






## Особливості складу мікробіоти кишечника у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням

С. М. Коваль  \*<sup>A,E,F</sup>, І. О. Снігурська <sup>B,C,D</sup>, К. О. Юшко <sup>B,C,D</sup>, О. В. Мисниченко <sup>B,C,D</sup>,  
В. Ю. Гальчинська <sup>B</sup>

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 особливості складу мікробіоти кишечника (МК) у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), яка перебігає на тлі абдомінального ожиріння (АО).

**Матеріали та методи.** Наведено результати обстеження 70 хворих на АГ 2–3 ступенів (46 пацієнтів з АО, 24 без ожиріння – з нормальною масою тіла (НМТ)). Група контролю включала 20 практично здорових осіб із НМТ. Хворим здійснили детальне клінічне, лабораторне й інструментальне обстеження. Кількісний склад МК визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією результатів у режимі реального часу з використанням тест-системи «КОЛОНОФЛОР-16 (біоценоз)» («АЛЬФА-ЛАБ»). Статистичний аналіз результатів виконали за допомогою Microsoft Excel 17.0, використали стандартні методи.

**Результати.** Встановили суттєві зміни складу МК у пацієнтів з АГ, що перебігає на тлі АО, порівняно з практично здоровими особами та хворими на АГ без ожиріння (з НМТ). У групі хворих на АГ з АО виявили вірогідне зменшення кількості *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* і *Akkermansia muciniphila* порівняно з практично здоровими особами. Кількість *Faecalibacterium prausnitzii* і *Akkermansia muciniphila* у цих пацієнтів також вірогідно нижча, ніж у хворих на АГ із НМТ. Співвідношення *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* вірогідно вище, ніж у групі контролю та групі хворих з АГ без ожиріння (з НМТ).

**Висновки.** Результати дослідження вказують на можливу роль дефіциту таких представників МК, як *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* та підвищення показника співвідношення *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* в патогенезі АГ, що перебігає на тлі АО.

### Ключові слова:

мікробіота кишечника, артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння.

### Патологія. 2021.

Т. 18, № 3(53).  
С. 303-310

### \*E-mail:

[sergekovalmd@gmail.com](mailto:sergekovalmd@gmail.com)

## The features of the composition of the gut microbiota in patients with hypertension and abdominal obesity

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

**The aim** of this work was to study the features of the composition of the gut microbiota (GM) in patients with arterial hypertension (AH), which occurs against the background of abdominal obesity (AO).

**Materials and methods.** The paper presents the data on examination of 70 patients with AH of 2–3 degrees (46 patients with AO and 24 patients without obesity – with normal body weight (NBW)). The control group included 20 apparently healthy individuals with NBW. The patients underwent detailed standard clinical, laboratory and instrumental examination. Determination of the quantitative composition of GM was carried out by the method of polymerase chain reaction with hybridization-fluorescence detection of results in real time using the test system “COLONOFLO-16 (biocenosis)” (“ALFA-LAB”). In this work, a statistical analysis of the obtained data was carried out using standard methods and Microsoft Excel 17.0.

**Results.** A significant change in the composition of GM were found in patients with AH, which proceeds against the background of AO, in comparison with apparently healthy individuals and with patients with AH without obesity (with NBW). In the group of AH patients with the presence of AO, significant decrease in the number of *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia muciniphila* was found in comparison with apparently healthy individuals. The number of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia muciniphila* in these patients was also significantly lower than in hypertensive patients with NBW. At the same time, the ratio of *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* was significantly higher than in the control group and the group of hypertensive patients without obesity – with NBW.

**Conclusions.** The results of the study indicate a possible role for the deficiency of such representatives of GM as *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia muciniphila* and an increase in the ratio of *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* in the pathogenesis of AH, which occurs against the background of AO.

### Key words:

gut microbiota, arterial hypertension, abdominal obesity.

### Pathologia

2021; 18 (3), 303-310

## Особенности состава микробиоты кишечника у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением

С. Н. Коваль, И. А. Снегурская, К. А. Юшко, О. В. Мысниченко, В. Ю. Гальчинская

**Цель работы** – изучить особенности состава микробиоты кишечника (МК) у больных артериальной гипертензией (АГ), которая протекает на фоне абдоминального ожирения (АО).

### Ключевые слова:

микробиота кишечника, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение.

Патология. 2021.  
Т. 18, № 3(53).  
С. 303-310

**Материалы и методы.** Представлены данные обследования 70 больных АГ 2–3 степени (46 пациентов с наличием АО, 24 без ожирения – с нормальной массой тела (НМТ)). Группа контроля включала 20 практически здоровых лиц с НМТ. Больным проведено детальное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Количественный состав МК определяли методом полимеразной цепной реакции с гибридационно-флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени с использованием тест-системы «КОЛОНОФЛОР-16 (биоценоз)» («АЛЬФА-ЛАБ»). Статистический анализ результатов выполнили с помощью Microsoft Excel 17.0, использовали стандартные методы.

**Результаты.** Установлены существенные изменения состава МК у больных АГ, которая протекает на фоне АО, в сравнении с практически здоровыми лицами и с пациентами с АГ без ожирения (с НМТ).

В группе больных АГ с наличием АО установлено достоверное снижение количества *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Akkermansia muciniphila* в сравнении с практически здоровыми лицами. Количество *Faecalibacterium prausnitzii* и *Akkermansia muciniphila* у этих пациентов также достоверно ниже, чем у больных АГ с НМТ. Соотношение *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* достоверно выше, чем в группе контроля и в группе больных АГ без ожирения (с НМТ).

**Выводы.** Результаты исследования указывают на возможную роль дефицита таких представителей МК, как *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* и повышения показателя соотношения *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* в патогенезе АГ, которая протекает на фоне АО.

