

**О. В. Колеснікова**

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

## Роль кишкової мікробіоти в розвитку метаболічних порушень

Людська кишка містить понад 100 трлн мікроорганізмів, які відіграють важливу роль у регуляції метаболізму людини за допомогою симбіотичних взаємодій з господарем. Змінені кишкові мікробні екосистеми пов'язані зі збільшенням метаболічних та імунних порушень. Уточнено молекулярні взаємодії, які пов'язують кишкову мікробіоту з енергетичним метаболізмом господаря, накопиченням ліпідів та імунітетом. Проте точні механізми, за допомогою яких певні зміни у складі мікробіоти кишечника впливають на розвиток ожиріння та метаболічних захворювань у людей, не з'ясовано через складну етіологію цих патологій. Розглянуто основні функції кишкової мікробіоти у пацієнтів з метаболічними порушеннями. Представлено досвід застосування пробіотика «Пробіокс», який чинить комплексну дію на макроорганізм за рахунок підвищення резистентності колонізації кишечника, зниження вираженості запальних процесів, поліпшення загального соматичного стану, що розширює його клінічне застосування для пацієнтів з різними виявами метаболічного синдрому і дисфункцією кишечника.

**Ключові слова:** кишкова мікробіота, метаболічний синдром, пробіотик, «Пробіокс», терапевтичний потенціал.

### Невід'ємна роль мікробіоти кишечника в здоров'ї людини

Трильйони мікроорганізмів, які мешкають у кишечнику людини, в сукупності називаються «кишковою мікробіотою» [23]. Процес колонізації цими мікроорганізмами починається пренатально шляхом передачі від матері до плоду [20]. Колонізація кишечника людини триває після народження і модулюється такими чинниками, як гестаційний вік, спосіб розродження (природний або кесарів розтин), дієта (грудне вигодовування або за допомогою дитячого харчування), гігієною і впливом антибіотиків. Довкілля та дієта протягом перших трьох років життя мають вирішальне значення для появи мікробіоти, подібної до такої дорослих, і встановлення симбіозу бактерії–господар, який впливає на розвиток імунної та нервової систем. Мікробіота кишечника людини набуває характерних для дорослого організму ознак у віці від 2 до 5 років [20].

Дані секвенування генів свідчать, що хоча у здорових осіб виявлено велику різноманітність бактеріальних видів, метагеном (усі гени в спів-

товаристві мікроорганізмів кишечника) кишечника бере участь в основних функціях, таких як перетравлювання, розщеплення поживних речовин, розвиток та стимуляція імунної системи і травного тракту господаря [23]. Мікробіота кишечника також продукує фармакологічно активні сигнальні молекули, які взаємодіють з метаболітами господаря [17]. Наприклад, коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК) утворюються шляхом ферментації харчових волокон кишковими бактеріями. Їх взаємодія з рецепторами, які пов'язані з G-білками (GPCRs), впливає на чутливість до інсуліну в адипоцитах і периферичних органах, тим самим регулюючи енергетичний метаболізм. Перехідні зміни в кишковій екосистемі відбуваються протягом усього життя і в деяких випадках можуть призвести до порушення симбіозу мікроорганізм – господар [15]. Унаслідок провідної ролі екосистеми кишечника її зміна може спричинити широкий спектр фізіологічних розладів, зокрема запалення низької градації, метаболічні порушення, надмірне накопичення ліпідів та втрату чутливості до інсуліну, що підвищує ризик розвитку метаболічних захворювань.

### Ожиріння та метаболічний синдром

Ожиріння характеризується надлишком жирової тканини і виникає у разі дисбалансу між споживанням і витратою енергії [32]. Виникнення ожиріння — це складний процес, в якому беруть участь генетичні та екологічні чинники. Часто ожиріння асоціюється з розвитком кількох хронічних ускладнень, таких як високий рівень глюкози натще (гіперглікемія), підвищений вміст тригліцеридів (гіпертригліцеридемія), низький рівень ліпопротеїнів високої щільності (дисліпідемія) і високий артеріальний тиск (гіпертонія). За наявності принаймні трьох з цих критеріїв діагностують метаболічний синдром (МС) [13], що збільшує ризик розвитку метаболічних захворювань, таких як цукровий діабет 2 типу (ЦД-2) та серцево-судинні захворювання (ССЗ). Більшість осіб з МС мають аномальне накопичення жиру, що свідчить про те, що надлишок жирової тканини є однією з причин цього синдрому [13]. Однак ця гіпотеза є сумнівною, оскільки в кількох епідеміологічних дослідженнях виявлено осіб з нормальним індексом маси тіла (ІМТ) та маркерами метаболічної дисфункції (високий рівень тригліцеридів і накопичення жиру в печінці) [13, 24]. МС слід розглядати як клінічний діагноз, який визначається складним поєднанням чинників (порушення накопичення жиру, синтезу інсуліну, імунні порушення).

