дитячому віці значно збільшує ризик розвитку ожиріння та інших метаболічних розладів, запальних захворювань кишківника тощо у зрілому віці [36].

**Моторика й мікробіота кишківника.** Взаємозв'язок між моторикою й мікробіотою визначається в незмінній кишці. Саме завдяки нормальній моториці, зокрема перистальтиці і мігруючому моторному комплексу, у поєднанні з антимікробними ефектами кислого шлункового

секрету в шлунку та початковому відділу тонкої кишки в здорових людей міститься відносно невелике число бактерій. При посіві вмісту тонкої кишки зростання бактерій відсутнє в 33% людей [22]. Зв'язок між збереженням мігруючим моторним комплексом і відсутністю надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці було описано майже 35 років тому [34]. У товстій кишці концентрація бактерій та склад мікробіоти різко змінюються внаслідок особливостей моторики термінальної частини клубової кишки, де в людини менш виражений мігруючий моторний комплекс [23].

Вважається, що особливості моторики кишківника визначають розмір і склад мікробіоти, а різні порушення рухової функції асоціюються з розвитком синдрому надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці. Вплив самої мікробіоти на моторику кишківника було встановлено не тільки в згадуваних дослідженнях у стерильних тварин, але й у спеціальних експериментах, у яких резекція дистальних відділів незміненої тонкої кишки призводила до виражених порушень рухової функції проксимальних її сегментів на тлі різкого збільшення популяції бактерій, а також концентрації їх продуктів (КЛЖК) у збережених відділах тонкої кишки [21]. Ці порушення зрозумілі: зміни моторики кишки повинні забезпечити видалення з неї вмісту, що сприймається як патогенне.

Barbara G. і співавт. виділили 3 механізми впливу мікробіоти на моторну функцію кишки: 1 — виділення компонентів або кінцевих продуктів ферментації бактерій; 2 — нейроендокринні фактори кишківника; 3 — виділення медіаторів у рамках імунної відповіді кишківника [4, 5].

У минулому зв'язок між моторикою та мікробіотою кишківника вважали односпрямованим, тобто припускали, що нормальна моторика підтримує стерильність верхніх відділів ШКТ, а порушення моторної функції призводять до надмірного бактеріального росту в тонкій кишці. Цю концепцію було переглянуто, коли встановили вплив мікробіоти на формування нормальної моторної функції кишківника та можливу роль порушень мікробіоти в розвитку сенсорно-моторної дисфункції кишківника та функціональних патологічних станів. У зв'язку із цим у хворих із метаболічними захворюваннями вивчається ефективність лікарських засобів, що модифікують мікробіоту, включаючи пребіотики, пробіотики та антибіотики.

Упродовж декількох десятиліть пропонувалися різні теорії, які пояснюють патогенез проявів ураження кишківника на тлі МС, включаючи зміни моторики, вісцеральної гіперчутливості та порушення психіки. Концепція осі «головний мозок — кишківник», що підкреслює взаємодію між головним мозком та ШКТ на сенсорному, моторному та нейроендокринному рівнях, стала парадигмою, яка об'єднує всі перераховані чинники.

На сучасному етапі багато авторів продовжують цю вісь, включаючи в неї взаємодію між мікробіотою кишківника, імунною системою (слизової оболонки кишки і системної), кишківником і головним мозком (вісь «кишківник — головний мозок — імунна система — мікробіота»). У цьому сценарії взаємодія між мікрофлорою (як нормальною, так і зміненою) та імунною системою кишківника (лімфоїдною тканиною) призводить до виділення пептидів та інших нейроактивних речовин, які викликають локальні та системні нейром'язові розлади, що лежать в основі проявів ураження кишківника при метаболічних захворюваннях.

З огляду на те, що кишківник є органом, який бере участь у синдромі хронічного системного запалення, він може ставати мішенню в механізмах прогресування ЦД, атеросклерозу, ожиріння та інших метаболічних порушень.

**Кишкова мікробіота та ураження кишківника при ожирінні.** Доведено зв'язок між кишковою мікрофлорою та ожирінням. Підвищення індексу маси тіла (ІМТ) більше ніж 25 кг/м<sup>2</sup> корелює з видовими особливостями кишкової мікрофлори пацієнта: ожиріння та МС супроводжуються зменшенням видового різноманіття кишкової мікробіоти і зміною пулу працюючих мікробних генів. Склад мікрофлори в людей різної комплекції значно відрізняється. При надмірній вазі характерним є переважаєння в кишковій мікрофлорі бактерій *Firmicutes*, що сприяють накопиченню великої кількості калорій та перешкоджають адекватному зниженню маси тіла в таких пацієнтів. У людей із недостатньою вагою в мікробіоті переважають *Bacteroidetes*.

