

МОСКВА ХРИСТИНА

ЕНДОКРИНОПАТІЇ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З МІКРОБІОТОЮ КИШКИ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК
2025

**ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО»
КАФЕДРА ЕНДОКРИНОЛОГІЇ**

Москва Христина

**ЕНДОКРИНОПАТІЇ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З
МІКРОБІОТОЮ КИШКИ**

Навчальний посібник

**Шоні, США
Primedia eLaunch LLC**



2025

УДК 616.441-008.63-06:616.34-008.87
М 821

Навчальний посібник підготувала:

МОСКВА Христина Андріївна

доктор медичних наук, доцент кафедри ендокринології

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

Рецензенти:

УРБАНОВИЧ Аліна Мечиславівна

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри ендокринології

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

ЛАПОВЕЦЬ Любов Євгенівна

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики ФПДО

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

М 821

Москва Х. А. Ендокринопатії та їх зв'язок з мікробіотою кишки : навчальний посібник / ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького». Шоні, США : Primedia eLaunch LLC, 2025. 128 с.

ISBN 979-8-89898-332-1

DOI 10.36074/ezmk.textbook-2025

Навчальний посібник «Ендокринопатії та їх зв'язок з мікробіотою кишки» розглянутий та ухвалений на засіданні кафедри ендокринології (протокол № 3 від 23.10.2025 р.) та профільною методичною комісією з терапевтичних дисциплін ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (протокол № 6 від 04.11.2025 р.).

УДК 616.441-008.63-06:616.34-008.87

ЗМІСТ

ЗМІСТ	4
ВСТУП	6
1. ЗАКЛАДЕННЯ СХИЛЬНОСТІ ДО МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ, ПОЧИНАЮЧИ З ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ПЕРІОДУ ФОРМУВАННЯ МІКРОБІОТИ КИШКИ Й НА ЕТАПАХ ЖИТТЯ ЛЮДИНИ-ГОСПОДАРЯ	8
1.1. Стан матері та внутрішньоутробний період розвитку дитини	8
1.2. Чинник пологів	10
1.3. Грудне вигодовування	10
1.4. Подальші етапи від дитинства до старечого віку	11
2. ВИЗНАЧАЛЬНІ ОСІ ВПЛИВУ МІКРОБІОТИ КИШКИ	14
2.1. Кишківник – мозок	14
2.2. Кишківник – шкіра	16
2.3. Кишківник – серце	17
2.4. Кишківник – легені	18
2.5. Кишківник – метаболізм	19
2.6. Кишківник – щитоподібна залоза	20
2.7. Кишківник – імунна система	20
3. МІКРОБІОТА КИШКИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ Й СУПУТНІХ СТАНАХ ІЗ УРАХУВАННЯМ ЙОДОДЕФІЦИТНОГО РЕГІОНУ	24
3.1. Засадничі відкриття як підґрунтя і дороговказ для подальших наукових пошуків	24
3.2. Загальний погляд на мікробіоту кишки	29
3.3. Зв'язок мікробіоти кишки з появою патологічних станів, дотичних до ендокринопатій	33
3.4. Роль метазапалення та імунних відхилень у розвитку ендокринопатій і коморбідних станів	35
3.5. Зародки метаболічних порушень у патогенезі цукрового діабету крізь призму змін кишки та його мікробіоти	43
4. ВЛАСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА АНАЛІЗ КЛЮЧОВИХ СКЛАДНИКІВ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ КАРТИНИ РОЗВИТКУ ДОСЛІДЖУВАНИХ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИХ ПАТОЛОГІЙ	49
5. НАТУРАЛЬНІ ТА СПОНУКАЛЬНІ ЧИННИКИ ЗДАТНІ ВПЛИВАТИ НА МІКРОБІОТУ КИШКИ	58
5.1. Географічне положення, етнічна приналежність, дієта та фізичні навантаження	58
5.2. Пребіотики, пробіотики і трансплантація кишкової мікробіоти	66
ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ ДЛЯ ОПРАЦЮВАННЯ:	74
ПЕРЕЛІК ЗАПИТАНЬ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ.	79

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	84
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	127

ВСТУП

Актуальність теми. Згідно з аналізом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF), чисельність хворих на цукровий діабет (ЦД) у світі серед дорослого населення віком 20–79 років у 1985 році становила 30 млн, а 2040 року прогнозується 642 млн хворих, що охопить 10 % населення Землі [109, 258]. За даними Центру медичної статистики МОЗ України станом на 1 січня 2017 року в Україні офіційно зареєстровано 1 237 270 хворих на ЦД, без урахування АР Крим, м. Севастополь і територій Донецької та Луганської областей, що не підконтрольні Україні, і становить близько 3 % усього населення. Водночас спостерігається щорічний приріст на 5–7 % [257]. Коморбідними до ЦД вважають захворювання щитоподібної залози. Зокрема в одному з наглядових перехресних досліджень визначено, що поширеність тиреоїдної дисфункції за наявності цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2) становила 48 % (n=92), а з-поміж 40 % (n=37) тих, у кого її виявили вперше, 45 % (n=15) мали субклінічний гіпотиреоз [38]. Водночас тиреоїдна дисфункція безпосередньо пов'язана з вмістом йоду, причому його надлишок чи дефіцит спричиняють зміни й ураження внутрішніх органів [209].

Донедавна вважали, що спільними патогенетичними механізмами ЦД і тиреоїдної дисфункції є інсулінова резистентність (ІР), дефекти імунної відповіді, хронічне запалення. Однак у крайні десятиліття вдалося з'ясувати, що за маніфестацією багатьох ендокринопатій приховуються функціонально-структурні зміни мікробіоти кишки (МК). Що більше, МК здатна дистанційно контролювати функцію багатьох інших органів [246]. Наприклад, виявлено її зв'язок і вплив на появу ЦД-1 [96], ЦД-2 [179], дифузного токсичного зоба [7, 51], гіпотиреозу, автоімунного тиреоїдиту (АІТ) [247], атеросклерозу, серцево-судинних захворювань загалом [112, 241], онкопатології [179], хронічної хвороби нирок [22, 150], неалкогольної жирової хвороби печінки [233], ураження кісткової тканини [222], депресії [6].

МК називають “мікробіальним органом”, або “біореактором”, оскільки вона чинить плейотропний вплив на широкий спектр фізіологічних процесів у організмі людини [12, 112]. Кількість бактерій кишки досягає 100 трильйонів, що в десять разів перевищує загальну кількість усіх клітин людини [128]. Біомаса бактерій коливається в межах 2,5–3 кг [6], містить близько 1000 видів бактерій, більшість із яких не культивується *in vitro* [214], а сукупна кількість генів МК, тобто її метагеном, у 150 разів більша від генома людини [121, 222]. Співдружність бактеріальної флори кишки генерує тисячі біологічно активних речовин, до яких, належать коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), триметиламін (ТМА), норадреналін, серотонін, допамін тощо.

З’ясовано, що в кишківнику, як і в печінці, через низку складних перетворень експресується рецептор FXR, що регулює фактор росту фібробластів 15, який потрапляє в печінку через порталну систему й контролює синтез жирних кислот (ЖК), що зв’язуються з мембранними рецепторами жовчних кислот TGR5, які експресуються в бурій жировій тканині та в скелетних м’язах і збільшують внутрішньоклітинний вміст циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Після цього посилюється йодотиронін-дейодиназна активність 2-го типу – ферменту, що сприяє конверсії тироксину (Т4) в трийодтиронін (Т3) [128]. Дослідження також виявили, що майже 20 % сироваткового Т3 має безпосередньо кишкове походження [246]. Оскільки синтез гормонів щитоподібної залози неможливий без достатньої кількості таких мікроелементів, як йод і селен, їхнє успішне засвоєння МК особливо актуальне в умовах проживання на теренах із йодною недостатністю.

Водночас кишківник має складну нервову систему, що містить понад 600 млн нейронів і гліальних клітин. Кишкова нервова система (КНС), яку ще називають другим головним мозком, відповідає за бар’єрну, транспортну, секреторну функції, місцевий кровообіг, перистальтику, що безпосередньо впливають на абсорбцію мікроелементів, глюкози, а також на автоімунні, алергічні реакції, запальні процеси тощо [15, 173].

1.ЗАКЛАДЕННЯ СХИЛЬНОСТІ ДО МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ, ПОЧИНАЮЧИ З ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ПЕРІОДУ ФОРМУВАННЯ МІКРОБІОТИ КИШКИ Й НА ЕТАПАХ ЖИТТЯ ЛЮДИНИ-ГОСПОДАРЯ

1.1. Стан матері та внутрішньоутробний період розвитку дитини

Стан МК матері формує мікробіоту майбутньої дитини з усіма перевагами й недоліками. Твердження стосовно МК про те, що перша колонізація організму відбувається під час заковтування амніотичної рідини чи проходження родовими шляхами роділлі, сьогодні спростоване, бо вже у першому випорожненні дитини, меконії, містяться мікроорганізми. Ще до пологів мікроорганізми заселяють плаценту, амніотичну рідину та пуповину плода [31, 47]. Зокрема, з'ясовано, що вирішальним підґрунтям для розвитку некротичного ентероколіту в дитини був стан МК матері, що страждала на ендокринологічні захворювання – ЦД, ожиріння, різні варіанти зоба тощо [11]. Попри це, несприятливо змінена МК матері у вигляді дисбактеріозу (побільшало шкідливих бактерій і поменшало корисних) спричиняє низку ускладнень під час вагітності, таких як прееклампсія, недоношеність і метаболічна дисфункція [41]. Отже, дисбаланс кишкової мікрофлори не лише вказує на наявні чи очікувані метаболічні захворювання матері, але й сигналізує про майбутні проблеми дитини, оскільки закладення МК починається з внутрішньоутробного розвитку.

Як відомо, ЦД пов'язаний із порушенням обміну речовин, що ґрунтується на багатофакторному й складному патогенезі. Такі три основні небезпеки ЦД-2, як гіперглікемія, ІР та гіперінсулінемія, згодом призводять до виникнення хронічних хвороб, діабетичних ускладнень, включно з гіперліпідемією, запаленням у вигляді пошкоджень тканин нирок, очних яблук, серця, судин тощо [48]. ЦД – одна з найпоширеніших патологій, що за умов вагітності неодмінно чинить вплив на МК плода. Згідно з дослідженням Diabetes Alliance, у 2019 році

захворюваність на ЦД серед дорослих у світі становив 8,3 %, до 2045 року ця частка зросте до 9,6 % [107]. Звідси випливає, що формування аномальних і стійких змін МК майбутньої дитини, а потім і дорослої людини через хворобу матері трапляються частіше, а тому щораз вимагають щораз більшої уваги вчених.

У одному з досліджень доведено, що у дітей матерів із гестаційним ЦД частіше виникали неонатальні ускладнення, серед яких провідною була жовтяниця [70]. Припускають, що небажані наслідки у дітей настають тоді, коли гестаційний ЦД матері маніфестує під час першого і другого триместрів вагітності. У цей період фіксують менше мікробне різноманіття кишки, а також зменшення відносної кількості *Coprococcus* і *Streptococcus* [272]. Бактерії *Coprococcus* і *Streptococcus* виробляють низку метаболітів, зокрема бутират і лактат, які необхідні для підтримання здоров'я кишки та імунної регуляції під час вагітності.

Відомо також, що спосіб, режим і склад харчування неодмінно впливають на МК людини. Цей постулат стосується і вагітних, як вплив МК не лише на людину-господаря, але й на плід. Як з'ясувалося, конфігурація МК закладається не лише матір'ю, диктується також харчовою поведінкою предків пробанда. Експериментальні дослідження на мишах, підтвердили, що багаторазове повторне введення клітковини в раціон тварин (із ліній, де попередні покоління годували шкідливою їжею), мікробіотна різноманітність кишки відновлювалася лише частково і супроводжувалася постійною втратою штамів бактерій упродовж багатьох наступних поколінь [156, 224].

Та все ж у групі найвищого ризику щодо розвитку хвороб перебуває недоношена дитина. Відсутня або недостатня колонізація кишки дитини, як самостійний чинник, може призвести до появи, наприклад, некротичного ентероколіту й низки інших захворювань [170]. Примітно, що меконій недоношених немовлят відрізняється оскільки, як згадувалося вище, за нормальних умов колонізація кишки відбувається упродовж усього періоду внутрішньоутробного розвитку [170].

1.2. Чинник пологів

Під час пологів новонароджені зіштовхуються з широким спектром мікроорганізмів, які беруть участь у колонізації кишки. Зокрема, з'ясовано, що структура кишкової мікробіоти жінок після пологів та їхніх немовлят була подібною [70]. Спосіб пологів при цьому має вирішальне значення. Унаслідок кесарського розтину дитина насамперед отримує мікробіоту шкіри матері, на відміну від вагінальних пологів [46, 66]. Мікробіота немовлят після цісарського розтину містить більше *Firmicutes*, тоді як після фізіологічних пологів – *Bacteroidetes* [111]. На початкових етапах колонізації аеробна мікрофлора у вигляді ентеробактерій, стафілококів і стрептококів готує кишківник дитини до подальшого заселення анаеробною мікрофлорою. Багато мікроорганізмів можуть бути патогенними. Очевидно, після пологів заселення кишки дитини відбувається хаотично. До складників цього раннього процесу відносять вплив навколишнього середовища, спосіб вигодовування, лікарські засоби (наприклад, антибіотики). Упродовж першого року кишківник немовляти поступово готується до колонізації більш вираженої анаеробної спільноти мікробів [191].

Як уже згадувалося, захворювання матері відіграють суттєву роль у формуванні МК дитини. За наявності гестаційного ЦД у матері збільшується кількість мікроорганізмів типу *Actinobacteria* та родів *Collinsella*, *Rothia*, *Desulfovibrio*, що може зберігатися до восьми місяців після пологів [221], модулюючи МК дитини під час подальшого грудного вигодовування.

1.3. Грудне вигодовування

Грудне вигодовування – природний спосіб оптимального харчування, оскільки забезпечує відповідну фізіологічну потребу немовляти через уміст певних білків, жирів, вуглеводів, імуноглобулінів, ендоканабіноїдів та багатьох інших необхідних речовин. Материнське молоко містить близько 600 різноманітних видів бактерій, включно з *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium dentium*,

Bifidobacterium longum, а також пребіотики у вигляді олігосахаридів – полімерів, що не перетравлюються і є стимуляторами росту для *Bifidobacterium* [161]. Біфідобактерії відповідають за зміцнення захисних властивостей слизової оболонки кишки, збільшують вироблення імуноглобуліну А, що корелює з модуляцією кишкової імунної системи.

Грудне вигодовування, як і тривалість відлучення від грудей і послідовне введення різних видів їжі, певним чином впливає на МК немовляти та його імунну систему [55]. Мікробіом немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, більшою мірою збагачений генами, пов'язаними з вірулентністю, демонструє багатофакторну кореляцію між генами кишкової флори з бактеріальною патогенністю й експресією генів господаря, пов'язаних з імунними та захисними механізмами.

Склад операційної таксономічної одиниці (OTU) мікробіоти був різним у немовлят на грудному й на штучному вигодовуванні. Констатовано, що грудне молоко сприяє взаємозв'язку між імунною системою слизової оболонки та мікробіомом, забезпечує підтримку гомеостазу кишки [213]. Аеробні мікроорганізми частіше трапляються у фекаліях немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, тоді як анаеробні та факультативно анаеробні мікроорганізми, які переважно використовують анаеробний гліколіз, частіше визначаються у фекаліях немовлят, які перебувають на штучному вигодовуванні.

1.4. Подальші етапи від дитинства до старечого віку

На ранніх стадіях розвитку людини, як з'ясувалося у процесі залучення метагеномного аналізу, саме дієта впливає на формування і склад МК [29, 225]. Формування мікробіоти ШКК в дитинстві впливає на розвиток імунної системи та індукцію пероральної толерантності. Збурення в мікробіомі в цей період провокують розвиток імуноопосередкованих захворювань. Більшість бактерій типу *Bacteroidetes* і *Proteobacteria* фіксують у МК вже через п'ять тижнів після народження, *Firmicutes* – трохи пізніше; у шкільному віці з'являються *Actinobacteria*, *Firmicutes* і *Bacteroidetes* [84]. Попри це, проблеми раннього

дитинства, наприклад, прорізування зубів, слиновиділення, травлення і час проходження через кишківник, також можуть вплинути на МК під час старіння та в похилому віці. Отже, у дитини 3-річного віку бактеріальний склад нагадує такий, як у дорослої людини і залишається стабільним до старості, за винятком появи таких збурень, як тривалі зміни в харчуванні або повторне вживання антибіотиків [114].

Незважаючи на подібність, усе ж існують помітні відмінності мікробіоти у людей похилого віку порівняно з молодими дорослими. Загалом у людей похилого віку спостерігається зниження мікробного різноманіття зі зниженим складом лактобактерій, бактероїдів *Prevotella* і *Faecalibacterium prausnitzii*, а також збільшенням пропорцій *Ruminococcus*, *Atopobium* і *Enterobacteriaceae*.