Вивченню артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих з ожирінням, передусім абдоминальним, приділяють чималу увагу [1,2]. Як показують дослідження, АГ здебільшого перебігає на тлі абдоминального ожиріння (АО), і це значно частіше призводить до розвитку тяжких серцево-судинних і ниркових ускладнень, передчасної втрати працездатності та смертності населення [2,3].

АГ та АО мають низку спільних патогенетичних механізмів, що спричиняють їхнє прогресування та прискорення розвитку тяжких ускладнень АГ [3,4]. Такими механізмами нині вважають активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпато-адреналової систем, гіперінсулінемію, інсулінорезистентність (ІР), підвищення реабсорбції натрію нирками, затримку рідини та збільшення об'єму циркулюючої плазми [3,5,6]. За умов коморбідного перебігу гіпертензії та ожиріння у хворих набагато раніше формується комплекс метаболічних порушень, який призводить до раннього розвитку атерогенних уражень, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності (СН), хронічної хвороби нирок (ХХН) [3,4,7].

Отже, вкрай необхідне поглиблене вивчення патогенетичних ланок АГ у хворих з ожирінням для розроблення нових підходів до лікування, профілактики цих захворювань.

В останнє десятиріччя актуальними є дослідження ролі мікробиоти кишечника (МК) у патогенезі серцево-судинних і метаболічних захворювань, як-от АГ та ожиріння [8,9].

Так, опубліковано відомості про певні відмінності кількісного та якісного складу МК у хворих на АГ і пацієнтів з ожирінням [10–12], про участь окремих компонентів МК у складних процесах регуляції артеріального тиску (АТ) та маси тіла [13–15], в розвитку первинної АГ та АО [9,12]. Однак нині немає єдиного погляду на те, які саме бактерії асоціюються з розвитком гіпертензії в пацієнтів з АО.

### Мета роботи

Вивчити особливості складу МК у хворих на АГ, що перебігає на тлі АО.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежили 70 хворих на АГ, яка перебігала в межах 2–3 ступеня та II стадії: 45 чоловіків і 25 жінок віком 40–65 років. Обстеження здійснили у відділенні гіпертензії та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України».

Критерії залучення в дослідження – наявність письмової згоди хворого на участь, вік 40–65 років, діагностована АГ 2–3 ступеня (II стадії) на тлі АО або нормальної маси тіла (НМТ).

У дослідження не залучали хворих на вторинну АГ, стабільну стенокардію вище ніж II функціональний клас (ФК), пацієнтів із гострим коронарним синдромом та інфарктом міокарда в анамнезі, з фібриляцією передсердь, СН II–IV ФК (за NYHA), вадами серця (вродженними або набутими), цукровим діабетом (ЦД) та іншими ендокринними захворюваннями, ХХН вище ніж III стадія, осіб із тяжкими коморбідними захворюваннями (онкологічними, бронхолегеневими, шлунково-кишковими; захворюваннями печінки), а також хворих, котрі в останні 3 місяці отримували антибактеріальні препарати.

Пацієнтам здійснили детальне клінічне, лабораторне й інструментальне обстеження для діагностики ступеня тяжкості АГ та АО, визначення ризику ускладнень за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії [2]. Діагностику ожиріння здійснювали згідно з рекомендаціями ВООЗ [16], враховуючи названі рекомендації Європейського товариства кардіологів, Європейського товариства гіпертензії щодо визначення абдоминального типу ожиріння: показник обводу талії  $\geq 102$  см для чоловіків і  $\geq 88$  см для жінок [2].

Молекулярно-генетичні дослідження здійснили в лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень (свідectво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01-0175/2018, чинне до 21.12.2021 р.).

Для дослідження МК свіжозібрані у стерильні контейнери зразки калу заморожували та зберігали до екстракції за температури  $-20$  °С. ДНК екстрагували з 400 мг калу з використанням набору реактивів «Ribo-prep nucleic acid extraction kit» (AmpliSens, РФ) згідно з інструкцією виробника.

Кількісний склад МК визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із гібридизаційно-флуоресцентною детекцією результатів у режимі реального часу з використанням тест-системи «КОЛОНОФЛОР-16 (біоценоз)» виробництва «АЛЬФА-ЛАБ» (РФ) згідно з інструкцією. ПЛР виконали за допомогою системи детекції продуктів ПЛР у режимі реального часу – CFX96 Touch (Bio-Rad) (№ СТ 014010, 785 BR11304). Дослідження складу мікробної флори у фекальних зразках передбачало 2 етапи: 1) екстракція ДНК; 2) ампліфікація специфічних ділянок ДНК методом ПЛР із гібридизаційно-флуоресцентною детекцією продуктів ампліфікації в режимі реального часу. Для реакції використовували специфічні олігонуклеотидні праймери та мічені олігонуклеотидні зонди Taqman.

Результати проаналізували, використавши файл для кількісного опрацювання даних, що входить до складу набору (KolonoFlor\_17\_10.exe). Розрахунок для кожного показника виконали, застосувавши формулу, що описує залежність величини порогового циклу (Ct) від вихідної концентрації фрагмента ДНК. Перерахунок значень порогового циклу (Ct) у кількість копій на 1 мл здійснили на основі методу Пфаффла з поправкою на ефективність ампліфікації. Одержані значення (копій/мл) перераховували в колонієутворювальні одиниці/мл (КУО/мл), враховували копійність гена.

Перелік показників МК та їхні референтні значення наведені в інструкції до тест-системи «КОЛОНОФЛОР-16 (біоценоз)», галузь її застосування – клінічна лабораторна діагностика, наукові дослідження (табл. 1).

Оскільки отримані значення наведені як  $10^x$ , де X – ступінь, то для статистичного аналізу результати перерахували в десяткові логарифми – lg/КУО/мл.

