

МОЖЛИВОСТІ ПОКРАЩЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ВУГЛЕВОДНОГО І ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЖИРІННЯМ ШЛЯХОМ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ МІКРОБІОТИ КИШЕЧНИКА

Коваль С. М., Юшко К. О., Снігурська І. О., Мисниченко О. В.

*ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України»,
м. Харків, Україна
sergekovalmd@gmail.com*

На тепер доведено, що лікування хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з абдомінальним ожирінням (АО) повинно бути спрямоване не тільки на зниження артеріального тиску (АТ), а й на корекцію метаболічних порушень, особливо, порушень вуглеводного і ліпідного обмінів, які значно прискорюють розвиток ускладнень [1]. Але проблема ефективної корекції даних порушень залишається невирішеною. По-перше, статини, які є препаратами першої лінії для лікування дисліпідемії, достатньо часто призводять до погіршення вуглеводного обміну і розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу [2].

По-друге, ряд антигіпертензивних препаратів негативно впливають на стан і ліпідного, і вуглеводного обмінів [1]. І, по-третє, методи корекції субклінічних порушень

вуглеводного обміну (інсулінорезистентності (ІР) та переддіабету) недостатньо розроблені [3, 4].

Новим напрямом у дослідженні патогенезу АГ і АО є вивчення ролі мікробіоти кишечника (МК) [5–7]. В ряді робіт, в тому числі, і власних, виявлені суттєві зміни МК у хворих і на АГ, і на ожиріння, які можуть бути залученими до патогенезу цих захворювань, а їх корекція, зокрема, шляхом застосування пробіотиків, може сприяти нормалізації кардіо-метаболічних порушень [8–10].

В зв'язку з цим, **метою роботи було** вивчення можливості покращення параметрів вуглеводного і ліпідного обмінів у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням шляхом корекції порушень мікробіоти кишечника.

* Роботу виконано в межах прикладної НДР ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (м. Харків, Україна) «Розробити методи оптимізації лікування хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням на підставі вивчення гуморальних і епігенетичних факторів та параметрів мікробіоти кишечника» (№ держреєстрації 0120U000070).

Установою, яка фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують відповідальність за дані, які наведені в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 02.05.2022.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 34 хворих на АГ 2–3 ступеня з АО I–II ступеня (20 чоловіків, 14 жінок) віком від 40 до 60 років у поліклініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Критеріями включення були: письмова згода пацієнта на участь, вік від 40 до 60 років, АГ 2–3 ступеня та АО I–II ступеня. Критерії виключення: симптоматична АГ, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, ЦД, важкі захворювання нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту, бронхо-легеневі та онкологічні захворювання, прийом антибактеріальних препаратів та статинів протягом останніх 3 місяців.

Усім хворим виконали загально-клінічне лабораторне й інструментальне обстеження. Показники ліпідного обміну визначали за допомогою аналізатора «Humareazer 2106–1709» (Німеччина). Стан вуглеводного обміну оцінювали за рівнями в крові: глюкози (на аналізаторі «Humareazer 2000» (Німеччина), інсуліну (імуноферментним методом) натще і після стандартного навантаження глюкозою та за показником ІР (індексу НОМА (Homeostatic Model Assessment) [11].

Верифікацію АГ, її ступеня і стадії проводили за чинними європейськими рекомендаціями [1], діагностику АО — за критеріями ВООЗ [12] і АТР III [13].

Визначення кількісного складу МК проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням тест системи

«КОЛОНОФЛОР-16 (метаболізм)» («АЛЬФА-ЛАБ», РФ). Аналіз даних здійснювався з використанням файлу, що входить до складу набору (Kolonoflor_17_10.exe). Результати були представлені у вигляді десятичного логарифму — $\lg$ / колонієутворюючі одиниці (КУО)/мл.

Всім хворим до стандартної трьохкомпонентної антигіпертензивної терапії інгібітором ангіотензин-перетворюючого ферменту, тiazидоподібним діуретиком та дигідропіридиновим блокатором кальцієвих каналів додавали пробіотик ФлораЧемп ГастроСтрес Реліф («Абботт») в дозі 2 капсули на добу і проводили повторне обстеження через 8 тижнів терапії. Одна капсула ФлораЧемп ГастроСтрес Реліф містить $1 \cdot 10^9$ КУО живих ліофілізованих молочно-кислих бактерій: *Lactobacillus acidophilus* LA3, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BLC1 та *Lactobacillus casei* BGP93.