За допомогою метагеномного аналізу виявили, що склад МК змінюється на ранніх стадіях розвитку людини і на нього безпосередньо впливає дієта [130]. Оскільки дієта немовляти складається з грудного молока та молочної суміші, такий мікробіом має мінімальну різноманітність і збагачений головню генами для полегшення використання лактату [205]. Зрушення у функціональній здатності переважного використання гліканів рослинного походження відбувається до введення твердої їжі. З точки зору екологічної спадкоємності, мікробіота немовляти, де домінують *Bifidobacterium*, із часом змінюється на мікробіоту дорослої людини, де домінують *Bacteroidetes* і *Firmicutes*.

Існують помітні відмінності в мікробіоті літніх людей порівняно з молодими людьми, при цьому відносні частки *Bacteroidetes* переважають у літніх людей порівняно з більшою часткою *Firmicutes* у молодих людей. У людей похилого віку крім зниження *Bifidobacteria* відзначають значне зниження *Bacteroides* і *Clostridium cluster IV*. Водночас варіабельність між індивідуумами характеризується виразними коливаннями від 3 до 92 % для *Bacteroidetes* і від 7 до 94 % для *Firmicutes* [114]. Згадана особливість варіабельності утруднює вивчення особливостей змін МК різних захворювань і під впливом лікарських препаратів.

Зміни МК у людей похилого віку пов'язані, зокрема, зі скаргою на слабкість. Значне зменшення мікробного різноманіття зі зниженим складом лактобактерій, *Bacteroides/Prevotella* і *Faecalibacterium prausnitzii*, а також збільшення частки *Ruminococcus*, *Atopobium* і *Enterobacteriaceae* спостерігали у людей із високими показниками слабості. Claesson зі співавторами [45] та інші автори [1], досліджували зв'язки між дієтою, навколишнім середовищем, здоров'ям і мікробіотою у 178 людей похилого віку (>65 років) і виявили зв'язок між різноманітністю МК та функціональною незалежністю індивідуума. Зменшення мікробного різноманіття фіксували у людей, які живуть у короткочасних довгострокових стаціонарних закладах, порівняно з тими, хто живе у спільноті. Відмінності характеризувалися наявністю слабості, зниженням різноманітності у дієті, а також підвищенням запальних маркерів (сироваткового ТНФ- α , ІЛ-6, ІЛ-8, С-реактивного білка). Зразки харчової поведінки корелювали зі складом МК, а найбільш впливовими типами їжі виявилися овочі, фрукти та м'ясо. Повне кластеризування зв'язків дало змогу визначити чотири харчові групи: з низьким вмістом жиру / високим вмістом клітковини та помірним вмістом жиру / високим вмістом клітковини (98 % учасників спільноти й денних стаціонарів); помірний вміст жиру / малий вміст клітковини та високий вміст жиру / малий вміст клітковини (83 % суб'єктів у локаціях тривалого перебування). Серед мешканців спільнот зв'язок між декількома показниками здоров'я (у тому числі слабості) характеризувався низьким рівнем мінливості, тоді як для суб'єктів у локаціях тривалого перебування найбільш значущі кореляції пов'язувалися з функціональною незалежністю, індексом Бартеля (функціональна оцінка), харчуванням, артеріальним тиском і обводом литок. Висловлено припущення, що це може бути пов'язане з впливом дієти і/або мікробіоти на м'язову масу та саркопенію, а отже, слабкість.

2. ВИЗНАЧАЛЬНІ ОСІ ВПЛИВУ МІКРОБІОТИ КИШКИ

2.1. Кишківник – мозок

Метаболіти МК можуть всмоктуватися в кров і транспортуватися через гематоенцефалічний бар'єр для регулювання функції мозку. Так, нейроендокринні гормони та нейроактивні речовини, що синтезуються певними видами бактерій кишки, беруть участь у нейротрансмісії. Зв'язок між ними називають кишково-мозковою віссю, де мозок і кишківник взаємодіють реципрочно [52].

Аутизм, хвороба Паркінсона, нейродегенеративні захворювання і психічні розлади – це патології, які часто виникають внаслідок змін функціонування кишки і мозку, зокрема, це може пов'язуватися з такими інфекційними агентами як *Clostridium difficile* [3, 85].

Аутизм – це розлад, що змінює соціальну взаємодію і сприйняття інформації. Порушення у складі кишкових мікроорганізмів можуть впливати на діяльність мозку та неврологічний розвиток. Роль пари “кишківник – мозок”, або “рот – мозок” у розладах нервового розвитку щодо аутистичного спектра, з'ясовано, а ось його участь у нейродегенеративних і психічних розладах є визначено досить недавно. Дослідження підкреслили вплив МК на діяльність мозку та поведінку людини; висловлено припущення, що мікробний дисбаланс може спричинити появу багатьох патологічних станів, у тому числі біхевіоральних [57, 89, 180].

Нейродегенеративні захворювання – це клас хвороб, які призводять до руйнування нервової тканини. Дослідження виявляють, що через кишківник низка мікроорганізмів може впливати на наростання важкості хвороби Паркінсона та хвороби Альцгеймера. Вважається, що близько 30 % МК у людей із хворобою Паркінсона відрізняється від МК здорових людей, відповідно до

більшого вмісту бактерій *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* та *Klebsiella quasipneumoniae*. Руйнування кишкового бар'єра теж може спровокувати нейродегенеративні хвороби та запалення мозку [30].

Вісь МК – мозок бере участь у патофізіології нервово-психічних розладів, наприклад, депресії і тривожного стану, підтверджуючи залежність від рівня нейромедіаторів. Це стосується модуляції змін таких систем, як серотонінергічна, дофамінергічна та норадренергічна, які безпосередньо впливають на настрій і відчуття тривоги [105]. Наприклад, гамма-аміномасляну кислоту (ГАМК), головний інгібувальний нейротрансмітер ссавців у ЦНС, виробляють лінії *Lactobacilli* та *Bifidobacteria* й особливо *Lactobacillus brevis*, *Bifidobacterium dentium*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium infantis*. Попри це, відомо, що й *Lactobacillus rhamnosus* демонструє свій терапевтичний потенціал у модулюванні експресії центральних ГАМК-рецепторів, впливаючи на депресію і тривожність [231].

Іншим важливим медіатором кишково-мозкової осі є серотонін (5-гідрокситриптамін 5-НТ), який виробляють ентерохромафінні клітини ШКК. Як метаболіт амінокислоти триптофану він відіграє ключову роль у регуляції настрою [173]. 95 % серотоніну зберігається в ентерохромафінних клітинах і кишкових нейронах, тоді як лише 5 % міститься в ЦНС. З'ясовано, що у безбактеріальних мишей рівень серотоніну в крові знижується вдвічі порівняно зі звичайними мишами [158].

У літературних джерелах подибуємо суперечливі висновки щодо тих чи інших бактеріальних штамів, що спричиняють появу психічних захворювань і способи лікування їх із використанням пребіотиків, пробіотиків чи симбіотиків. Водночас потенційну вигоду від вживання пробіотиків і пребіотиків задля поліпшення психічного здоров'я у межах клінічних досліджень теж не заперечують [210].

Індивідуальна мінливість МК теж бере участь у згаданих вище процесах. Вісь МК – мозок та індивідуальна мінливість МК – неабиякі виклики, що

очікують на серйозне вивчення з метою з'ясувати їхній внесок і взаємозалежність [2, 105].

Назагал, МК впливає на роботу мозку через нейронні, ендокринні та імунні шляхи [196].

Розуміння зв'язку між кишківником і мозком допоможе глибше зазирнути в патогенез багатьох захворювань і розробити ефективніші методи діагностики та лікування.

2.2. Кишківник – шкіра

До осі кишківник – шкіра зараховують такі захворювання, як псоріаз, акне-вульгаріс і навіть рак шкіри [85]. Псоріаз — це хронічне автоімунне захворювання, що характеризується червоними лускатими плямами на шкірі та щораз частіше діагностується. Акне-вульгаріс (вугрова хвороба) – поширене захворювання, яке не тільки вражає шкіру (часто унаслідок зростання *Cutibacterium acnes*) у вигляді закупорювання й запалення волосяних фолікулів і сальних залоз, але й має значний вплив, що можна його порівняти з хронічними системними хворобами, такими як ЦД та епілепсія. З'ясовано, зокрема, що дисбаланс МК відіграє роль пускового гачка до подальшого підвищення маркерів запального процесу [59]. Зазначимо також, що якщо раніше вугрова хвороба виникала частіше під час пубертату, то сучасні дослідження вказують на її подорослішання й виникнення в осіб середнього віку. Вплив низки гормонів на виникнення вугрової хвороби також не слід оминати, як, наприклад, зростання рівня андрогенів. Низка спостережень підтвердила, що більшість пацієнтів із акне-вульгаріс страждають на закрепи, мають неприємний запах із рота, скаржаться на гастро-дуоденальний рефлюкс. А за наявності себореїного дерматиту розвивається синдром надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці.

Щодо раку шкіри також фіксують виразне почастішання цієї патології серед населення. І якщо кількість наукових робіт із вивчення псоріазу та раку шкіри зростає, публікацій про вугрову хворобу стало менше, незважаючи на

більшу поширеність та психосоціальне навантаження [43]. Спільним і визначальним етіологічними чинником виникнення і загострення багатьох шкірних захворювань визнають стрес, що свідчить про потужний вплив психофізіологічного складника з очевидним залученням механізмів ЦНС, про що згадано в попередній частині, що стосувалася осі кишківник – мозок [90].

2.3. Кишківник – серце

Порушення МК, які супроводжуються появою і наростанням тяжкості ССХ, таких як атеросклероз, гіпертонічна хвороба та серцева недостатність, можуть бути пов'язані з дисбіозом [19]. Насамперед, як відомо, це стосується дисліпідемії (зокрема, гіперхолестеринемії), що як сполучна ланка об'єднує проблеми кишки та серцево-судинної системи. Попри це, компонентом багатьох бактеріальних штамів є ендотоксин – ліпополісахарид, що, зростаючи, провокує формування атеросклеротичних бляшок – атерогенезу з подальшим запуском каскаду запальних реакцій локального і системного характеру. Взаємодія між МК та серцево-судинною системою опосередкована й такими мікробними метаболітами, як триметиламін N-оксид (ТМА-N-оксид), коротколанцюговими жирними кислотами (КЛЖК), які можуть чинити як шкідливий, так і захисний вплив на здоров'я серцево-судинної системи [28]. Отже, особливості харчування відіграють ключову роль у формуванні складу МК, тим самим впливаючи на здоров'я серцево-судинної системи. Наприклад, середземноморську та вегетаріанську дієти асоціюють зі сприятливим профілем МК щодо зниження ризику ССХ, ускладнень ЦД-2, як і його появи та перебігу, надмірної маси тіла й ожиріння, гіпертригліцеридемії [79]. Звідси логічно випливає, що такі терапевтичні заходи, як пробіотики, пребіотики та трансплантація фекальної мікробіоти, які впливають на МК, опосередковано модулюють появу та перебіг ССХ і поєднаних з ними ЦД, автоімунних захворювань тощо [85, 218]. Сюди можна також відноситися автоімунний тиреоїдит.

2.4. Кишківник – легені

Мікробіота легень містить значно меншу кількість одиниць мікрофлори, ніж у кишківнику. Її склад залежить від багатьох чинників: рН, вміст кисню, мукоциліарний кліренс тощо. Як і в кишківнику, в легенях переважають штами *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* й *Actinobacteria*. Починаючи від народження і впродовж життя людини обидва біотопи тісно між собою взаємодіють. Наприклад, у новонароджених із муковісцидозом виявили, що попри те, що різні роди домінували в кишківнику і в дихальних шляхах, деякі з них перекривалися, як ось *Veillonella* та *Streptococcus*. Посилення різноманіття в ШКК з часом дублювалося різноманітністю в дихальних шляхах. Спостерігали високий ступінь узгодженості між бактеріями, кількість яких збільшувалася або зменшувалася в обох компартментах; зокрема, значна частка (14/16 родів), що зростала в кишківнику, збільшувалася і в дихальних шляхах. Водночас респіраторний мікробіом характеризувався більшою подібністю між пацієнтами з однією недугою, ніж МК [157].

Вважається, що вісь кишківник – легені охоплює такі патології, як рак легень, пневмонія, хронічна обструктивна хвороба легень, астма [85]. Зокрема, після виникнення епідемії коронавірусної інфекції М.М. Мішина зі співавторами [5] звернули увагу на те, що між ШКК і легенями відбувається взаємодія через МК та її метаболіти. Аналізуючи дані літератури за майже два роки поширення COVID-19, виявили наявність двобічної взаємодії під час хвороби. З одного боку, порушення бар'єрної функції кишки супроводжується транслокацією бактерій, а також продуктів резидентної мікрофлори чи її метаболітів із просвіту кишки через систему ворітної вени до печінки і/або через лімфатичний шлях до легеневої тканини. З іншого боку, вірус безпосередньо знижує кількість ACE-рецепторів у ШКК, що призводить до дисбалансу МК. Через такі явища виникає поліорганна недостатність. Розвиток інфекційного процесу в легенях провокує надмірний ріст родини *Enterobacteriaceae* в кишківнику та дисбіозу. Вражає той факт, що хворі з позитивним ПЛР – тестом на коронавірусну інфекцію тривалий

час виділятимуть вірус із кишки, а виконані одночасно з цим процесом тести з ротової та носової порожнин наявність хвороби не підтверджують.

У статті інших вітчизняних авторів [10] докладно описується роль блукаючого нерва, який як найдовший черепний нерв у тілі людини, задіює чутливі волокна і передає інформацію не лише від серця, підшлункової залози, печінки, шлунка та кишки, а й від легенів до мозку. Вагусні аферентні закінчення блукаючого нерва розташовані під кишковим епітелієм, а тому через певні штами бактерій безпосередньо чи опосередковано отримують сигнали від кишкової мікробіоти і навіть впливають на поведінку людини.

2.5. Кишківник – метаболізм

Патологічні стани, зосереджені на осі кишківник – метаболізм, включають ЦД, метаболічний синдром, ожиріння, мітохондріальні дисфункції та онкопатологію загалом [85]. С. М. Ткач, вважає, що основною функцією МК є її метаболічна активність у товстій кишці. Через мікробну ферментацію вуглеводів у товстій кишці організм людини отримує 10 % від необхідних енергетичних запасів. З'ясовано також, що під впливом сучасних західноєвропейських звичок харчування цей процес перебігає головню в проксимальних відділах, не досягаючи дистального, а тому через брак складних вуглеводів, під час подальшого просування кишківником використовуються доступні протеїни та амінокислоти. Таке переключення роботи мікробіоти призводить (за даними *in vitro*) до появи таких шкідливих продуктів, як аміак, феноли, р-крезол, сірководень що провокують запальне захворювання кишки, включно з виникненням раку [9].

Крім метаболічної МК виконує ще дві важливі функції: захисну – через зміцнення міжклітинних зв'язків у слизовій оболонці кишки та збільшення вироблення муцину з посиленням регенерації епітелію, а також імунну – на основі секреції прозапальних цитокінів і формування імунологічної толерантності. Порушення згаданих вище трьох напрямів роботи МК спричинює появу метаболічних порушень, зокрема, так званого метаболічного синдрому.

Метаболічний синдром, як нозологічну одиницю, свого часу розвінчали [117], проте в джерелах літератури залишилася звичка покликатися на цей термін як на сукупність метаболічних аномалій. До останніх відносять центральне ожиріння, ІР, АГ, атерогенну дисліпідемію, жирову хворобу печінки, гіперурикемію, серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, порушення функції нирок, синдром полікістозних яєчників, апное уві сні, симптоматичну активацію з тахікардією, хронічне запалення [64]. Перелічені складові у той чи інший спосіб перегукуються з трьома основними напрямками роботи МК. Вісь кишківник – метаболізм віднайшла своє нове розширене прочитання на етапі вивчення та пошуку нових критеріїв метаболічного синдрому.

2.6. Кишківник – щитоподібна залоза

У науковій літературі подибуємо поодинокі джерела, що описують нову вісь МК – щитоподібна залоза [35]. Jiamin Cao та співавтори включили у своє дослідження 1560 інструментальних змінних МК і з'ясували, що класи *Deltaproteobacteria* і *Mollicutes*, а також групи родів *Ruminococcus torques*, *Oxalobacter* і *Ruminococcaceae* виступали маркерами і/або чинниками ризику розвитку хвороби Грейвса – Базедова. Родина *Peptococcaceae* і рід *Anaerostipes* виявилися захисними маркерами щодо хвороби. Важливу роль відвели *Clostridium innocuum* і *Anaerofilum*. Початок захворювання характеризувався зростанням роду *Anaerofilum* і зниженням відносної чисельності роду *Clostridium innocuum*, що, як вважають автори публікації, свідчить за причинно-наслідковий вплив МК на хворобу Грейвса – Базедова.

