



О. В. Колеснікова

ГУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Кишкова мікробіота і метаболічний синдром: що їх об'єднує?

Метаболічний синдром (МС) — один з поширених патологічних станів у світі. Це важливий чинник, який зумовлює серцево-судинні і метаболічні ризики смертності. Персистенція хронічного запалення при МС — основа для виникнення патологічних процесів, об'єднаних поняттям МС, який є і причиною, і наслідком розвитку великої кількості його клінічних виявів. У статті розглянуто основні механізми, які зв'язують кишкову мікробіоту і МС. Показано вплив різних поліморфізмів Toll-подібних рецепторів на ризики розвитку МС за допомогою зміни складу кишкової мікробіоти. Кишковий дисбіоз зі зменшенням пропорції Bacteroidetes щодо Firmicutes характерний як для МС, так і для його складових нозологій. Припускають, що пребіотики і пробіотики можуть регулювати обмін речовин при МС, а також при захворюваннях, пов'язаних з ним. Імовірно, в найближчому майбутньому це відіграватиме визначальну роль у розробці профілактичних і терапевтичних стратегій curaції пацієнта з МС.

Ключові слова: метаболічний синдром, кишкова мікробіота, Toll-подібні рецептори, кишковий дисбіоз, обмін речовин, інсулінорезистентність, дисліпідемія.

Будучи одним з найпоширеніших патологічних станів у розвинених країнах і країнах, які розвиваються, метаболічний синдром (МС) — це важливий чинник, котрий визначає серцево-судинні і метаболічні ризики смертності [20, 32]. МС розглядають як хронічне персистуюче запалення, наслідками якого є патологічні метаболічні процеси, які підвищують ризик розвитку ожиріння, цукрового діабету 2 типу (ЦД-2), атеросклерозу, неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [32] та інших чинників серцево-судинного ризику (ССР) [32, 40]. Нині є докази концепції про провідну роль факультативної мікрофлори у розвитку хронічних захворювань. Вивчається роль кишкової мікробіоти (КМ) у розвитку ожиріння та інсулінорезистентності (ІР), роль ендотоксину грамнегативних бактерій у розвитку атеросклерозу [5, 20, 30, 32, 45].

Дані останніх досліджень показали важливу роль активації Toll-подібних рецепторів (TLR) та їх сигнальних шляхів у запуску системного хронічного імунного запалення [18, 19, 27, 32]. Проте взаємозв'язок між диференційною експресією TLR і ураженням декількох органів при

МС мало вивчений. Питання про етіопатогенетичні механізми, за допомогою яких КМ може впливати на експресію декількох імунних рецепторів TLR, залишається відкритим і потребує подальшого вивчення.

Дослідження, проведені в останні десятиліття, присвячені активному вивченню складу КМ та її впливу на гомеостаз організму хазяїна, а також чинників, які впливають на зміну якісного і кількісного складу КМ.

Склад кишкової мікробіоти та її особливості при метаболічному синдромі

Нормальна КМ виконує три найважливіші функції: метаболічну (КМ може змінювати метаболізм і способи отримання поживних речовин та енергії) [1, 2], захисну (зміцнення міжклітинних контактів слизової оболонки кишечника, збільшення продукції муцину і посилення процесів регенерації епітелію) [1] та імунну (секреція прозапальних цитокінів, формування імунологічної толерантності) [1, 2]. Декілька типів зв'язаних і вільних жирних кислот (ЖК), які продукує КМ, беруть участь у метаболізмі ліпідів і відіграють

важливу роль у стимулюванні паракринних та ендокринних пептидів, таких як глюкагоноподібний пептид (GLP) і пептид YY, впливаючи на функцію кишечника [2]. Незважаючи на значну кількість вивчених мікроорганізмів, вплив їх на гомеостаз людини остаточно не вивчено.

Виконання основних функцій нормальної КМ може порушуватися при зниженні кількості або повному зникненні облігатних її представників і збільшенні популяції умовно-патогенних або патогенних бактерій. За результатами досліджень останніх років, роль КМ у регулюванні гомеостазу організму хазяїна значно зросла [12].

Нещодавно запропоновано культурально незалежні молекулярно-біологічні методи детекції КМ, які ґрунтуються на диференціації послідовності невеликої ділянки гена rPHK (16S rRNA і 18S rRNA): техніка зняття відбитків пальців, полімеразна ланцюгова реакція і блот-гібридизація, флуоресцентна гібридизація *in situ*, а також мікроналіз ДНК, які істотно збільшують можливість виявлення кількісної та якісної різноманітності КМ людини [40]. Застосування молекулярних методів показало, що у складі КМ у людей переважають анаеробні бактерії, які належать до трьох груп: грампозитивні *Firmicutes* і *Actinobacteria*, а також грамнегативні *Bacteroidetes* (20 родів). *Firmicutes* — найбільший бактерійний філум, який складається з понад 200 родів, зокрема *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, *Bacillus* і різновиди *Clostridium*. *Actinobacteria* також належать до домінуючої складової КМ і можуть бути виявлені лише методом флуоресцентної гібридизації *in situ* [32, 33].

Кишковий дисбіоз (КД) — це клініко-лабораторний синдром, який виникає при низці захворювань і клінічних ситуацій та характеризується зміною якісного і/або кількісного складу нормофлори певного біотопу, транслокацією різних її представників у невласливі біотопи, метаболічними імунними порушеннями, які у частини пацієнтів супроводжуються клінічними симптомами.

КД з переважанням умовно-патогенних штампів призводить до структурних змін слизової оболонки, прориву захисного кишкового бар'єра, портальної бактеріємії та ендотоксемії, яка спричиняє зміни в макрофагичній системі печінки, а також до пригнічення процесів антиоксидантного захисту (АОЗ), підвищення рівня модифікованих форм ліпопротеїдів у крові, активації гормонів жирової тканини і розвитку МС/ІР [20, 32].

МС та його нозологічні складові нині розглядають як наслідок КД, характерною особливістю якого є персистенція хронічного системного запалення.

