

Філотипи мікробіоти кишечника у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням

С. М. Коваль  *A,E,F, І. О. Снігурська  B,C,D, К. О. Юшко  B,C,D

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

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – вивчити вміст основних філотипів мікробіоти кишечника (МК) (*Firmicutes*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*) в жителів України, які хворі на артеріальну гіпертензію (АГ), що перебігає на тлі абдомінального ожиріння (АО) та метаболічних порушень.

Матеріали та методи. Обстежили 70 хворих (жителі України) на АГ II стадії, 2–3 ступенів (46 пацієнтів з АО, 24 – із нормальною масою тіла (НМТ)). Контрольна група – 20 практично здорових осіб. Обстеження передбачало стандартні клінічні, лабораторні й інструментальні методи. Вміст основних філотипів МК визначали шляхом ідентифікації загальної бактеріальної ДНК і ДНК *Firmicutes*, *Bacteroidetes* і *Actinobacteria* за допомогою методу кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Статистичний аналіз результатів виконали за допомогою стандартних методів із застосуванням Microsoft Excel 17.0.

Результати. У хворих на АГ у поєднанні з АО, жителів України, виявили істотні відмінності відносного вмісту основних філотипів МК порівняно зі здоровими особами та хворими на АГ із НМТ: вірогідне збільшення відносного вмісту *Firmicutes* щодо групи контролю та вірогідне збільшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* порівняно з практично здоровими особами і з хворими на АГ із НМТ. Крім того, у хворих на АГ з АО, на відміну від хворих на АГ із НМТ, встановили, що зміни складу МК на рівні основних філотипів асоціюються з наявністю предіабету, показником інсулінорезистентності та рівнем у крові холестерину ліпопротеїдів низької щільності.

Висновки. Результати дослідження підтвердили, що зміни МК можуть відігравати важливу роль у патогенезі АГ та АО в жителів України.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, мікробіота кишечника, філотипи.

Патологія. 2020.

T. 17, № 3(50).
C. 313-318

*E-mail:

sergekovalmd@gmail.com

Phylotypes of intestinal microbiotes in patients with arterial hypertension and abdominal obesity

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

The aim: to study the content of the main phylotypes of the gut microbiota (GM) (*Firmicutes*, *Bacteroidetes* and *Actinobacteria*) in residents of Ukraine – patients with arterial hypertension (AH), which occurs against the background of abdominal obesity (AO) and metabolic disorders.

Materials and methods. 70 patients (residents of Ukraine) with AH stage II, 2–3 degrees (46 patients with AO and 24 with normal body weight (NBW)) were examined. The control group consisted of 20 practically healthy individuals. The survey included standard clinical, laboratory and instrumental methods. The content of the main GM phylotypes was determined by identifying the total bacterial DNA and DNA of *Firmicutes*, *Bacteroidetes* and *Actinobacteria* using the method of quantitative real-time polymerase chain reaction. Statistical analysis of the data was carried out using standard methods using Microsoft Excel 17.0.

Results. In patients with AH in combination with AO, residents of Ukraine, significant differences were revealed in the relative content of the main phylotypes of GM, both in comparison with healthy individuals and patients with AH and NBW: a significant increase in the relative content of *Firmicutes* compared with the control group and a significant increase in the ratio of *Firmicutes/Bacteroidetes* in comparison with practically healthy individuals and with hypertension patients with NBW. In addition, in AH patients with AO, in contrast to AH patients with NBW, it was found that changes in the GM composition at the level of their main phylotypes are associated with the presence of prediabetes, an insulin resistance (IR) index, and the level of low-density lipoprotein cholesterol in the blood.

Conclusions. The results of this study indicate that changes in GM can play a significant role in the pathogenesis of AH and AO in residents of Ukraine.

Key words:

arterial hypertension, abdominal obesity, gut microbiota, phylotypes.

Pathologia

2020; 17 (3), 313-318

Филотипы микробиоты кишечника у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением

С. Н. Коваль, И. А. Снегурская, К. А. Юшко

Цель работы – изучить содержание основных филотипов микробиоты кишечника (МК) (*Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*) у жителей Украины, больных артериальной гипертензией (АГ), которая протекает на фоне абдоминального ожирения (АО) и метаболіческих нарушений.

Ключевые слова: артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, мікробіота кишечника, філотипи.