### Зв'язок між дією інсуліну, низькорівневим запаленням та ожирінням

У здорових осіб інсулін сприяє надходженню глюкози в периферичні органи. Секреція цього гормону активується підвищенням концентрації постпрандіальної глюкози в плазмі. Інсулін дає змогу використовувати позаклітинну глюкозу організмом, що спричиняє збільшення гліколізу і дихання, але дає змогу запасати глюкозу та ліпідди шляхом стимуляції глікогенезу і ліпогенезу та синтезувати білки. Інсулін також зменшує руйнування і рециркуляцію вуглеводів та ліпідів шляхом інгібування глюконеогенезу і ліполізу [19]. Порушення роботи інсуліну в периферичних органах призводить до втрати чутливості до інсуліну (інсулінорезистентності (ІР)). Інсулінорезистентність спричиняє гіперглікемію натще, збільшення синтезу ліпідів у печінці, дисліпідемію, гіпертонію та накопичення жиру в жирових тканинах. Таким чином, ІР є важливим чинником, який ініціює деякі особливості МС. Крім того, тривала ІР, яка призводить до постійного підвищення рівня системної концентрації глюкози, — це основний чинник ризику ЦД-2. Метабо-

лічні порушення, характерні для МС (гіперглікемія, гіпертригліцеридемія, дисліпідемія, гіпертонія), також пов'язані з активацією імунної системи. Надмірне споживання калорій, збільшення накопичення жиру і ліпотоксичність активують виробництво ефекторних молекул (цитокінів) та клітин, які беруть участь переважно у вродженому імунітеті [8]. Ця продукція активізує стан хронічного запалення низької активності, індукує рекрутування та активацію багатьох зрілих імунних клітин (опасисті клітини, макрофаги і дендритні клітини) в метаболічних тканинах, і особливо в жирових тканинах, а також інших клітин, таких як адипоцити, які змінюють тканинне середовище і підсилюють запальний процес [8]. Показано, що активація ефекторних молекул запалення спричиняє десенсибілізацію шляхів передачі сигналів інсуліну [19].

На молекулярному рівні мають місце кілька механізмів, які пов'язують з активацією запальних шляхів і порушенням дії інсуліну: активація кіназного комплексу ІкВ (ІКК), позаклітинних сигнально-регульованих протеїнкіназ 1 і 2 (ERK 1/2) і с-Jun N-термінальної кінази (JNK) у запальних тканинах у осіб з ожирінням, що зменшує фосфорилування тирозину, субстрату інсулінового рецептора (IRS) та призводить до ослаблення передачі сигналів інсуліну [19]. Однак активація JNK і ІКК не впливає на запалення схожим чином та не послаблює передачу інсуліну в усіх тканинах. Синтез цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) або інтерлейкін (ІЛ)-1 $\beta$ , у вісцеральній жировій тканині у гризунів та людей впливає на чутливість до інсуліну, змінюючи експресію генів, які кодують IRS-1, глюкозний транспортер GLUT4 і PPAR- $\alpha$ . Припускають, що поява хронічного запалення в осіб з ожирінням сприяє клінічному прогресуванню МС і пов'язана з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) [8].

### Взаємозв'язок між кишковими мікроорганізмами і метаболізмом господаря в патофізіології ожиріння та метаболічного синдрому

Кишкову мікробіоту визnano ключовим екзогенним чинником, який впливає на метаболічні захворювання. Її розглядають як окремий ендокринний орган, який бере участь, використовуючи молекулярні перехресні зв'язки з організмом господаря, в підтримці гомеостазу енергії в господаря і стимуляції імунної відповіді [2]. Порушення в мікробній композиції кишечника, спричинені зовнішніми чинниками, можуть призвести до різкої зміни симбіотичного зв'язку

між кишковими бактеріями та організмом, що спричиняє розвиток метаболічних захворювань, зокрема шляхом стимуляції запалення низьких градацій [15, 18].

### Порушення в кишковій мікробній екосистемі при ожирінні

Дослідження, проведені на людях і моделях тварин, було використано для демонстрації того, що кишкова мікробіота змінюється при ожирінні. Порівняння бактеріального складу кишечника у худих мишей дикого типу та огрядних мишей (з дефіцитом лептину *ob/ob*, тобто миші, в яких ожиріння індукується дефіцитом лептину, гормоном, який контролює насичення) виявило відмінності в кількості філу *Bacteroidetes* і *Firmicutes*. Зокрема, співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/V) прямо пропорційно корелювало з огрядним фенотипом незалежно від раціону [2]. Р. J. Turnbaugh та співавт. також порівняли мікробіоту кишечника худих мишей з такою мишею з ожирінням, спричиненим дієтою, і виявили збільшення чисельності *Firmicutes*, пов'язане з дієто-індукованим ожирінням [27]. Виявлені відмінності були пов'язані зі збільшенням певного класу філів *Firmicutes*, класу *Mollicutes* у тварин з дієто-індукованим ожирінням. Склад мікробіоти повернувся до вихідного після переведення тварин на нормальну дієту, що свідчить про те, що харчування є основним чинником, який впливає на пов'язані з ожирінням зміни в кишковій мікробіоті. Ці висновки підтверджено результатами дослідження Е. Ф. Murphy та співавт., які виявили збільшення величини співвідношення F/V у *ob/ob*-мишей і у мишей, які отримували раціон з високим вмістом жирів (у останніх збільшення було більшим), порівняно з худими мишами [16].