Основні механізми, які пов'язують метаболічний синдром і кишкову мікробіоту

У недавніх дослідженнях встановлено важливу роль активації TLR та їх сигнальних шляхів у запуску системного хронічного імунного запалення [8, 18, 27, 32]. TLRs — це сімейство рецепторів природженого імунітету для розпізнавання патоген-асоційованих молекулярних структур (РАМР). Відомо 11 типів TLR, кожен з яких розпізнає певний мікробний патерн. Ці рецептори експресовані по всьому організму. Вони здатні до швидкої активації та передачі сигналу від MyD88-залежних і MyD88-незалежних шляхів у відповідь на декілька антигенів (переважно грампозитивних та грамнегативних бактерій) і пов'язані з підвищенням продукції цитокінів і запуском запального процесу. MyD88 — адапторний білок 88 первинної відповіді мієлоїдної диференціації, за допомогою якої здійснюється стимуляція цитокінів (фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкіну-1b (ІЛ-1b), ІЛ-6, ІЛ-12, нуклеарного фактора κ B (NF- κ B) і макрофагального запального протеїну-1 (MIP-1).

Грамнегативні мікроорганізми сімейства *Bacteroidetes* є основним носієм ліпополісахариду (ЛПС) ендотоксину (ЕТ). ЛПС — інтегральний компонент зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій [32]. ЕТ, як компонент клітинної стінки, є засобом захисту бактерій від впливу довкілля. Вміст вільних ЕТ у фекаліях становить у середньому 1 мг. Усмоктуючись у товстому кишечнику і надходячи в печінку, більшість ЕТ у нормі елімінуються фагоцитами, але частина потрапляє в системний кровотік, спричиняючи низку патофізіологічних ефектів (стимуляція лімфоїдної тканини та ефекторних клітин печінки, посилення мітогенної активності В- і Т-лімфоцитів) за допомогою адаптерних білків. S. K. Biswas та співавт. (2007) показали, що результатом повторних контактів з низькими дозами ЕТ є порушення ендотоксинової толерантності (ЕТТ), що може бути предиктором персистенції хронічного запалення.

Доведено, що субклінічні хронічні запальні процеси є головними причинами розвитку ожиріння, ЦД-2, НАЖХП і МС у цілому. Підтверджено роль TLR та їх реактивне включення в патогенез метаболічних порушень [17, 32].

У пацієнтів з МС підвищений рівень як TLR-2, так і мембранних TLR-4. У низці клінічних досліджень доведено зв'язок між активацією TLR-2 і TLR-4 та метаболічними порушеннями різної інтенсивності.

У дослідженні I. Jialal та співавт. (2012) підвищення активності TLR достовірно корелювало з обводом талії (ОТ) і величиною індексу маси тіла (ІМТ), підвищеними цифрами артеріального тиску, збільшеним вмістом глюкози в сироватці крові, плазмовими рівнями ІЛ-1b, МІР-1 і NF-κВ. Це дало підставу вважати активацію TLR не лише незалежним чинником ризику розвитку МС, а і вірогідним чинником ССР для цих пацієнтів [17].

Вивчення TLR показало, що різні поліморфізми TLR-4 були взаємозв'язані з певним рівнем сироваткового інсуліну та ІР. У пацієнтів з поліморфним маркером TLR-4-носіїв алеля 299glу реєструють вищий рівень інсуліну і нижчу чутливість до інсуліну порівняно з гомозиготами. Саме цей факт може пояснити вплив поліморфізму TLR-4 rs5030728 на співвідношення між вмістом насичених ЖК у харчовому раціоні та рівнем холестерину ліпопротеїнів високої густини у сироватці крові — підвищене споживання насичених ЖК обернено пропорційно корелює з низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої густини [8]. Миші з дефектом TLR-4 стійкі до розвитку хронічного запалення та ІР, незважаючи на вживання великої кількості жирів. Це підтверджує важливу роль взаємодії ЛПС грамнегативної флори з TLR-4 у генезі МС [32].

Інтерес становлять дані, отримані в дослідженні А. Steinhardt та співавт. (2011), про те, що TLR збільшують ризик розвитку дисліпідемії — невід'ємного компонента МС. У мишей — носіїв генотипу G/C 3725 TLR-4 зі зниженням активності рецепторів на 30 % ($p = 0,0001$) виявлено статистично значущу кореляцію зі зменшенням величини ІМТ (25,5 і 28,6 кг/м² відповідно; $p = 0,023$), ОТ (89,3 і 97,5 см; $p = 0,025$), вищим рівнем адипонектину (14,5 і 10,6 нг/мл; $p = 0,021$) [39]. Ці результати свідчать про те, що повноцінна відповідь TLR тісно пов'язана з розвитком ожиріння, характерного для більшості пацієнтів з МС.

Описано також асоціативний зв'язок між активацією TLR і розвитком ЦД-2. Недавно завершене дослідження показало, що у мишей з генотипом TLR-2 -/- через 12 тиж дієти з високим вмістом жирів не відбувалося підвищення толерантності до глюкози і чутливості до інсуліну на відміну від контрольної групи. Крім того, в основній групі встановлено знижений рівень лептину, МСР-1 і ФНП-α. Цікавим є факт про те, що у мишей з генотипом TLR-2 -/- чутливість до інсуліну підтримується в печінці, спричиняючи значне зниження продукції глюкози в ній. Цей генотип характеризується низьким ризиком розвитку стеатозу печінки під впливом

дієти з високим вмістом жиру [11]. Ці дані узгоджуються з результатами дослідження L. Н. Куо (2011), в якому показано, що миші з генотипом TLR-2 -/- мають нижчий рівень глюкози та інсуліну, ніж дикі особини (WT), що доводить важливу роль цього рецептора в гомеостазі глюкози. Більше того, миші з генотипом TLR-2 -/- мали фенотип зі зниженою масою тіла та жировою масою і дрібні адипоцити (середня площа — 821 і 1503 мкм²) [22].