Патологія. 2020. Т. 17, № 3(50). С. 313-318

Матеріали і методи. Обстежили 70 хворих (жители України) АГ II стадії, 2–3 ступені (46 пацієнтів з АО, 24 – з нормальною масою тіла (НМТ)). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Обстеження включало стандартні клінічні, лабораторні та інструментальні методи. Вміст основних філотипів МК визначали шляхом ідентифікації загальної бактеріальної ДНК та ДНК *Firmicutes*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria* за допомогою методу кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Статистичний аналіз даних виконано за допомогою стандартних методів з використанням Microsoft Excel 17.0.

Результати. У хворих АГ в поєднанні з АО, жителів України, встановлено суттєві відмінності вмісту основних філотипів МК порівняно з здоровими, та хворими АГ з НМТ: достовірне збільшення вмісту *Firmicutes* порівняно з контрольною групою та достовірне збільшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* порівняно з практично здоровими особами та хворими АГ з НМТ. Крім того, у хворих АГ з АО, на відміну від хворих АГ з НМТ, відзначено зміни в складі МК на рівні основних філотипів, асоційованих з наявністю предіабету, показателем інсулінорезистентності та рівнем холестерину та ліпопротеїдів низької щільності.

Висновки. Результати дослідження свідчать, що зміни МК можуть грати значущу роль у патогенезі АГ та АО у жителів України.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – найпоширеніше хронічне неінфекційне захворювання в Україні та світі [1]. Тривале та стійке підвищення артеріального тиску (АТ) призводить до ураження органів-мішеней, спричиняє розвиток тяжких серцево-судинних ускладнень, мозкового інсульту, ниркової недостатності й зумовлює високу смертність та інвалідизацію населення працездатного віку [2].

Здебільшого АГ перебігає на тлі низької захворюваності, зокрема метаболічних. Найчастішим захворюванням, що асоціюється з АГ, є ожиріння, насамперед його абдомінальна форма – абдомінальне ожиріння (АО). Хворі на АГ з АО характеризуються важкою гіпертензією, вираженими порушеннями ліпідного (атерогенна дисліпідемія) та вуглеводного обміну (від початкових проявів до цукрового діабету (ЦД) 2 типу), раннім ураженням органів-мішеней (УОМ) [3].

Механізми прискореного прогресування АГ на тлі АО з'ясовані не до кінця. Це зумовлює необхідність пошуку та вивчення нових патогенетичних факторів і шляхів їхньої корекції. Дослідження останніх років поглибили знання щодо впливу факторів довкілля [3], генетичних, епігенетичних [4–6] і гуморальних [4,7,8] чинників на розвиток і прогресування АГ та асоційованих метаболічних станів. Новий напрям у дослідженні патогенезу АГ, зокрема на тлі метаболічних порушень, – вивчення ролі мікробіоти кишечника (МК), що викликає чималий науковий і практичний інтерес [9–11].

За даними фахової літератури, у хворих на АГ визначають певні особливості характеру МК, зокрема її складу [12]. Однією з важливих характеристик стану МК у разі розвитку АГ та асоційованих із нею метаболічних порушень є кількість таких бактерій, як *Firmicutes* (визначають як «шкідливі» бактерії) та *Bacteroidetes* (визначають як «корисні» бактерії), а також їхнє співвідношення – *Firmicutes/Bacteroidetes* [13,14]. Склад МК та її патологічні зміни можуть істотно відрізнятися у представників різних національностей і географічних регіонів – і у практично здорових осіб, і у хворих на АГ і метаболічні порушення [15]. Отже, викликає інтерес визначення особливостей складу МК у хворих на АГ, які живуть в Україні і в яких гіпертензія перебігає на тлі АО.

Мета роботи

Вивчити вміст основних філотипів мікробіоти кишечника (*Firmicutes*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*) в жителів України, які хворі на артеріальну гіпертензію, що перебігає на тлі абдомінального ожиріння, метаболічних порушень.

Матеріали і методи дослідження

В умовах спеціалізованого відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» обстежили 70 хворих (жители України) на АГ II стадії, 2–3 ступенів (45 чоловіків і 25 жінок) віком від 40 до 65 років (середній вік – $53,4 \pm 5,6$ року).

Згідно з метою дослідження, критерії залучення: наявність письмової згоди пацієнта на участь, вік від 40 до 65 років, наявність АГ II стадії, 2–3 ст. на тлі АО або нормальної маси тіла (НМТ).