Саме кишковій мікробіоті останнім часом належить провідна роль у розвитку системних обмінних порушень, які можуть виникати ще в дитячому віці. Схильність до повноти в немовлят, які зазнали впливу антибіотиків у перші 6 місяців життя, на 20% вища, ніж у дітей, які такого впливу не мали. Вважається, що в основі цього лежить антибіотик-асоційований дисбіоз.

У дослідженні Backhed et al. було показано, що миші дикого типу (WT) мають на 42% більше загального жиру в організмі, ніж стерильні миші (GF). Колонізація мишей GF мікрофлорою від WT призводить до 60% збільшення жирової маси тіла, що пов'язано з підвищеною стійкістю до інсуліну [3]. Ожиріння пов'язане зі зниженням бактеріальної різноманітності, зміною рівня типів мікрофлори та зміненою репрезентацією бактеріальних генів і метаболічних шляхів. Зміни в кишківнику мікробної екології (зниження *Bacteroidetes* і пропорційне збільшення *Firmicutes*), різке падіння загальної різноманітності (збільшення одного класу *Firmicutes* веде до зміни метаболічного потенціалу), збагачення систем фосфотрансферази та генів, що кодують бета-фруктозидази, — усе



це сприяє підвищенню потенціалу для засвоєння типових вуглеводів «західної дієти» і для метаболізму споживаних цукрів [33]. Кишкова мікробіота через систему розпізнавальних епітеліальних рецепторів (Toll-like receptors, TLR) постійно взаємодіє з імунною системою хазяїна. У 2011 році було проведено дослідження, котре показало повну кореляцію між наявністю ожиріння та споживанням великої кількості жирів із порушенням проникності кишкової стінки: кишкова гіперпроникливість була пов'язана з високим вмістом жирів і визначалась активацією TLR4. TLR4-активація робить вагусні аференти стійкими до лептину. Високе споживання жирів змінює проникність кишкової стінки шляхом зміни EJ білків (Gummesson, 2011), що робить кишківник більш уразливим для атрофічних змін і порушення його іннервації [15].

Починаючи з 2013 р. проводяться дослідження, які підтвердили теорію, що трансплантація кишкової флори та фенотип ожиріння тісно пов'язані. Дослідження, проведені на мишах, виявили, що якщо провести колонізацію кишківника мишей мікробіотою, характерною для мишей з ожирінням, то такі тварини швидко набирають зайву вагу. Якщо ж використовувати для колонізації мікробіоту, характерну для худих мишей, то швидкого набору маси тіла не відбувається. Після підсадки флори від близнюків товста миша схудла, а худа миша не змінилася [27]. У цьому ж році з'явилися роботи, що вказують на інфекційну кишкову складову каскаду метаболічних порушень при ожирінні. Дослідження Everard A. і співавт. присвячено *Akkermansia muciniphila* — бактерії, що руйнує муцин, який знаходиться в слизовому шарі кишківника. У цьому дослідженні було показано, що товщина стінки кишківника прямо пропорційно залежить від кількості жирів у раціоні харчування. У мишей, що перебувають на «жирній» дієті, на 46% тонший шар слизової, ніж у групі контрольних осіб. Показано, що лікування *A. muciniphila* перешкоджало витонченню слизової кишківника, що є багаторазовою первинною профілактикою атрофічних та ішемічних змін стінки кишківника [13].

Це дослідження продемонструвало, що чисельність *A. muciniphila* зменшилася в мишей, хворих на цукровий діабет 2-го типу. Нижче поширення *A. muciniphila* відзначено в мишей із лептин-дефіцитним ожирінням, ніж у худих мишей. У мишей при дієті з високим вмістом жирів відзначено 100-кратне зниження *A. muciniphila*.

Внутрішній шар слизової кишківника щільний і не дозволяє проникати бактеріям, при цьому зберігаючи поверхню епітеліальних клітин вільною від бактерій.