Пацієнтів поділили на 2 групи залежно від наявності АО: основна – 46 хворих на АГ з АО; група порівняння – 24 особи з АГ та НМТ. Контрольна група – 20 практично здорових осіб із НМТ, в яких не діагностували АГ та інші хронічні захворювання.

Клінічна характеристика груп хворих наведена в попередній статті, де розглядали зміни філотипів МК [10]. Хворі на АГ з АО та з НМТ зіставні за статтю, віком і тривалістю гіпертензії ( $p > 0,05$ ), але у групі пацієнтів з АГ, що перебігала на тлі АО, рівні систолічного АТ, показники глюкози крові натще, індекс інсулінорезистентності (IP) – НОМА-індекс, а також рівні загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищували такі у хворих на АГ без ожиріння (з НМТ) [10].

Виконали статистичний аналіз результатів, використавши стандартні методи, за допомогою Microsoft Excel 17.0. Характер розподілу за вибірковими даними визначили, застосувавши тести Шапіро–Вілкс та Колмогорова–Смирнова. Оскільки розподіл даних відрізнявся від нормального, результати наведено як медіану (Me) та інтерквартильний розмах (25 і 75 процентиля). Вірогідність відмінностей для незв'язаних вибірок із розподілом даних, що відрізнявся від нормального, визначали за допомогою U-критерію Манна–Вітні. Для всіх перевірених у роботі статистичних гіпотез як критичний рівень значущості взяли  $p < 0,05$ . Для встановлення взаємозв'язків кількісних ознак

Таблиця 1. Спектр показників МК, що досліджували, та їхні референтні значення

№	Показники	Референтні значення
1	Загальна бактеріальна маса, КУО/мл	$10^{11}$ – $10^{13}$
2	<i>Lactobacillus spp.</i> , КУО/мл	$10^7$ – $10^8$
3	<i>Bifidobacterium spp.</i> , КУО/мл	$10^9$ – $10^{10}$
4	<i>Escherichia coli</i> , КУО/мл	$10^6$ – $10^8$
5	<i>Bacteroides fragilis group</i> , КУО/мл	$10^9$ – $10^{12}$
6	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , КУО/мл	$10^8$ – $10^{11}$
7	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , КУО/мл	Не більше ніж $10^4$
8	<i>Klebsiella oxytoca</i> , КУО/мл	Не більше ніж $10^4$
9	<i>Candida spp.</i> , КУО/мл	Не більше ніж $10^4$
10	<i>Staphylococcus aureus</i> , КУО/мл	Не більше ніж $10^4$
11	<i>Escherichia coli enteropathogenic</i> , КУО/мл	Не більше ніж $10^4$
12	<i>Enterococcus spp.</i> , КУО/мл	Не більше ніж $10^4$
13	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , КУО/мл	Допустима будь-яка кількість
14	<i>Clostridium difficile</i> , КУО/мл	Відсутній
15	<i>Clostridium perfringens</i> , КУО/мл	Відсутній
16	<i>Proteus spp.</i> , КУО/мл	Не більше ніж $10^4$
17	<i>Enterobacter spp./Citrobacter spp.</i> , КУО/мл	Не більше ніж $10^4$
18	<i>Fusobacterium nucleatum</i> , КУО/мл	Відсутній
19	<i>Parvimonas micra</i> , КУО/мл	Відсутній
20	<i>Salmonella spp.</i> , КУО/мл	Відсутній
21	<i>Shigella spp.</i> , КУО/мл	Відсутній
22	<i>Akkermansia muciniphila</i> , КУО/мл	Допустима будь-яка кількість до $10^{11}$
23	Відношення <i>Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,01–100

застосували кореляційний аналіз із використанням рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (R).

## Результати

Дослідження кількісного складу МК у групах хворих на АГ з АО та АГ із НМТ здійснили у два етапи. На першому етапі порівняли кількість представників МК у пацієнтів із груп дослідження та практично здорових осіб контрольної групи з референтними значеннями.

У результаті аналізу особливостей кількісного складу МК у групах хворих на АГ з АО та без ожиріння (з НМТ), порівнюючи з референтними значеннями, виявили зміни низки показників МК: підвищення загальної бактеріальної маси (у 24 % хворих на АГ з АО й 17 % пацієнтів з АГ і НМТ), зменшення кількості *Lactobacillus spp.* (у 100 % обстежених з АГ та АО, НМТ) і *Bifidobacterium spp.* (у 100 % хворих на АГ з АО та 83 % пацієнтів з АГ і НМТ), зменшення кількості *Escherichia coli* (у 13 % хворих на АГ з АО, 17 % пацієнтів з АГ і НМТ), збільшення кількості *Bacteroides fragilis group* (у 18 % осіб з АГ й АО та 17 % хворих на АГ з НМТ), зниження кількості *Faecalibacterium prausnitzii* (у 41 % пацієнтів з АГ та АО, 42 % обстежених з АГ і НМТ), а також підвищення співвідношення *Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii* (у 59 % хворих на АГ з АО, 8 % пацієнтів з АГ і НМТ).

У деяких хворих виявили *Staphylococcus aureus* у кількості  $10^5$  КУО/мл (2 % пацієнтів з АГ та АО), *Clostridium perfringens* і *Parvimonas micra* (4 % обстежених з АГ та АО).