V. K. Ridaura та співавт. встановили причинно-наслідкові зв'язки між мікробною спільнотою кишечника та ожирінням, пересадивши фекальні зразки від близнюків мишам без мікробіоти [22]. Виявлено, що миші, колонізовані фекальною мікробіотою со-близнюків з ожирінням, мали більший приріст маси тіла та кількості жирової тканини, ніж миші, колонізовані фекальною мікробіотою худих близнюків. Миші з ожирінням, яким пересадили мікробіоту від худих мишей, мали нижчий приріст маси тіла, ніж ті, кому пересадили мікробіоту від огрядних мишей. У перших спостерігали зміщення композиції мікробіоти кишечника в бік, що пов'язане зі зниженням маси тіла. Зокрема збільшення вмісту *Bacteroidetes* стимулювалося в огрядних мишей з мікробіотою від худих мишей і було пов'язане з підвищеною експресією білків, які беруть участь у ката-

болізмі амінокислот з розгалуженим ланцюгом, та збільшенням продукції КЖК [22]. Хоча КЖК є джерелом калорій для організму людини, їх кишковий синтез пов'язаний зі зменшенням запалення, підвищеним насиченням та загальним позитивним метаболічним ефектом [2, 6].

Дослідження на людях також свідчили про зміну мікробної екосистеми кишечника в результаті ожиріння. Р. J. Turnbaugh та співавт. спостерігали відмінності в складі мікробіоти дистальних відділів кишечника в осіб з ожирінням порівняно з особами з нормальною масою тіла. Відносна кількість *Bacteroidetes* збільшувалася у міру втрати маси тіла внаслідок низькокалорійної дієти з обмеженням жирів або вуглеводів [27]. Імовірно, зниження величини співвідношення F/V, яке спостерігається в осіб з ожирінням, сприяє ефективнішому гідролізу неперетравлених полісахаридів у просвіті кишечника і може призвести до збільшення кількості калорій та жирів, які виділяються з їжі, на відміну від осіб з нормальною масою тіла.

Припускають, що мікробіота осіб з ожирінням та нормальною масою тіла по-різному реагує на вміст калорій у раціоні [13]. Поглинання нутрієнтів індукувало порушення в мікробному складі кишечника у худих осіб, але не в осіб з ожирінням, збільшуючи відносний вміст *Firmicutes* та зменшення відносного вмісту *Bacteroidetes*. Різноманітність мікробних генів також може відігравати роль у запальному статусі людини, що пов'язано з ожирінням. Виявлено, що в осіб з ожирінням з великою кількістю бактеріальних генів більша частка видів пов'язана з протизапальним статусом (наприклад, *F. prausnitzii*) і менша частка — з прозапальним статусом (наприклад, *Bacteroides spp.*). Хоча кількість бактеріальних генів, пов'язаних з окисним стресом, була більшою в осіб з низьким вмістом бактеріальних генів [13]. Оскільки проведення контрольованого дієтичного втручання у людей ускладнено, наявність взаємозв'язку між раціоном, віком, навколишнім середовищем господаря і його генофондом при модуляції мікробних екосистем кишечника незрозуміла. Недавній аналіз досліджень показав, що зміна мікробіоти кишечника внаслідок виявлення поведінкових чинників (дієтичні вподобання [5] і використання антибіотиків) може бути основним чинником пандемії ожиріння в XXI ст. [1, 4].

### Зв'язок хронічного запалення та мікробіоти кишечника з ожирінням і резистентністю до інсуліну

Однією з відмінних рис ожиріння і патологій, пов'язаних з ожирінням, є наявність хронічного

запалення низьких градацій [8]. Вважають, що ліпополісахариди (ЛПС) також можуть виступати в якості ендотоксинів, які утворюються із зовнішньої клітинної мембрани грамнегативних бактерій, ініціюють пов'язані із запаленням процеси, які асоціюються з розвитком ожиріння та ІР [19]. ЛПС містять ліпід А і здатні проникати з кишечника в плазму крізь слизову оболонку шлунково-кишкового тракту через проникні щільні контакти клітин кишечника або за допомогою хіломікронів-ліпопротеїнів, які відповідальні за надходження з продуктів харчування тригліцеридів і холестерину [30]. Після досягнення системного кровообігу ЛПС інфільтрують тканини, такі як печінка або жирова тканина, провокуючи вроджену імунну відповідь [8]. Зокрема ЛПС зв'язується з білком плазми, який активує рецепторний білок CD14, розташований у плазматичній мембрані макрофагів. Створений комплекс пов'язує Toll-подібний рецептор 4 (TLR4) на поверхні макрофагів, який запускає сигнали трансдукції, котрі активують експресію генів, які кодують деяку кількість запальних ефекторів, таких як ядерний фактор-кВ (NF-кВ) і активаторний білок 1 (AP-1). ЛПС також регулюють нуклеотид-олігомеризаційний домен (NOD) опосередковано NOD-подібним рецептором, наявним в макрофагах і дендритних клітинах, які взаємодіють з TLR, щоб індукувати NF-кВ. Крім того, ЛПС беруть участь у рекрутуванні інших ефекторних молекул, таких як нуклеотид-зв'язуючий домен білка, який містить повторюваність, багату на лейцин (NLR), адаптерний білок ASC і каспазу-1, які є компонентами інфламасоми, багатопротеїнового олігомера, котрий активує вроджену імунну систему [8].