2.7. Кишківник – імунна система

Заслугове на увагу здатність МК регулювати імунну систему людини (мікробні симбіонти спонукають плазматичні клітини до проліферації з посиленням фагоцитарної активності макрофагів, моноцитів, зростанням специфічного IgA, синтезом цитокінів тощо). Зокрема, КЛЖК, як кінцеві продукти ферментації в товстій кишці, безпосередньо впливають на системну імунну відповідь.

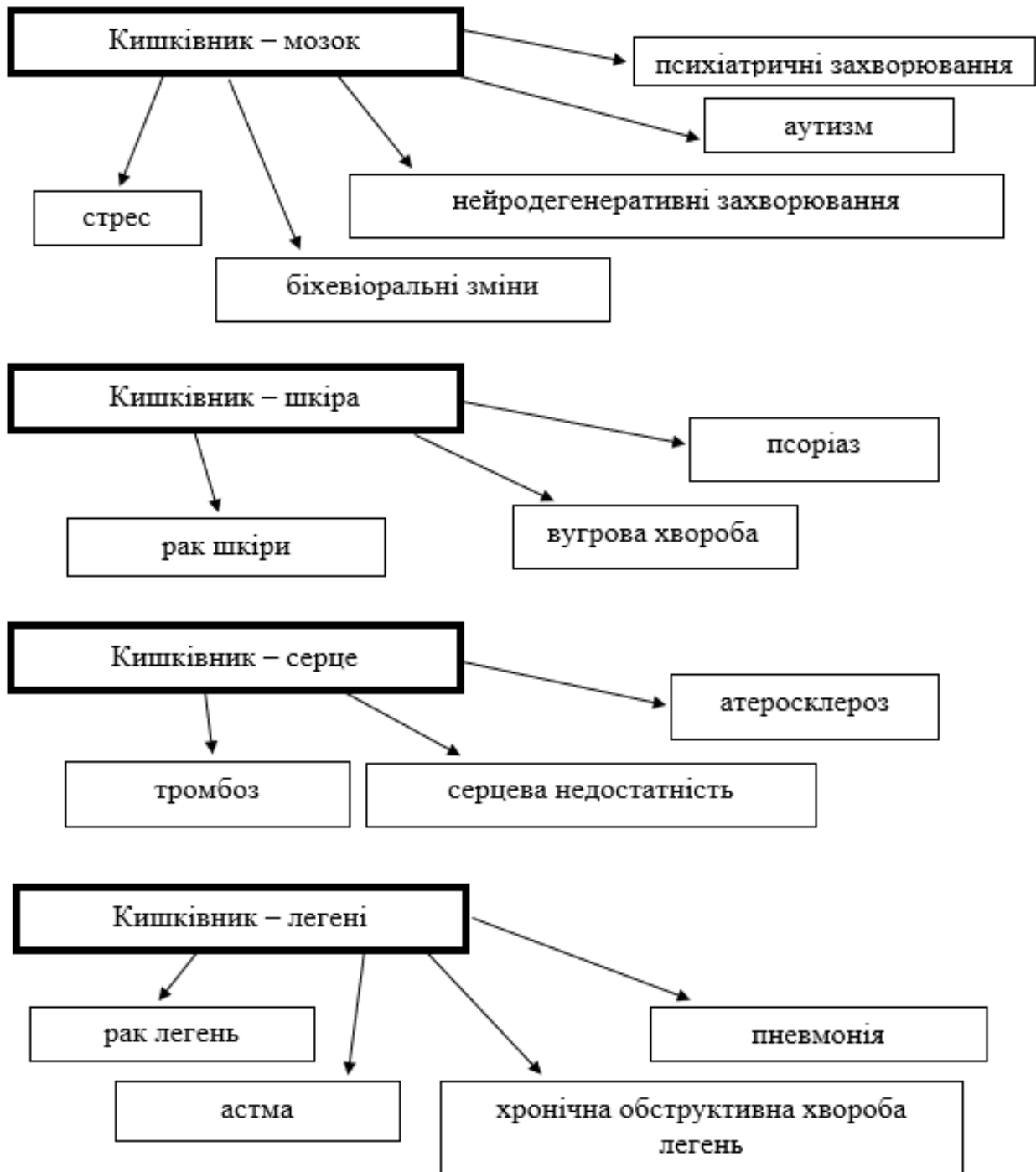
Зібрано досить доказів того, що ранні порушення формування і становлення МК, а це стосується періоду внутрішньоутробного розвитку, новонародженості (до 10 днів), грудного віку (до 1 року), ясельного (до 3 років) і менше дошкільного віку закладають основу алергічних і автоімунних захворювань. Зокрема синдром «дірявої кишки» є складником патогенетичного розвитку таких автоімунних хвороб, як системний червоний вовчак, ЦД-1, розсіяний склероз [44]. Із боку ендокринології сюди можна додати й автоімунні захворювання щитоподібної залози. Для групи недуг, у патогенезі яких лежить автоімунний процес, зменшення кількості й активності супресорних Treg-лімфоцитів також є характерним [4].

Починаючи зі середини ХХ століття, набули поширення дослідження імунної системи стерильних тварин або майже стерильних. З'ясували, що народження, вигодовування і життя у майже стерильних умовах позбавляє експериментальних тварин не просто низки переваг, а здатності до нормальної життєдіяльності, боротьби з інфекціями. Ключовим порушенням, до якого додавалися інші, була неповноцінна імунна система. Наприклад, у тварин фіксували відсутність або недорозвиненість лімфоїдних фолікул у тонкій і особливо у товстій кишці, обмаль Пєєрових бляшок [125]. У кишківнику експериментальних мишей і щурів майже не виявляли регуляторні Treg (спеціальні Т-лімфоцити), що раніше називалися супресорними. Treg безпосередньо впливають на імунну систему, модулюють її, підтримують толерантність до власних антигенів і зрештою запобігають появі автоімунних захворювань. Концентрація захисних антитіл, а саме, Ig A теж була дуже низькою.

З'ясовано, що достатня кількість *Clostridium* пригнічує надмірну імунну відповідь через індукцію клітин Treg, частково через метаболіт бутират. А колонізація деяких коменсалів, наприклад, *Bacteroides* і *Bifidobacterium*, зміцнює кишковий бар'єр через стимуляцію експресії антибактеріальних речовин і молекул міжклітинної адгезії, а також для придушення запалення шляхом

модуляції трансдукції запальних сигналів або індукції регуляторних Т-клітин (клітин Treg) [122].

На рис. 2.1 підсумовується інформація про осі кишки.



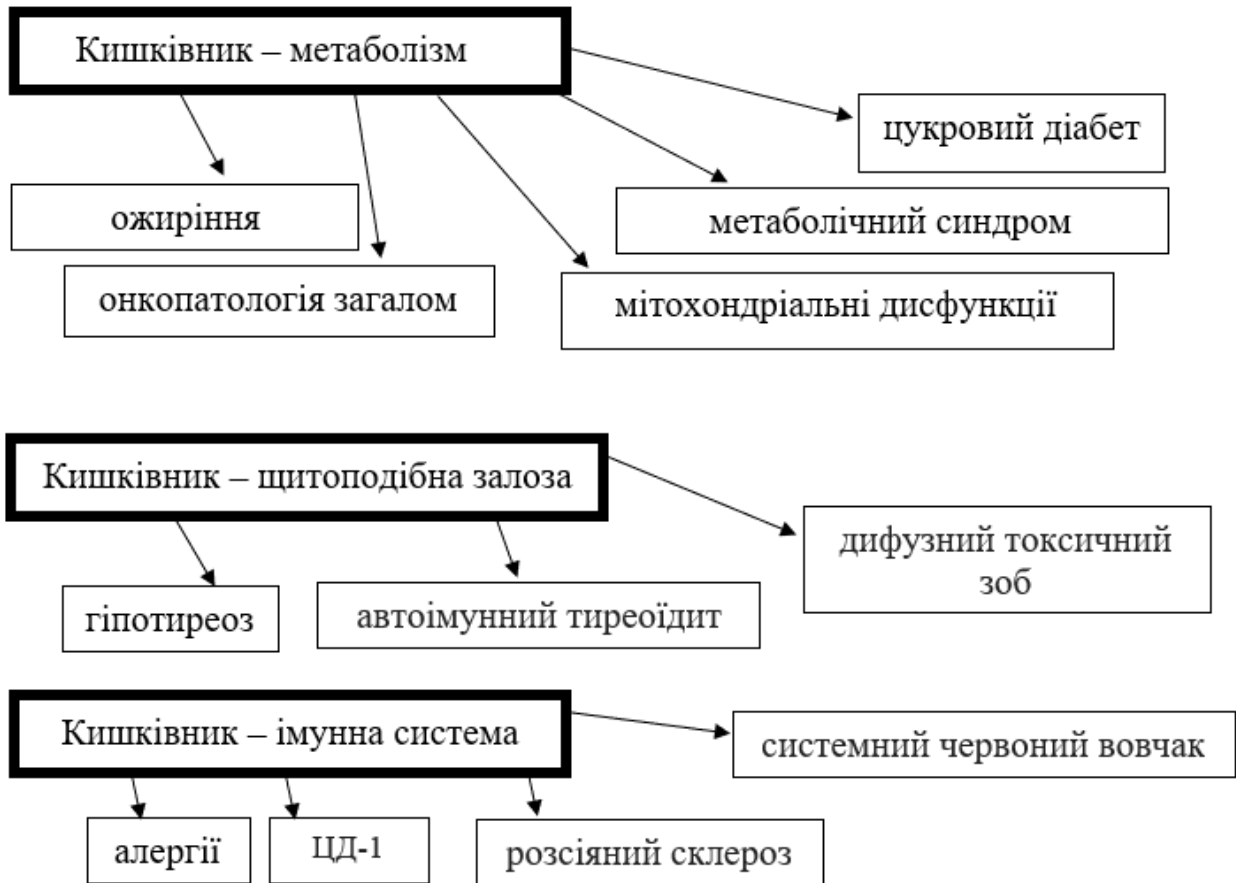


Рис. 2.1 (продовження). Осі впливу мікробіоти кишки з переліком патологій.

3. МІКРОБІОТА КИШКИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ Й СУПУТНІХ СТАНАХ ІЗ УРАХУВАННЯМ ЙОДОДЕФІЦИТНОГО РЕГІОНУ

3.1. Засадничі відкриття як підґрунтя і дороговказ для подальших наукових пошуків

Упродовж крайніх десятиліть зацікавленість питанням МК зросла у десятки разів. Пошук таких термінів, як “мікробіота кишки” чи “мікробіом кишки” у світовій мережі інтернету дає мільйони результатів. І не лише лікарі та наукові працівники цікавляться цією темою. Навіть пересічний громадянин знає, що випорожнення віддзеркалюють стан здоров’я (не просто наявність чи відсутність глистів), а тому треба звертати увагу на їхню консистенцію, колір, включення, запах тощо [230]. Засоби масової інформації через журналістів, лікарів, учених, через науково-популярні телевізійні передачі й фільми, відомих блогерів та інші засоби комунікації активно впливають на думку слухачів і глядачів. І хоча бридливості ще існує, про пересадку калу говорять і пишуть щораз відвертіше і частіше. Виробники харчових продуктів і фармакологічні компанії різного штибу, зважаючи на зростання популярності теми, виводять на ринок щораз більше продуктів, метою яких є вплив на МК. І хоча не завжди декларування позитивного впливу на МК справджується на практиці, та кількість середників лавиноподібно зростає. Саме тому так важливо застосувати всі доступні важелі впливу доказової медицини, продовжувати нарощувати кількість якісних експериментальних і клінічних досліджень. Лише так наука відмежує істинні факти від вимислу.

Історія вивчення МК сягає минулого століття, коли у 1903 році український науковець, один із основоположників порівняльної патології, еволюційної ембріології, імунології та мікробіології Ілля Мечников звернув

увагу на відкриття болгарського студента Стамена Григорова і припустив, що довголіття болгарських селян пов'язане зі споживанням кисломолочних продуктів [168]. Лауреат Нобелівської премії у галузі фізіології та медицини за праці про імунітет вважав, що молочнокислі бактерії, які він назвав *Lactobacillus bulgaricus*, сприяють омолодженню організму, незважаючи на суворі умови життя тодішніх селян. Мечников був переконаний, що замінивши шкідливі бактерії кишки на корисні можна впливати на перебіг хвороби і тривалість життя. Власне відтоді завдяки Мечникову вважається, що вживання кисломолочних продуктів корисне. Колапс ери антибіотиків, що його спостерігають сьогодні, виникнення резистентних штамів та інші проблеми [142] додатково загострили увагу на пошуку нових шляхів боротьби з інфекціями через вплив на здоров'я кишки й імунітет.

Тектонічним зсувом у царині мікробіології, що зачіпає усі без винятку компартменти організму, а на виході – широке коло медичних дисциплін, включно з патофізіологією, як сполучною ланкою між ними, став міжнародний проєкт “Мікробіом людини”. Проєкт залучив до своєї роботи 80 науково-дослідних установ США. Починаючи з 2008 року упродовж п'яти наступних років виявлено, що лише десята частина клітин організму належить тілу людини, а інші дев'ять – клітинам мікроорганізмів. Сукупна кількість останніх налічує декілька сотень трильйонів мікроорганізмів і становить 1 – 3,5 % маси тіла людини. Відтак, мікробіом визнали окремим органом тіла людини [108].

Учені виділили понад 1300 еталонних штамів і відзвітували про структуру мікробіома на прикладі 300 здорових осіб у 18 локаціях тіла людини. Приголомшливим стало відкриття про те, що дві здорові людини можуть мати різні мікробіоти і що це залежить від способу народження (фізіологічного чи кесарського), методу вигодовування (грудного чи молочними сумішами), місця проживання, наявності стресу, захворювань, освіти, статі й безлічі інших чинників, про що ми згадували раніше (рис. 3.1).

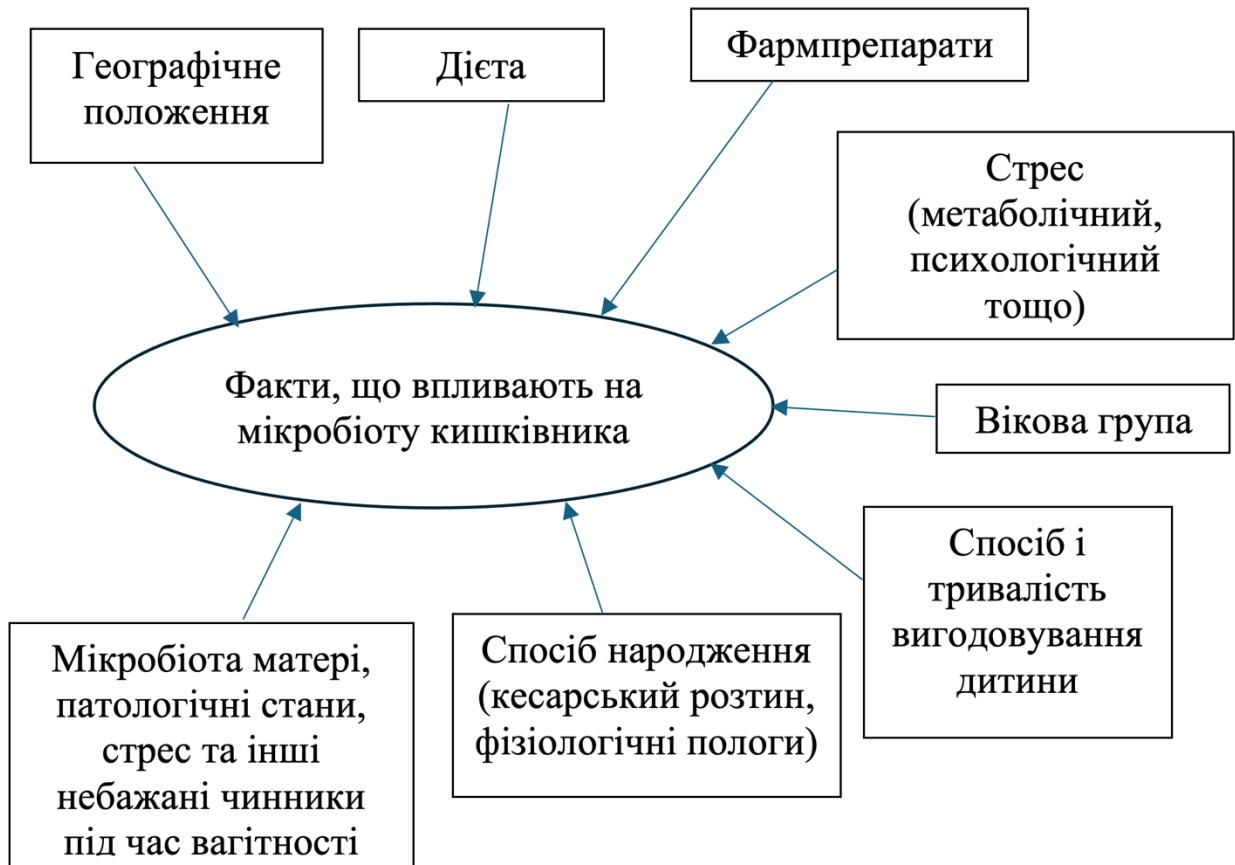


Рис. 3.1. Чинники впливу на мікробіоту кишки.