Кількість *Enterobacter spp./Citrobacter spp.* у переважної більшості хворих (у 76 % осіб з АГ та АО, 83 % пацієнтів з АГ і НМТ) відповідала референтним значенням, тільки у 24 % хворих на АГ з АО та 17 %

**Таблиця 2.** Особливості кількісних зміни показників МК у групах хворих на АГ з АО, пацієнтів з АГ без ожиріння (з НМТ), осіб контрольної групи, Ме [25 %; 75 %]

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на АГ з АО, n = 46	Хворі на АГ із НМТ, n = 24	Група контролю, n = 20
Загальна бактеріальна маса, Ig/КУО/мл	10,95 [10,30; 11,70]	11,30 [10,30; 11,78]	11,10 [10,45; 11,60]
<i>Lactobacillus spp.</i> , Ig/КУО/мл	4,73 [4,70; 4,85]*	4,70 [4,48; 4,76]*	7,74 [7,39; 7,90]
<i>Bifidobacterium spp.</i> , Ig/КУО/мл	7,48 [7,30; 7,95]*	7,95 [7,48; 8,45]*	9,65 [9,39; 9,74]
<i>Escherichia coli</i> , Ig/КУО/мл	6,38 [5,68; 6,98]	6,60 [5,78; 7,30]	7,87 [7,81; 7,95]
<i>Bacteroides fragilis group</i> , Ig/КУО/мл	10,70 [10,00; 11,48]	10,00 [8,89; 10,90]	10,85 [9,90; 11,30]
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , Ig/КУО/мл	7,48 [5,90; 9,00]*#	9,00 [7,48; 9,48]*	10,40 [9,90; 10,78]
<i>Akkermansia muciniphila</i> , Ig/КУО/мл	4,48 [4,00; 4,85]*#	8,54 [7,34; 10,10]	9,30 [6,75; 10,90]
Відношення <i>Bacteroides fragilis group</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	300,00 [33,30; 667,00]*#	82,50 [25,00; 100,00]	25,00 [17,50; 82,50]

\*: різниця вірогідна щодо групи контролю,  $p < 0,05$ ; #: різниця вірогідна щодо групи порівняння,  $p < 0,05$ .

обстежених з АГ і НМТ перевищувала такі. *Bacteroides thetaiotaomicron*, для якої референтною нормою вважають будь-яку кількість, не виявлено в 52 % хворих на АГ з АО та 83 % пацієнтів з АГ і НМТ.

В основній групі та групі порівняння не визначили *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterococcus spp.*, *Clostridium difficile*, *Fusobacterium nucleatum*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*

Референтним значенням відповідала кількість таких представників МК: *Candida spp.*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Proteus spp.*, *Akkermansia muciniphila*.

Щодо такого представника МК, як *Akkermansia muciniphila* зазначимо: формальна норма виявлення цієї бактерії, за даними виробника, – будь-яка кількість, але не більше ніж  $10^{11}$  КУО/мл, але у фаховій літературі норма для цього представника МК не визначена [12].

Порівнюючи кількісний склад МК в осіб контрольної групи з референтними значеннями, встановили незначущі відхилення (в межах 5–10 %), що стосувалися тільки кількості загальної бактеріальної маси, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli* та *Bacteroides thetaiotaomicron*.

Інші показники МК у практично здорових осіб контрольної групи не виявляли або відповідали референтним значенням. Показники МК, що не виявили: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterococcus spp.*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* Показники МК, що відповідали референтним значенням: *Bacteroides fragilis group*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Clostridium perfringens*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp./Citrobacter spp.*, *Akkermansia muciniphila*, а також співвідношення *Bacteroides fragilis group*/*Faecalibacterium prausnitzii*.

Отже, показники хворих на АГ з АО та з НМТ за низкою представників МК суттєво відрізнялись від референтних значень складу МК, які рекомендовані виробником. Відхилення показників МК в осіб контрольної групи від референтних значень було мінімальним.

Наступний етап дослідження – порівняння кількості виявлених представників МК у хворих на АГ з АО та з НМТ з відповідними показниками практично здорових осіб контрольної групи.

Враховуючи, що низку показників МК не виявили ні у хворих на АГ з АО, ні в пацієнтів з АГ і НМТ та

в осіб контрольної групи або визначили тільки в поодиноких випадках, для наступного порівняльного аналізу особливостей кількісного складу МК у групах дослідження та контрольній групі обрали тільки ті показники МК, що виявляли в достатній кількості: загальна бактеріальна маса, кількість *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis group*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* та співвідношення *Bacteroides fragilis group*/*Faecalibacterium prausnitzii*. Результати порівняння кількісних змін цих показників МК у хворих на АГ з АО, пацієнтів з АГ і НМТ, осіб контрольної групи наведені в таблиці 2.

У результаті аналізу встановили вірогідне зменшення кількості *Lactobacillus spp.* ( $p < 0,05$ ) та *Bifidobacterium spp.* ( $p < 0,05$ ) у хворих на АГ з АО, та пацієнтів з АГ і НМТ порівняно з групою контролю. Але не виявили вірогідну різницю за кількістю цих бактерій між групами хворих на АГ та АО, АГ і НМТ ( $p > 0,05$ ).

Кількість *Faecalibacterium prausnitzii* також вірогідно менша у хворих на АГ з АО ( $p < 0,05$ ) та з НМТ ( $p < 0,05$ ), ніж у групі контролю. У групі пацієнтів з АГ та АО визначили більш виражене зменшення кількості *Faecalibacterium prausnitzii* порівняно з таким у групі хворих на АГ із НМТ ( $p < 0,05$ ).

Кількість *Akkermansia muciniphila* у хворих на АГ із НМТ не відрізнялася від такої у групі контролю ( $p > 0,05$ ), але в пацієнтів з АГ та АО виявили вірогідне зменшення кількості *Akkermansia muciniphila* порівняно з показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ) та хворих на АГ із НМТ ( $p < 0,05$ ).

Виявили також, що показник співвідношення *Bacteroides fragilis group*/*Faecalibacterium prausnitzii* у групі хворих на АГ без ожиріння (з НМТ) не відрізнявся від такого у групі контролю ( $p > 0,05$ ). У групі хворих на АГ у поєднанні з АО співвідношення *Bacteroides fragilis group*/*Faecalibacterium prausnitzii* вірогідно вище порівняно і з групою контролю ( $p < 0,05$ ), і з групою пацієнтів з АГ без ожиріння (з НМТ) ( $p < 0,05$ ).