Критерії виключення: симптоматичні форми АГ, інфаркт міокарда та стенокардія в анамнезі, серцева недостатність II–IV ФК (за NYHA), вроджені та набуті вади серця, фібриляція передсердь, ЦД, хронічна хвороба нирок понад IIIa стадії, важка супутня патологія (важкі захворювання печінки, шлунково-кишкового тракту, бронхолегеневі, онкологічні захворювання), приймання антибактеріальних препаратів протягом останніх 3 місяців.

Залежно від наявності АО або НМТ обстежених поділили на 2 групи: основна – хворі на АГ II стадії, 2–3 ст. з АО 1–2 ст. (46 осіб); група порівняння – пацієнти з АГ II стадії, 2–3 ст. з НМТ (24 особи). Групи зіставні за віком і статтю хворих. Контрольна група – 20 практично здорових осіб (11 чоловіків і 9 жінок) віком від 29 до 50 років без серцево-судинних захворювань, АО та важких хронічних захворювань.

Усім хворим виконали загальноклінічне лабораторне й інструментальне обстеження. Верифікацію АГ, її ступеня, стадії та стратифікацію хворих за ступенем загального ризику ускладнень, враховуючи наявність основних факторів ризику (ФР) (стать, вік, куріння, порушення ліпідного обміну (гіперхолестеринемія та підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у крові, субклінічне порушення пуринового обміну (гіперурикемія, ГУЕ)), а також наяв-

ність і вираженість АО і УОМ (підвищення пульсового АТ (ПАТ), гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), виконали за чинними європейськими й українськими рекомендаціями [2, 16]. АО діагностували за критеріями ВООЗ [17]. Як додатковий критерій АО використовували показник обводу талії ≥ 102 см для чоловіків і ≥ 88 см для жінок [2]. Діагностику початкових порушень вуглеводного обміну – предіабету (гіперглікемія натще та/або порушення толерантності до глюкози) – виконали за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейської асоціації з вивчення діабету (2019 р.) [18].

Вміст основних філотипів МК визначали в лабораторії імунно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» шляхом ідентифікації загальної бактеріальної ДНК і ДНК *Firmicutes*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*. Аналіз виконали методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі (qRT-PCR) із використанням універсального праймера для гена 16S рРНК і таксон-специфічних праймерів.

Методика взяття зразків і виділення ДНК передбачала такі етапи. Зібрані в стерильні контейнери зразки калу аліквотували, швидко заморожували та зберігали до екстракції при -20°C . ДНК екстрагували з 400 мг калу з використанням набору реактивів Ribo-prep nucleic acid extraction kit (AmpliSens, РФ) згідно з інструкцією виробника. Концентрацію ДНК в екстрактах визначали за допомогою флуорометра Qubit 3, використовуючи набір реактивів Qubit dsDNA HS Assay Kits (Thermo Fisher Scientific, США), і врівнювали до ~ 10 нг/мкл. ПЛР проводили в системі детекції продуктів ПЛР у реальному часі CFX96 Touch виробництва Bio-Rad (США).

Статистичний аналіз даних виконали за допомогою стандартних методів із застосуванням Microsoft Excel 17.0. Для оцінювання характеру розподілу в сукупності за вибірковими даними використовували тест Шапіро–Уїлка та Колмогорова–Смирнова. При нормальному розподілі кількісні ознаки наведені як «середнє арифметичне \pm стандартне відхилення». У разі розподілу, що відрізняється від нормального, результати наведені як медіана (Me) та інтерквартильний розмах (25 і 75 процентиля). Для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стюдента. Вірогідність відмінностей для незв'язаних вибірок із розподілом даних, що відрізняється від нормального, визначали за допомогою U-критерія Манна–Вітні. Взаємозв'язок між ознаками оцінювали, використовуючи коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (R). Критичний рівень значущості для всіх перевіраних статистичних гіпотез – $p < 0,05$.