Водночас вдалося виокремити й типові характеристики кожного відділу кишки (рис. 3.2). Для цього застосували підхід кластеризації зразків на основі їхньої таксономічної подібності. Типи спільнот ротової порожнини та кишкового мікробіома були очікуваними один для одного, навіть незважаючи на різний таксономічний склад, а їхня стабільність була найнижчою у ротовій порожнині та найвищою у піхві та кишківнику. Таким чином, зроблено висновок, що, попри значні внутрішньо- й міжособистісні варіації МК людини, типи спільнот мікроорганізмів могли бути прогнозованими, бо відповідали певним характеристикам історії життя індивідуума [108, 63]. Окрім того, у межах згаданого раніше проекту “Мікробіом кишки людини” виявили низку архей, грибів та вірусів, що заселяють екосистему ШКК.

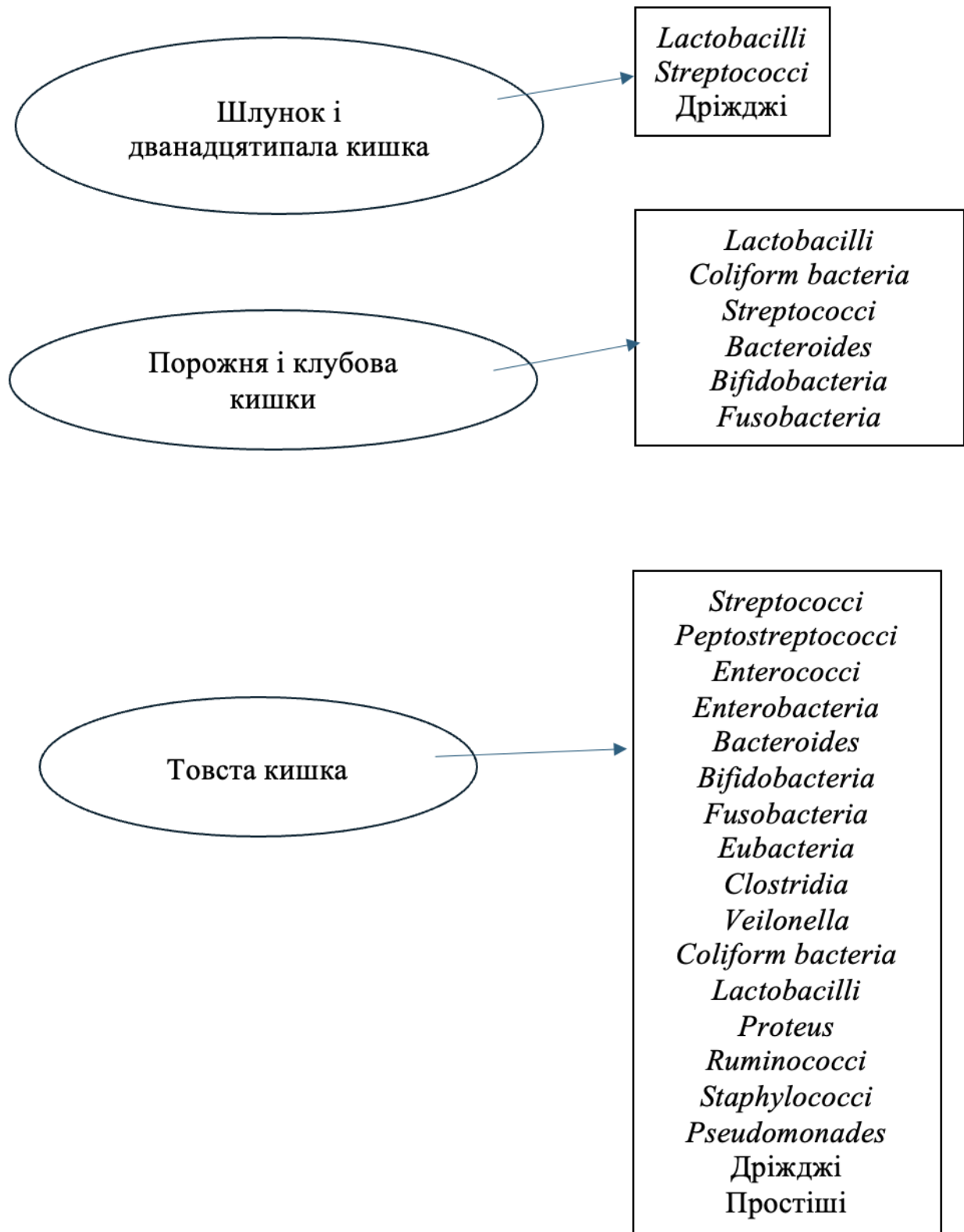


Рис. 3.2. Особливості мікробіоти за відділами кишки.

Щоб отримати уявлення про спільні риси та відмінності між кишковими мікробіомами в різних популяціях, Arumugam M. з колегами секвенували 22 фекальні європейські метабеноми від датських, французьких, італійських та

іспанських індивідуумів, які були відібрані на встановлення різноманітності, та поєднали їх із попередніми результатами секвенування японців і американців, щоб отримати 39 індивідуумів, як зразків для порівняння [23]. Вчені виявили, що незважаючи на величезну кількість видів, що мешкають у кишківнику, та їхню міжіндивідуальну мінливість, склад мікробіоти можна розділити принаймні на три окремі кластери. Отримані кластери назвали ентеротипами. Ентеротипи містять функціональні маркери, що корелюють з індивідуальними особливостями, такими як вік та ІМТ і не є специфічні для нації чи континенту.

Дванадцять генів вірогідно корелювали з віком, а три функціональних модуля – з ІМТ. Ферменти розкладання крохмалю, такі як глікозидази та глюканфосфорилази, збільшувалися, вказуючи на зниження ефективності розщеплення харчових вуглеводів господаря з віком. Три маркерні модулі, два з яких були комплексами АТФази, виявляли сильну кореляцію з ІМТ господаря. Це підтвердило зв'язок, визначений раніше, між здатністю МК акумулювати енергію та розвитком ожиріння. Автори прийшли до висновку, що такі функціональні маркери можна використовувати для діагностики, а також як інструмент прогнозу багатьох патологій, наприклад щодо колоректального раку та інших станів чи хвороб, пов'язаних із ожирінням, а саме метаболічного синдрому, ЦД та серцево-судинної патології тощо.

Окремої уваги заслуговує дистальний відділ кишки, оскільки найрізноманітніша і найбільша кількість бактерій мешкає саме в ньому. Як з'ясували дослідження останніх років, [25] мікробіота товстої кишки та її колективні геноми (мікробіом) наділяють організм людини генетичними та метаболічними характеристиками, що включають здатність накопичувати поживні речовини, які іншим шляхом недоступні. Ці спроможності забезпечуються величезною популяцією штамів і підвидів бактерій, в якій насправді домінує відносно невелика кількість відділів (типів). У підсумку дискусії на тему функціональних частин кишки, автори публікації слушно називають товстий кишківник людини “анаеробним біореактором”, виводячи цей термін на першу стрічку анотації своєї наукової роботи.

3.2. Загальний погляд на мікробіоту кишки

Мікрофлору кишки часто називають мікробіотою або мікробіомом кишки, однак ці терміни мають різні значення [230]. Мікробіомом (з лат. *micro* – “маленький”, *bios* – “життя”) називають сукупність геномів усіх мікроорганізмів середовища загалом (включно з бактеріями, вірусами, грибами, архебактеріями) або середовища певної локалізації (наприклад, шкіри, кишки тощо), тоді як термін “мікробіота” – це сукупність тільки мікроорганізмів без урахування генів для певного середовища.

До кишки через ротову порожнину, як через ворота потрапляє до 1 млрд. мікроорганізмів за добу. Значна частина з них змивається з внутрішніх поверхонь порожнини рота до шлунку. Побіжно зазначимо, що у слині анаеробів більше ніж аеробів. Агресивне середовище шлунку теж не дає змоги більшій кількості мікроорганізмів у ньому затриматися, тоді як кінцеві відділи тонкого і товстий кишківник характеризуються найбільшим ступенем заселенням мікрофлори.

Мікробіом кишки характеризується складною ієрархічною структурою і симбіотичними взаємодіями, що забезпечують організм господаря біологічно активними речовинами (вітамінами, амінокислотами, гормоноподібними та антибактеріальними речовинами тощо). МК людини налічує трильйони мікроорганізмів, включаючи близько 200 найбільш поширених і майже 1000 рідкісних штамів, кількість генів яких перевищує геном людини у 100 чи, навіть, у 150 разів [95]. Вважають, що на постійну (головну, резидентну) мікрофлору припадає 90 %, на додаткову (факультативну, супутню) – 10 % і на випадкову (транзиторну, залишкову) – 0,01 %. Життя мікроорганізмів, що потрапили до ШКК протікає у приепітеліальній плівці – феноменальному явищі природи, яка вистеляє слизову оболонку кишки, захищаючи організм від проникнення і колонізації патогенними мікроорганізмами. Задля цієї мети різноманітна мікрофлора продукує бактеріоцини, лізоцим та інші специфічні антибіотикоподібні сполуки.

Починаючи з домена, послідовність основних таксономічних рангів МК виглядає так: царство – відділ (інколи зустрічається термін “тип”) – клас – ряд – родина – рід – вид. Наприклад, домен *Bacteria*, царство *Eubacteria*, відділ (тип) *Proteobacteria*, клас *Gamma-proteobacteria*, ряд *Enterobacteriales*, родина *Enterobacteriaceae*, рід *Escherichia*, вид *Escherichia coli*.

Мікробіота товстої кишки людини індивідуальна і може відрізнятися як за видами так і за штамами мікроорганізмів, однак наявність спільних рис дає змогу її вивчати та аналізувати [230]. В основному МК вміщає такі чотири категорії: *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinomycetes* та *Proteus* [42]. Встановлено, що співвідношення анаеробів до аеробів кишкового біоценозу здорової людини стала величина і становить 10:1, а на основі спільно виявлених *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus* мікробіом людини поділяють на три енетеротипи.

Мікрофлора товстої кишки представлена головню анаеробними грамнегативними бактеріями відділу *Bacteroidetes* (близько 20 родів) і грампозитивними – *Firmicutes* (понад 200 родів) [197]. До супутньої належать аероби у вигляді кишкової палички, лактобацил, ентерококів тощо, а до залишкової – стафілококи, клостридії, протеї, гриби. Ця доволі спрощена класифікація не враховує цілу низку інших мікроорганізмів, що зазвичай діагностується у МК людини. Йдеться про такі роди: *Succinomonas*, *Wolinella*, *Roseburia*, *Propionobacterium*, *Spirochetes*, *Ruminococcus*, *Selenomonas*, *Fusobacterium*, *Campylobacter*, *Disulfomonas*, *Acetovibrio*, *Butyrovibrio*, *Peptococcus*, *Actinomyces*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Eubacterium*, *Acidominococcus*, *Anaerovibrio*, *Corynebacterium*. Рідше виявляють анаероби з родів *Anaerobiospirillum*, *Megasphaera*, *Bilophila*, *Metanobrevibacter*, *Gemiger*, найпростіші *Chilomastix*, *Endolimax*, *Entamoeba*, *Enteromonas*, а також кишкові віруси. Щодо останніх, у період пандемії COVID-19 виявлено, що вірус SARS-CoV-2 вражає не тільки дихальну систему із провокацією автоагресивності імунної системи (підтверджується появою позаклітинної ДНК) [71], але інфікує та розмножується у клітинах ШКК. Це підтверджується виявленням вірусної РНК та інфекційних

вірусних частинок у зразках калу пацієнтів з COVID-19 навіть у випадках з відсутніми або легкими респіраторними симптомами [94].

Незважаючи на деякі коливання у вище згаданому складі, МК має більш-менш стабільний характер, виконуючи безліч важливих для організму господаря функцій, зокрема антитоксичну, антимуtagenу, антиканцерогенну тощо. Завдяки симбіозу різних культур бактерій відбувається контроль за газовим складом внутрішнього середовища, вплив на водно-сольовий, енергетичний, білковий, вуглеводний та жировий обмін.

Крім того існує безліч підтверджень того, що зміна МК може виступати як спонукою так і наслідком патологічних порушень. Щодо першого, з'ясовано, наприклад, як певного роду відхилення в мікробіоценозі порожнини товстої кишки відіграє роль передвісника небажаних зрушень не лише у мікробіоценозі інших ділянок кишки, але й у фізіологічному статусі організму людини в цілому. На жаль, не завжди вдається з'ясувати що є первинним або так званим “пусковим гачком” патологічного процесу, однак добре відомо головне – дисбаланс мікрофлори кишки людини характеризується не лише локальними порушеннями, але й системними.

Під час вивчення МК, необхідно також взяти до уваги декілька основоположних моментів. По-перше, щоб визначитися з такими висловами як “патологічні зміни МК”, “порушена МК”, “відхилення в МК” тощо, необхідно мати еталон для порівняння. Зрозуміло, що можемо користуватися референтними значеннями норм того чи іншого виду бактерій, однак слід підкреслити, що терміну “здорова кишкова мікробіота” на сьогоднішній день не існує, бо все ще потребує ретельного вивчення відповідних критеріїв. Водночас відомо, що така МК має бути різноманітною, а тому, користуючись лише одним цим фактором вже маємо змогу знайти відмінності між контрольною групою здорових і хворих [165, 141]. Під різноманітністю зазвичай розуміють α -різноманітність, що описує характеристику в межах однієї системи зразка господаря. Наприклад скільки видів присутні в одному відділі (типі) *Firmicutes*, тоді як β -різноманітність визначається між окремими біотопами тіла людини або

двох осіб несхожі між собою. Використовують ще показник γ -різноманітності. Кожен із них має свої математичні моделі. А щодо терміну “дисбактеріоз”, то він теж не має чіткого визначення [8].

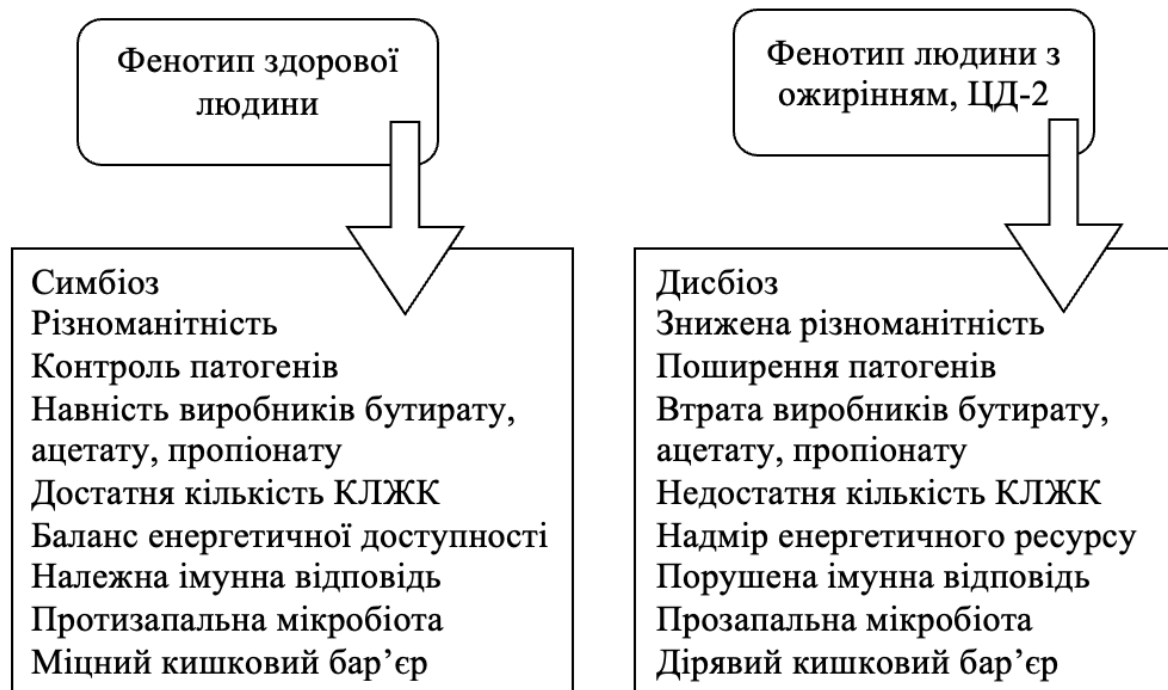


Рис. 3.3. Фенотип людини з ожирінням, ІР та ЦД-2 у порівнянні з фенотипом здорової людини

Незважаючи на проблеми визначення дисбіозу, чи дисбактеріозу, а також здорової МК, все ж є перелік критеріїв, що перелічуються в літературних джерелах щодо фенотипу здорової людини і хворої на ожиріння, ІР та ЦД (подаються на рис. 1.4).