Загальна бактеріальна маса, кількість *Escherichia coli* та *Bacteroides fragilis group* у групах хворих на АГ з АО та з НМТ вірогідно відрізнялися від таких у групі практично здорових осіб ( $p > 0,05$ ).

У результаті кореляційного аналізу встановили: в загальній групі хворих на АГ (пацієнти з АГ та АО, АГ і НМТ) кількість *Faecalibacterium prausnitzii* вірогідно зворотно корелювала з ІМТ ( $R = -0,43$ ,  $p < 0,05$ ). Виявили вірогідні зворотні кореляції між кількістю *Akkermansia muciniphila* та ІМТ ( $R = -0,47$ ,  $p < 0,05$ ),



рівнем систолічного АТ ( $R = -0,41, p < 0,05$ ) і рівнем тригліцеридів крові ( $R = -0,43, p < 0,05$ ). Інші вірогідні кореляційні взаємозв'язки представників МК із факторами кардіоваскулярного ризику в обстежених загальної групи, а також у групах хворих на АГ з АО, АГ із НМТ не встановили ( $p > 0,05$ ).

## Обговорення

Результати дослідження викликають чималий науковий інтерес. Так, виявлене у хворих на АГ з АО, АГ без ожиріння (з НМТ) вірогідне зменшення кількості *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* порівняно і з групою контролю, і з референтними значеннями є проявом негативних змін МК загалом і може відігравати певну роль у розвитку гіпертензії та ожиріння.

Це припущення базується на даних наукової літератури, що свідчать: *Lactobacillus spp.* мають важливе значення для підтримання нормального складу МК і запобігають розвитку патогенної флори шляхом вироблення лактату і збереження кислого середовища товстого кишечника [8,12,17]; *Bifidobacterium spp.* поліпшують бар'єрну функцію кишечника та запобігають потрапленню ліпополісахаридів (ендотоксинів) у кров'яне русло [18]. Ба більше, у нещодавньому метааналізі показано: вживання *Lactobacillus* у формі капсул призводить до зниження АТ у хворих на ЦД 2 типу та в осіб із пограничною гіпертензією [19].

В аспекті патогенезу АГ привертають увагу дані про вірогідне зменшення у хворих на АГ із НМТ кількості *Faecalibacterium prausnitzii* порівняно з групою контролю та референтними значеннями. Дефіцит *Faecalibacterium prausnitzii* посилюється у хворих на АГ, що поєднана АО, вірогідно зворотно корелює з ІМТ. Цей дефіцит може відігравати важливу патогенетичну роль у розвитку та прогресуванні АГ, особливо в пацієнтів з АО, в яких він найбільш виражений.

*Faecalibacterium prausnitzii* – одні з основних компонентів МК, продукують у товстій кишці людини коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), як-от бутират, що відіграють важливу кардіо- та васкулопротекторну роль [8,9,20]. В експерименті показано, що КЛЖК шляхом зв'язування з рецепторами GPR41, що розташовані на ендотелії, призводять до зниження АТ у мишей, а у тварин, які позбавлені цих рецепторів, розвивається АГ [14]. КЛЖК бутират чинить також протизапальний ефект, додатково сприяючи зниженню АТ [8]. Завдяки здатності проникати через гематоенцефалічний бар'єр бутират може також впливати на центральні механізми регуляції АТ, що підтверджено в експерименті [21]. У спонтанно гіпертензивних щурів показано зниження рівня бутирату у крові та зменшення кількості бутират-чутливих рецепторів у гіпоталамусі [22]. Позитивний вплив бутирату на рівні АТ спостерігали й у людей – у вагітних з ожирінням. Зниження бутират-продукувальних мікроорганізмів і, відповідно, зниження рівня бутирату в цих пацієнток асоціювалося з підвищенням АТ [23].

Важливу роль у розвитку АО і АГ саме в пацієнтів з АО може відігравати вірогідне зменшення кількості *Akkermansia muciniphila*, що виявили в дослідженні у хворих на АГ з АО порівняно з групою контролю та обстеженими з АГ і НМТ. У групі хворих на АГ без

ожиріння (з НМТ) кількість *Akkermansia muciniphila* вірогідно не відрізнялася від показника групи контролю. За даними фахової літератури, *Akkermansia muciniphila* розщеплює муцин, бере участь у регуляції вуглеводного та жирового обмінів, характеризується протизапальною та антиатерогенною діями, сприяє зниженню ІР, загального холестерину, тригліцеридів і маси тіла [24,25]. Визначили зв'язок між зменшенням кількості *Akkermansia muciniphila* у складі МК осіб з ожирінням, високим рівнем тригліцеридів у крові, ЦД 2 типу та АГ [25–27]. Результати кореляційного аналізу в нашому дослідженні підтверджують асоціацію зниження кількості *Akkermansia muciniphila* з вираженістю ожиріння, гіпертригліцеридемії та підвищенням рівня систолічного АТ.

Маркером дисбіозу й анаеробного дисбалансу кишечника прозапального типу може бути підвищення співвідношення *Bacteroides fragilis/Faecalibacterium prausnitzii* [9,12,28]. Вірогідне підвищення названого показника в пацієнтів з АГ в поєднанні з АО, що встановили в нашому дослідженні, вказує на наявність анаеробного дисбалансу МК у цих обстежених, на відміну від групи контролю та пацієнтів із НМТ; це може спричиняти активацію субклінічного запалення та робити внесок у патогенез АГ та АО.

Отже, результати дослідження вказують на можливу роль нестачі окремих представників МК, як-от *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila*, а також підвищення показника співвідношення *Bacteroides fragilis/Faecalibacterium prausnitzii* в механізмах патогенезу АГ, особливо в разі її перебігу на тлі АО.