У дослідженні М. Vijay-Kumar та співавт. (2010) показано, що у мишей з активацією TLR-5 метаболічні зміни (зокрема дисліпідемія) корелювали зі змінами у складі КМ. Пересадка КМ від мишей з TLR-5 стерильним мишам супроводжувалася клінічними виявами МС.

Наведені дані підтверджують, що КМ спричиняє зміни обміну речовин, може ініціювати збій у роботі імунної системи, що призводить до розвитку МС. Накопичується дедалі більше доказів впливу імунної системи на метаболізм ліпідів за допомогою КМ [42].

Зміни ліпідного профілю під впливом кишкової мікробіоти

Ліпідний склад крові може бути змінений на тлі глибоких порушень КМ. Ці порушення виявляються у вигляді підвищеної кількості анаеробів, гемолітичних кишкових паличок, стафілококів, грибів з одночасним зниженням вмісту лактобацил і біфідобацил у фекаліях.

Мікробіота шлунково-кишкового тракту бере участь у метаболізмі холестерину, впливаючи безпосередньо на ферментні системи клітин пацієнта, які синтезують ендогенний холестерин. Так, біфідобактерії, інгібуючи активність ГМГ-КоА-редуктази, зменшують вихід холестерину з гепатоцитів. Деякі штами кишкових стрептококів посилюють катаболізм холестерину в ЖК. Компоненти мікробної клітини (ЕТ, мураміддипептиди, зимозан), α-інтерферон та інші сполуки мікробного походження здатні індукувати підвищений синтез холестерину в різних клітинах організму людини, особливо в осіб, схильних до гіперхолестеринемії. Посилене розмноження бактерій у порожній кишці (особливо анаеробів з їх підвищеною здатністю декон'югувати зв'язані жовчні кислоти і формувати токсичні ендогенні солі жовчних кислот, порушуючи природний механізм гомеостазу холестерину — ентерогепатичну циркуляцію жовчних кислот) спричиняє розвиток більшості патологічних змін у печінці.

КМ, виявляючи протейнолітичну, гідролітичну або іншу біохімічну активність, здатна або модифікувати синтез регуляторних сполук, або

зруйнувати їх, побічно впливаючи на утворення в печінці холестерину і жовчних кислот. Таким чином, накопичено багато доказів того, що резидентна і транзиторна КМ, синтезуючи, трансформуючи або руйнуючи екзогенні та ендогенні стерини, бере активну участь у метаболізмі холестерину і є найважливішою метаболічною та регуляторною системою, яка кооперує органи і клітини хазяїна для підтримки гомеостазу холестерину [14].

Формування і розвиток дисліпідемії незалежно від органа-мішені необхідно розглядати в тісному взаємозв'язку з КМ: порушення мікроекології кишечника (розвиток КД) — підвищення накопичення ЕТ у кишечнику і порушення бар'єрної функції кишечника — надходження ЕТ по порталній вені в печінку — ушкодження клітин макрофагічної системи печінки — посилення патологічного впливу токсикантів немікробного походження — порушення функції гепатоцитів — дисліпідемія — асоційовані метаболічні порушення з розвитком низки захворювань.

Взаємозв'язок печінки і кишкової мікробіоти

Печінка — основний орган людського організму, який відіграє важливу роль у підтримці його метаболічного та імунного гомеостазу. Безперервна і своєчасна регуляція метаболізму глюкози, ЖК та імунних регуляторів і постійна ентерогепатична циркуляція роблять печінку головним «контролером» декількох процесів, які перебігають одночасно. Швидке включення декількох імунних рецепторів у печінці відбувається у відповідь на порушення кишкової бар'єрної функції, збільшення вмісту певних бактерійних токсинів і/або їх транслокацію через судинну систему [37]. Цей імунний механізм порушення кишкового гомеостазу може пояснити розвиток дисліпідемії, НАЖХП, ЦД-2, ожиріння, атеросклерозу і МС у цілому [20, 37].

К. Sawada та співавт. (2014) досліджували в печінці і тонкому кишечнику у мишей з НАЖХП експресію TLR, рівні ФНП- α , IL-1b і рецептора інтерлейкіну-1-асоційованої кінази-1. Автори повідомили про статистично значуще збільшення вмісту прозапальних цитокінів та експресії TLR-2, TLR-4, TLR-5 і TLR-9 у печінці 16-тижневих мишей, тоді як у 4- і 8-тижневих мишей подібних змін не виявлено. Дослідження також показало, що в кишечнику всі вивчені параметри були значно знижені. Крім того, лікування мишей з НАЖХП антибіотиками зменшувало високу експресію маркерів запалення і TLR у печінці, істотно не впливаючи на експресію цих молекул у тон-

кому кишечнику. Автори підтвердили, що саме в гепатоцитах відбувається переважне збільшення експресії TLR-4 і TLR-9 (TLR-4, TLR-2, TLR-5 і TLR-9 активуються в клітинах Купфера) [36].

TLR-4, TLR-2, TLR-5 і TLR-9 зі збільшенням рівня MyD88 і ФНП- α є потенційними молекулами сигнальних шляхів розвитку НАЖХП на тлі IP [22, 32, 47]. Саме бактерійний ЕТ призводить до швидкої активації TLR і TLR- залежних шляхів персистенції хронічного запалення, які ініціюють розвиток НАЖХП [7, 23].

Кишкова мікробіота та ожиріння

У серії експериментальних робіт показано вплив мікрофлори на розвиток ожиріння. Дослідження F. Backhed та співавт. [1, 2] підтвердили участь КМ у регулюванні енергетичного гомеостазу хазяїну. Миші зі стерильним кишечником (GF) мали на 40 % менше загального жирового шару, ніж миші з нормальною КМ, попри те, що останні вживали на 30 % калорій менше, ніж миші GF. Щеплення мишам зі стерильним кишечником КМ, отриманої зі сліпої кишки «нормальних» мишей, у 60 % випадків призводило до збільшення жирової тканини та IP упродовж 2 тиж, незважаючи на низькокалорійніший раціон харчування. Дослідження мишей GF і контрольної групи мишей показали, що КМ посилює всмоктування моносахаридів у кишечнику, стимулює печінковий ліпогенез *de novo* за рахунок супресії ангіопоетинового адипоцитарного білка (FIAF) — інгібітора ліпопротеїніпази (ЛПЛ) — ключового регулятора звільнення ЖК з багатих на тригліцериди (ТГ) ліпопротеїнів у м'язах, серці та жировій тканині. Супресія FIAF має важливе значення для мікробіото-індукованого депонування ТГ в адипоцитах.