Цікавим є факт виявлення зв'язку між компонентами системи вродженого імунітету, схильністю до ожиріння та мікробіотою. Так, у мишей,

у яких спостерігається недостатність так званого Toll-подібного рецептора 5 (Toll-like receptor 5), розвивається гіперфагія та інсулінорезистентність (IP), швидко збільшується маса тіла. Якщо після цього перенести мікробіоту з кишківника таких мишей здоровим тваринам, то в останніх розвиваються ознаки MC (IP). Таким чином, мікробіота кишківника може мати важливе значення в розвитку як ожиріння, так і MC у цілому.

Ураження кишківника в пацієнтів з ожирінням пов'язано не тільки з дисбіотичними змінами, але й хронічним підвищенням рівня маркерів запалення в жировій тканині та рівня прозапальних цитокінів у крові (IL1, IL6, TNF $\alpha$ , IL17, IFN $\gamma$ ) та підтверджує, що хронічне запалення низького ступеня активності є однією з основних причин розвитку IP [26].

**Кишкова мікробіота та ураження кишківника при ЦД.** Діабетична ентеропатія, автономна нейропатія та зміни кишкової мікробіоти — це та клінічна тріада, яка зумовлює метаболічний прогноз пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Мікроорганізми впливають на нейроендокринну функцію слизової оболонки кишківника [11, 20]. Встановлено, що компоненти мікробіоти виділяють речовини, які можуть викликати зміни моторної та сенсорної функцій кишківника. Деякі види бактерій синтезують нейромедіатори, а також оксид азоту.

Склад мікробіоти кишківника в пацієнтів із ЦД 2-го типу має свої особливості. У метагеномному дослідженні «випадок-контроль» (MGWAS), у якому оцінювалися зразки ДНК із фекалій 345 китайських пацієнтів із ЦД 2-го типу і групи контролю без діабету, виявлено зниження бутират-продукуючих бактерій (*E. rectale*, *F. prausnitzii*, etc.) та підвищення опортуністичних патогенів (*C. hathewayi*, *C. ramosum*, *E. coli*), муцин-розщеплюючих видів, сульфат-редуючих [24]. Зниження лакто- й біфідобактерій, типових *E. coli*, збільшення кількості дріжджоподібних грибів роду *Candida* і подальші порушення мікробіоценозу кишківника в пацієнтів уже на стадії переддіабету та за наявності його призводять до підвищення проникності кишкової стінки, порушення процесів детоксикації екзо- та ендогенних субстратів й імунітету організму [28].

Наявність автономної нейропатії у вигляді діабетичної ентеропатії посилює ураження кишківника. Мікроциркуляторні порушення (мікроангіопатії) та нейропатії сприяють розвитку в пацієнтів із ЦД 2-го типу ішемічного коліту, який клінічно проявляється у вигляді діабетичної ентеропатії (спастичний біль, порушення моторики кишківника і пов'язані з транслокацією якісними і кількісними змінами кишкової мікробіоти симптоми дисбіозу). Діабетична ентеропатія характеризується структурними змінами ендотелію кишківника (проліферація з діapedезними крововиливами,

гомогенне потовщення стінок капілярів), які нерідко мають незворотний характер і потребують застосування симптоматичної терапії. Характерною рисою для ураження кишківника у хворих на ЦД є ідентичність патоморфологічних змін по всій його довжині.

Доведено взаємозв'язок кишківника та інсулін-продукуючого апарату підшлункової залози, що отримала назву «ентероінсулярної осі» (ЕО) [25]. Є дані про вплив ентоерогормонів на секрецію інсуліну. Кишкова дисфункція в пацієнтів із ЦД 2-го типу пов'язана як із дисрегуляцією ЕО, так і з негормональними факторами — морфологічними і функціональними змінами кишківника, які зумовлені моторикою, захисними властивостями його мікробіоти, секрецією, всмоктуванням поживних речовин.