## Висновки

1. У хворих на АГ (незалежно від наявності АО) порівняно з практично здоровими особами виявили вірогідне зниження кількості *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, що відіграють важливу роль у підтриманні нормального складу МК, поліпшенні бар'єрної функції кишечника та протидії розвитку патогенної мікрофлори.

2. Встановили вірогідне зниження у хворих на АГ, особливо за наявності АО, кількості *Faecalibacterium prausnitzii* порівняно з практично здоровими особами. Це може бути причиною дефіциту КЛЖК, зокрема бутирату, що чинить суттєві кардіо-васкулопротективні та антигіпертензивні ефекти.

3. У хворих на АГ з АО виявили вірогідне зменшення кількості *Akkermansia muciniphila* порівняно з групою контролю та пацієнтами з АГ і НМТ. Асоціації між зменшенням кількості *Akkermansia muciniphila* й посиленням вираженості ожиріння, гіпертригліцеридемії та підвищенням рівня систолічного АТ, виявлені в дослідженні, свідчать про можливе важливе значення дефіциту *Akkermansia muciniphila* в патогенезі ожиріння та гіпертензії.

4. Вірогідне підвищення співвідношення *Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii* у групі хворих на АГ та АО порівняно з групою контролю та пацієнтами з АГ і НМТ свідчить про наявність в обстежених з ожирінням анаеробного дисбалансу МК,

який призводить до активації субклінічного запалення, зумовлює розвиток і прогресування АГ, АО.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є продовження детального дослідження особливостей змін МК у хворих на АГ із порушеннями вуглеводного та пуринового обмінів, а також із різними ступенями вираженості уражень органів-мішеней; це дасть змогу розробити нові підходи до лікування АГ і профілактики розвитку її ускладнень.

#### Фінансування

Дослідження здійснене у рамках НДР 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 мікробиоти кишечника», № держреєстрації 0120U000070.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.07.2021

Після доопрацювання / Revised: 06.10.2021

Прийнято до друку / Accepted: 21.10.2021

#### 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, відділ 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, науковий співробітник, відділ 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)

Мисниченко О. В., канд. мед. наук, науковий співробітник, відділ артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-7577-2545](https://orcid.org/0000-0002-7577-2545)

Гальчинська В. Ю., канд. біол. наук, зав. лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-0024-131X](https://orcid.org/0000-0002-0024-131X)

#### 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, 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.

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

Halchynska V. U., PhD in Biology, Head of Laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular Genetic Research, 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, отдел артериальной гипертензии и профилактики ее осложнений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малої НАМН Украины», г. Харьков.

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

Мисниченко О. В., канд. мед. наук, научный сотрудник, отдел артериальной гипертензии и профилактики ее осложнений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малої НАМН Украины», г. Харьков.

Гальчинская В. Ю., канд. биол. наук, зав. лабораторией иммунобиохимических и молекулярно-генетических исследований, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малої НАМН Украины», г. Харьков.