Цією ж групою авторів проведено дослідження, в якому мишей GF і контрольну групу мишей годували «західною дієтою» з високим вмістом жирів і вуглеводів. Після 8 тиж у мишей GF загальна маса тіла і маса жирової тканини були значно меншими, ніж у мишей із групи контролю. Крім того, у мишей GF не виникло порушення толерантності до глюкози та IP. Вміст екскрементів мишей GF і контрольних мишей був схожим за калоражем, що дає підставу припустити, що отримання енергії з їжі не може бути єдиним визначальним чинником збільшення жирової маси у контрольній групі мишей. У цих мишей встановлено статистично значуще підвищення кількості мРНК, яка кодує ферменти печінки, котрі беруть участь у біосинтезі ЖК, що призвело до збільшення продукції ТГ у печінці. Вперше ці експерименти продемонстрували, що

КМ може регулювати накопичення енергії та є причиною, а не наслідком ожиріння або змінених харчових звичок [1, 2].

Дані досліджень людської мікробіоти збігаються з результатами, отриманими в експериментальних тварин. Так, у обстежених 12 осіб з ожирінням виявлено нижчий рівень *Bacteroidetes* і збільшення участі філуму *Firmicutes* у дистальному відділі кишечника порівняно з особами групи контролю. Після рандомізації в групі дієти з обмеженням кількості вуглеводів або жирів упродовж 52 тиж частка *Bacteroidetes* була підвищеною впродовж тривалого часу, що асоціювалося зі зменшенням маси тіла хазяїна, а не зі зміною раціону харчування [2]. У людей з ожирінням переважав філум *Firmicutes* і був зниженим філум *Bacteroidetes*. Отримані дані доводять, що зміни видового складу КМ відіграють важливу роль у патогенезі ожиріння.

Дослідження С. Zhang та співавт. показало зниження рівня чинників захисту кишечника до дії ЛПС КМ у мишей, які перебували на висококалорійній дієті. Автори припустили, що саме зміна складу КМ під впливом висококалорійного раціону може призводити до порушення бар'єрної функції кишечника, проникнення бактерійних ЕТ і прозапальних цитокінів у системний кровообіг. Отримані дані свідчать про те, що для всіх тварин, які перебувають на раціоні з підвищеним вмістом жирів, з порушенням толерантності до глюкози і високим відсотком жирової тканини, характерна персистенція хронічного запалення. Автори також установили переважання сульфатредукуючих бактерій (*Desulfovibrionaceae*) у КМ мишей з МС і висококалорійним раціоном [48].

Е. Backhed та співавт. досліджували КМ у дітей для визначення її значення в розвитку ожиріння в пізнішому віці. Встановлено, що грудне вигодовування сприяє колонізації кишечника переважно біфідобактеріями і представниками сімейства *Enterobacteriaceae*. Зниження рівня цих захисних штамів, а саме біфідобактерій, яке спостерігається у 2-річному віці, впливає на ЛПЛ і підвищує ризик накопичення жирової тканини. Крім того, дослідження показало, що використання антибіотиків у дітей може призвести до ліквідації бактероїдів і зменшення кількості *Bifidobacterium*, що зменшує частку двох важливих видів, які запобігають розвитку ожиріння [1].

Кишкова мікробіота та атеросклероз

Сьогодні теорії розвитку атеросклерозу доповнюються новими даними про роль ЕТ

грамнегативних бактерій в його формуванні. У низці досліджень підтверджено роль ЕТ як пускового чинника розвитку атеросклерозу. У 90 % хворих з атеросклерозом виявлено транслокацію КМ і КД, які активують системне запалення. Вивчаються процеси взаємодії між метаболітами КМ і TLR-4, активація яких призводить до збільшення ендотоксемії. Найчастіше виявляли енетеротип III, для якого характерна наявність великої кількості бактерій — представників видів *Ruminococcus* і *Collinsella*, відповідальних за синтез пептидоглікану, — компонента бактерійної стінки, який є одним з індукторів запального процесу, взаємодіючи з TLR-4-сигнальними шляхами [27].

У дослідженні С. J. Wiedermann та співавт. показано, що в осіб з рівнем ЕТ понад 50 пг/мл ризик розвитку атеросклерозу підвищується втричі ($p < 0,01$). Характерно, що у курців з низьким вмістом ЕТ і у пацієнтів, які не палять, ризик розвитку атеросклерозу не відрізнявся, тоді як у курців з високою концентрацією ЕТ завжди діагностували атеросклеротичні зміни за даними ультразвукової доплерографії (у 98 % — атеросклероз каротидних артерій, у 100 % — серцево-судинна патологія) [1, 32]. Доведено, що відсутність TLR-4 і TLR-5 асоційована зі зниженням ризику розвитку атеросклерозу [32].

Недавні дослідження на тваринах виявили взаємозв'язок між кишковим мікробним метаболізмом холинової частини фосфатидилхоліну (лецитину), який надходить з їжею, та ураженням коронарних артерій через утворення проатеросклеротичного метаболіту триметиламін-N-оксиду (ТМАО). У серії експериментів Е. Backhed та співавт. на мишах виявлено механізми впливу КМ на енергетичні процеси і жировий обмін організму хазяїна. КМ метаболізує лецитин у газоподібну речовину, яка переробляється в печінці в ТМАО. Встановлено кореляцію між рівнем ТМАО в крові і вірогідністю розвитку атеросклерозу коронарних артерій у мишей. Мишей зі схильністю до кардіоваскулярних захворювань (КВЗ) утримували на раціоні, збагаченому лецитином, отриманим з яєчних жовтків. У відповідь на дієту на коронарних судинах мишей за короткий час формувалися атеросклеротичні бляшки. При використанні антибіотиків для пригнічення росту КМ знижувався ризик КВЗ, незважаючи на провокаційну лецитинову дієту. Проте не зрозуміло, який саме вид мікроорганізмів відповідає за появу ТМАО в крові [1, 32].