**Взаємозв'язок роботи кишківника з атеросклерозом.** Протягом останнього десятиліття чимало досліджень показали, що кишкова мікробіота тісно пов'язана з розвитком атеросклерозу. За цієї патології виявлено порушення кишкової мікрофлори в 90% пацієнтів: надлишковий бактеріальний ріст і транслокація флори сприяють активації системної запальної відповіді, патогенетично пов'язаної із серцевою недостатністю. Також у хворих на атеросклероз частіше виявляється третій ентоеротип, для якого характерна присутність великої кількості бактерій роду *Ruminococcus* та *Collinsella*; більше генів, відповідальних за синтез компонента бактеріальної стінки пептидоглікану — індуктора запалення. У здорових переважали *Eubacterium*, *Roseburia* та бактероїди, вищим був вміст *Clostridium* — носіїв генів, що кодують бутират, який має протизапальні властивості. У кишкових бактеріях багато генів, які забезпечують продукцію таких протизапальних речовин, як лікопен і бета-каротин. Деякі коменсальні мікроорганізми здатні модулювати біль у ділянці кишківника за рахунок індукції опіоїдних і канабіноїдних рецепторів [19].

В основі ураження кишківника в пацієнтів з атеросклерозом лежать також нейро- та ангіопатії. Ці відхилення в брижовому кровообігу можуть зачіпати капілярну гемодинаміку з розвитком ішемії товстої кишки. Потовщення стінок капілярів та їх атеросклеротичне звуження при гіпертонічній хворобі (ГХ) ще більше погіршують ішемію, яка пов'язана із судинами брижі та наявна у хворих на ЦД. Клінічна ішемія товстого кишківника (болі спастичного характеру, діарея та наявність крові в калі) схожа із симптоматикою запальних захворювань кишківника [26]. Є клінічні дані важких форм ішемічного коліту з розвитком некрозів кишкової стінки в пацієнтів із поєднаною патологією (ГХ + ЦД + ожиріння) [4]. Оскільки диференціація етіології коліту можлива тільки при проведенні колоноскопії з подальшим вивченням

морфогенезу — гістології, частим є помилкове трактування ураження кишківника в пацієнтів із ГХ та атеросклерозом не як результату метаболічних порушень, а як запального захворювання кишківника (ЗЗК), що кардинально змінює способи терапевтичної curaції цих хворих.

**Профілактика та лікування.** З огляду на спільність етіопатогенетичних особливостей ушкодження кишківника при метаболічно-асоційованих захворюваннях, підходи до терапевтичного втручання (профілактика та лікування) повинні передбачати дії, спрямовані на підтримку нормальної мікрофлори кишківника, адекватної роботи слизово-епітеліального бар'єру та моторно-евакуаторної функції.

Беручи до уваги результати моніторингу стану фекальної мікробіоти у 12 пацієнтів з ожирінням на тлі дієтичної програми, спрямованої на схуднення протягом року, який показав підвищення кількості *Bacteroidetes* і зниження *Fermicutes* [17], необхідно визнати доцільність індивідуалізованого підходу до харчування пацієнтів із метаболічно-асоційованими ураженнями кишківника.

Раціон харчування повинен містити продукти пре- і пробіотичного походження, деконтамінацію кишківника, складатися з харчових волокон (олігофруктози), інуліну (природного полісахариду), молочних/кисломолочних продуктів низької калорійності (не менше ніж 2-3 рази на день). Необхідно уникати або скоротити споживання штучно консервованих продуктів тривалого зберігання.

До одного з перспективних напрямків у профілактиці метаболічно-асоційованих захворювань належить трансплантація фекальної мікрофлори. Однак недостатня доказова база, труднощі технічного відтворення на сучасному етапі обмежують його широке застосування.

Тому найдоступнішим та обґрунтованим є застосування корекції харчування в поєднанні з прийманням пре- і пробіотичних препаратів на тлі зміни способу життя.

У двох нещодавніх дослідженнях вивчалася ефективність пребіотиків. Експериментальні щури харчувалися звичайною або багатою на жири їжею, додавання пребіотиків редукувало споживання енергії та апетиту, зменшилися вагові надбавки та маса жирової тканини. При цьому спостерігалася зміна рівня ендогенних кишкових пептидів, що регулюють апетит і метаболізм. Ці дані дещо суперечать раніше обговорюваним, згідно з якими неперетравлені полісахариди можуть слугувати джерелом додаткової енергії, що витягується в процесі її мікробної ферментації. Можливо, ці протиріччя пояснюються тим, що пребіотики сприяють не просто загальному мікробному зростанню, а й селективній модуляції кишкової мікробіоти, збільшенню певних видів бактерій, зокрема біфідобактерій (ББ). У дослідженні

Sani P.D. і співавт. продемонстровано зниження ендотоксемії в мишей, які отримували пребіотик, причому ступінь зниження мав зворотну кореляцію з наростаючим рівнем ББ у кишківнику цих тварин [7, 8]. Кількість ББ корелювала також із поліпшенням толерантності до глюкози, індукованої глюкозою секрецією інсуліну та загальним рівнем запальної активності. Застосування пребіотиків у АроЕ -/- мишей протягом 16 тижнів призводило до зміни складу кишкового мікробіоценозу та зменшення розмірів атеросклеротичних бляшок на 35% [6].