#### Список літератури

- Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years / A. Afshin, M. H. Forouzanfar, M. B. Reitsma et al. *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 377, Iss. 1. P. 13-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / 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>
- Shariq O. A., McKenzie T. J. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland surgery*. 2020. Vol. 9, Iss. 1. P. 80-93. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.12.03>
- Мустафаева А. Г. Механизмы развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста с избыточным весом. *Проблемы эндокринологии*. 2019. Т. 65. № 3. С. 191-196. <https://doi.org/10.14341/probl9651>
- The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance / L. Ramalingam, K. Menikdiwela, M. LeMieux et al. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. 2017. Vol. 1863, Iss. 5. P. 1106-1114. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2016.07.019>
- The association of T344C single nucleotide polymorphism of aldosterone synthase gene CYP11B2 (RS179998) with clinical, hemodynamic and metabolic features of patients with arterial hypertension and abdominal obesity / S. Koval, D. K. Miloslavsky, I. A. Snegurska et al. *Проблеми ендокринної патології*. 2020. № 2. С. 44-50. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.2.05>
- Prognosis of essential hypertension progression in patients with abdominal obesity / S. M. Koval, I. O. Snihurska, O. Vysotska et al. *Information Technology in Medical Diagnostics II* / eds.: W. Wójcik, S. Pavlov, M. Kalimoldayev. London: Taylor & Francis Group, 2019. P. 275-288. <https://doi.org/10.1201/9780429057618-32>
- Лизогуб В. Г., Крамарьова В. Н., Мельничук І. О. Роль змін мікробиоти кишківника в патогенезі серцево-судинних захворювань (огляд літератури). *Запорозький медичний журнал*. 2019. Т. 21, № 5. С. 672-678. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179462>
- Драпкина О. М., Широких О. Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018. Т. 14. № 4. С. 567-574. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574>
- Коваль С. М., Снігурська І. О., Юшко К. О. Філотипи мікробиоти кишечника у хворих на артеріальну гіпертензію з абдоминальним ожирінням. *Патологія*. 2020. Т. 17, № 3. С. 313-318. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221771>
- 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>
- Коваль С. М., Юшко К. О., Снігурська І. О. Кишкова мікробиота 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] Gut microbiota and fecal levels of short-chain fatty acids differ upon 24-hour blood pressure levels in men / J. Huart, J. Leenders, B. Taminiau et al. *Hypertension*. 2019. Vol. 74, Iss. 4. P. 1005–1013. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12588>
- [14] Pluznick J. L. Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. *Current hypertension reports*. 2017. Vol. 19, Iss. 4. P. 25. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0722-5>
- [15] Покровская Е. В., Шамхалова М. Ш., Шестакова М. В. Новые взгляды на состояние кишечной микробиоты при ожирении и сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2019. Т. 22, № 3. С. 253–262. <https://doi.org/10.14341/DM10194>
- [16] Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation / World Health Organization. Geneva : WHO, 2000. 252 p.
- [17] Heeney D. D., Gareau M. G., Marco M. L. Intestinal Lactobacillus in health and disease, a driver or just along for the ride? *Current opinion in biotechnology*. 2018. Vol. 49. P. 140–147. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.08.004>
- [18] Protective Effects of Bifidobacterium on Intestinal Barrier Function in LPS-Induced Enterocyte Barrier Injury of Caco-2 Monolayers and in a Rat NEC Model / X. Ling, P. Linglong, D. Weixia, W. Hong. *PLoS One*. 2016. Vol. 11, Iss. 8. P. e0161635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161635>
- [19] The Effect of Lactobacillus Consumption on Human Blood Pressure: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / J. Liu, D. Zhang, Y. Guo et al. *Complementary therapies in medicine*. 2020. Vol. 54. P. 102547. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102547>
- [20] Ferreira-Halder C. V., Faria A., Andrade S. S. Action and function of Faecalibacterium prausnitzii in health and disease. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. 2017. Vol. 31, Iss. 6. P. 643–648. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.09.011>
- [21] Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? / H. Liu, J. Wang, T. He et al. *Advances in nutrition*. 2018. Vol. 9, Iss. 1. P. 21–29. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx009>
- [22] Impaired butyrate absorption in the proximal colon, low serum butyrate and diminished central effects of butyrate on blood pressure in spontaneously hypertensive rats / T. Yang, K. L. Magee, L. M. Colon-Perez et al. *Acta physiologica*. 2019. Vol. 226, Iss. 2. P. 13256. <https://doi.org/10.1111/apha.13256>
- [23] Increased Systolic and Diastolic Blood Pressure Is Associated With Altered Gut Microbiota Composition and Butyrate Production in Early Pregnancy / L. F. Gomez-Arango, H. L. Barrett, H. D. McIntyre et al. *Hypertension*. 2016. Vol. 68, Iss. 4. P. 974–981. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07910>
- [24] Фадєєнко Г. Д., Гріднев О. Е. Akkermansia muciniphila – роль у порушенні метаболізму. *Український терапевтичний журнал*. 2020. № 4. С. 55–62. <https://doi.org/10.30978/UTJ2020-4-55>
- [25] The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids / J. Fu, M. J. Bonder, M. C. Cenit et al. *Circulation research*. 2015. Vol. 117, Iss. 9. P. 817–824. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306807>
- [26] Akkermansia muciniphila in the Human Gastrointestinal Tract: When, Where, and How? / S. Y. Geerlings, I. Kostopoulos, W. M. de Vos, C. Belzer. *Microorganisms*. 2018. Vol. 6, Iss. 3. P. 75. <https://doi.org/10.3390/microorganisms6030075>
- [27] Beneficial Effects of Newly Isolated Akkermansia muciniphila Strains from the Human Gut on Obesity and Metabolic Dysregulation / M. Yang, S. Bose, S. Lim et al. *Microorganisms*. 2020. Vol. 8, Iss. 9. P. 1413. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091413>
- [28] Ситкин С. И., Вахитов Т. Я., Демьянова Е. В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. *Альманах клинической медицины*. 2018. Т. 46, № 5. С. 396–425. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425>
- [4] Mustafayeva, A. G. (2019). Mekhanizmy razvitiya arterial'noi gipertenzii u lits molodogo vozrasta s izbytochnym vesom [Mechanisms for the development of arterial hypertension in overweight adolescents and young adults]. *Problems of Endocrinology*, 65(3), 191–196. [in Russian]. <https://doi.org/10.14341/probl9651>
- [5] Ramalingam, L., Menikdiwela, K., LeMieux, M., Dufour, J. M., Kaur, G., Kalupahana, N., & Moustaid-Moussa, N. (2017). The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1863(5), 1106–1114. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.07.019>
- [6] Koval, S. M., Miloslavsky, D. K., Snegurska, I. A., Mysnychenko, O. V., Penkova, M. Yu., & Schenyavskaya, E. N. (2020). The association of T344C single nucleotide polymorphism of aldosterone synthase gene CYP11B2 (RS1799998) with clinical, hemodynamic and metabolic features of patients with arterial hypertension and abdominal obesity. *Problemy endokrynnoi patologii*, (2), 44–50. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.2.05>
- [7] Koval, S. M., Snihurska, I. O., Vysotska, O., Strashnenko, H. M., Wójcik, W., & Dassibekov, K. (2019). Prognosis of essential hypertension progression in patients with abdominal obesity. In W. Wójcik, S. Pavlov, M. Kalimoldayev (Eds.) *Information Technology in Medical Diagnostics II*. Taylor & Francis Group. <https://doi.org/10.1201/9780429057618-32>
- [8] Lyzohub, V. H., Kramarova, V. N., & Melnychuk, I. O. (2019). Rol zmin mikrobioty kyshechnyky v patohenezi sertevo-sudynnykh zakhvoriuvan (ohliad literatury) [Role of intestinal microbiota changes in cardiovascular diseases pathogenesis]. *Zaporozhye medical journal*, 21(5), 672–678. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179462>
- [9] Drapkina, O. M., & Shirobokikh, O. E. (2018). Rol' kishhechnoi mikrobioty v patogeneze serdechno-sosudistykh zabolevanii i metabolicheskogo sindroma [Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome]. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 14(4), 567–574. [in Russian]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574>
- [10] Koval, S. M., Snihurska, I. O., & Yushko, K. O. (2020). Filotypy mikrobioty kyshechnyky u khvorykh na arterialnu hipertenziiu z abdominalnym ozhyrinniam [Phlotypes of intestinal microbiotes in patients with arterial hypertension and abdominal obesity]. *Pathologia*, 17(3), 313–318. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221771>
- [11] 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>
- [12] Koval, S. M., Yushko, K. O., & Snihurska, I. O. (2020). Kyshechna mikrobiota ta arterialna hipertenzia (ohliad literatury) [Gut microbiota and hypertension (a literature review)]. *Zaporozhye medical journal*, 22(4), 561–567. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208409>
- [13] Huart, J., Leenders, J., Taminiau, B., Descy, J., Saint-Remy, A., Daube, G., Krzesinski, J. M., Melin, P., de Tullio, P., & Jouret, F. (2019). Gut Microbiota and Fecal Levels of Short-Chain Fatty Acids Differ Upon 24-Hour Blood Pressure Levels in Men. *Hypertension*, 74(4), 1005–1013. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12588>
- [14] Pluznick J. L. (2017). Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. *Current hypertension reports*, 19(4), 25. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0722-5>
- [15] Pokrovskaya, E. V., Shamhalova, M. S., & Shestakova, M. V. (2019). Novye vzglyady na sostoyanie kishhechnoi mikrobioty pri ozhyrenii i sakharnom diabete 2 tipa [The new views on the state of the gut microbiota in obesity and diabetes mellitus type 2]. *Sakharni Diabet*, 22(3), 253–262. [in Russian]. <https://doi.org/10.14341/DM10194>
- [16] Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. (2000). *World Health Organization technical report series*, 894, i-253.
- [17] Heeney, D. D., Gareau, M. G., & Marco, M. L. (2018). Intestinal Lactobacillus in health and disease, a driver or just along for the ride?. *Current opinion in biotechnology*, 49, 140–147. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.08.004>
- [18] Ling, X., Linglong, P., Weixia, D., & Hong, W. (2016). Protective Effects of Bifidobacterium on Intestinal Barrier Function in LPS-Induced Enterocyte Barrier Injury of Caco-2 Monolayers and in a Rat NEC Model. *PLoS one*, 11(8), e0161635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161635>
- [19] Liu, J., Zhang, D., Guo, Y., Cai, H., Liu, K., He, Y., Liu, Y., & Guo, L. (2020). The Effect of Lactobacillus Consumption on Human Blood Pressure: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Complementary therapies in medicine*, 54, 102547. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102547>
- [20] Ferreira-Halder, C. V., Faria, A., & Andrade, S. S. (2017). Action and function of Faecalibacterium prausnitzii in health and disease. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 31(6), 643–648. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.09.011>