Системні ЛПС виявляють у низьких концентраціях у здорових осіб та у великих — в осіб з ожирінням (метаболічна ендотоксемія) [2]. Запропоновано кілька механізмів, які пов'язують ожиріння і метаболічну ендотоксемію: під час споживання дієти з високим вмістом жирів змінюється мікробіота кишечника, що призводить до збільшення проникності кишечника і бактеріальних продуктів, таких як ЛПС. Крім того, надмірне споживання жиру призводить до збільшення кількості хіломікронів у кишечнику в постпрандіальний період (після їди), що спричиняє проникнення ЛПС у кровотік [4]. Також виявлено, що знижений метаболізм ліпопротеїнів у пацієнтів з ЦД-2 знижує катаболізм ЛПС і може збільшити запалення, пов'язане з ендотоксемією [9]. Важливу роль метаболічної ендотоксемії в патофізіології ІР та ожиріння визначили також Н. Shi та співавт. [26], які показали,

що миші з недоліком TLR4 були захищені від ІР, спричиненою дієтою з високим вмістом жирів.

Результати іншого дослідження показали, що вплив ЛПС на генетично ідентичних самців мишей протягом 4 тиж спричиняв збільшення маси тіла порівняно з мишами, яких тримали на дієті з високим вмістом жирів [22]. Крім того, об/об-миша з імунно-білковим CD14-нокаутом (відсутністю) нездатна індукувати ЛПС-опосередковані запальні шляхи, була резистентна до збільшення маси тіла і чутливою до інсуліну, незважаючи на те, що її тримали на тій самій дієті, що і лептин-дефіцитних об/об-мишей.

Виявлено, що рівень циркулюючого ендотоксину збільшується на 20 % в осіб з ожирінням або непереносністю глюкози і на 125 % — в осіб з ЦД-2 порівняно з вмістом у худих осіб [9]. Циркулюючі рівні ендотоксинів також були пов'язані з підвищеною концентрацією ФНО- $\alpha$  і ІЛ-6 в адипоцитах. Крім того, дієта з високим вмістом жирів або вуглеводів, але не дієта, багата на клітковину і фрукти, активувала системну секрецію ЛПС, а також експресію TLR4, NF-кВ і супресора цитокіну (SOC)-3, які є чинниками, пов'язаними зі шляхами, котрі регулюють секрецію інсуліну. Ці дані свідчать про важливу роль ЛПС-опосередкованих запальних шляхів при ожирінні та пов'язаних з ожирінням патологіях.

Припускають наявність взаємодії між іншими метаболітами, отриманими з ароматичних амінокислот (тирозин, триптофан і фенілаланін), та сигнальними шляхами в організмі людини щодо впливу на імунітет. Індол був ідентифікований як один з основних мікробних метаболітів, отриманих з триптофану, який продукується за дії бактеріальної триптофанази (наявної у *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Proteus vulgaris* і *Escherichia coli*). Після абсорбції індол може бути сульфатований у печінці до 3-індоксилсульфату або зазнати подальшого бактеріального метаболізму до індол-3-пірувату, індол-3-лактату та індол-3-ацетату. Ці метаболіти зв'язуються з людськими фармакологічними мішенями, що дає підставу розглядати вплив бактеріального метаболізму триптофану на здоров'я людини та хвороби в ширшій перспективі. Зокрема вважають, що 3-індоксилсульфат та індол-3-пропіонат впливають на процеси, пов'язані із запаленням в організмі людини [29]. 3-Індоксилсульфат активує арильний вуглеводневий рецептор (AhR), регулюючи транскрипцію ІЛ-6 та кількох ферментів з комплексу суперсімейства цитохрому P450 (наприклад, CYP1A1, CYP1A2 і CYP2S1). Індол-3-пропіонат

є агоністом прегнанового X-рецептора (PXR), який бере участь у бар'єрній функції кишечника шляхом регуляції експресії сполучних білків або шляхом пригнічення продукції ФНП- $\alpha$  в ентероцитах [29]. Поліпшуючи проникність кишкового бар'єра, індол-3-пропіонат також побічно обмежує транслокацію антигенів і патогенів та проникнення ЛПС у кровотік, а отже, може зменшити метаболічну ендотоксемию і запалення господаря [14]. Таким чином, здорова або дисбіотично-змінена кишкова мікробіота впливає на кишечник і метаболічне здоров'я господаря шляхом модуляції фізіології кишечника, споживання калорій, накопичення жиру та дії інсуліну.

### Терапевтичний потенціал управління мікробною екологією кишечника

Вивчення метаболічних, сигнальних та імунних взаємодій між кишковими мікроорганізмами та організмом людини і модулювання цими взаємодіями функції мозку, м'язів, печінки та кишечника сприяло появі концепції щодо терапевтичних мікробних втручань для профілактики захворювань або боротьби з ними [15]. Зокрема вибір специфічних штамів кишкових бактерій — перспективний терапевтичний підхід до контролю споживання енергії та зниження поширеності ожиріння і МС.

Фекальна трансплантація є ефективним методом зміни мікробної екосистеми кишечника після лікування антибіотиками або боротьби з кишковою інфекцією, спричиненою *Clostridium difficile*, і може використовуватися як терапія запальних захворювань кишечника [3]. Дослідження також показало, що у дев'яти чоловіків з МС, яким було проведено трансплантацію фекалій від здорових худих осіб, виявлено нижчий рівень тригліцеридів натще і розвинулася вища печінкова і периферична чутливість до інсуліну після трансплантації, ніж у дев'яти чоловіків, яким провели трансплантацію власного випорожнення [3]. Тому фекальна трансплантація може бути корисною в боротьбі з ожирінням, хоча ця процедура перебуває на експериментальній стадії, а задіяні механізми потребують додаткового дослідження.