Результати

У результаті дослідження встановили: незважаючи на зіставність хворих на АГ з АО і з НМТ за віком, статтю та тривалістю АГ ($p > 0,05$), групи пацієнтів вірогідно відрізнялися за рівнями систолічного АТ і показниками вуглеводного й ліпідного обміну. Так, у групі хворих на АГ з АО виявили вірогідно вищі рівні систолічного АТ, глюкози крові натще, індексу інсулінорезистентності

Таблиця 1. Порівняльна характеристика груп хворих на АГ з АО та з НМТ

Параметри, одиниці вимірювання	Хворі на АГ з АО (n = 46)	Хворі на АГ із НМТ (n = 24)	p
Чоловіки, n (%)	30 (65 %)	15 (63 %)	>0,05
Жінки, n (%)	16 (35 %)	9 (37 %)	>0,05
Вік, роки	54,9 \pm 6,2	51,2 \pm 5,9	>0,05
Тривалість АГ, роки	12,1 \pm 2,28	12,9 \pm 2,18	>0,05
Систолічний АТ, мм рт.ст.	177,5 \pm 12,5	160,7 \pm 10,2	<0,05
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	107,3 \pm 13,3	103,1 \pm 12,9	>0,05
Глікемія натще, ммоль/л	6,17 \pm 0,52	5,64 \pm 0,33	<0,05
Індекс ІР	3,71 [2,12;5,68]	2,87 [1,87;3,85]	<0,05
Загальний ХС крові, ммоль/л	5,78 \pm 0,23	5,24 \pm 0,47	<0,05
ХС ЛПНЩ крові, ммоль/л	3,67 \pm 0,39	3,22 \pm 0,33	<0,05
ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) крові, ммоль/л	1,11 \pm 0,26	1,17 \pm 0,28	>0,05
ТГ крові, ммоль/л	1,97 \pm 0,12	1,78 \pm 0,18	<0,05

p: рівень статистичної значущості відмінностей між показниками у групах дослідження.

(ІР) (індексу НОМА) та загального ХС, тригліцеридів (ТГ) і ХС ЛПНЩ (табл. 1).

У результаті дослідження МК встановили, що у хворих на АГ із НМТ наявне вірогідне підвищення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю (табл. 2), а відносний вміст *Firmicutes* і *Bacteroidetes* у цій групі хворих не відрізнявся від такого у групі контролю ($p > 0,05$).

У хворих на АГ з АО, на відміну від хворих на АГ із НМТ, встановлено вірогідне збільшення відносного вмісту *Firmicutes* порівняно з групою контролю ($p < 0,01$), вірогідної різниці за відносним вмістом *Bacteroidetes* не було. У хворих на АГ з АО виявили вірогідне збільшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* порівняно і з практично здоровими особами контрольної групи, і з хворими на АГ із НМТ ($p < 0,01$ і $p < 0,05$ відповідно) (табл. 2). Не встановили вірогідну різницю за відносним вмістом *Actinobacteria* у хворих на АГ з АО, у пацієнтів з АГ із НМТ і в осіб контрольної групи ($p > 0,05$).

Проаналізували можливі особливості порушень складу МК у групах хворих залежно від статі та віку пацієнтів, характеру перебігу АГ (стадія, ступінь) та АО (ступінь), наявності основних ФР (паління, гіперхолестеринемія та підвищення рівня у крові ХС ЛПНЩ, ГУЕ) та УОМ (підвищення ПАТ і ГЛШ). Не виявили вірогідну різницю відносного вмісту основних філотипів МК у хворих на АГ з АО та з НМТ залежно від наведених клінічних особливостей перебігу АГ і АО.

Однак у хворих на АГ з АО встановили вірогідні відмінності за складом МК залежно від наявності початкових порушень вуглеводного обміну – предіабету. Так, у хворих на АГ з АО за наявності предіабету виявили вірогідне збільшення відносного вмісту *Firmicutes* ($p < 0,01$) та співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* ($p < 0,01$) на тлі достовірного зменшення відносного вмісту інших філотипів ($p < 0,05$) порівняно з хворими на АГ з АО без порушень вуглеводного обміну (табл. 3). Відносний вміст *Actinobacteria* в цих групах хворих вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$). У хворих на АГ із НМТ не визначили вірогідні відмінності за складом МК залежно від наявності початкових порушень вуглеводного обміну – предіабету.