По-друге: МК – вирішальний фактор щодо набору ваги і по-третє – ключовий механізм для формування і роботи імунної системи. Миші звільнені від МК, виявляли стійкість до ожиріння, що навмисно провокувалося дієтою [26], а миші, які вирощувалися в асептичних умовах, характеризувалися недорозвиненою імунною системою. Після системного зараження *Listeria monocytogenes* і антибіотикотерапії, піддослідні гризуни демонстрували переважання патогенами і швидку смерть. Натомість реколонізація вільних від бактерій мишей різноманітною і багатою мікробіотою відновлювала дефекти

мієлопоезу та розвивала стійкість до *Listeria monocytogenes* [125]. В іншому дослідженні введення мишам вільним від мікробів лише одного виду бактерій, *Enterobacter cloacae*, яку асоціюють з ожирінням, сприяло набору ваги, порушенню толерантності до глюкози, зниженню вмісту адипонектину, зростанню ліпополісахариду [81]. Фенотип ожиріння таки може передаватися через МК.

3.3. Зв'язок мікробіоти кишки з появою патологічних станів, дотичних до ендокринопатій

Ефект МК виходить далеко за межі регуляції самої кишки. Побіжний погляд свідчить про вплив МК на білковий (протеази бактерій гідролізують білки до амінокислот), вуглеводний (синтез глюкози, фруктози, лактози тощо), а також на жировий обмін (холестерин та жовчні кислоти під дією біфідо- та лактобактерій перетворюються у нерозчинні сполуки і виводяться з калом).

Загибель корисної мікрофлори або її неспроможність чинить відчутний вплив на стан здоров'я організму в цілому. Так, наприклад, у випадку синдрому системної запальної відповіді (англ. SIRS) у порівнянні зі здоровими спостерігали значне зниження загальної кількості анаеробів (особливо *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*) і зростання патогенних груп аеробів, таких як *Staphylococcus* і *Pseudomonas* [219].

В умовах дисбактеріозу, дисбаланс КЛЖК може стимулювати кишкові хромафінні клітини виробляти 5-гідрокситриптамін, який взаємодіючи з 5-НТЗ рецептором кишкового блукаючого нерва пригнічує аферентну активність блукаючого нерва від кишки до мозку. Раніше було відомо, що пригнічення *nervus vagus*, як частини парасимпатичної нервової системи може стимулювати серцебиття, викликати порушення моторики шлунку тощо. А тепер виявили, що потрапляючи в кров, 5-гідрокситриптамін, здатний викликати звуження судин і впливати на артеріальний тиск через кровообіг і пошкодження гематоенцефалічного бар'єру [275]. Крім того, сульфід водню, що виробляється

МК також може регулювати різноманітні фізіологічні процеси, включаючи вазодилатацію, ангіогенез і гіпотензію [69].

У кишківнику живе бактерія *Bilophila wadsworthia*, що вдихаючи таурин, виробляє сірководень через реакції десульфування за допомогою ізетіонат сульфід-ліази. Дефіцит сульфідів водню (сірководню) передують виникненню гіпертонічної хвороби, адже сірководень має кардіопротекторні властивості. Зокрема, екзогенний донор сульфідів водню захищає щурів від виникнення спонтанної гіпертензії [69]. Сульфід водню дотичний і до низки різноманітних механізмів, включаючи інгібування окислювального стресу, процесу запалення, опосередковану іонними каналами, релаксацію гладкої мускулатури судин [219]. Однак його надмір пов'язують з колоректальним раком і синдромом подразненої кишки бо пошкоджує слизовий шар кишкового епітелію. А під час лікування антибіотиками сірководень може спровокувати зростання умовно-патогенних бактерій і спричинити резистентність до антибіотикотерапії.

МК чинить безпосередній вплив і на ренін-ангіотензинову систему. Багата МК частково полегшує індуковану ангіотензином II гіпертензію та судинну дисфункцію через інфільтрацію судинних імунних клітин та запалення, зокрема за рахунок впливу MCP-1/IL-17 [120]. Зустрічаються повідомлення про те, що пробіотичний штам *Enterococcus faecalis* підвищує активність інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. В експериментальних дослідженнях на щурах було встановлено антигіперглікемічний і протиінсулінорезистентний ефект і загалом позитивний вплив на складові метаболічного синдрому [144].

Експерименти на тваринах показали, що введення донорського калу тварин-гіпертоніків у кишківник здорових мишей призводить до підвищення артеріального тиску, засвідчивши безумовну роль МК у розвитку гіпертонії [57, 73]. Під час клінічних спостережень вдалося з'ясувати, що у пацієнтів з гіпертонічною хворобою мікробіологічна різноманітність і збалансованість значно погіршуються, а співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* зростає [42]. До впливу на серцево-судинну систему через ШКК слід долучити ТМА-N-оксид. Його попередником є триметиламін, що утворюється з харчових поступлень

фосфатидилхоліну та L-карнітину (головно з м'ясних продуктів) бактеріями МК. У печінці триметиламін під впливом флавінмонооксигенази трансформується у ТМА-N-оксид. Концентрація ТМА-N-оксиду в крові (в сироватці або плазмі) має дозозалежний зв'язок із ризиком АГ безпосередньо, а назагал пов'язана з серцево-судинними і метаболічними проявами, що з'ясували на основі результатів метааналізу 18 обсерваційних досліджень [14, 266].

3.4. Роль метазапалення та імунних відхилень у розвитку ендокринопатій і коморбідних станів

Загалом, існують переконливі докази того, що тристороння взаємодія між МК господаря, його імунною системою та процесами запалення є критично важливими учасниками патогенезу ожиріння та ЦД-2 [104, 211]. Кишкова мікробіота виконує безліч важливих функцій, однією з яких є обмеження на вторгнення патогенів, що конкурують за основні поживні речовини. Щоб встановити та підтримувати цю симбіотичну рівновагу, важливо, щоб господар розвинув толерантність до кишкових мікробних антигенів у ранньому віці. Правильна індукція в дитинстві формує імунну стійкість проти кишкових бактерій упродовж життя індивіда [129]. Імуноглобуліни контролюють МК та запобігають бактеріальній інвазії шляхом безпосереднього зв'язування з мікроорганізмами. Попри це імуноглобуліни нейтралізують мікробні токсини [135]. IgA є основним гравцем у формуванні МК в експериментальних мишей і у людей [36]. А зміна кишкової імуноглобулінової відповіді зафіксована у пацієнтів і мишей із запальним захворюванням кишки [182], при ожирінні [152], а також в умовах недоїдання [123].

Лише в останні роки з'ясувалося, що імуноглобуліни відіграють важливу роль у кишковому гомеостазі, а через нього можуть впливати на прогресування метаболічних захворювань [181]. Зважаючи на посередництво імунної системи в ланцюгу взаємодії між МК і вуглеводним обміном, виникає обґрунтоване припущення про її регуляційну спроможність в обидвох напрямках. Наприклад, виявлено, що у мишей із ожирінням, попри порушення толерантності до

глюкози, менше імунних клітин IgA+ і секреції IgA, більший вміст макрофагів у жировій тканині та більше системних ендотоксинів, а призначення метформіну підвищував вміст IgA [152].

Т-клітини, наприклад фолікулярні Т-клітини-хелпери індукують імунну відповідь та відповідь антитіл [187]. Імунні клітини, що утворюються в кишківнику під впливом зміненої кишкової мікробіоти, можуть сприяти патогенезу системних автоімунних захворювань і навіть можуть змінити результат імунотерапії раку [271]. Виснаження Т-клітин і їх функції з віком знижувало активність IgA в кишківнику та спричиняло розвиток метаболічного синдрому. Було зроблено також неочікуване відкриття, що флагелін (джгутик) кишкових коменсальних бактерій *Clostridiales*, що належать до родини *Lachnospiraceae*, служать імунодомінантними антигенами як при експериментальному мишачому коліті, так і у пацієнтів з хворобою Крона [236].

МК, як частковий імуномодулятор має безпосереднє відношення і до метаболічного запалення низького ступеня – метазапалення, як локального так і системного. Незначні підвищення факторів запалення супроводжують або й викликають ІР, ЦД-2 через порушення дії інсуліну і/або його секреції [91, 140, 194].

Підтвердженням такої гіпотези виступає спостереження про те, що в осіб з метаболічним синдромом зростає рівень цитокінів, які чинять негативний вплив на чутливість периферійних тканин до глюкози і при ожирінні зокрема [148, 167]. Міні огляд з пілотним дослідженням ставив перед собою таких дві цілі: здійснити огляд останніх літературних даних міжнародного електронного ресурсу PubMed щодо інтерлейкінів, як маркерів запалення при ЦД-2 і проаналізувати параметри, які разом оцінюють окисно-відновні порушення та несприятливий вплив ЦД-2 на пацієнтів. Спостерігали значні відмінності в сироваткових показниках окисно-відновного та запального статусу за даними кінцевих продуктів окиснення білків (AOPPs), кінцевих продуктів глікації (AGEs), СРБ, співвідношень СРБ/ЛПВЩ, СРБ/ІЛ-6, ІЛ-10/ІЛ-6, двох індексів окислювально-запального статусу (ІН1 та ІН2) між пацієнтами з ЦД-2 порівняно

з контролем. Контроль глікемії сильно вплинув на біомаркери запального статусу: глікемія позитивно корелювала із запальними параметрами (СРБ/ІЛ-10) і обернено з протизапальними (ІЛ-10, співвідношення ІЛ-10/ІЛ-1 β) [240].

Натомість схуднення на 10 % знижувало концентрацію низки запальних цитокінів при ожирінні [160]. Жирова тканина була однією з перших тканин, яка ґрунтовно вивчалася щодо ІР та маркерів запалення, а одним з перших виявлених цитокінів, що експресується і секретується макрофагами жирової тканини був ФНП- α . Його підвищення характерне для людей із ЦД-2 та ожирінням [189]. Експресія ФНП- α у жировій тканині обернено корелює з чутливістю до інсуліну у людей із ожирінням без ЦД-2 у порівнянні зі здоровими людьми [124]. Знаходимо підтвердження в експерименті: інфузія ФНП- α щурам викликала ІР вже в перший день маніпуляції [201]. Водночас, миші з дефіцитом ФНП- α і рецепторів до нього були захищені від ІР, яку намагалися викликати відповідним харчуванням. Нейтралізація ФНП- α шляхом інфузії реактивних імуноглобулінів щурам покращувала стимульоване інсуліном поглинання глюкози, а зниження ваги у пацієнтів із ожирінням покращувала чутливість до інсуліну та зменшувала експресію ФНП- α у жировій тканині, що свідчить про ключову роль ожиріння у запаленні та чутливості до інсуліну. Тому було запропоновано інгібування ФНП- α інфліксимабом для лікування та профілактики ЦД-2 [68]. Інфліксимаб – моноклональне антитіло, що у специфічний спосіб зв'язує ФНП- α , нівелюючи його активність. Описується клінічний випадок 53-річного пацієнта, що страждав на меланому з наявними метастазами в печінку, легені та лімфатичні вузли, а також імунодефіцитним колітом. Після двох доз комбінованого лікування іпіліумабом та ніволумабом (імуноблокада) у пацієнта розвинулася гіпокальціємія в результаті імуноопосередкованого гіпарпаратиреозу, який лікували замісною терапією кальцієм та вітаміном D. Лікування коліту здійснювали за допомогою кортикостероїдів та двох доз інфліксимабу. Імуноблокада забезпечила повну ремісію від меланоми. На тлі підтримуючої дози ніволумабу і глюкокортикоїдів було виявлено підвищення глюкози в крові (HbA_{1c} становив 11,6%). Автоантитіл до острівцевих клітин були позитивними,

тому було призначено інсулінотерапію. Оскільки у пацієнта також розвинувся більш активний олігоартрит, ми розпочали терапію інфліксимабом для блокування ФНП- α . Лікування інфліксимабом сприяло відновило функцію β -клітин та усунуло ІР, а тому інсулінотерапію було припинено. Реставрація пацієнта через 2 місяці після останньої ін'єкції інсуліну та дози інфліксимабу продемонструвала тривалу повну ремісію його ЦД [237]. Надихаючий приклад ефективності інфліксимабу вказує на мало вивчену патогенетичну ланку розвитку ЦД стосовно β -клітин островців Лангерганса. Стало відомо, що при ЦД-2 β -клітини виробляють як імуноглобуліни так і прозапальні цитокіни [54].

В експерименті з'ясували, що островцеві β -клітини мають відношення до розвитку ЦД, оскільки миші з нульовим вмістом β -клітин мають меншу ІР, викликану дієтою з високим вмістом жирів. Як і в адироцитах, макрофаги накопичуються в β -клітинах островців Лангерганса, з відповідним зростанням секреції ФНП- α , що на тлі жирової дієти, призводить до порушення вироблення інсуліну, через дисфункцію цих клітин, та периферійної ІР [254].

Водночас низка фармакологічних засобів на основі “доброзичливих” до людини цитокінів, зменшували прояви запалення, позитивно впливали на чутливість до глюкози у людей і тварин. Наприклад, новий гібридний цитокін ІЛ-233 з генетично модифікованої *Escherichia coli*, який отримується шляхом злиття мишачого ІЛ-2 та мишачого ІЛ-33 і захищав мишей від ішемічно-реперфузійного пошкодження нирок більш ефективно, ніж будь-який цитокін окремо; попереджав розвиток ЦД-2, ожиріння і діабетичну нефропатію у мишей, регулюючи, як пишуть автори численні фактори патогенезу [203]. До інших засобів лікування зараховують блокування рецептора ІЛ-1 [17], антагонізм ІЛ-1 β [37], застосування ІЛ-25, що покращує загоєння ран у мишей з експериментальним діабетом [143], інгібування внутрішньоклітинного прозапального шляху NF- κ B [82]. Миші з ожирінням і люди з ЦД-2 мають нижчу експресію ІЛ-10 і вищі прозапальні сигнали [153] порівняно з особами без метаболічного синдрому [76], що узгоджується з дослідженням про те, що підвищення вмісту цитокіну ІЛ-10 макрофагами М2 захищало мишей від ІР [103,

153]. Крім того, посилення експресії ІЛ-10 у м'язовій тканині миші покращувала чутливість до інсуліну навіть за умов дієти з високим вмістом жиру [103].

Ще одним корисним цитокіном вважається ІЛ-22, що необхідний для підтримки антимікробної відповіді та забезпечення функціональності кишкового бар'єру [176]. Його виробництво індукується вродженими лімфоїдними клітинами кишкового типу 3, як основним стаціонарним джерелом та під впливом бактеріальних метаболітів триптофану, що врівноважують реактивність слизової оболонки на прикладі мишей [244, 265]. Було виявлено, що на тлі інфікування *Citrobacter rodentium* індукція ІЛ-22 з вроджених лімфоїдних клітин і CD4 Т-клітин у мишей з ожирінням порушується, особливо в товстій кишці [251]. Це вказує на неповноцінну імунну відповідь на прозапальні бактерії. Миші, що не мали рецептора до ІЛ-22 на дієті з високим вмістом жиру розвивали метаболічний синдром, а введення ІЛ-22 усувало явища гіперглікемії та ІР [72, 251]. Бутират, що отримується в результаті деградації харчових волокон теж здатний індукувати секрецію ІЛ-22 вродженими лімфоїдними клітинами підшлункової залози, впливаючи на проліферацію β -клітин і запалення [166]. Зниження активності ІЛ-22 (поруч з ІЛ-23) через послаблення кишкового бар'єру в мишей, призводить до неконтрольованого розмноження патогенних бактерій, наростання ліпополісахаридів та ТМА [80]. Пригнічення утворення кишкової ТМА зменшувало формування пінистих клітин макрофагів і розвиток атеросклеротичних уражень у мишей [252].

Іншим таким цитокіном є ІЛ-36, експресія якого підвищувалася у пацієнтів із ожирінням і негативно корелювала з високим рівнем глюкози в крові [87]. Миші, яким виключали ендогенний інгібітор рецептора ІЛ-36, відновлювали чутливість до інсуліну, мали кращу толерантність до глюкози, а в кишківнику збільшувалась чисельність *Akkermansia muciniphila*, відновлювалася цілісність кишки, утворювався муцин [87].

Протизапальний цитокін ІЛ-10 теж важливий для пригнічення запальної реакції проти кишкових бактерій [169]. Як і у випадку з ІЛ-22, КЛЖК, отримані

з мікробіоти, захищають ІЛ-10 [228]. А усунення ІЛ-10 в експериментальних мишей викликає коліт [216].