Широко досліджують використання пробіотиків і пребіотиків для поліпшення взаємозв'язку між кишковими мікроорганізмами та метаболізмом господаря при ожирінні та інших метаболічних захворюваннях [10, 12]. Пробіотики є живими мікроорганізмами, які при використанні як харчових добавок сприятливо впливають на господаря, поліпшуючи мікробіологіч-

ний баланс у кишечнику і змінюючи склад кишкової мікробіоти [12].

Пребіотики — це харчові інгредієнти, які сприятливо впливають на мікробіоценоз, вибірково стимулюючи збільшення кількості і/або активності однієї або кількох бактерій, наявних у товстому кишечнику. Пребіотики містять олігосахариди або коротколанцюгові полісахариди. Вони трапляються в звичайних дієтичних продуктах, таких як овочі та цільні зерна, і можуть додаватися в йогурт.

Вплив пребіотиків і пробіотиків на протизапальні шляхи, збільшення маси тіла і метаболізм глюкози у гризунів значною мірою пояснюється виробництвом КЖК [22]. Останні взаємодіють з GPCR (наприклад, GPR41 і GPR43) в імунних клітинах товстої кишки людини і сприяють експресії специфічних хемокінів у кишковому епітелії. КЖК пригнічують продукцію NF- $\kappa$ B і впливають на виробництво прозапальних маркерів, таких як ІЛ-2 та ІЛ-10, у лейкоцитах. КЖК підвищують насичення шляхом збільшення синтезу РУУ і проглюкагону в епітеліальних клітинах та пригнічення експресії нейроендокринних чинників, наприклад, лептину [7, 11, 14]. У людей дослідження пробіотичного втручання виявили позитивний ефект на метаболізм глюкози [21]. Наприклад, під час 6-тижневого рандомізованого плацебоконтрольованого дослідження 60 здорових індійських осіб з надмірною масою тіла пробіотична суміш VSL № 3 зменшувала системний рівень глюкози та інсуліну [25]. Проте докази ефекту «антиожиріння» пребіотиків суперечливі. У багатьох дослідженнях, проведених на людях, виявлено помірні зміни щодо втрати маси тіла або їх відсутність після пробіотичних втручань [11, 21, 25, 28, 31, 33]. Ефект пребіотиків і пробіотиків при ожирінні та пов'язаних з ним патологіях потребує подальшого вивчення. Зокрема ретельно продумані дослідження з використанням відповідних доз пробіотиків або пребіотиків і контрольованим харчуванням будуть цінними для отримання висновків щодо індивідуальних реакцій на різні типи втручань та їх залежність від генетичних, екологічних і кишкових мікробних чинників.

У Національному інституті терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України проведено оцінку ефективності препарату «Пробіокс» (виробник Uamed) у складі комплексної терапії пацієнтів з виявами МС, з них 78% мали ознаки НАЖХП, 42% — явища кишкової диспепсії.

«Пробіокс» належить до групи комбінованих пробіотичних препаратів, оскільки містить

З компоненти природної мікрофлори. До складу однієї капсули «Пробіоксу» входить *Lactobacillus rhamnosus* —  $3,0 \cdot 10^9$  колонієутворювальних одиниць (КУО), *Lactobacillus paracasei* —  $2,7 \cdot 10^9$  КУО, *Lactobacillus acidophilus* —  $0,3 \cdot 10^9$  КУО; *Lactobacillus bulgaricus* —  $10,0 \cdot 10^6$  КУО, *Streptococcus thermophiles* —  $6,0 \cdot 10^6$  КУО.

Пробіотиками називають засоби, котрі містять живі мікроорганізми і речовини мікробного та іншого походження, які оптимізують мікроекологічний статус організму та сприятливо впливають на його фізіологічні функції, біохімічні та поведінкові реакції. Основними вимогами до таких засобів, крім безпечності за тривалого застосування пробіотичного штаму, є здатність нормалізувати функцію кишечника, синтезувати вітаміни, пригнічувати патогенні мікроорганізми, знижувати рівень холестерину в крові, підвищувати стійкість до інфекційних захворювань. Вони також мають бути стійкими до впливу температури, солей, шлункового соку і містити живі мікроорганізми.

Обстежено 30 (16 жінок і 14 чоловіків) хворих на МС з переважанням абдомінального болю а також зі здуттям живота та порушеннями випорожнення. Хворих розподілили на дві групи: основну (13 жінок і 7 чоловіків) та порівняння (3 жінки і 7 чоловіків). Середній вік хворих —  $(43,0 \pm 10,5)$  року.

«Пробіокс» призначали по 1 капсулі тричі на добу після їди протягом 1 міс.

Усі пацієнти пройшли стандартний набір діагностичних процедур:

- детальне стандартизоване опитування до і після лікування (оцінювали скарги, особливості анамнезу хвороби і життя, дані об'єктивного огляду);
- заперечення органічної патології кишечника (ендоскопічне або рентгенографічне дослідження);
- бактеріологічне дослідження якісного та кількісного складу мікрофлори товстої кишки (до і після лікування);
- кількісну оцінку рівня С-реактивного протеїну (С-РП) до і після лікування;
- дослідження ліпідного профілю та вуглеводного статусу (до і після лікування).