Таблиця 2. Відносний вміст основних філотипів МК і співвідношення вмісту *Firmicutes/Bacteroidetes* у хворих на АГ з АО, НМТ і у групі контролю

Філотипи МК	Хворі на АГ з АО (n = 46)	Хворі на АГ із НМТ (n = 24)	Група контролю (n = 20)
<i>Firmicutes</i> , %	45,42 [33,24; 55,07]*	37,28 [27,09; 46,31]	29,18 [22,45; 38,14]
<i>Bacteroidetes</i> , %	24,31 [10,81; 40,43]	27,72 [16,46; 39;11]	34,06 [25,94; 43,67]
Співвідношення <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i>	1,59 [1,04; 5,17]*#	1,26 [0,88; 4,21]**	0,92 [0,64; 2,37]
<i>Actinobacteria</i> , %	3,45 [2,81; 6,72]	3,61 [2,92; 6,81]	3,48 [2,67; 5,89]
Інші типи	26,41 [16,28; 34,63]	29,14 [16,91; 36,43]	33,17 [17,82; 38,36]

*: рівень статистичної значущості відмінностей між показниками у хворих на АГ і у групі контролю – $p < 0,01$; **: рівень статистичної значущості відмінностей між показниками у хворих на АГ і у групі контролю – $p < 0,05$; #: рівень статистичної значущості відмінностей між показниками у хворих на АГ з АО і в пацієнтів з АГ і НМТ – $p < 0,05$.

Таблиця 3. Відносний вміст основних філотипів МК і співвідношення вмісту *Firmicutes/Bacteroidetes* у хворих на АГ з АО залежно від наявності предіабету

Філотипи МК	Хворі на АГ з АО та предіабетом (n = 17)	Хворі на АГ з АО без порушень вуглеводного обміну (n = 29)	p
<i>Firmicutes</i> , %	51,12 [29,78; 68,51]	40,73 [21,53; 57,14]	<0,01
<i>Bacteroidetes</i> , %	24,27 [10,38; 39,54]	24,68 [11,23; 41,08]	>0,05
Співвідношення <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i>	1,84 [1,24; 5,68]	1,35 [0,96; 4,64]	<0,01
<i>Actinobacteria</i> , %	3,41 [2,72; 6,16]	3,49 [2,98; 6,84]	>0,05
Інші типи	21,14 [14,16; 32,62]	31,78 [16,82; 36,42]	<0,05

p: рівень статистичної значущості відмінностей між показниками у хворих на АГ з АО та предіабетом і в пацієнтів з АГ й АО без порушень вуглеводного обміну.

Аналіз кореляційних взаємозв'язків між відносним вмістом основних філотипів МК і співвідношенням *Firmicutes/Bacteroidetes* з антропометричними, гемодинамічними параметрами, показниками ліпідного, вуглеводного, пуринового обміну показав: у групі хворих на АГ з АО показник відносного вмісту *Firmicutes* позитивно корелював із рівнем ХС ЛПНЩ у крові ($R = 0,42$, $p < 0,05$), а показник відносного вмісту *Bacteroidetes* негативно корелював із показником інсулінорезистентності (IP) ($R = -0,41$, $p < 0,05$). У групі хворих на АГ із НМТ не виявили статистично значущі кореляційні взаємозв'язки між вмістом основних філотипів МК та антропометричними, гемодинамічними параметрами, показниками ліпідного, вуглеводного, пуринового обміну.

Отже, у хворих на АГ у поєднанні з АО, жителів України, виявили істотні відмінності відносного вмісту основних філотипів МК порівняно зі здоровими та хворими на АГ із НМТ: вірогідне збільшення відносного вмісту *Firmicutes* щодо групи контролю та вірогідне збільшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* порівняно з практично здоровими особами контрольної групи і з хворими на АГ із НМТ.

У хворих на АГ з АО, в яких виявлено предіабет, на відміну від хворих цієї самої групи без порушень вуглеводного обміну, спостерігали вірогідне збільшення відносного вмісту *Firmicutes* і співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* на тлі зменшення відносного вмісту інших філотипів МК. Також у хворих на АГ з АО встановлена позитивна кореляція показника відносного вмісту *Firmicutes* із рівнем ХС ЛПНЩ у крові та негативна кореляція показника відносного вмісту *Bacteroidetes* з індексом IP.

Обговорення

Результати дослідження здебільшого узгоджуються з опублікованими результатами інших клінічних та експериментальних досліджень, що вказують на роль порушень МК у розвитку АГ. Так, за даними нещодавнього популяційного дослідження, показник мікробного різноманіття кишечника негативно корелював із частотою АГ і рівнем систолічного АТ [19]. Встановили також, що високий показник співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* асоціювався з тяжкістю перебігу АГ – із третім ступенем захворювання [20]. В експериментальних дослідженнях показано, що порушення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* у щурів може бути маркером розвитку та прогресування АГ [21].