Наведені дані підтверджують вплив КМ на всі компоненти МС через активацію TLR шляхом ендотоксемії.

Регуляція кишкової мікробіоти як спосіб профілактики і лікування метаболічного синдрому та його компонентів

Вплив на регуляцію кишкової мікробіоти за допомогою пробіотиків, антибіотиків і/або пребіотиків може розширити можливості лікування великої кількості захворювань, зокрема компонентів МС [12]. Деякі автори припускають, що пребіотики і пробіотики можуть регулювати обмін речовин при МС, а також при захворюваннях, пов'язаних з ним.

Пробіотики

У дослідженні S. Liang та співавт. (2014) показано, що застосування пробіотиків у мишей, яких утримували на раціоні з високим вмістом жирів, сприяло поліпшенню ІМТ, ОТ, обводу стегон, толерантності до глюкози та інсуліну. Використання пробіотика зменшувало вияви дисліпідемії за рахунок гіпертригліцеридемії і поліпшувало гістологічну картину печінки (зменшувало вираженість стеатозу печінки) [25].

Дослідження за участю осіб з МС виявило позитивний вплив пересадки КМ від здорових худих донорів: вже через 6 тиж після пересадки флори у пацієнтів з МС вдалося збільшити чутливість до інсуліну ($p < 0,05$). Ці зміни були пов'язані зі збільшенням кількості бутиратних бактерій, які безпосередньо впливають на рівень глюкози і метаболізм.

У рандомізованому пілотному дослідженні V. Leber та співавт. (2012) вивчено ефект пробіотичного штаму *Lactobacillus* щодо регуляції проникності кишечника і бактерійної ендотоксемії у хворих з МС. Незважаючи на значне збільшення кишкової проникності у пацієнтів з МС, не виявлено відмінностей у вмісті ЕТ, С-реактивного білка, функції нейтрофілів і рівні експресії TLR між групою, яка отримувала пробіотик, і контрольною групою [23].

У літературі трапляються дані звітів про можливі ефекти «антиожиріння» деяких пробіотичних бактерій, хоча основні їх механізми не доведено.

Після застосування штаму Shirota *Lactobacillus casei* у мишей з ожирінням знижувалися ІР та інтолерантність до глюкози, а інтраабдомінальне ожиріння залишалося без змін. Це дослідження дало підставу припустити, що штам Shirota має властивості поліпшувати ІР і запобігати розвитку метаболічних порушень, які призводять до розвитку ожиріння [20].

Після 8-тижневого курсу *Lactobacillus rhamnosus* PL60 (бактерія, яка мешкає в організмі людини і продукує t10, c12-кон'юговану лінолеву кислоту)

при ожирінні ІМТ і жирова тканина зменшувалися без зниження споживання калорій [41].

Lactobacillus gasseri BNR17, виділена з жіночого грудного молока, також продемонструвала ефект «антиожиріння» на групі щурів, які перебували на дієті з високим вмістом вуглеводів [42].

Відомий вплив *L. gasseri* SBT2055, які містяться в знежиреному молоці, на білу жирову тканину брижі (значне зменшення) [43].

Інші штами *L. plantarum* і *L. paracasei* spp. *paracasei* також зменшували розміри адипоцитарних клітин і жирового шару у мишей, які перебували на дієті з великим вмістом жирів [44, 45]. У щурів на високоенергетичній дієті під час вагітності, вигодовування і до 6-місячного віку відзначено невелике збільшення маси тіла і незначну кількість ретроперитонеальної жирової тканини при використанні *L. plantarum* на відміну від застосування *Escherichia coli* [46].

Використання *L. gasseri* SBT2055 асоціювалося з ефективним зниженням кількості абдомінальної жирової тканини і маси тіла [47]. *Lactobacillus* spp. позитивно впливала на чутливість до інсуліну. В рандомізованому подвійному сліпому дослідженні, в якому взяли участь 45 осіб з ЦД-2, зниженою або нормальною толерантністю до вуглеводів, установлено, що прийом *L. acidophilus* NCFM упродовж 4 тиж зберігав чутливість до інсуліну і, відповідно, еуглікемію, тоді як у групі плацебо вона зменшувалася [42].

Нещодавно опубліковано звіт, в якому для осіб з ожирінням і фенотипом з високою величиною співвідношення *Firmicutes/Bacteroides* запропоновано дієту з використанням пробіотика [21]. Щоб довести важливу роль пробіотиків у профілактиці ожиріння у людей, необхідно провести додаткові ретельно контрольовані дослідження (масштабні епідеміологічні).

Пребіотики

Пребіотичні речовини — незасвоювані олігосахариди, відомі як «добри» для кишкової мікробіоти, потрібні для значного збільшення кількості корисних мікроорганізмів (наприклад, *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*) організму хазяїна. Фруктоолігосахариди — пребіотичні речовини, які модулюють збільшення кількості корисних видів бактерій товстої кишки. Інулін та олігофруктоза, фруктоолігосахариди, які утворюються природно і не перетравлюються у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, мають кілька функціональних і харчових властивостей, зокрема здатність стимулювати зростання рівня корисних мікроорганізмів.

В експериментальних моделях ожиріння дієтична добавка з вуглеводами, які не засвоюються,

такими як інулінові типи — фруктани або арабіноксилани, чинила сприятливу дію на макроорганізм і сприяла зменшенню адипозу [23, 43, 44]. Лікування осіб з ожирінням фруктановим типом пребіотиків вивчене у двох інтервенційних дослідженнях. Прийом фруктанів (8 г/добу) впродовж 1 року позитивно впливав на величину ІМТ і кількість жирової маси у підлітків [36].