До лікування всі пацієнти пред'являли скарги на явища кишкової диспепсії: біль у животі з локалізацією в навколопупковій ділянці або по ходу товстої кишки, порушення випорожнення, метеоризм. Біль був у всіх пацієнтів — переважно монотонний та ниючий, рідше — спазмоподібний, який дещо слабшав після дефекації. Всі па-

цієнти скаржилися на порушення випорожнення, з них у 7 (35%) до лікування відзначено схильність до запору: випорожнення 1–2-го типу за Бристольською шкалою 4–5 разів на тиждень; у 9 (45%) — епізоди непослідовної діареї: випорожнення 5–6-го типу 1–2 рази на добу 4–5 разів на тиждень, не більше 10 разів на тиждень; у 6 (30%) — чергування діареї та запору. На відрижку повітрям скаржилися 16 (80%) пацієнтів, на нудоту — 14 (70%), на відчуття переповнення шлунка — 15 (75%), на бурчання в животі — 11 (55%), на метеоризм — 13 (65%).

При бактеріологічному дослідженні випорожнень дисбіоз товстої кишки діагностовано в усіх пацієнтів (у 34% — I стадії, у 50% — II, у 10% — III, у 6% — IV).

У 2 пацієнтів з основної групи та одного з групи порівняння за результатами ендоскопічного обстеження встановлено катаральні зміни слизової оболонки прямої кишки, які поєднувалися з III і IV стадією дисбіозу.

Після закінчення курсу терапії з використанням «Пробіоксу» виявлено виражений регрес клінічних ознак: значно зменшилися вираженість відрижки, частота та інтенсивність болю, метеоризм і бурчання в животі, нудота та відчуття переповнення в шлунку. У пацієнтів групи порівняння також відзначено регрес скарг, але їх частіше турбував абдомінальний біль, порушення випорожнення, нудота та відчуття переповнення шлунка. Інтенсивність здуття і бурчання в животі знижувалися, але менше, ніж в основній групі.

Таким чином, у всіх пацієнтів на тлі лікування спостерігали вірогідне зменшення основних клінічних виявів дисбіозу товстої кишки. В основній групі біль зберігався лише у 3 (15%) пацієнтів, у решти значно зменшилися його інтенсивність і частота. Відчуття здуття живота зберігалось лише у 2 (10%) пацієнтів, при цьому інтенсивність метеоризму зменшилася. Пацієнти відзначали поліпшення процесу дефекації — появу м'якшого випорожнення, зменшення напруження при дефекації в осіб зі схильністю до констипації і зниження частоти епізодів діареї у пацієнтів зі схильністю до послаблення випорожнення.

У групі порівняння у 2 (20%) хворих зберігався біль, хоча інтенсивність його знижувалася в процесі лікування, у 4 (40%) — здуття живота, яке було практично постійним. Нормалізації випорожнення не відзначено.

До лікування в основній групі кількість нормальної мікрофлори кишечника (біфідобактерій, лактобактерій, бактероїдів) була ма-

лою, а умовно-патогенної (умовно-патогенні мікроорганізми, стафілококи, гриби роду *Candida*) — великою. Після лікування їх співвідношення змінилося: кількість нормальної мікрофлори збільшилася, а умовно-патогенної — зменшилася.

У групі порівняння до лікування також була знижена кількість нормальної мікрофлори товстої кишки і збільшена — умовно-патогенної, після лікування кількість та склад мікрофлори практично не змінилися.

Контрольне ендоскопічне дослідження прямої кишки проведено 3 пацієнтам (2 — з основної групи, 1 — з групи порівняння). У пацієнта з групи порівняння змін порівняно з вихідними даними не зафіксовано, тоді як в одного пацієнта з основної групи повністю зникли зміни у слизовій оболонці на тлі позитивної динаміки загального самопочуття, а в іншого зменшився ступінь запальних змін у кишці.

На тлі терапії в усіх хворих основної групи відзначено статистично значуще зниження рівня лейкоцитів, ШОЕ, активності амінотрансфераз, лужної фосфатази, білірубину, холестерину, збільшення вмісту еритроцитів, тромбоцитів, гемоглобіну ( $p < 0,01$ ), що має важливе значення для пацієнтів з виявами МС, які мають ознаки НАЖХП. У групі порівняння статистично значущих відмінностей не виявлено за жодним показником ( $p > 0,01$ ).

Відзначено статистично значуще зниження вмісту С-РП у сироватці крові, тобто препарат «Пробіокс» опосередковано впливає на його продукцію шляхом реалізації протизапальної та, ймовірно, імуномодулювальної дії.

Таким чином, запальний процес у кишечнику, зумовлений дисбалансом у мікрофлорі кишечника через переважання «агресивних» бактерій і брак «захисних», може бути пригнічений шляхом перорального застосування препарату «Пробіокс», який відновлює мікробіотичний баланс. Препарат чинить не лише місцеву, а і загальну системну протизапальну дію, про що свідчить зменшення концентрації прозапального маркера — С-РП та дає підставу рекомендувати його для лікування як локальних, так і системних запальних процесів.

Лікування пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки залишається складним завданням. Результати дослідження свідчать про високу ефективність препарату «Пробіокс» у лікуванні пацієнтів з МС, у клінічній картині яких переважають диспепсичні явища, больовий синдром, здуття живота. Препарат може бути рекомендований для прийому хворими в комплексній тера-

пії МС у поєднанні з НАЖХП та явищами кишкової диспепсії з різним ступенем вираженості дисбіотичних порушень, як з констипацією, так і з синдромом діареї, завдяки його позитивному впливу на регулярність випорожнення.