**Пробіотики** — перспектива в лікуванні хворих, які страждають на ожиріння, ЦД і МС. Не всі наявні на сьогодні пробіотичні штами можуть застосовуватися з однаковою ефективністю. У дослідженні Lee H.Y. та співавт. не було отримано переконливих доказів ефективності *Lactobacillus rhamnosus PL60*, яка відрізняється здатністю синтезувати кон'юговану лінолеву кислоту [16]. Експериментальні тварини дещо знизили темп вагових збільшень, але змін енергетичного балансу та зменшення розмірів адипоцитів у жировій тканині відзначено не було. Portugal L. і співавт. не отримали зменшення розмірів атеросклеротичних бляшок після призначення експериментальним АроЕ -/- мишам *Lactobacillus delbrueckii*. Однак систематичне вживання йогурту, що містить *L. gasseri*, протягом 12 тижнів сприяло зниженню ваги в пацієнтів з ожирінням. Перинатальне призначення вагітним і матерям, що годують груддю, *L. rhamnosus GG* перешкоджало надмірній ваговій надбавці в перші 3 роки життя дитини, але не мало значення в подальшому. Sonnenburg J.L. і співавт. колонізували гнотобіонтів *B. thetaiotaomicron* і *Bifidobacterium longum* [29, 30]. Коли *B. thetaiotaomicron* поєднувався з *B. longum*, низка полісахаридів щодо деградації втрачалися, що в кінцевому підсумку знижувало надходження енергії, причому це не залежало від генотипу хазяїна. Martin F.P.J. і співавт. провели дослідження на гнотобіонтах, колонізованих людською дитячою мікрофлорою з додатковим призначенням пробіотиків, і показали, що пробіотики впливають на організм хазяїна, а зміни мікробіому при цьому супроводжуються метаболічними змінами в багатьох тканинах, впливаючи на енергетичний, жировий та амінокислотний обмін [19].

Деякі експериментальні спроби використувати пробіотики для корекції аліментарного ожиріння показали сприятливі результати. Селективне збільшення кількості ББ у кишківнику в експериментальних тварин з ожирінням і ЦД зменшує рівень ендотоксемії, покращує толерантність до глюкози, знижує вміст прозапальних цитокинів у крові. Включення пробіотиків у дозі  $10^8$  (БФ-1) і  $10^9$  (БФ-2) у раціон тварин з ожирінням із висо-

ким ступенем достовірності знижувало рівень тригліцеридів, глюкози, інсуліну в плазмі крові та зменшувало інсулінорезистентність [37].

Серед препаратів, які знаходять точки застосування при порушеннях функціональної активності кишківника на тлі метаболічно-асоційованих станів, для нормалізації мікрофлори та моторно-евакуаторної функції — Лактіале та Спарк, що представлені на українському ринку вітчизняною компанією «Фармак».

Лактіале — європейський синбіотик, у виробництві якого застосовуються лабораторні штами бактерій, що виробляються всесвітньо відомим інститутом Probiotics International Association (Великобританія). Лактіале відповідає всім вимогам до пробіотиків.

Синергічне поєднання в Лактіале пребіотика у вигляді фруктоолігосахаридів, яким притаманна виражена біфідогенна дія, а також 7 корисних штамів пробіотичних мікроорганізмів: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus* — сумарно  $1,00 \times 10^8$  на одну капсулу, дозволяє профілакувати розвиток і прогресування метаболічно-асоційованих порушень кишківника в пацієнтів із надмірною масою тіла, ожирінням, переддіабетом, ЦД 2-го типу, дісліпідемією і т.ін., що підтверджено результатами доказової медицини, які наведено вище.