Інші протизапальні цитокіни такі як ІЛ-4, ІЛ-13 менш вивчені, але не менш важливі, оскільки впливають на толерантність до глюкози і пригнічують адипогенез [238]. Однак, попри свої протизапальні властивості, вони також мають здатність до альтернативної активації макрофагів [154, 242]. Тому подибуємо і такі наукові роботи, де фіксується те, що обидва цитокіни поруч зі згаданим вище протизапальним ІЛ-10 підвищувалися при ожирінні порівняно з контрольною групою худорлявих осіб, що, як вважали, пов'язувалось з нижчою фізичною активністю. Водночас, підтверджено значне підвищення ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-13, IFN- γ та TNF- α при загальному ожирінні та ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-13 та IFN- γ – в умовах центрального ожиріння у пацієнтів з $IMT \geq 30$ кг/м² [212].

В іншому дослідженні виявили зростання вище згаданих протизапальних цитокінів при ІР і їх позитивну кореляцію з гіперглікемією. Однак експеримент засвідчив, що при ожирінні у мишей зростає активність ІЛ-13R α 2, який інактивує та виснажує ІЛ-13 [163]. Отже, у крові існує механізм нівелювання протизапальних властивостей ІЛ-13, а тому підвищений вміст ІЛ-13 може бути позірним та спонукати до хибних висновків. Спостерігаємо проблему з правильною ідентифікацією ролі й ІЛ-6. З одного боку ІЛ-6 підвищує активність супресора передачі сигналів цитокінів 3 (SOCS3), який у подальшому інгібує низку медіаторів передачі сигналів інсулінового рецептора [115]. Однак, усунення (knock out) рецептора ІЛ-6 з імунних клітин, хоча й порушує імунний гомеостаз мишей, не захищає їх від розвитку ІР [260]. В іншому дослідженні, введення ІЛ-6 посилювало секрецію інсуліну шляхом збільшення інкретину глюкагоноподібного пептиду 1 з L-клітин кишки та α -клітин підшлункової залози експериментальних мишей [234]. Скидається на те, що ІЛ-6 діє як прозапальний і протизапальний цитокін, бо як відомо, може опосередковано пригнічувати TNF-альфа, ІЛ-1 і активувати ІЛ-10.

Група цитокінів, яку ще називають хемокінами, також спроможна залучати імунні клітини до тканин з метаболічними властивостями [92].

Моноцитний хемоаттрактантний білок-1 (MCP-1) вважається потужним хемокіном для моноцитів і його експресія підвищувалася не лише в експериментальних тварин, але на прикладі клінічного дослідження жінок з ожирінням. Проведений аналіз даних 51 жінки з ожирінням після перенесеної гінекологічної операції виявив, що зміни у виробленні запальних біомолекул передують посиленню інфільтрації імунних клітин у вісцеральній жировій тканині. Крім того, сироватковий резистин і лептин дотичні до специфічної регуляції макрофагів жирової тканини у пацієнтів з помірним ожирінням або ранньою метаболічною дисфункцією [119].

Острівці Лангерганса теж експресують і виділяють MCP-1. Надмірна експресія MCP-1 у β -клітинах мишей призводила до посилення інфільтрації макрофагами та спонтанного розвитку ЦД [162]. Збільшення концентрації таких прозапальних елементів, як, наприклад, ліпополісахариду, також призводить до зростання експресії MCP-1 [60]. Ліпополісахарид – ключовий компонент зовнішньої мембрани грам-негативних бактерій, що забезпечує структурну цілісність мікроорганізмів і захищає мембрану від різного роду ушкоджень. Водночас він може відігравати роль ендотоксина, що індукує імунні відповіді.

У печінці теж спостерігається збільшення інфільтрації макрофагами (та різними імунними клітинами). Це спричиняє вироблення запальних цитокінів, появу печінкової IP на тлі ЦД-2 і метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки і/або неалкогольного стеатогепатиту [138, 178]. Як з'ясувалося, макрофаги печінки виробляють білок 7, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBP7), який безпосередньо змінює передачу сигналів інсулінового рецептора в печінці [171].

Залучаючи новітні аргументи з останньо проведених досліджень, підтверджується факт про те, що запальні біомолекули, як наприклад, моноцитний хемоаттрактантний білок-1, передують посиленню інфільтрації макрофагів з подальшою секрецією цитокінів у жировій тканині, призводячи до IP через ожиріння, що зрештою прискорює розвиток ЦД. Попри великий перелік цитокінів, що мають зв'язок з метаболічними порушеннями і впливають на них,

лише декілька представників інтерлейкінів (ІЛ-22, ІЛ-23, ІЛ-36) відіграють роль складових патогенезу ожиріння, ЦД-2 та ІР через кишкову мікробіоту. Однак, це ні в якому разі не применшує патогенетичний вплив цитокінів, перелічених вище. Ґрунтуючись на даних літератури, взаємозв'язок між МК і вуглеводним обміном можна зобразити через зміну процесів в імунній системі та жировій тканині, опосередковані маркерами запалення. (рис. 3.4)

З наявних даних стає зрозуміло, що порушення регуляції імунної системи тісно переплітається з ожирінням, метаболічно-асоційованою хворобою печінки, ЦД-2. Крім того в патогенезі ЦД-2 поруч із залученням імунної системи бере участь запалення слабкого ступеня, яке отримало назву “метазапалення”. Це вказує на те, що на відміну від гострої запальної відповіді на патогени і/або пошкодження тканин, хронічне запалення низького ступеня, яке спостерігається при ожирінні та ЦД-2, має згубні наслідки для здоров'я людини.

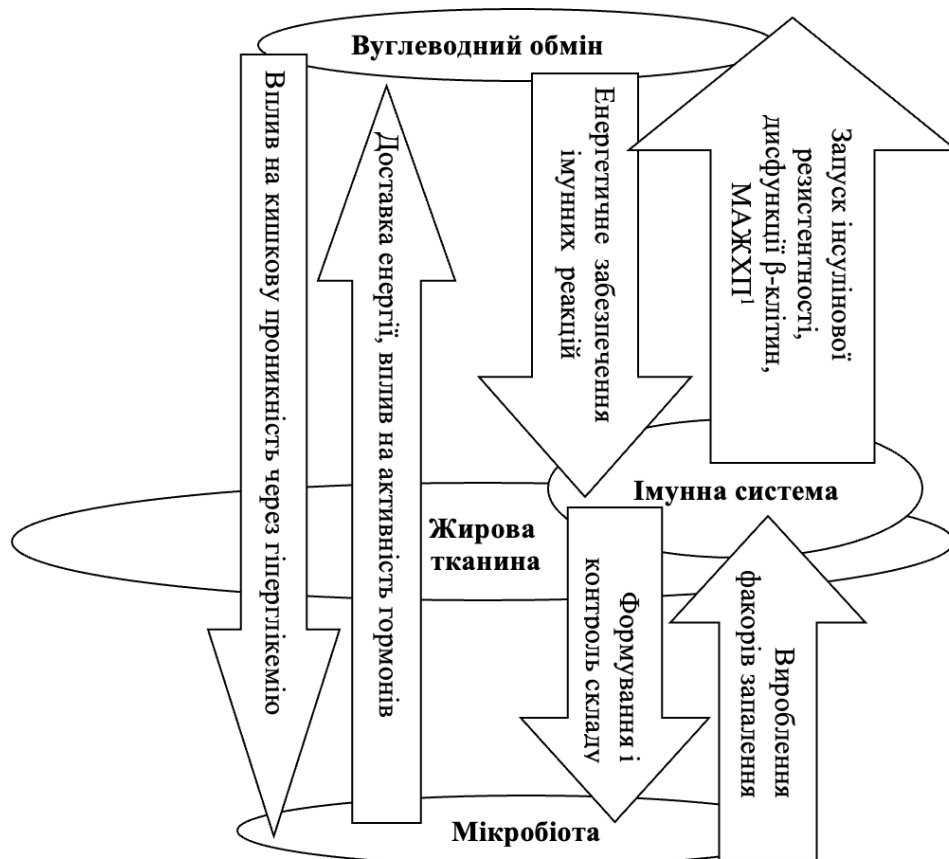


Рис. 3.4. Взаємозв'язок між мікробіотою кишки і вуглеводним обміном через посередництво імунної системи та жирової тканини

3.5. Зародки метаболічних порушень у патогенезі цукрового діабету крізь призму змін кишки та його мікробіоти

У 2019 р. 463 мільйони людей у світі страждали на ЦД. Передбачають, що до 2030 р. ці цифри зростуть до 578 мільйонів пацієнтів [204]. Поява ЦД-2 значною мірою спричинена пандемією ожиріння. У патогенезі ЦД-2 ключову ланку займає ІР – стан, при якому порушується дія інсуліну на периферійні тканини, включаючи скелетні м'язи, печінку, жирову тканину, ендотелій судин. Внаслідок ІР виникає зниження стимульованої інсуліном утилізації глюкози, активується ліполіз і виробництво глюкози в печінці через глюконеогенез і глікогеноліз [172]. На початкових етапах ІР підшлункова залоза намагається компенсувати ослаблену периферійну дію інсуліну шляхом збільшення його синтезу та виділення у кров'яне русло. Але з часом β -клітини підшлункової залози виснажуються і вже не мають змоги задовольняти потребу в інсуліні. Відтак розвиваються перші ознаки гіперглікемії. Поява гіперглікемії невпинно призводить до ураження мікро- та макросудинного русла.

Пристаючи ближче до конкретних представників мікрофлори кишки, можна звернути увагу на дослідження, що виявило зростання кількості *Bacteroides caccae*, *Bacteroides massiliensis* та *Bacteroides vulgatus* у жінок із гестаційним ЦД і хворих на ЦД-2, що може бути пов'язане з гіперглікемією [221]

Як вже згадували вище, дотичність до розвитку метаболічних порушень мають КЛЖК. КЛЖК, а до них зараховують ацетат, пропіонат, бутират, ізовалеріанову кислоту та інші, є результатом обробки певними бактеріями харчових волокон [40]. Наприклад знижену кількість *Faecalibacterium prausnitzii* пов'язують з порушенням виробництва КЛЖК [194].

Подибуємо неоднозначні результати різних досліджень щодо рівня КЛЖК і їх відношення до патогенезу ЦД та ожиріння. В одному із досліджень зафіксовано підвищене виробництво КЛЖК при ожирінні [56], що могло б свідчити за посилене надходження енергетичних ресурсів до організму господаря [214]. А в іншому проекті зафіксували знижений рівень КЛЖК при ЦД

[194, 215]. Після введення низьких концентрацій пропіонату виявили виникнення ІР через стимулювання виробництва глюкагону та FABP4 [235]. З цього приводу слід нагадати дані канадських і нідерландських вчених, які підраховували, що 5–10% щоденного енергетичного пулу індивідуума надходить від процесів бродіння в МК [211]. З'ясування згаданих вище розбіжностей впорядковане в оригінальній статті групи дослідників після цілеспрямованого клінічного спостереження. До аналізу залучили 952 нормоглікемічні особи, яким провели генотипування, вивчення метагеномної послідовності МК, визначення рівня КЛЖК у калі. Об'єднавши отримані результати застосували двонаправлений менделівський рандомізаційний аналіз для оцінки причинно-наслідкового зв'язку і виявили, що генетичне збільшення вироблення бутирату пов'язане з покращенням реакції на інсулін після перорального тесту на толерантність до глюкози ($p = 9,8 \times 10^{-5}$), тоді як аномалії у виробленні або абсорбції іншого КЛЖК, а саме пропіонату, були причинно пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ЦД-2 ($p = 0,004$) [208]. Натомість інший представник КЛЖК, ацетат, попри його позитивний вплив на стимульовану глюкозою секрецію інсуліну, причетний до збільшення ваги у мишей [186].

Незважаючи на встановлені зв'язки не варто скидати з рахунку той факт, що реальний обіг КЛЖК дуже важко обчислити, адже, зокрема бутират, постійно споживається ентероцитами товстої кишки як джерело енергії [200]. З іншого боку не всі КЛЖК мають сприятливий або лише сприятливий вплив на організм людини і лише для трьох із них КЛЖК (ацетат, бутират, пропіонат) встановлено зв'язок між МК, імунною системою, запаленням і метаболізмом вуглеводів.

Стінка кишки також відіграє свою роль в патогенезі ендокринопатій та пов'язаних і ними станів, оскільки її відпірність попереджає проникнення бактерій та їх часток у системний кровообіг. Зокрема, у літературних джерелах згадують запальні захворювання кишки [188], захворювання печінки [83], метаболічний синдром [32].

Збільшення концентрації ліпополісахаридів, як часток бактерій, у крові супроводжувало пацієнтів з метаболічним синдромом, ЦД-2 та ЦД-1 [88, 139].

Вважається, що ліпополісахариди потрапляють у системний кровообіг за допомогою хіломікронів або через підвищену кишкову проникність [86]. У мишей хронічна інфузія ліпополісахаридів порушувала толерантність до глюкози, викликаючи печінкову ІР, перешкоджала стимульованій глюкозою секреції інсуліну [32]. Ліпополісахариди і насичені жирні кислоти з довгим ланцюгом, наприклад пальмітат, діють синергічно у напрямку активації макрофагів [137], що обґрунтовує етіопатогенетичний зв'язок між так званою західною дієтою, багатою насиченими жирними кислотами [49], і постпрандіальним запаленням. Крім ліпополісахаридів у системний кровообіг потрапляє імідазолу пропіонат, метаболіт гістидину, що теж посилює ІР [131].

Існує і зворотній процес коли гіперглікемія через Glut2-залежне перепрограмування епітеліальних клітин послаблює кишковий бар'єр кишки і посилює його проникність до периферійних органів [232]. Відповідно були спроби виявити, шляхом вимірювання або секвенування 16s рибосомальної РНК бактерій, їх аномальне переміщення у периферійні тканини. І такий підхід увінчався успіхом. Бактеріальне ДНК (переважно протеобактерій) було зафіксовано у більшій кількості у пацієнтів з ЦД, в експерименті на мишах з ожирінням у порівнянні з групами контролю [21]. Транслокація ДНК грамнегативних бактерій до жирової тканини у жінок з ожирінням виявляла обернену кореляцію з адипонектином [239].

Жовчні кислоти також відіграють важливу роль у метаболізмі глюкози [217]. Після постпрандіального скорочення жовчного міхура вони потрапляють у дванадцятипалу кишку. Первинні ЖК можуть декон'югуватися і дегідроксильоватися кишковими бактеріями з утворенням вторинних ЖК. Пізніше кишкові ЖК активно реабсорбуються в термінальному відділі клубової кишки і повертаються до печінки, де після рекон'югації знову секретуються в жовчевий міхур, а звідти надходять до кишки. Внаслідок цієї ентерогепатичної циркуляції лише незначна частина ЖК виводиться з калом. Ці з них, що потрапили в системний кровообіг, регулюють гомеостаз ліпідів, глюкози, енерговитрати, процеси запалення, моторику кишки, склад і ріст у ньому

бактерій [217]. Наприклад, холева кислота змінює склад МК та знижує системний рівень адипонектину у щурів [110]. У системному кровообігу ЖК зв'язуються, з двома своїми головними рецепторами, фарнезоїдним X-рецептором (FXR) і TGR5, які беруть участь у метаболізмі глюкози [185] і регенерації печінки [106]. В експерименті на мишах, використання кишкового агоніста для FXR викликало секрецію GLP-1, зміну мікробіоти кишки та покращення толерантності до глюкози [185]. Водночас FXR, попри покращення чутливості до інсуліну провокує ожиріння [192, 253], а його усунення в експериментальних мишей запобігало ожирінню та метаболічним змінам у мишей [184]. Імунні клітини також експресують FXR, які моделюють роботу клітин вродженого імунітету та цілісності кишки на прикладі експериментального коліту в мишей. У підсумку виявлено, що активація FXR збільшувала експресію мРНК I-BABP, FXR та SHP у товстій кишці, знижувала експресію мРНК IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ та полегшувала перебіг хвороби [243].

МК виробляє також низку інших речовин: лактат, гістамін, метан та багато інших. Метаболіти трьох метаболічних шляхів триптофану, гістидину і фенілаланіну можуть впливати на різні запальні стани, такі як ожиріння, діабет, артрит, коліт, атеросклероз і нейрозапалення [261].

Молочнокисле бродіння – основний процес під час бродіння овочів, молочних продуктів. До родів молочно-кислих бактерій належать *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella* тощо. Лактат виконує антимікробну та імуномодулюючу дію. Молочна кислота регулювала стан поляризації макрофагів і пригнічувала експресію прозапальних цитокінів *in vivo* та *in vitro* [229]. Слід відзначити, що розрізняють два види лактату: L(+) лактат і D(-) лактат. Тканини людини і тварин продукують майже виключно L(+), тоді як мікроорганізми можуть виробляти D(-) лактат або зрідка комбінацію з L(+). Помічено, що лактат L(+) зростає при ЦД, онкопатології, дефіциті тіаміну, дисфункції печінки, травмах, надмірній фізичній активності. В експерименті на мишах із стрептозотоциновим діабетом виразно зростав рівень

глюкози і лактату [146]. Його високий рівень міститься також у м'ясі вбитих тварин.