## References

- [1] GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin, A., Forouzanfar, M. H., Reitsma, M. B., Sur, P., Estep, K., Lee, A., Marczak, L., Mokdad, A. H., Moradi-Lakeh, M., Naghavi, M., Salama, J. S., Vos, T., Abate, K. H., Abbafati, C., Ahmed, M. B., Al-Aly, Z., Alkerwi, A., Al-Raddadi, R., Amare, A. T., ... Murray, C. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *The New England journal of medicine*, 377(1), 13–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa16.14362>
- [2] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [3] Shariq, O. A., & McKenzie, T. J. (2020). Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland surgery*, 9(1), 80–93. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.12.03>

- [21] Liu, H., Wang, J., He, T., Becker, S., Zhang, G., Li, D., & Ma, X. (2018). Butyrate: A Double-Edged Sword for Health?. *Advances in nutrition*, 9(1), 21-29. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx009>
- [22] Yang, T., Magee, K. L., Colon-Perez, L. M., Larkin, R., Liao, Y. S., Balazic, E., Cowart, J. R., Arocha, R., Redler, T., Febo, M., Vickroy, T., Martyniuk, C. J., Reznikov, L. R., & Zubcevic, J. (2019). Impaired butyrate absorption in the proximal colon, low serum butyrate and diminished central effects of butyrate on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Acta physiologica*, 226(2), e13256. <https://doi.org/10.1111/apha.13256>
- [23] Gomez-Arango, L. F., Barrett, H. L., McIntyre, H. D., Callaway, L. K., Morrison, M., Dekker Nitert, M., & SPRING Trial Group (2016). Increased Systolic and Diastolic Blood Pressure Is Associated With Altered Gut Microbiota Composition and Butyrate Production in Early Pregnancy. *Hypertension*, 68(4), 974-981. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07910>
- [24] Fadiieienko, G. D., & Gridnyev, O. Y. (2020). Akkermansia muciniphila – rol u porushenni metabolizmu [Akkermansia mucinifila and the part that it plays in metabolic disturbance]. *Ukrainskyi terapiychnyi zhurnal*, (4), 55-62. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.30978/UTJ2020-4-55>
- [25] Fu, J., Bonder, M. J., Cenit, M. C., Tigchelaar, E. F., Maatman, A., Dekens, J. A., Brandsma, E., Marczyńska, J., Imhann, F., Weersma, R. K., Franke, L., Poon, T. W., Xavier, R. J., Gevers, D., Hofker, M. H., Wijmenga, C., & Zhernakova, A. (2015). The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circulation research*, 117(9), 817-824. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306807>
- [26] Geerlings, S. Y., Kostopoulos, I., de Vos, W. M., & Belzer, C. (2018). *Akkermansia muciniphila* in the Human Gastrointestinal Tract: When, Where, and How?. *Microorganisms*, 6(3), 75. <https://doi.org/10.3390/microorganisms6030075>
- [27] Yang, M., Bose, S., Lim, S., Seo, J., Shin, J., Lee, D., Chung, W. H., Song, E. J., Nam, Y. D., & Kim, H. (2020). Beneficial Effects of Newly Isolated *Akkermansia muciniphila* Strains from the Human Gut on Obesity and Metabolic Dysregulation. *Microorganisms*, 8(9), 1413. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091413>
- [28] Sitkin, S. I., Vakhitov, T. Ya., & Demyanova, E. V. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018, 46(5), 396-425. [in Russian]. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425>