Отримані результати дали змогу зробити такі висновки:

1. Частота дисбіозу товстої кишки у пацієнтів з виявами МС — 100%. За наявності НАЖХП і дисбіозу товстої кишки у пацієнтів з МС мають місце диспепсичні вияви, метеоризм, больовий синдром, порушення випорожнення.

2. Препарат «Пробіокс» нормалізує мікрофлору товстої кишки у пацієнтів з виявами МС (знижується кількість представників умовно-патогенної флори (умовно-патогенних мікроорганізмів, стафілококів, грибів роду *Candida*), збільшується кількість нормальної мікрофлори кишечника (біфідобактерій, лактобактерій, бактероїдів)). Після лікування цим препаратом відзначено позитивну динаміку клінічних та ендоскопічних ознак: зменшилися інтенсивність і частота болю, інтенсивність здуття живота, нормалізувалося випорожнення, зменшилася вираженість запальних явищ у кишці. Поліпшуючи мікрофлору кишечника, «Пробіокс» позитивно впливає на вираженість виявів МС, будучи не симптоматичним, а патогенетичним засобом лікування за наявності дисбіозу кишечника, коли в клінічній картині переважають біль, метеоризм, диспепсичні вияви.

Таким чином, терапевтичний потенціал пробіотика «Пробіокс» пов'язаний з комплексним впливом на макроорганізм (підвищується колонізаційна резистентність кишечника, зменшується вираженість запальних процесів, поліпшується стан загального та місцевого імунітету), що обґрунтовує розширення його клінічного застосування для лікування хворих з різними виявами МС, зокрема з НАЖХП і дисфункцією кишечника.

«Пробіокс» добре переноситься, його можна призначати тривало (впродовж місяця) без ризику розвитку побічних явищ у пацієнтів із синдромом абдомінального болю, метеоризмом і диспепсичними виявами без органічної патології товстої кишки. Препарат сприяє поліпшенню якості життя.

Збільшується кількість доказів щодо істотного внеску мікробіоти кишечника в розвиток ожиріння і метаболічних захворювань. Модифікація мікробної екології кишечника за допомогою дієтичних чинників, антибіотиків, пробіотиків або пребіотиків свідчить про модулювальну роль мікробіоти кишечника та її роль у розвитку

ожиріння і метаболічних захворювань. Вважають, що деякі метаболічні порушення асоційовані зі складом мікробіоти кишечника, який пов'язаний із запаленням.

Роботу виконано за підтримки Uamed.