Важливо пам'ятати, що в пацієнтів, які мають метаболічно-асоційовані захворювання, крім розвитку дисбіотичних змін, виникають порушення моторної активності кишківника. Причина останнього може пояснюватися декількома механізмами: КЛЖК є субстратом для мікрофлори кишківника, збільшуючи її біомасу; мікробний метаболізм жовчних кислот, що надходять у товсту кишку, призводить до стимуляції кишкового транзиту; КЛЖК знижують рН та збільшують осмотичний тиск у просвіті кишки; виділення газу, що прискорює транзит; збільшення вмісту деяких КЛЖК може стимулювати м'язову стінку; стимуляція утворення холецистокініну; зниження порогу відповіді гладкої мускулатури сліпої кишки на хімічну стимуляцію.

Моторні порушення кишківника сприяють прогресуванню якісного й кількісного складу кишкової мікрофлори, що неминує призводить до метаболічних порушень у пацієнтів з атеросклерозом, ожирінням, ЦД 2-го типу. Тому з метою профілактики та лікування цих порушень необхідно призначення лікарських засобів, що мають також антиспастичний ефект. У зв'язку із цим патогенетично виправданим є призначення препаратів із спазмолітичним ефектом. Прикладом ефективного застосування таких препаратів є препарат, що не так давно з'явився на вітчизняному фармацев-

тичному ринку, Спарк, одна капсула якого містить мебеверину гідрохлориду, пелети в перерахуванні на мебеверину гідрохлорид 200 мг.

Спарк є міотропним спазмолітиком із вибірковою дією на гладкі м'язи травного тракту. Він усуває спазми без пригнічення нормальної моторики кишківника. Оскільки ця дія не опосередкована автономною нервовою системою, типових антихолінергічних побічних ефектів немає.

Висока протиспастична активність мебеверину гідрохлориду (Спарк) має низку безумовних переваг перед іншими спазмолітичними засобами. Мебеверин справляє селективну дію відносно гладких м'язів травного каналу, переважно товстої кишки, не впливає на гладком'язову стінку судин і не має системних ефектів, що властиво холінолітикам. За механізмом дії цей препарат є блокатором натрієвих каналів. Він блокує надходження в міоцити іонів натрію, що опосередковано призводить до закриття кальцієвих каналів і ослаблення м'язових скорочень. Селективність дії мебеверину зумовлена, мабуть, тим, що в гладких м'язах ШКТ переважає механізм збільшення концентрації кальцію, опосередкований впливом натрію і деполяризацією мембран. Окрім того, препарат має не тільки антиспастичну дію, а й таку, що нормалізує стан стінки кишки, не пригнічуючи повністю кишкові скорочення після гіпермоторики, тобто не викликає рефлекторної гіпотонії. Цей

механізм зумовлений тим, що Спарк перешкоджає поповненню депо кальцію на мембрані міоциту після стимуляції  $\alpha_1$ -адренорецепторів. Відсутність рефлекторної гіпотонії є суттєвою перевагою препарату і дозволяє застосовувати його у хворих як із закрепками, так і діареєю та у випадках пропульсивної гіпокінезії з посиленням тонічного компонента моторики, тобто при дискоординації пропульсивної і тонічної складових моторики, що притаманно хворим із метаболічно-асоційованими станами.

На перший погляд різні за патогенетичними механізмами розвитку патології мають єдині чинники ризику, які є тригерними в розвитку як метаболічно-асоційованих захворювань, так і структурно-функціональних змін кишківника. При цьому кожен чинник ризику — чи то порушення кишкової мікробіоти, чи то змінений протизапальний профіль, чи то дисмоторика кишківника — й, імовірно, їх сукупність збільшують ризики розвитку метаболічних наслідків у вигляді надлишкової маси тіла, порушення вуглеводного та ліпідного профілю тощо. Тому усунення відомих чинників ризику в пацієнтів із метаболічно-асоційованими захворюваннями повинно бути спрямовано на зменшення клінічних проявів від кишківника, відновлення кишкової ендоекології, створюючи передумови для формування сприятливого метаболічного фенотипу.