До гістамінопродукуючої мікрофлори відносять *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Clostridium spp.*, *Escherichia spp.*, *Proteobacteria spp.*, *Hafnia alvei* та інші. Гістамін відіграє важливу роль у різних фізіологічних процесах, таких як проліферація клітин, загоєння ран, алергічні реакції, регуляція імунних клітин тощо, виступає як один із найважливіших нейротрансмітерів у головному мозку. У кишківнику гістамін виробляється в основному ентерохромафінними клітинами. Окрім того, бактерії гниття (амоніфікуючі мікроорганізми), що розвиваються на непереварених залишках їжі, теж можуть виділяти гістамін, що спричиняє алергічні реакції.

Експериментальне дослідження на мишах, кишківник яких колонізовані фекальною мікробіотою пацієнтів із синдромом подразненої кишки, які мали високий рівень гістаміну в сечі, розвинули вісцеральну гіпералгію та активацію опасистих клітин. Коли мишам змінили дієту, зменшивши вміст ферментованих вуглеводів, спостерігали у тварин спостерігалось зниження вісцеральної гіперчутливості та накопичення опасистих клітин у товстій кишці. Було встановлено, що *Klebsiella aerogenes*, що найбільше була поширена у пацієнтів з синдромом подразненої кишки, містить варіант гена гістидиндекарбоксилази, що відповідає за вироблення гістаміну. Коли застосували блокаду рецептора гістаміну 4 *in vivo* накопичення опасистих клітин у товстій кишці разом із вісцеральною гіпералгією зменшилося [58].

Найбільш типовим представником метаногенів у МК людини є *Methanobrevibacter smithii*. У мишей з ожирінням виявляли мікроорганізми класу *Archaea spp.* (вид *Methanobrevibacter smithii*), що мають здатність підвищувати процес ферментації полісахаридів та продукують метан [27]. Крім цього метан сповільнює кишковий транзит через посилення тонусу кишкової стінки і викликає закреп. Наприклад, у дорослих із функціональним запором зменшувалася кількість *Bifidobacteria* та *Lactobacilli* у зразках калу, а також

фіксували підвищений рівень метану у диханні, порівняно з контрольними суб'єктами [62].

Існує ще й така проблема як надмірний бактеріальний ріст тонкої кишки. Синдром надмірного бактеріального росту, наприклад, виникає після тривалого застосування інгібіторів протонної помпи. Ризик синдрому зростає з віком, ускладнює перебіг низки захворювань і має патогенетичний вплив на їх перебіг. Насамперед синдром бактеріального росту асоціюється із захворюваннями ШКК (функціональною диспепсією, синдромом подразненої кишки, функціональним метеоризмом, функціональним запором і/або діареєю, лактазною недостатністю, хворобою Крона тощо), а також з метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки, ЦД, гіпотиреозом, гіперліпідемією, акромегалією, серцевою недостатністю та багатьма іншими патологіями. У патогенезі синдрому спостерігається уповільнення часу ороцекального проходження, що знижує кліренс бактерій із тонкої кишки до дистальних відділів. Зокрема це явище можна спостерігати при ЦД, коли розвивається вегетативна діабетична полінейропатія або за відсутності нормального рівня тиреоїдних гормонів при гіпотиреозі коли знижується їх стимулюючий вплив на перистальтику [74].

4. ВЛАСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА АНАЛІЗ КЛЮЧОВИХ СКЛАДНИКІВ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ КАРТИНИ РОЗВИТКУ ДОСЛІДЖУВАНИХ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИХ ПАТОЛОГІЙ

Для оцінки структурно-функціонального стану МК, за допомогою мультиплексного піросеквенування гена 16S рРНК калу отримали таких тридцять два показники МК що зображені на рис. 4.1.

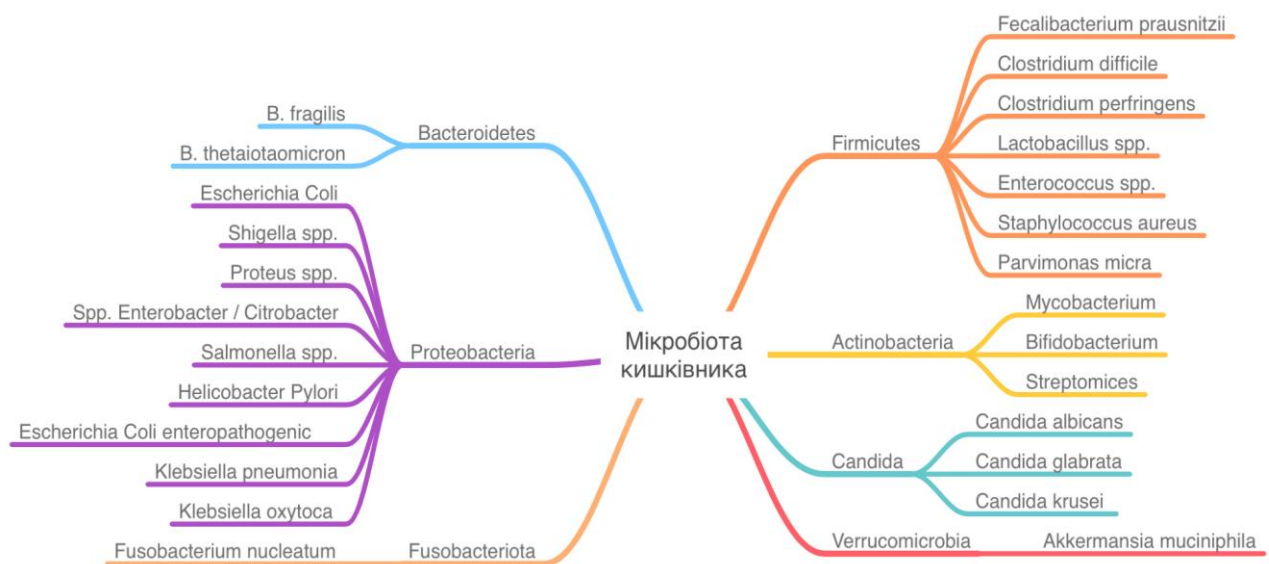


Рис. 4.1. Схема обстеженої нами МК, погрупованої за типами із зазначенням родів і видів

Підбір пацієнтів по групах підкорявся чіткій логіці. У перших трьох групах віддзеркалювався патогенез ЦД-2, починаючи з ожиріння через предіабет до ЦД-2. Від третьої до шостої групи простежували патогенетичний перебіг автоімунного захворювання ЩЗ від АІТ, через гіпотиреоз до хвороби Грейвса. Оскільки на заході України спостерігається йодний дефіцит із розвитком ендемічного зоба, до перших трьох груп включили пацієнтів із ендемічним зобом, як частою коморбідністю. Водночас пацієнти четвертої та п'ятої групи мали ІР, як спільне тло з першими двома групами пацієнтів. Група пацієнтів із хворобою Грейвса мала демонструвати протилежну картину до всіх попередніх

груп, оскільки це були пацієнти, що прогресивно втрачали масу тіла, не мали ІР та будь-яких порушень вуглеводного обміну. Отже, стосовно порушення вуглеводного обміну, для зручності вивчення й аналізу МК, групи розташували в такому порядку: у першій групі фігурували ожиріння та ендемічний зоб, у другій – предіабет із ендемічним зобом, у третій – ЦД-2 на тлі ендемічного зоба, а щодо тиреоїдології, до четвертої групи залучили пацієнтів із АІТ та ІР, до п'ятої – хворих на гіпотиреоз із наявною ІР, а до шостої – пацієнтів із хворобою Грейвса. Для порівняння із хворими створили контрольну групу куди увійшли здорові особи, що не висловлювали скарг, а їхні лабораторні показники не виходили за межі референтних значень.

Насамперед провели порівняльний аналіз між усіма пацієнтами загалом і контрольною групою. В результаті проведеного комплексного дослідження вперше з'ясовано, що у здорових людей відібраних для контрольної групи, після проведення мультиплексного піросеквенування гена 16S рРНК калу виявлено численні відмінності від референтних норм у МК. Це стало певною несподіванкою, оскільки до контрольної групи відібрали здорових людей, що не мали обтяжливого анамнезу, клінічних скарг і відхилень у показниках біохімічних та гормональних обстежень. А тому передбачалося, що 32 параметри досліджуваної МК також не матимуть відхилень. Натомість з'ясувалося, що у кожної так би мовити здорової особи, що за згаданими вище критеріями, потрапила до контрольної групи, від 30 до 50 % показників МК виходили за межі референтних значень. Отримані результати підтверджуються спостереженнями вчених, що підважили термін “здоровий мікробіом кишківника”, оскільки МК надзвичайно чутлива та дуже мінлива структура, хоча й має певні сталі параметри (Meijnikman A. S. et al., 2017). Водночас слід зазначити, що як перші, так і другі складники МК (більш мінливі та переважно стійкі) потребують подальшого вивчення й уточнення, бо достеменно не відомі.

Для опису патогенетичних ланок за основу взяли зміни біохімічних та імуноферментних показників, що загальновідомі та зрозумілі. На них, як на

підґрунтя, накладатимемо те, що було виявлено вперше в структурно-функціональному стані МК.

Інсулінорезистентність – це патогенетичний стан зниженої біологічної відповіді тканин на дію інсуліну при його достатній або підвищеній концентрації в крові. ІР є ключовим фактором у розвитку ЦД-2, предіабету, та частиною перебігу інших патологічних станів таких як захворювання щитоподібної залози, серцево-судинні захворювання, тощо.

Основні патогенетичні механізми розвитку ІР включають:

- **Порушення передачі інсулінового сигналу:** зниження експресії інсулінових рецепторів, порушення аутофосфорилування цих рецепторів, зниження активності субстрату інсулінового рецептора 1 та фосфатидилінозитол-3-кінази, а також порушення транслокації транспортера глюкози 4 (GLUT4) на клітинну мембрану [164, 245].
- **Накопичення внутрішньоклітинних ліпідів:** надмірне надходження вільних ЖК призводить до накопичення ТГ та інших ліпідних метаболітів, що інгібують активність інсулінового рецептора 1 та фосфатидилінозитол-3-кінази [53].
- **Хронічне запалення:** прозапальні цитокіни, такі як ФНП- α та ІЛ-6, що секретуються адипоцитами та макрофагами, порушують сигналізацію інсуліну [67].
- **Дисфункція мітохондрій:** зниження окисного фосфорилування та збільшення продукції активних форм кисню призводять до окислювального стресу та запалення, що порушує сигналізацію інсуліну [132].
- **Генетична схильність:** Існує генетична схильність до розвитку ІР [134].

Усі нутрієнти, що потребує організм людини потрапляють в клітини тіла через безпосередню участь МК. Отже, патогенетичний вплив МК на розвиток ІР важко переоцінити.

Механізми, за допомогою яких МК здатна впливати на розвиток ІР:

- Продукція КЛЖК: бактерії мікробіоти ферментують неперетравлені вуглеводи з утворенням КЛЖК, таких як ацетат, пропіонат та бутират. Бутират є основним джерелом енергії для колоноцитів та має протизапальні властивості. Пропіонат впливає на глюконеогенез у печінці, а ацетат може впливати на ліпідний метаболізм. Порушення продукції КЛЖК при дисбіозі може сприяти розвитку ІР. Наприклад, зменшення кількості бактерій, що продукують бутират (наприклад, *Faecalibacterium prausnitzii*), асоційоване з запаленням та ІР [55].
- Вплив на запалення: дисбіоз може призвести до підвищення проникності кишкового бар'єру та транслокації бактеріальних ліпополісахаридів у системний кровотік. Ліпополісахариди, що є компонентом клітинної стінки грамнегативних бактерій (наприклад, *Escherichia coli*), є потужним фактором стимуляції запалення, що через активацію імунної відповіді призводить до хронічного запалення та розвитку ІР [199]. Збільшення кількості грамнегативних бактерій у кишківнику може посилити цей процес.
- Регулювання метаболізму жовчних кислот: МК бере участь у метаболізмі ЖК, які впливають на регулювання глюкози та ліпідів. Деякі бактерії, такі як *Clostridium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* та *Enterococcus*, беруть участь у декон'югації первинних ЖК. Порушення цього процесу при дисбіозі може сприяти розвитку ІР [116].

Отже, починаючи з першої групи хворих і поступово переходячи до завершальної, шостої (адже згадувалось що у формуванні груп закладена певна патогенетична логіка), подаємо нові дані, що були виявлені результати проведеного наукового дослідження.

Поява ожиріння супроводжується прямим кореляційним зв'язком ІМТ з групою “Інші”, видами роду *Shigella spp.*, видом *Staphylococcus aureus* і оберненим із видами роду *Bifidobacterium spp.*, видом *Escherichia coli* та видом *H.pylori*. Ожиріння призводить до порушення вуглеводного обміну у вигляді ранкової гіперглікемії та ІР. Тоді спостерігаємо, що *Shigella spp.* також прямо корелює з рівнями глюкози та індексом НОМА-ІР.

Ожиріння і предіабет характеризуються певними проявами дисліпідемії (рівень ЛПНЩ, загальний холестерин, КА), гіпертригліцеридемією. На цьому етапі фіксуємо, що індекс НОМА- β , ЛПНЩ, ЛПДНЩ і КА прямо корелюють зі співвідношенням *Bacteroides fragilis group / Faecalibacterium prausnitzii*. Загальна бактеріальна маса прямо корелює з індексом Caro, а обернено – з ЛПДНЩ. Із групи облигатних представників МК вид *Bacteroides thetaiotaomicron* прямо корелює з ЛПНЩ та обернено з ЛПДНЩ. Види роду *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* прямо корелюють з індексом Caro та ЛПВЩ.

Поступово предіабет трансформується в ЦД-2, де виявляємо, що тип *Actinobacteria* прямо корелює з HbA1c. Вид *Faecalibacterium prausnitzii* обернено корелює з інсуліном та індексом НОМА- β й прямо – з індексом Caro, а також із креатиніном. І справді, при ЦД-2 уражаються нирки у вигляді діабетичної нефропатії, зростає рівень креатиніну, порушується пуриновий обмін, супроводжуючись надміром сечової кислоти. Група “Інші” прямо корелює з умістом сечової кислоти, а види роду *Shigella spp.* крім прямої кореляції з рівнями глюкози, індексом НОМА-IR теж прямо корелюють із креатиніном. Та й вид *Akkermansia muciniphila* засвідчує додатковий прямий кореляційний зв’язок (окрім такого з HbA1c) із креатиніном.

Заавансований стан ЦД-2 супроводжується виснаженням роботи β -острівців Лангерганса, появою ускладнень. Види роду *Enterococcus spp.* виявляють прямий кореляційний зв’язок із глюкозою та індексом Caro, а також обернений – із НОМА- β , а види роду *Salmonella spp.* засвідчують прямий кореляційний зв’язок із глюкозою, індексом НОМА-IR та креатиніном. Вид *Parvimonas micra* також корелює з креатиніном, виявляючи прямий зв’язок (рис. 4.2).