## Список літератури

- Chassaing B, Gewirtz A.T. Has provoking microbiota aggression driven the obesity epidemic? // *Bioessays*.— 2016.— Vol. 38.— P. 122—128. doi: 10.1002/bies.201500116.
- Clarke G., Stilling R.M., Kennedy P.J. et al. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ // *Mol. Endocrinol.*— 2014.— Vol. 28.— P. 1221—1238.
- Colman R.J., Rubin D.T. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis // *J. Crohns Colitis*.— 2014.— Vol. 8 (12).— P. 1569—1581. doi: 10.1016/j.crohns.2014.08.006.
- Cotillard A., Kennedy S.P., Kong L.C. et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness // *Nature*.— 2013.— Vol. 500.— P. 585—588. doi:10.1038/nature12480.
- David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature*.— 2014.— Vol. 505.— P. 559—563. doi: 10.1038/nature12820.
- De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Goncalves D. et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits // *Cell*.— 2014.— Vol. 156.— P. 84—96. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.016.
- Garidou L., Pomie C., Klopp P. et al. The gut microbiota regulates intestinal CD4 T cells expressing RORgammat and controls metabolic disease // *Cell. Metab.*— 2015.— Vol. 22.— P. 100—112. doi: 10.1016/j.cmet.2015.06.001.
- Grant R.W., Dixit V.D. Mechanisms of disease: inflammasome activation and the development of type 2 diabetes // *Front Immunol.*— 2013.— Vol. 4.— P. 50.
- Harte A.L., Varma M.C., Tripathi G. et al. High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects // *Diabetes Care*.— 2012.— Vol. 35.— P. 375—382. doi: 10.2337/dc11-1593.
- Hill C., Guarner F., Reid G. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*— 2014.— Vol. 11.— P. 506—514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
- Ivey K.L., Hodgson J.M., Kerr D.A. et al. The effects of probiotic bacteria on glycaemic control in overweight men and women: a randomised controlled trial // *Eur. J. Clin. Nutr.*— 2014.— Vol. 68.— P. 447—452. doi: 10.1038/ejcn.2013.294.
- Kobyliak N., Conte C., Cammarota G. et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view // *Nutr. Metab. (Lond)*.— 2016.— Vol. 13.— P. 14.
- Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers // *Nature*.— 2013.— Vol. 500.— P. 541—546. doi: 10.1038/nature12506.
- Li Y.T., Cai H.F., Wang Z.H. et al. Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2016.— Vol. 43.— P. 445—457.
- Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier // *Gut*.— 2016.— Vol. 65 (2).— P. 330—339. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309990.
- Murphy E.F., Cotter P.D., Healy S. et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models // *Gut*.— 2010.— Vol. 59.— P. 1635—1642. doi: 10.1136/gut.2010.215665.
- Neves A.L., Chilloux J., Sarafian M.H. et al. The microbiome and its pharmacological targets: therapeutic avenues in cardiometabolic diseases // *Curr. Opin. Pharmacol.*— 2015.— Vol. 25.— P. 36—44. doi: 10.1016/j.coph.2015.09.013.
- Parseus A., Sommer N., Sommer F. et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor // *Gut*.— 2017.— Vol. 66 (3).— P. 429—437. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310283.
- Perry R.J., Samuel V.T., Petersen K.F., Shulman G.I. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes // *Nature*.— 2014.— Vol. 510.— P. 84—91.
- Rajilic-Stojanovic M., de Vos W.M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota // *FEMS Microbiol Rev.*— 2014.— Vol. 38 (5).— P. 996—1047.
- Rajkumar H., Mahmood N., Kumar M. et al. Effect of probiotic (VSL#3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial // *Mediators Inflamm.*— 2014.— Vol. 2014.— P. 348959. doi: 10.1155/2014/348959.
- Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E. et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice // *Science*.— 2013.— Vol. 341.— P. 1241214. doi: 10.1126/science.1241214.
- Rodriguez J.M., Murphy K., Stanton C. et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life // *Microb. Ecol. Health Dis.*— 2015.— Vol. 26.— P. 26050. doi: 10.3402/mehd.v26.26050.
- Saito I. Epidemiological evidence of type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in Japan // *Circ. J.*— 2012.— Vol. 76.— P. 1066—1073.
- Sanchez M., Darimont C., Drapeau V. et al. Effect of Lactobacillus rhamnosus CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women // *Br. J. Nutr.*— 2014.— Vol. 111.— P. 1507—1519. doi: 10.1017/S0007114513003875.
- Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance // *J. Clin. Invest.*— 2006.— Vol. 116.— P. 3015—3025.
- Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature*.— 2006.— Vol. 444.— P. 1027—1031. doi: 10.1038/nature05414.
- Ussar S., Griffin N.W., Bezy O. et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome // *Cell. Metab.*— 2015.— Vol. 22 (3).— P. 516—530.
- Venkatesh M., Mukherjee S., Wang H. et al. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4 // *Immunity*.— 2014.— Vol. 41.— P. 296—310. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.014.
- Verges B., Duvillard L., Lagrost L. et al. Changes in lipoprotein kinetics associated with type 2 diabetes affect the distribution of lipopolysaccharides among lipoproteins // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2014.— Vol. 99.— P. E1245—1253. doi: 10.1210/jc.2013-3463.
- Vulevic J., Juric A., Tzortzis G., Gibson G.R. A mixture of transgalactooligosaccharides reduces markers of metabolic syndrome and modulates the fecal microbiota and immune function of overweight adults // *J. Nutr.*— 2013.— Vol. 143 (3).— P. 324—331. doi: 10.3945/jn.112.166132.
- World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. January 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed 2 April 2016.
- Zhang C., Yin A., Li H. et al. Dietary modulation of gut microbiota contributes to alleviation of both genetic and simple obesity in children // *EBioMedicine*.— 2015.— Vol. 2 (8).— P. 968—984. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.07.007.



Е. В. Колесникова

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

## Роль кишечной микробиоты в развитии метаболических нарушений

Человеческая кишка содержит более 100 трлн микробных клеток, которые играют важную роль в регуляции метаболизма человека посредством симбиотических взаимодействий с хозяином. Измененные кишечные микробные экосистемы связаны с увеличением метаболических и иммунных нарушений. Уточнены молекулярные взаимодействия, связывающие кишечную микробиоту с энергетическим метаболизмом хозяина, накоплением липидов и иммунитетом. Однако точные механизмы, посредством которых определенные изменения в составе микробиоты кишечника влияют на развитие ожирения и метаболических заболеваний у людей, не выяснены из-за сложной этиологии этих патологий. Рассмотрены основные функции кишечной микробиоты у пациентов с метаболическими нарушениями. Представлен опыт применения пробиотика «Пробиокс», оказывающего комплексное воздействие на макроорганизм за счет повышения колонизационной резистентности кишечника, снижения выраженности воспалительных процессов, улучшения общего соматического состояния, что расширяет его клиническое применение для пациентов с разными проявлениями метаболического синдрома и дисфункцией кишечника.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, метаболический синдром, пробиотик, «Пробиокс», терапевтический потенциал.

O. V. Kolesnikova

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

## The role of intestinal microbiota in the development of metabolic disorders

It is known that a human intestine contains more than 100 trillion microbial cells, which play an important role in the regulation of human metabolism through their symbiotic interactions with the host. The modified intestinal microbial ecosystems are associated with an increase in metabolic and immune disorders. The molecular interactions connecting the intestinal microbiota with the energy metabolism of the host, accumulation of lipids and immunity have been specified. However, the exact mechanisms that link specific changes in the composition of the intestinal microbiota to the development of obesity and metabolic diseases in humans remain unclear due to the complex etiology of these pathologies. The main functions of the intestinal microbiota in patients with metabolic disorders have been examined. An experience of the use of probiotic *Probioks* has been presented. This preparation has a complex effect on the macroorganism due to the increased colonization resistance of the intestine, reduce the severity of inflammatory processes, improving the state of the general somatic state, which expands its clinical application for patients with various manifestations of metabolic syndrome and bowel dysfunction.

**Key words:** intestinal microbiota, metabolic syndrome, probiotic, *Probioks*, therapeutic potential. □

---

### 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 14 лютого 2018 р.