Статистичний аналіз даних виконали за допомогою стандартних методів із застосуванням Microsoft Excel 17.0. Для оцінки характеру розподілу в сукупності за вибірковими даними використовували тест Колмогорова-Смирнова. Результати наведені як медіана (Me) та інтерквартильний розмах (25 і 75 процентілі). Оцінку достовірності відмінностей між показниками проводили за критерієм Уїлкоксона для внутрішньогрупових показників. Критичний рівень значущості для перевірених статистичних гіпотез — $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виявлено, що у хворих на АГ з АО через 8 тижнів після додавання пробіотику до стандартної антигіпертензивної терапії спостерігались суттєві зміни кількісного складу МК в порівнянні з їх вихідними показниками: достовірне збільшення абсолютної кількості *Lactobacillus spp.* ($p < 0,001$) та *Bifidobacterium spp.* ($p < 0,05$).

Також виявлялась тенденція ($p > 0,05$) до збільшення загальної бактеріальної маси і абсолютної кількості *Escherichia coli*, *Bacteroides thetaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila* (табл. 1).

При вивченні впливу додавання пробіотику до стандартної терапії у обстежених хворих на показники вуглеводного і ліпідного обмінів встановлено достовірне зниження рівнів інсуліну крові натще ($p < 0,05$) та індексу ІР ($p < 0,01$), а також достовірне зниження рівнів в крові холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) ($p < 0,05$) та тригліцеридів (ТГ) ($p < 0,05$) у порівнянні з їх вихідними рівнями (табл. 2).

В результаті вивчення загальноклінічних показників у обстежених хворих в динаміці терапії виявлено достовірне

Таблиця 1

**Зміни кількісного складу мікробіоти кишечника
у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням
через 8 тижнів після додавання пробіотику до терапії (Ме [25 %; 75 %])**

Показник	До додавання пробіотику до терапії (n = 34)	Після додавання пробіотику до терапії (n = 34)
Загальна бактеріальна маса, lg/КґО/мл	11,87 [11,77; 12,0]	11,95 [11,69; 11,97]
Lactobacillus spp., lg/КґО/мл	6,45 [5,39; 7,0]	6,92 [6,48; 8,3] **
Bifidobacterium spp., lg/КґО/мл	10,3 [9,5; 10,48]	10,6 [10,39; 10,81] *
Escherichia coli, lg/КґО/мл	8,54 [6,78; 9,12]	9,1 [8,78; 9,48]
Bacteroides spp., lg/КґО/мл	12,6 [11,6; 12,85]	12,48 [11,5; 12,95]
Bacteroides thetaomicon, lg/КґО/мл	9,48 [6,48; 9,9]	9,22 [3,12; 10,32]
Faecalibacterium prausnitzii, lg/КґО/мл	10,6 [10,27; 10,85]	10,65 [10,3; 10,9]
Akkermansia muciniphila, lg/КґО/мл	8,3 [4,24; 9,95]	8,75 [7,3; 10,65]
Enterococcus spp., lg/КґО/мл	7,3 [6,95; 8,3]	6,3 [5,6; 7,0]
Blautia spp., lg/КґО/мл	7,65 [6,63; 8,95]	8,75 [7,9; 10,0]
Acinetobacter spp., lg/КґО/мл	6,7 [6,0; 7,3]	7,1 [6,6; 7,3]
Streptococcus spp., lg/КґО/мл	8,1 [6,7; 8,3]	7,45 [6,65; 7,92]
Eubacterium rectale, lg/КґО/мл	9,48 [9,3; 10,1]	9,84 [9,35; 10,1]
Roseburia inulinivorans, lg/КґО/мл	9,54 [9,3; 10,2]	9,48 [9,48; 9,6]
Prevotella spp., lg/КґО/мл	9,5 [8,6; 10,45]	10,24 [9,74; 11,54]
Methanobrevibacter smithii, lg/КґО/мл	8,48 [8,12; 9,3]	7,8 [7,23; 8,59]
Methanospaera stadmanae, lg/КґО/мл	7,1 [5,85; 7,3]	7,3 [7,1; 7,48]
Ruminococcus spp., lg/КґО/мл	7,47 [6,9; 8,78]	7,19 [6,24; 9,08]
Bacteroides fragilis group / Faecalibacterium prausnitzii	32,5 [17,5; 143,5]	30,5 [8,8; 180,0]

Примітки:

різниця достовірна між показниками у хворих до і після додавання пробіотику до терапії:

* — $p < 0,05$;** — $p < 0,001$.