### Список використаної літератури

- Ames N.J., Ranucci A., Moriyama B., Wallen G.R. The Human Microbiome and Understanding the 16S rRNA Gene in Translational Nursing Science // *Nurs. Res.* — 2017. — Vol. 66 (2). — P. 184-197. Doi: 10.1097/NNR.0000000000000212.
- Ang Z., Ding J.L. GPR41 and GPR43 in Obesity and Inflammation — Protective or Causative? // *Front. Immunol.* — 2016. — Vol. 7. — P. 28. Doi: 10.3389/fimmu.2016.00028.
- Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *PNAS.* — 2004. — Vol. 101 (44). — P. 15718-15723. Doi: org/10.1073/pnas.0407076101.
- Barbara G., Stanghellini V., Brandi G. et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — 100. — P. 2560-2568.
- Barbara G., Wang B., Stanghellini V. et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 26-37.
- Caesar R., Fak F., Backhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism // *J. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 268. — P. 320-328.
- Cani P.D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises // *Gut.* — 2018. — Vol. 0. — P. 1-10. Doi:10.1136/gutjnl-2018-316723.
- Cani P.D., Neyrinck A.M., Fava F., Knauf C., Burcelin R.G., Tuohy K.M., Gibson G.R., Delzenne N.M. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia // *Diabetologia.* — 2007. — Vol. 50 (11). — P. 2374-2383.
- Cho I., Blaser M.J. The Human Microbiome: at the interface of health and disease // *Nat. Rev. Genet.* — 2012. — Vol. 13 (4). — P. 260-270. Doi: 10.1038/nrg3182.
- Di Baise J.K., Zhang H., Crowell M.D., Krajmalnik-Brown R., Decker G.A., Rittmann B.E. Gut microbiota and its possible relationship with obesity // *Mayo Clin. Proc.* — 2008. — Vol. 83 (4). — P. 460-9. Doi: 10.4065/83.4.460.
- Farzi A., Fröhlich E.E., Holzer P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System // *Neurotherapeutics.* — 2018, Jan. — Vol. 15 (1). — P. 5-22. Doi: 10.1007/s13311-017-0600-5.
- Flandroy L., Poutahidis T., Berg G., Clarke G., Dao M.C., Decaestecker E. et al. The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems // *Sci. Total. Environ.* — 2018, Jun. 15. — Vol. 627. — P. 1018-1038. Doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.01.288.
- Everard A., Belzer C., Geurts L., Ouwerkerk J.P., Druart C., Bindels L.B., Guiot Y., Derrien M., Muccioli G.G., Delzenne N.M., de Vos W.M., Cani P.D. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2013. — Vol. 110 (22). — P. 9066-71. Doi: 10.1073/pnas.1219451110.