Щоденне вживання сиропу «Якон» (Yacon), який містить 0,14 г фруктанів на 1 кг на добу, впродовж понад 120 днів сприяло швидкому насиченню і зменшенню маси тіла, ІМТ і ОТ у жінок з передклімактеричним ожирінням [35]. У недавньому клінічному дослідженні застосовували коротколанцюгові типи інуліну (фруктани) впродовж 3 міс (21 г/добу). Фруктани зменшували калораж раціону харчування, масу тіла в цілому та жирову масу в осіб з ожирінням, що дає підставу рекомендувати вживання пребіотиків для корекції маси тіла [47].

Вищий плазмовий рівень анорексигенних пептидів РYY відзначено після їди, а зниження вмісту греліну — після 6-годинної перерви між їдою. Прийом фруктанових пребіотиків (16 г/добу впродовж 2 тиж) у здорових осіб асоціювався зі збільшенням вмісту анорексигенних пептидів GLP-1, РYY і GIP (глюкагонподібного пептиду-1, пептиду YY і глюкозозалежного інсулінотропного пептиду). Цей ефект корелював зі зменшенням глікемічної відповіді й зменшенням калоражу раціону здорових осіб при споживанні фруктанів впродовж 2 тиж [38]. У тварин з ожирінням, які отримували фруктани (10% від раціону), відзначено зниження продукції гастроінтестинальних пептидів, збільшення вмісту анорексигенних пептидів (РYY та амід-GLP-1) і зменшення рівня орексигенного пептиду греліну. Це дало підставу для висновку про те, що розвиток ожиріння і захворювань, які супроводжуються підвищеним бродінням вуглеводів, можна регулювати за допомогою зміни ендокринної функції кишечника.

Зменшення частки *Bacteroidetes* і пропорційне збільшення частки філуму *Firmicutes* у кишечнику асоціюється зі збільшенням маси тіла. Доведено, що вживання продуктів, багатих на поліфеноли, може значно зменшити масу тіла в осіб з ожирінням [21]. Можливий механізм дії — метаболізм поліфенолів кишковою мікробіотою, зокрема розрив глікозидних зв'язків. Глікани, які є продуктом розпаду глікозидів, потрібні для КМ як поживне середовище. *Firmicutes* мають непропорційно меншу кількість гліканоруйнівних ферментів, ніж *Bacteroidetes*, і сильніше, ніж *Bacteroidetes*, пригнічуються фенольними антибактеріальними речовинами. *Bacteroidetes* переважають після

вживання поліфенолу і його ферментації на фенольні речовини через велику кількість гліканоруйнюючих ферментів. Це може бути механізмом впливу харчових поліфенолів на зниження маси тіла [15, 25]. Необхідно вивчити взаємодію між фенольними сполуками та іншими кишковими бактеріями, які впливають на здоров'я в цілому.

Деякі пребіотики, пребіотики та їх метаболіти мають доведені сприятливі ефекти на метаболізм ліпідів і глюкози, продукцію пептидів «насичення і голоду», ступінь розвитку ожиріння та пов'язаних з ожирінням порушень обміну речовин. Виходячи з цього, препарати, які містять декілька штамів з односпрямованим ефектом — синбіотики, можуть стати препаратами вибору в профілактиці хронічного системного запалення у пацієнтів в умовах поліморбідності (МС і його компоненти). Представником синбіотиків є препарат «Лактіале», при виробництві якого використано нові технології мікрокапсулювання, котрі дають змогу доставляти корисні бактерії безпосередньо в кишечник. Препарат містить 7 ліофілізованих живих ослаблених штамів нормальної мікрофлори кишечника: *Lactobacillus casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *B. longum*. Біологічна активність цих компонентів забезпечує активацію фагоцитозу, синтезу лізоциму, інтерферонів і цитокінів, проти-запальну дію на епітеліальні клітини кишечника, пригнічення росту хвороботворних бактерій, гальмування розвитку гнильної інфекції та автоінтоксикації. Функцію пребіотика виконують фруктоолігосахариди — поживні речовини для бактерій з вираженим біфідогенним ефектом. Саме такий комплексний «таргетний» підхід дає змогу отримати добрий результат у пацієнтів з ІР, ожирінням, ЦД-2, НАЖХП та гіперхолестеринемією.

Ґрунтуючись на даних доказової медицини про те, що використання пребіотиків, які містять *Lactobacillus*, сприяє достовірному зниженню ІМТ, ОТ, обводу стегон і товщини жирової складки ($p < 0,01$) [43], логічно припустити, що прийом «Лактіале» в терапевтичній дозі 2 капсули на добу впродовж 3–6 міс сприятиме профілактиці не лише метаболічних ефектів, а й метаболічних порушень, пов'язаних з накопиченням абдомінального жиру.

У найближчому майбутньому розуміння точних механізмів системного впливу КМ стане основою для профілактичних і терапевтичних заходів у пацієнтів з МС.

Таким чином, взаємодія між КМ та природженим імунітетом відіграє ключову роль у розвитку МС і може поширюватися за межі кишечника за допомогою поліорганичних системних ефектів.

Прозапальний профіль при МС формується внаслідок фенотипічних змін експресії TLR як на поверхні кишечника, так і в печінці, з подальшими метаболічними порушеннями, зумовленими збільшенням продукції цитокінів і маркерів запалення, втратою бар'єрної функції кишечника [16, 38]. Останнє призводить до підвищення проникності для бактерійного ЕТ, збільшення рівня екзогенних антигенів природженої імунної системи і може впливати на гомеостаз різних органів.

Персистенція хронічного запального процесу з антигенною активацією TLR-2 і TLR-4 у різних клітинах організму пояснює розвиток НАЖХП, порушення толерантності до глюкози, ІР і ЦД-2, а також інших супутніх захворювань, пов'язаних з МС [28]. КД може реактивно активувати декілька імунних рецепторів кишечника (переважно TLR-2, TLR-4, TLR-5 і TLR-9) та, ймовірно, інші запальні синергетичні сигнальні шляхи, ще не вивчені.