Визначені в результаті дослідження дані про зміни якісного складу МК у хворих з АО також підтверджуються низкою наукових робіт. У клінічних дослідженнях показано підвищення вмісту *Firmicutes* і зменшення відносної кількості *Bacteroidetes* в осіб з ожирінням [22,23]. Із цими даними узгоджуються результати досліджень про зміни складу МК на тлі низькокалорійної дієти, які полягають у зниженні співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* [24,25]. Однак в іншому дослідженні виявили підвищення кількості *Bacteroidetes* щодо *Firmicutes* в осіб з ожирінням [26]. Такі розбіжності вказують на необхідність вивчення надалі цієї проблеми з обов'язковим визначенням не лише основних філотипів МК, але й окремих класів чи родів бактерій.

Обговорюючи результати дослідження, треба особливо підкреслити, що зміни якісного та кількісного складу МК у хворих на АГ з АО тісно асоціюються з порушеннями вуглеводного обміну, навіть такими початковими, як предіабет і ІР. Аналогічні результати отримали й в інших дослідженнях [27]. Необхідно звернути увагу й на те, що в здійсненому дослідженні у хворих на АГ з АО та предіабетом порівняно з хворими на АГ з АО, але без порушень вуглеводного обміну виявили вірогідне зменшення відносного вмісту представників МК, які не належать до таких бактерій, як *Firmicutes*, *Bacteroidetes* і *Actinobacteria*, тобто основних типів МК кишечника. Це свідчить про зменшення різноманітності МК у хворих на АГ з АО, в яких діагностують предіабет. Наведені факти підтверджуються в дослідженні E. Le Chatelier et al. [28]. Автори виявили, що особи з малим різноманіттям МК характеризуються вираженішим ожирінням, ІР, дисліпідемією та ознаками хронічного субклінічного запалення, на відміну від осіб, які мають багате мікробне різноманіття кишечника.

Отже, результати дослідження вказують: зміни МК можуть відігравати важливу роль у патогенезі АГ та АО в жителів України, що обґрунтовує необхідність ґрунтовнішого вивчення цієї проблеми для розроблення нових перспективних шляхів профілактики передусім метаболічних порушень у хворих на АГ з АО, а також зниження ризику ускладнень у них.

Висновки

1. У хворих на АГ в поєднанні з АО, жителів України, виявлені суттєві відмінності відносного вмісту основних філотипів МК порівняно і зі здоровими, і з хворими на АГ із НМТ: вірогідне збільшення віднос-

ного вмісту *Firmicutes* порівняно з групою контролю та вірогідне збільшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* порівняно з практично здоровими особами контрольної групи і з хворими на АГ із НМТ.

2. У хворих на АГ з АО за наявності предіабету, на відміну від хворих цієї самої групи без порушень вуглеводного обміну, виявили вірогідне збільшення відносного вмісту *Firmicutes* і співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* на тлі зменшення відносного вмісту інших філотипів МК.

3. У групі хворих на АГ з АО встановили позитивну кореляцію показника відносного вмісту *Firmicutes* із рівнем ХС ЛПНЩ у крові та негативну кореляцію показника відносного вмісту *Bacteroidetes* з індексом ІР.

Перспективи подальших досліджень. Заплановано детальніше дослідження МК у хворих на АГ із метаболічними порушеннями з вивченням вмісту не тільки основних філотипів, але і представників окремих родів або видів кишкової мікрофлори. Корекція порушень стану МК може бути принципово новим напрямом у гальмуванні прогресування АГ, АО та зниженні ризику ускладнень у таких хворих.

Фінансування

Дослідження здійснене у рамках НАР ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»: «Розробити методи оптимізації лікування хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням на підставі вивчення гуморальних і епігенетичних факторів та параметрів мікробіоти кишечника», № держреєстрації 0120U000070.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.10.2020

Після доопрацювання / Revised: 12.11.2020

Прийнято до друку / Accepted: 20.11.2020

Відомості про авторів:

Коваль С. М., д-р мед. наук, професор, зав. відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків. ORCID ID: [0000-0002-8699-2324](https://orcid.org/0000-0002-8699-2324)

Снігурська І. О., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків. ORCID ID: [0000-0001-9273-8907](https://orcid.org/0000-0001-9273-8907)

Юшко К. О., канд. мед. наук, молодший науковий співробітник відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків. ORCID ID: [0000-0001-9186-4784](https://orcid.org/0000-0001-9186-4784)

Information about authors:

Koval S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Snihurska I. O., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Yushko K. O., MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Сведения об авторах:

Коваль С. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. отделом артериальной гипертензии и профилактики ее осложнений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малої НАМН Украины», г. Харьков.