Таблиця 2

**Зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів
через 8 тижнів після додавання пробіотику до терапії (Ме [25 %; 75 %])**

Показник	До додавання пробіотику до терапії (n = 34)	Після додавання пробіотику до терапії (n = 34)
Глюкоза крові натще, ммоль/л	5,61 [5,32; 6,02]	5,47 [4,75; 5,82]
Інсулін крові натще, мкМО/мл	15,25 [12,15; 23,0]	12,45 [6,14; 19,35] *
Індекс IP (НОМА), відн. од.	4,53 [2,73; 6,31]	3,09 [1,39; 5,04] **
Загальний ХС крові, ммоль/л	5,87 [5,08; 7,21]	5,35 [4,80; 6,73]
ХС ЛПНЩ крові, ммоль/л	4,05 [3,24; 4,68]	3,34 [2,67; 4,19] *
ХС ЛПВЩ крові, ммоль/л	1,04 [0,97; 1,22]	1,25 [0,95; 1,62]
Тригліцериди крові, ммоль/л	1,82 [1,18; 2,49]	1,35 [1,20; 2,11] *

Примітки:

різниця достовірна між показниками у хворих до і після додавання пробіотику до терапії:

* — $p < 0,05$;** — $p < 0,01$.

зниження ($p < 0,05$) рівнів «офісних» систолічного ($130,5 \pm 3,8$ мм рт. ст.) і діастолічного АТ ($81,5 \pm 2,7$ мм рт. ст.) в порівнянні з їх вихідними рівнями ($163,7 \pm 4,2$ мм рт. ст. і $5,3 \pm 3,6$ мм рт. ст. відповідно). Достовірних змін показників, які характеризували виразність ожиріння (індекс маси тіла, обвід талії) та ураження органів-мішеней і стан пуринового обміну, виявлено не було.

Таким чином, встановлено, що додавання до стандартної антигіпертензивної терапії пробіотику ФлораЧемп ГастроСтрес Реліф, до складу якого входять *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* та *Lactobacillus casei*, хворим на АГ з АО призводить до значущого збільшення кількості *Lactobacillus spp.* та *Bifidobacterium spp.*, виразної тенденції до збільшення абсолютної кількості таких представників МК, як *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila*, та до позитивних змін вуглеводного і ліпідного метаболізму.

Сучасні літературні дані дають підставу для достатньо аргументованого ствердження того, що виявлені в роботі зміни МК після додавання пробіотику до стандартної терапії мали суттєве значення для покращення і вуглеводного, і ліпідного обмінів. В ряді досліджень показаний позитивний вплив *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* на вказані види обмінів.

Так, *Lactobacillus spp.* здатні перетворювати лактозу і інші цукри на молочну

кислоту, яка робить середовище кишечника кислим і перешкоджає росту шкідливих бактерій [14]. Представники роду *Bifidobacterium* ферментують вуглеводи, гальмують зростання патогенних і умовно патогенних бактерій та захищають кишковий бар'єр від проникнення мікробів та токсинів у організм [15]. Більш того, застосування пробіотиків з вказаними штамом представників МК у хворих з ЦД 2 типу знижує рівні глюкози натще та глікованого гемоглобіну [16].

В багатьох роботах показані гіпохолестеринемічні ефекти молочнокислих бактерій, зокрема штамів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*. Прийом пробіотиків, які містять вказані штами, значно знижував рівні ХС ЛПНЩ та загального ХС у хворих з дисліпідемією [17]. Можливі механізми гіпохолестеринемічного ефекту цих бактерій включають декон'югацію гідролазою жовчних солей, асиміляцію ХС бактеріальною клітинною мембраною та продукцію коротколанцюгових жирних кислот [18].

В ряді робіт показано, що додавання до раціону харчування хворих на метаболічний синдром різних штамів *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* та *Streptococcus thermophilus* призводило до зниження ІР, ХС, а також і АТ [7, 10]. Виразними кардіопротективними і антидіабетичними властивостями володіють також і такі представники МК, як *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila* [5, 7].

ВИСНОВКИ

Додавання пробіотику ФлораЧемп ГастроСтрес Реліф, який містить *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* та *Lactobacillus casei*, до стандартної антигіпертензивної терапії хворим на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням, призводить до позитивних змін мікробіоти кишечника: достовірно-

го збільшення кількості *Lactobacillus spp.* і *Bifidobacterium spp.*, що асоціюються з достовірним зниженням інсулінорезистентності та рівнів в крові атерогенних фракцій ліпідів. Отримані дані вказують на перспективність використання пробіотиків для корекції порушень вуглеводного і ліпідного обмінів у цієї категорії хворих.

ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. *Eur Heart J* 2018;39: 3021-3104.
2. Ahmadizar F, Ochoa-Rosales C, Glisic M, et al. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85(5): 993-1002. <https://doi.org/10.1111/bcp.13898>.
3. Redon J, Martinez F, Pichler G. The metabolic syndrome in hypertension. In: Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension. Third edition. Ed. by G. Mancia, G. Grassi, KP. Tsoufis, et al, *CRC Press*. 2019: 135-147.
4. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021: 1-111. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
5. Stange EF. Gut microbiome, metabolic syndrome, and atherosclerosis. In: The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Third edition. Ed. by: AJ. Camm, TF. Luscher, G. Mauer, PW. Serruys, *Oxford Univ press*, 2019: 1082-1085.
6. Fadjejenko GD, Gridnjev OJe. *Ukr Terapevt Zhurn* 2020;4: 55-62.
7. Koval' SM, Jushko KO, Snigurs'ka IO. *Zaporozh Med Zhurn* 2020;22(4): 561-567. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208409>.
8. Koval' SM, Snigurs'ka IO, Jushko KO. *Patologija* 2020; 17(3/50): 313-318.
9. Koval' SM, Snigurs'ka IO, Jushko KO. *Patologija* 2021; 18(3): 303-310.
10. Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Gil A, et al. *Clin Trials Nutr* 2020;12(1): 124. <https://doi.org/10.3390/nu12010124>.
11. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. *Diabetes Care* 2000;23: 57.
12. Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation, *Geneva*, 2000: 252 p.
13. Expert Panel of Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert (Adult treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19): 2486-2497.
14. Rocha J, Botelho J, Ksiezarek M, et al. *Int J Systematic Evolution Microbiol* 2020;7(3): 1522-1527.
15. O'Callaghan A, van Sinderen D. *Front Microbiol* 2016;7: 925.
16. Rittiphairoj T, Pongpirul K, Janchot K, et al. *Adv Nutr* 2021;12(3): 722-734.
17. Chiu HF, Fang CY, Shen YC, et al. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2021;13(3): 624-632.
18. Gadelha CJMU, Bezerra AN. *J Vasc Bras* 2019;18: e20180124.

**МОЖЛИВОСТІ ПОКРАЩЕННЯ ПАРАМЕТРІВ
ВУГЛЕВОДНОГО І ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ
У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЖИРІННЯМ
ШЛЯХОМ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ МІКРОБІОТИ КИШЕЧНИКА**

Коваль С. М., Юшко К. О., Снігурська І. О., Мисниченко О. В.

Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої

Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

sergekovalmd@gmail.com

Мета роботи — вивчити можливості покращення вуглеводного і ліпідного обмінів у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з абдомінальним ожирінням (АО) шляхом корекції порушень мікробіоти кишечника (МК).

Матеріал і методи. Обстежено 34 хворих на АГ 2–3 ступеня з АО I–II ступеня з застосуванням загальноприйнятих методів. Кількісний склад МК визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням тест-системи «КОЛОНОФЛОР-16 (метаболізм)» («АЛЬФА-ЛАБ», РФ). Статистичний аналіз даних проведено за допомогою Microsoft Excel 17.0. з використанням стандартних методів.

Результати. Додавання пробіотику Флора Чемп Гастрострес Реліф («Абботт»), який містить *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* та *Lactobacillus casei*, до стандартної антигіпертензивної терапії протягом 8 тижнів призводить до позитивних змін кількісного складу МК: достовірного збільшення кількості *Lactobacillus spp.* та *Bifidobacterium spp.* Вказані зміни МК асоціюються з достовірним зниженням інсулінорезистентності та рівнів в крові атерогенних фракцій ліпідів.

Висновки. Показана перспективність використання пробіотиків для корекції порушень вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, мікробіота кишечника.

**OPPORTUNITIES FOR IMPROVING CARBOHYDRATE
AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS
WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY
BY CORRECTION OF GUT MICROBIOTA DISTURBANCES**

S. M. Koval, K. O. Yushko, I. O. Snihurska, O. V. Mysnychenko

GI «L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

sergekovalmd@gmail.com

The aim: to study the possibilities of improving the carbohydrate and lipid metabolism in patients with arterial hypertension (AH) with abdominal obesity (AO) by correcting gut microbiota (GM) disorders.

Materials and methods. 34 patients with 2–3 degree AH and with I–II degree AO were examined using generally accepted methods. Determination of the quantitative composition of GM was carried out by the method of polymerase chain reaction using the test system «COLONOFLO-16 (metabolism)» («ALFA-LAB», RF). Statistical data analysis was carried out using Microsoft Excel 17.0. using standard methods.

Results. The addition of the probiotic Flora Champ GastroStress Relief (Abbott) which contains *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* and *Lactobacillus casei* to standard antihypertensive therapy for 8 weeks leads to positive changes in the quantitative composition of GM: a significant increase in the amount of *Lactobacillus spp.* and *Bifidobacterium spp.* These changes in GM are associated with a significant decrease in insulin resistance and in blood levels of atherogenic lipid fractions.

Conclusions. The prospects for the use of probiotics for the correction of disorders of carbohydrate and lipid metabolism in patients with arterial hypertension with abdominal obesity are shown.

Key words: arterial hypertension, abdominal obesity, gut microbiota.