Результати досліджень свідчать, що прийом пре- і пробіотиків сприяє зменшенню маси тіла, підвищенню чутливості до інсуліну та зменшенню стеатозу печінки, а також модулює природжений імунітет і прозапальні стани шляхом зменшення інфільтрації макрофагів у жировій тканині. Пробиотичне лікування знижувало вміст філотипів, здатних спричинити МС (зокрема *Desulfovibrionaceae* і *Clostridium*), зменшувало запальні процеси [43].

Прийом «Лактіале» перешкоджає зміні складу КМ із «симбіотичного», який містить біфідобактерії і *Bacteroidetes*, на більш «незбалансований» з переважанням *Firmicutes*, *Porphyromonadaceae* і *Desulfovibrionaceae* в умовах гіперліпідемії та порушень харчового раціону.

Наведені дані доводять, що модифікація КМ може бути терапевтичним підходом для запобігання прогресуванню МС і ризику виникнення його ускладнень.

Список літератури

- Backhed F, Ding H, Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101. — P. 15718—15723.
- Backhed F, Manchester J.K, Semenkovich C.F, Gordon J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet — induced obesity in germ-free mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2007. — Vol. 104. — P. 979—984.
- Belforte F.S., Coluccio Leskow F, Poskus E., Penas Steinhardt A. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism in metabolic disorders: a meta-analysis // Mol. Biol. Rep. — 2013. — Vol. 40. — P. 3015—3020.
- Burcelin R, Garidou L, Pomie C. Immuno-microbiota cross and talk: the new paradigm of metabolic diseases // Semin. Immunol. — 2012. — Vol. 24. — P. 67—74.
- Caricilli A.M., Picardi P.K., de Abreu L.L. et al. Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice // PLoS Biol. — 2011. — Vol. 9. — P. e1001212.
- Chassaing B, Etienne-Mesmin L, Gewirtz A.T. Microbiota-liver axis in hepatic disease // Hepatol. — 2014. — Vol. 59. — P. 328—339.
- Csak T, Velayudham A, Hritz I. et al. Deficiency in myeloid differentiation factor-2 and toll-like receptor 4 expression attenuates nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in mice // Am. J. Physiol. — Gastrointest Liver Physiol. — 2011. — Vol. 300. — P. G433—G441.
- Cuda C., Badawi A., Karmali M., El-Sohemy A. Polymorphisms in Toll-like receptor 4 are associated with factors of the metabolic syndrome and modify the association between dietary saturated fat and fasting high — density lipoprotein cholesterol // Metabolism. — 2011. — Vol. 60. — P. 1131—1135.
- Duseja A., Chawla Y.K. Obesity and NAFLD: the role of bacteria and microbiota // Clin. Liver Dis. — 2014. — Vol. 24. — P. 59—71.
- Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // Science. — 2005. — Vol. 308. — P. 1635—1638.
- Ehse J.A., Meier D.T., Wueest S. et al. Toll-like receptor 2-deficient mice are protected from insulin resistance and beta cell dysfunction induced by a high-fat diet // Diabetologia. — 2010. — Vol. 53. — P. 1795—1806.
- Figuerola L., Xiong Y., Song C. et al. The Asp299Gly polymorphism alters TLR4 signaling by interfering with recruitment of MyD88 and TRIF // J. Immunol. — 2012. — Vol. 188. — P. 4506—4515.
- Frasinariu O.E., Ceccarelli S., Alisi A. et al. Gut-liver axis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: an input for novel therapies // Dig. Liver. Dis. — 2013. — Vol. 45. — P. 543—551.
- Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114. — P. 1752—1761.
- Henaio-Mejia J., Elinav E., Jin C. et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity // Nature. — 2012. — Vol. 482. — P. 179—185.
- Henaio-Mejia J., Elinav E., Thaiss C.A., Flavell R.A. The intestinal microbiota in chronic liver disease // Adv. Immunol. — 2013. — Vol. 117. — P. 73—97.
- Jialal I., Huet B.A., Kaur H., Chien A., Devaraj S. Increased toll-like receptor activity in patients with metabolic syndrome // Diabetes Care. — 2012. — Vol. 35. — P. 900—904.
- Jialal I., Kaur H., Devaraj S. Toll-like receptor status in obesity and metabolic syndrome: a translational perspective // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2014. — Vol. 99. — P. 39—48.
- Jin C., Henaio-Mejia J., Flavell R.A. Innate immune receptors: key regulators of metabolic disease progression // Cell. Metab. — 2013. — Vol. 17. — P. 873—882.
- Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome // Cardiol Res Pract. — 2014. — P. 943162.
- Kellermayer R., Dowd S.E., Harris R.A. et al. Colonic mucosal DNA methylation, immune response, and microbiome patterns in Toll-like receptor 2-knockout mice // FASEB J. — 2011. — Vol. 25. — P. 1449—1460.
- Kuo L.H., Tsai P.J., Jiang M.J. et al. Toll-like receptor 2 deficiency improves insulin sensitivity and hepatic insulin signalling in the mouse // Diabetologia. — 2011. — Vol. 54. — P. 168—179.