Снегурская И. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела артериальной гипертензии и профилактики ее осложнений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малої НАМН Украины», г. Харьков.

Юшко К. А., канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела артериальной гипертензии и профилактики ее осложнений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малої НАМН Украины», г. Харьков.

Список літератури

- [1] Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Lancet*. 2017. Vol. 389, Iss. 10064. P. 37-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)
- [2] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39, Iss. 33. P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [3] Redon J., Martinez F., Pichler G. The metabolic syndrome in hypertension. *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension* / eds.: G. Mancia, G. Grassi, K. P. Tsoufis et al. 3rd ed. Boca Raton: Taylor & Francis, 2019. Ch. 17. P. 135-148. <https://doi.org/10.1201/9780429199189>
- [4] Hall M. E., Hall J. E. Pathogenesis of hypertension. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease* / ed. G. L. Bakris, M. J. Sorrentino. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. P. 33-52.
- [5] Koval S., Iushko K., Starchenko T. Relations of apelin with cardiac remodeling in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Folia medica*. 2018. Vol. 60, Iss. 1. P. 117-123. <https://doi.org/10.1515/folmed-2017-0066>
- [6] Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes / S. M. Koval, K. O. Yushko, I. O. Snihurska et al. *Arterial hypertension*. 2019. Vol. 23, Iss. 3. P. 183-189. <https://doi.org/10.5603/AH.a2019.0012>
- [7] Plasma microRNA-133a level in patients with essential arterial hypertension / S. Koval, I. Snihurska, K. Yushko et al. *Georgian medical news*. 2019. Iss. 290. P. 52-59.
- [8] Circulating microRNA-133a in Patients With Arterial Hypertension, Hypertensive Heart Disease, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction / S. M. Koval, I. O. Snihurska, K. O. Yushko et al. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2020. Vol. 7. Article 104. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00104>
- [9] Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges / N. Kazemian, M. Mahmoudi, F. Halperin et al. *Microbiome*. 2020. Vol. 8, Iss. 1. P. 1-17. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00821-0>
- [10] The intestinal microbiota and cardiovascular disease / T. Katsimichas, A. S. Antonopoulos, A. Katsimichas et al. *Cardiovascular research*. 2019. Vol. 115, Iss. 10. P. 1471-1486. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz135>
- [11] Роль кишечної мікробіоти в розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки / Г. Д. Фадеєнко, А. Е. Гриднєв, Н. І. Черелюк, Е. Г. Куринна. *Сучасна гастроентерологія*. 2019. № 4. С. 92-99.
- [12] Коваль С. М., Юшко К. О., Снігурська І. О. Кишкова мікробіота та артеріальна гіпертензія (огляд літератури). *Запорозький медичний журнал*. 2020. Т. 22, № 4. С. 561-567. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208409>
- [13] Oyama J., Node K. Gut microbiota and hypertension. *Hypertension Research*. 2019. Vol. 42. P. 741-743. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0203-5>
- [14] Kang Y., Cai Y. Gut microbiota and hypertension: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2018. Vol. 42, Iss. 2. P. 110-117. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.09.006>
- [15] The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? / F. Magne, M. Gotteland, L. Gauthier et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, Iss. 5. P. 1474. <https://doi.org/10.3390/nu12051474>
- [16] Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка, О. С. Сичова. 4-те вид., перероб. і допов. Київ: МОПОН, 2020. 240 с.
- [17] Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894) / World Health Organization. Geneva: WHO, 2000. 252 p.