14. García-Castillo V., Sanhueza E., McEnerney E., Onate S.A., García A. Microbiota dysbiosis: a new piece in the understanding of the carcinogenesis puzzle // *Journal of Medical Microbiology*. — 2016. — Vol. 65. — P. 1347-1362. Doi: 10.1099/jmm.0.000371.
15. Gummesson A., Carlsson L.M., Storlien L.H., Bäckhed F., Lundin P., Löfgren L. et al. Intestinal permeability is associated with visceral adiposity in healthy women // *Obesity (Silver Spring)*. — 2011. — Vol. 19 (11). — P. 2280-2. Doi: 10.1038/oby.2011.251.
16. Lee H.Y., Park J.H., Seok S.H., Baek M.W., Kim D.J., Lee K.E. et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2006. — Vol. 7. — P. 736-744.
17. Ley R.E. Obesity and the human microbiome // *Cur. Opin. Gastroenterol.* — 2010, Jan. — Vol. 26 (1). — P. 5-11. Doi: 10.1097/MOG.0b013e328333d751.
18. Magnúsdóttir S., Thiele I. Modeling metabolism of the human gut microbiome // *Current Opinion in Biotechnology*. — 2018. — Vol. 51. — P. 90-96.
19. Martín R., Miquel S., Ulmer J., Kechaou N., Langella P., Bermúdez-Humarán L.G. Role of commensal and probiotic bacteria in human health: a focus on inflammatory bowel disease // *Microb. Cell Fact.* — 2013. — Vol. 12. — P. 71. Doi: 10.1186/1475-2859-12-71.
20. Mazzoli R., Pessione E. The Neuro-endocrinological Role of Microbial Glutamate and GABA Signaling // *Front. Microbiol.* — 2016. — Vol. 7. — P. 1934. Doi: 10.3389/fmicb.2016.01934.
21. Quigley E.M.M. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Clues to Pathophysiology and Opportunities for Novel Management Strategies in Irritable Bowel Syndrome (IBS) // *J. Clin. Med.* — 2018, Jan. 3. — Vol. 7 (1). — P. E6. Doi: 10.3390/jcm7010006.
22. Quigley E., Abu-Shanab A. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infect // Dis. Clin. North Am.* — 2010. — Vol. 24. — P. 943-959.
23. Quigley E., Phillips S., Dent J. Distinctive patterns of interdigestive motility at the canine ileocolonic junction // *Gastroenterology*. — 1984. — Vol. 87. — P. 836-844.
24. Qin J., Li Y., Cai Z., Li S., Zhu J., Zhang F. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes // *Nature*. — 2012, Oct. 4. — Vol. 490 (7418). — P. 55-60. Doi: 10.1038/nature11450.
25. Ranganath L.R. The entero-insular axis: implications for human metabolism // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2008. — Vol. 46 (1). — P. 43-56.
26. Rao A., Wong B., Camilleri M. et al. Chenodeoxycholate in females with irritable bowel syndrome-constipation: a pharmacodynamic and pharmacogenetic analysis // *Gastroenterology* — 2010. — Vol. 139. — P. 1549-1558.
27. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Cheng J., Duncan A.E., Kau A.L. et al. Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice // *Science*. — 2013. — Vol. 341. — P. 6150. Doi: 10.1126/science.1241214.
28. Sam Q.H., Chang M.W., Chai L.Y. The Fungal Mycobiome and its Interaction with Gut Bacteria in the Host // *Int. J. Mol. Sci.* — 2017. — Vol. 18 (2). — P. 330. Doi: 10.3390/ijms18020330.
29. Sonnenburg J.L., Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism // *Nature*. — 2016, Jul. 7. — Vol. 535 (7610). — P. 56-64. Doi: 10.1038/nature18846.
30. Sonnenburg J.L., Chen C.T., Gordon J.I. Genomic and metabolic studies of the impact of probiotics on a model gut symbiont and host // *PLoS Biol.* — 2006, Nov. — Vol. 4 (12). — P. e413.
31. Tanaka M., Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life // *Allergol. Int.* — 2017. — Vol. 66 (4). — P. 515-522. Doi: 10.1016/j.alit.2017.07.010.
32. Thompson J., Quigley E., Adrian T. Qualitative changes in enteric flora and short-chain fatty acids after intestinal resection // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — P. 624-631.
33. Tilg H., Moschen A.R., Kaser A. Obesity and the microbiota // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 136 (5). — P. 1476-83. Doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.030.
34. Vantrappen G., Janssens J., Hellemans J., Ghooys Y. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine // *J. Clin. Invest.* — 1977. — Vol. 59. — P. 1158-1166.
35. Wang H., Wei C. — X., Min L., Zhu L. — Y. Good or bad: gut bacteria in human health and diseases, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. — 2018. Doi: 10.1080/13102818.2018.1481350.
36. Wen Hong Y., Su Si T., Yuan Zhen Y., Wang Xiu Y. and Wang Guo Z. Impact of Early-Life Antibiotic Use on Gut Microbiota of Infants // *J. Microb. Biochem. Technol.* — 2009. — Vol. 9 (5). — P. 227-231. Doi: 10.4172/1948-5948.1000369.
37. Yoo J.Y., Kim S.S. Probiotics and Prebiotics: Present Status and Future Perspectives on Metabolic Disorders // *Nutrients*. — 2016, Mar. — Vol. 8 (3). — P. 173.

Надійшла до редакції 25.01.2019 р.

## RELATIONSHIP BETWEEN INTESTINAL FUNCTIONAL ACTIVITY AND INTESTINAL MICROFLORA IN PATIENTS WITH METABOLIC DISORDERS

**O.V. Kolesnikova**

### Abstract

This review analyzes the relationship between intestinal functional activity and intestinal microflora in patients with metabolic disorders. It is emphasized that gastrointestinal microflora has a significant impact on virtually all the physiological, metabolic, molecular-genetic and behavioral responses. It is also noted that the relationship between dysbiosis and the development of a number of diseases associated with metabolic disorders is considered an indisputable fact. The drugs used to normalize the microflora and motor-evacuation function in functional intestinal disorders associated with metabolic disorders include Lactile and Spark. Elimination of known risk factors in patients with such metabolic disorders is manifested by a decrease in intestinal clinical symptoms and restoration of intestinal endoecology, which creates the preconditions for the formation of a favourable metabolic phenotype.

**Keywords:** intestine, metabolic and pathophysiological disorders, microflora, motor-evacuation function, Lactile, Spark.