23. Leber B, Tripolt N.J., Blattl D. et al. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome: an open label, randomized pilot study // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2012. — Vol. 66. — P. 1110—1115.
24. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // *Nature.* — 2006. — Vol. 444. — P. 1022—1023.
25. Liang S., Webb T., Li Z. Probiotic antigens stimulate hepatic natural killer T cells // *Immunol.* — 2014. — Vol. 141. — P. 203—210.
26. Manco M., Putignani L., Bottazzo G.F. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk // *Endocrinol. Rev.* — 2010. — Vol. 31. — P. 817—844.
27. Mehal W.Z. The Gordian Knot of dysbiosis, obesity and NAFLD // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 10. — P. 637—644.
28. Miura K., Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — P. 7381—7391.
29. Moschen A.R., Kaser S., Tilg H. Non-alcoholic steatohepatitis: a microbiota — driven disease // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 24. — P. 537—545.
30. Parekh P.J., Arusi E., Vinik A.I., Johnson D.A. The role and influence of gut microbiota in pathogenesis and management of obesity and metabolic syndrome // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* — 2014. — Vol. 5. — P. 47 p.
31. Penas-Steinhardt A., Barcos L.S., Belforte F.S. et al. Functional characterization of TLR4 +3725 G/C polymorphism and association with protection against overweight // *PLoS ONE.* — 2012. — Vol. 7. — P. e50992.
32. Portela-Cidade J., Borges-Canha M., Ferreira Leite-Moreira A., Pimentel-Nunes P. Systematic review of the relation between intestinal microbiota and Toll-like receptors in the metabolic syndrome: What do we know so far? // *GE Portuguese J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 22, N6. — P. 240—258.
33. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature.* — 2010. — Vol. 464. — P. 59—65.
34. Remely M., Aumueller E., Jahn D. et al. Microbiota and epigenetic regulation of inflammatory mediators in type 2 diabetes and obesity // *Benef. Microbes.* — 2014. — Vol. 5. — P. 33—43.
35. Rivera C.A., Adegboyega P., van Rooijen N. et al. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol. 47. — P. 571—579.
36. Sawada K., Ohtake T., Hasebe T. et al. Augmented hepatic Toll-like receptors by fatty acids trigger the pro — inflammatory state of non-alcoholic fatty liver disease in mice // *Hepatol. Res.* — 2014. — Vol. 44. — P. 920—934.
37. Seki E., Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut // *J. Physiol.* — 2012. — Vol. 590. — P. 447—458.
38. Sommer P., Sweeney G. Functional and mechanistic integration of infection and the metabolic syndrome // *Kor. Diabetes J.* — 2010. — Vol. 34. — P. 71—76.
39. Steinhardt A.P., Aranguren F., Tellechea M.L. et al. A functional nonsynonymous Toll-like receptor 4 gene polymorphism is associated with metabolic syndrome, surrogates of insulin resistance, and syndromes of lipid accumulation // *Metabolism.* — 2010. — Vol. 59. — P. 711—717.
40. Tilg H. Obesity, metabolic syndrome, and microbiota: multiple interactions // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 44. — P. S16—S18.
41. Ubeda C., Lipuma L., Gobourne A. et al. Familial transmission rather than defective innate immunity shapes the distinct intestinal microbiota of TLR-deficient mice // *J. Exp. Med.* — 2012. — Vol. 209. — P. 1445—1456.
42. Vijay-Kumar M., Aitken J.D., Carvalho F.A. et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5 // *Science.* — 2010. — Vol. 328. — P. 228—231.
43. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome // *Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 143. — P. 913—916 e917.
44. Wang J., Tang H., Zhang C. et al. Modulation of gut microbiota during probiotic — mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet — fed mice // *ISME J.* — 2015. — Vol. 9. — P. 1—15.
45. Wiest R., Lawson M., Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis // *J. Hepatol.* — 2014. — Vol. 60. — P. 197—209.
46. Xie Y.R., Liu S.L., Liu X. et al. Intestinal microbiota and innate immunity — related gene alteration in cirrhotic rats with liver transplantation // *Transplant. Proc.* — 2011. — Vol. 43. — P. 3973—3979.
47. Ye D., Li F.Y., Lam K.S. et al. Toll-like receptor-4 mediates obesity-induced non-alcoholic steatohepatitis through activation of X-box binding protein-1 in mice // *Gut.* — 2012. — Vol. 61. — P. 1058—1067.
48. Zhang C., Zhang M. et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice // *ISME J.* — 2010. — Vol. 4. — P. 232—241.

Е. В. Колесникова

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Кишечная микробиота и метаболический синдром: что их объединяет?

Метаболический синдром (МС) — одно из распространенных патологических состояний в мире. Это важный фактор, предопределяющий сердечно-сосудистые и метаболические риски смертности. Персистенция хронического воспаления при МС — это основа для возникновения патологических процессов, объединенных понятием МС, который является и причиной, и следствием развития множества его клинических проявлений. В статье рассмотрены основные механизмы, которые связывают кишечную микробиоту и МС. Показано влияние разных полиморфизмов Toll-подобных рецепторов на риски развития МС посредством изменения состава кишечной микробиоты. Кишечный дисбиоз с уменьшением пропорции Bacteroidetes по отношению к Firmicutes характерен как для МС, так и для его составляющих нозологий. Предполагают, что пребиотики и пробиотики могут регулировать обмен веществ при МС, а также при заболеваниях, связанных с ним. Вероятно, в ближайшем будущем это будет играть определяющую роль в разработке профилактических и терапевтических стратегий курации пациента с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, кишечная микробиота, Toll-подобные рецепторы, кишечный дисбиоз, обмен веществ, инсулинорезистентность, дислипидемия.

O. V. Kolesnikova

SI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The intestinal microbiota and metabolic syndrome: the unifying factors

The metabolic syndrome (MS) is one of the most worldwide spread pathological states. It is an important factor, stipulating cardiovascular and metabolic risks of mortality. The persistency of the chronic inflammation at MS is the basis for the development of pathological processes, combined by the MS concept, which is both the reason and consequence of the development of a great number of its clinical manifestations. The article presented considerations for the basis mechanisms, connecting intestinal microbiota and MS. The effects have been shown of various polymorphisms of the Toll-like receptors on the risks of MS development due to the changes of changes in the intestinal microbiota composition. The intestinal dysbiosis with reduction of the Bacteroidetes proportion to Firmicutes is specific for both MS and its composing nosologies. It is believed that prebiotics and probiotics can regulate metabolism at MS, as well at MS-associated conditions. Probably, in the nearest future it will play a crucial role in the development of preventive and therapeutic strategies for curation of patients with MS.

Key words: metabolic syndrome, intestinal microbiota, Toll-like receptors, intestinal dysbiosis, metabolism, insulin resistance, dyslipidemia. □

Контактна інформація

Колеснікова Олена Вадимівна, д. мед. н., заст. директора з наукової роботи
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а
Тел. (572) 370-28-18. E-mail: kolesnikova1973@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 4 березня 2016 р.