- [18] 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans et al. *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, Iss. 2. P. 255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
- [19] Gut Microbiota Composition and Blood Pressure / S. Sun, A. Lulla, M. Sioda et al. *Hypertension*. 2019. Vol. 73, Iss. 5. P. 998-1006. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109>
- [20] Molecular characterization of alterations in the intestinal microbiota of patients with grade 3 hypertension / N. Mushtaq, S. Hussain, S. Zhang et al. *International journal of molecular medicine*. 2019. Vol. 44, Iss. 2. P. 513-522. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4235>
- [21] Gut dysbiosis is linked to hypertension / T. Yang, M. M. Santisteban, V. Rodriguez et al. *Hypertension*. 2015. Vol. 65, Iss. 6. P. 1331-1340. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>
- [22] Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity / R. E. Ley, P. J. Turnbaugh, S. Klein, J. I. Gordon. *Nature*. 2006. Vol. 444, Iss. 7122. P. 1022-1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>
- [23] A core gut microbiome in obese and lean twins / P. J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunencko et al. *Nature*. 2009. Vol. 457, Iss. 7228. P. 480-484. <https://doi.org/10.1038/nature07540>
- [24] Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss / S. H. Duncan, G. E. Loble, G. Holtrop et al. *International journal of obesity*. 2008. Vol. 32, Iss. 11. P. 1720-1724. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.155>
- [25] Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents / A. Santacruz, A. Marcos, J. Wärnberg et al. *Obesity (Silver Spring)*. 2009. Vol. 17, Iss. 10. P. 1906-1915. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.112>
- [26] Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects / A. Schwirtz, D. Taras, K. Schäfer et al. *Obesity (Silver Spring)*. 2010. Vol. 18, Iss. 1. P. 190-195. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
- [27] Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes / K. H. Allin, V. Tremaroli, R. Caesar et al. *Diabetologia*. 2018. Vol. 61, Iss. 4. P. 810-820. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4550-1>
- [28] Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers / E. Le Chatelier, T. Nielsen, J. Qin et al. *Nature*. 2013. Vol. 500, Iss. 7464. P. 541-546. <https://doi.org/10.1038/nature12506>
- [19] Sun, S., Lulla, A., Sioda, M., Winglee, K., Wu, M. C., Jacobs, D. R., Jr, Shikany, J. M., Lloyd-Jones, D. M., Launer, L. J., Fodor, A. A., & Meyer, K. A. (2019). Gut Microbiota Composition and Blood Pressure. *Hypertension*, 73(5), 998-1006. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109>
- [20] Mushtaq, N., Hussain, S., Zhang, S., Yuan, L., Li, H., Ullah, S., Wang, Y., & Xu, J. (2019). Molecular characterization of alterations in the intestinal microbiota of patients with grade 3 hypertension. *International journal of molecular medicine*, 44(2), 513-522. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4235>
- [21] Yang, T., Santisteban, M. M., Rodriguez, V., Li, E., Ahmari, N., Carvajal, J. M., Zadeh, M., Gong, M., Qi, Y., Zubcevic, J., Sahay, B., Pepine, C. J., Raizada, M. K., & Mohamadzaeh, M. (2015). Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*, 65(6), 1331-1340. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>
- [22] Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444(7122), 1022-1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>
- [23] Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunencko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., Sogin, M. L., Jones, W. J., Roe, B. A., Affourtit, J. P., Egholm, M., Henrissat, B., Heath, A. C., Knight, R., & Gordon, J. I. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 457(7228), 480-484. <https://doi.org/10.1038/nature07540>
- [24] Duncan, S. H., Loble, G. E., Holtrop, G., Ince, J., Johnstone, A. M., Louis, P., & Flint, H. J. (2008). Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International journal of obesity*, 32(11), 1720-1724. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.155>
- [25] Santacruz, A., Marcos, A., Wärnberg, J., Martí, A., Martín-Matillas, M., Campoy, C., Moreno, L. A., Veiga, O., Redondo-Figuero, C., Gara-gorri, J. M., Azcona, C., Delgado, M., García-Fuentes, M., Collado, M. C., Sanz, Y., & EVASYON Study Group (2009). Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity*, 17(10), 1906-1915. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.112>
- [26] Schwirtz, A., Taras, D., Schäfer, K., Beijer, S., Bos, N. A., Donus, C., & Hardt, P. D. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*, 18(1), 190-195. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
- [27] Allin, K. H., Tremaroli, V., Caesar, R., Jensen, B., Damgaard, M., Bahl, M. I., Licht, T. R., Hansen, T. H., Nielsen, T., Dantoft, T. M., Linneberg, A., Jørgensen, T., Vestergaard, H., Kristiansen, K., Franks, P. W., IMI-DIRECT consortium, Hansen, T., Bäckhed, F., & Pedersen, O. (2018). Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*, 61(4), 810-820. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4550-1>
- [28] Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., ... Pedersen, O. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 500(7464), 541-546. <https://doi.org/10.1038/nature12506>

References