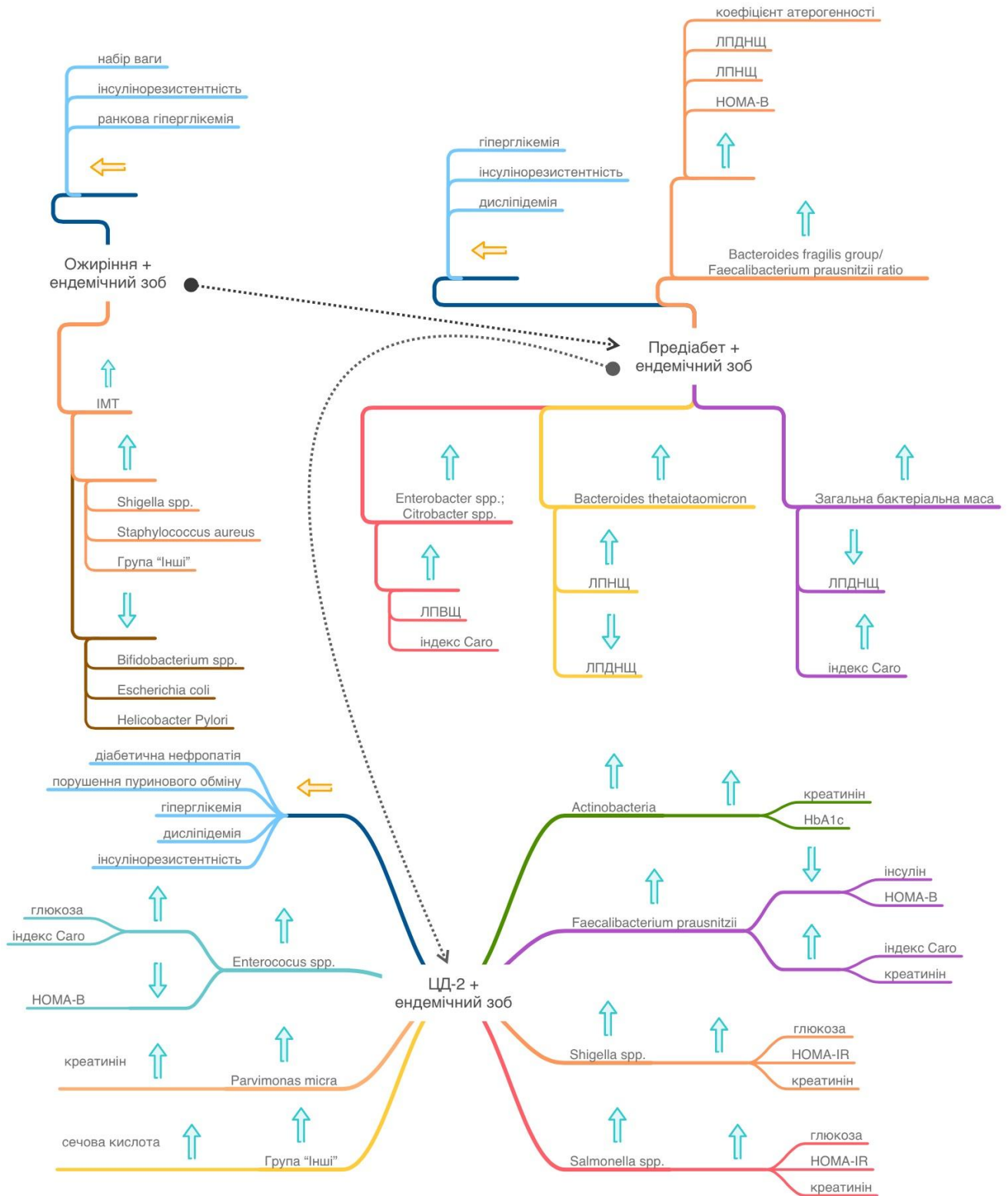


Рис. 4.2. Патогенетична схема зв'язку вуглеводного обміну і МК при ЦД-2, предіабеті й ожирінні, що супроводжуються ендемічним зобом

Автоімунний тиреоїдит супроводжується зростанням титрів антитіл. А в нашому випадку пацієнти ще мали підтверджену ІР. ТА/ТПО прямо корелювали з *Fusobacterium nucleatum*.

Автоімунний тиреоїдит зазвичай переходить у субклінічний гіпотиреоз, а далі – в маніфестний гіпотиреоз зі зниженим рівнем гормонів ЩЗ та підвищеним рівнем ТТГ, дисліпідемією. *Staphylococcus aureus* корелював із рівнями холестеринового ряду а саме: прямо – з ЛПНЩ, обернено – з ЛПДНЩ. *Candida krusei* характеризувалася появою кореляції з HbA1c.

Унаслідок порушення вуглеводного обміну гіпотиреоз розвиває нечутливість до інсуліну. На цьому етапі спостерігаємо, що *Candida spp.* виявляє обернений кореляційний зв'язок із ТА/ТПО й індексом НОМА-ІР, а також прямий із ЗХ, ЛПНЩ, тригліцеридами, КА. Бактерії типу *Firmicutes* обернено корелювали з рівнями вТЗ. Представники типу *Bacteroidetes* проявили пряму кореляцію з вТЗ, ТА/ТГ (рис.4.3).

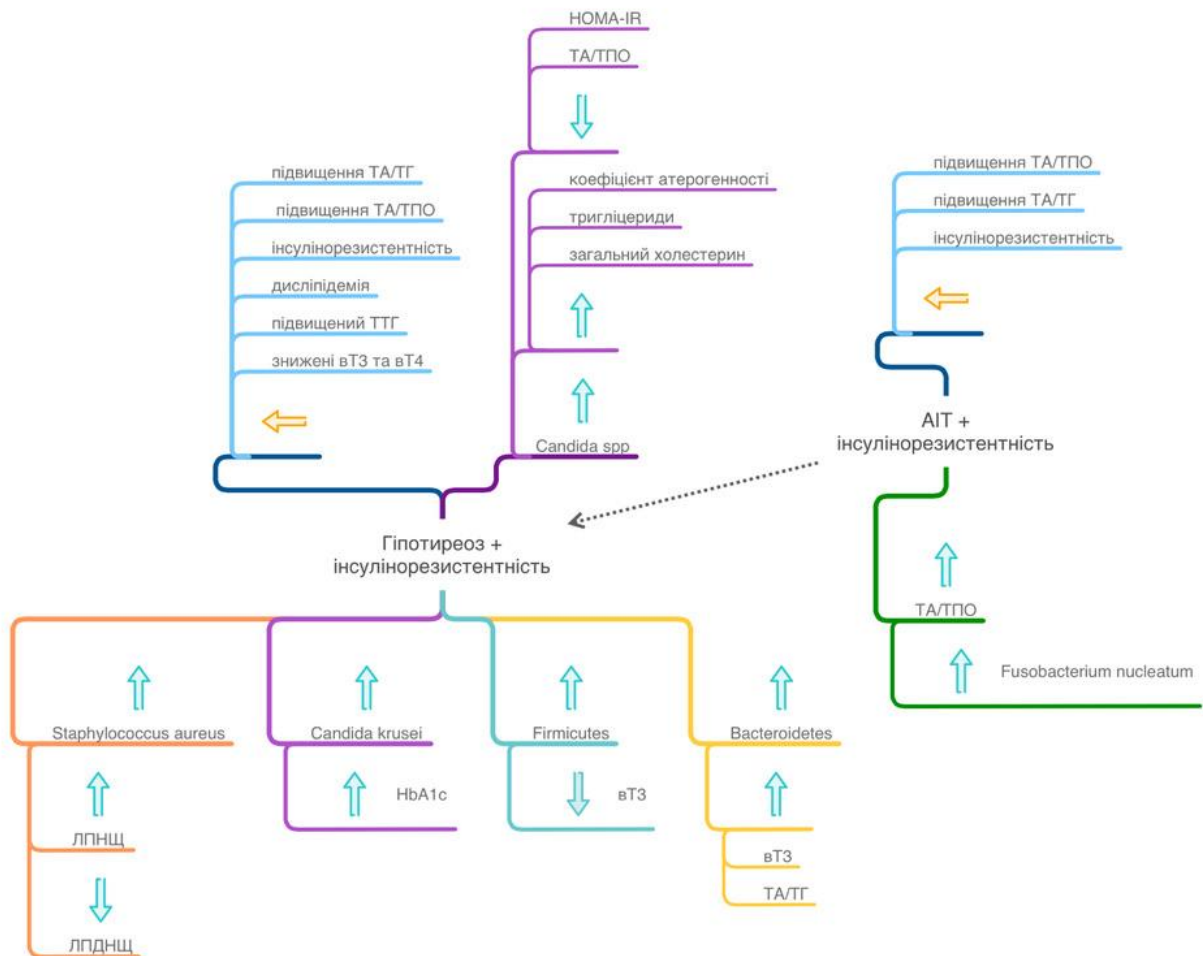


Рис. 4.3. Патогенетична схема зв'язку змін у складі МК з дисфункцією щитоподібної залози на тлі інсулінорезистентності.

На ґрунті автоімунного порушення розвивається протилежна за клінічними ознаками та лабораторними дослідженнями патогенетична картина хвороби Грейвса. Тут з'являється зростання титрів антитіл (ТА/ТПО, ТА/ТГ) поряд із основним маркером ТА/рТТГ, виразно знижується ТТГ та підвищуються тиреоїдні гормони (вТ3, вТ4.). Отже, на цьому щаблі патогенетичного розвитку виявляємо, що вид *Clostridium perfringens* прямо корелює з рівнями вТ3, вТ4, ТА/рТТГ, ТА/ТГ.

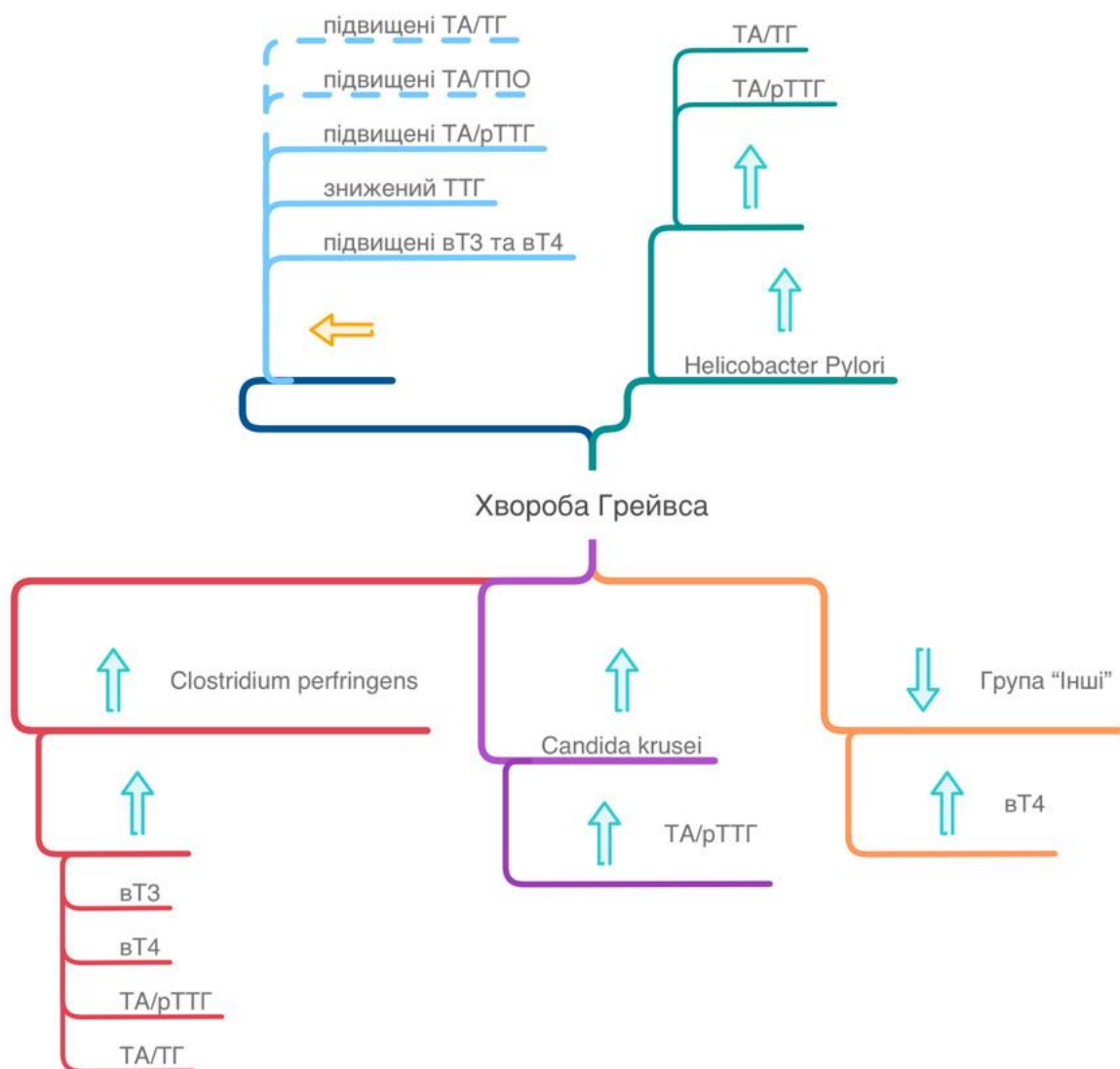


Рис. 4.4. Патогенетична схема зв'язку змін у складі МК з хворобою Грейвса.

Серед грибів роду *Candida* лише *Candida krusei* характеризувалася появою кореляції прямого зв'язку з ТА/рТТГ. Вид *H.pylori* попри пряму

кореляцію з ТА/рТТГ ще прямо корелює з ТА/ТГ. Група “Інші” виявляє обернений зв’язок із рівнем вТ4 (рис.4.4).

Додатковим спостереженням було виявлення оберненої кореляції грибів роду *Candida* з віком за відсутності вірогідної відмінності між віковими групами до 35 років і понад 35 років.

Варто зауважити, що поява грибів роду *Candida* не була характерною у групі пацієнтів з ожирінням та ендемічним зобом

5. НАТУРАЛЬНІ ТА СПОНУКАЛЬНІ ЧИННИКИ ЗДАТНІ ВПЛИВАТИ НА МІКРОБІОТУ КИШКИ

5.1. Географічне положення, етнічна приналежність, дієта та фізичні навантаження

Доведено, що географічне положення та етнічна приналежність є визначальними чинниками різноманітності й сукупного складу МК. Серед різних популяцій і культур склад мікробіома відрізняється.

Дослідження 2013 року, проведене L. Pridaux та ін. [193], залучило європеоїдів і монголоїдів (на прикладі представників Китаю), що проживають у США та Гонконзі. Виявили, що мікробний склад відрізняється між країнами та етнічними групами однієї країни. Т. Yatsunenko з колегами [263] аналізували 531 зразок фекалій здорових дітей і дорослих зі штату Амазонас Венесуели, сільських районів Малаві та мегаполісів США, включно з одно- та дизиготними близнюками. Усі досліджувані групи підтвердили спільні особливості розвитку кишкового мікробіома протягом перших трьох років життя, включно з віковими змінами генів, залучених до біосинтезу та метаболізму вітамінів. Водночас філогенетичний склад фекальної мікробіоти був значно змінений між індивідами, які проживають у різних країнах, зокрема, у США, включно з індіанцями, та в Малаві, у таких вікових групах: 0–3, 3–17 і понад 17 років. Різноманітність бактерій зростала з віком у всіх трьох популяціях, причому мікробіом населення США мав найменшу різноманітність.

Т. Yatsunenko з колегами [263] аналізували набори мікробіомних показників дітей, які перебували на грудному вигодовуванні (n=110: 24 немовлята (0,6–5 місяців), 60 дітей і підлітків (від 6 місяців до 17 років) і 26 дорослих) з метою з'ясувати які таксони бактерій монотонно змінюються з віком і між трьома досліджуваними популяціями. В усіх немовлят, попри домінування біфідобактерій у фекальних зразках, представники роду *Bifidobacterium* і їхня

кількість пропорційно зменшувалися протягом першого року життя. Відзначено також зміни, пов'язані з віком і популяцією. Загалом 476 ферментів ідентифіковано як такі, що значно відрізняються у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, і з США порівняно з малавійськими та немовлятами американських індіанців ($p < 0,001$). Найпомітніші відмінності МК стосувалися шляхів, пов'язаних із біосинтезом вітамінів і метаболізмом вуглеводів. Малавійські й американські немовлята (але не дорослі) мали більше ферментів, які є компонентами біосинтетичного шляху вітаміну B2 (рибофлавіну). Мікробіом немовлят, порівняно з дорослими був збагачений ферментами, що беруть участь у видаленні гліканів, представлених у грудному молоці та слизовій оболонці кишки (манани, сіалильовані глікани, галактоза і фукозилолігосахариди), причому деякі з цих генів частіше трапляються в мікробіомах дітей з Малаві та індіанців. Репрезентація гена уреазу була значно вищою, але зменшувалася з віком у мікробіомах малавійських та індіанських дітей, на відміну від мешканців США, у яких вона була низькою з дитинства до дорослого віку. Типова американська дієта багата на білок, тоді як у харчуванні населення Малаві та індіанців переважають кукурудза та маніок. Сечовину, що містить до 15 % азоту і є в грудному молоці людини, уреазу розщеплює до аміаку, який потім може бути використаний для мікробного біосинтезу незамінних і замінних амінокислот. Тому уреазу відіграє визначальну роль у рециркуляції азоту, особливо якщо в харчуванні спостерігається дефіцит білка.

Відмінності між мікробіомами США та Малаві або американських індіанців зумовлені різницею у їхньому звичному харчуванні й нагадують закономірність, що існує між хижаками і трав'яїдними ссавцями [174]. Ферменти, які беруть участь у деградації амінокислот, були широко представлені у фекальних мікробіомах дорослих жителів США, включаючи аспартат, пролін, орнітин і лізин, а також ферменти, залучені до катаболізму простих цукрів (глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та 6-фосфофруктокінази), цукрозамінників (L-ідитол-2-дегідрогеназа, яка розщеплює сорбітол) і гліканів господаря (α -манозидаза, β -манозидаза та α -фукозидаза). І навпаки, мікробіоми малавійців та

індіанців мали надмірне представництво α -амілази, яка бере участь у деградації крохмалю і відображає раціон з переважанням кукурудзи. Можливо, через багату на жири дієту представників США МК характеризувалася значною кількістю ферментів, залучених до біосинтезу вітамінів (кобаламіну, біотину, ліпоєвої кислоти), метаболізму ксенобіотиків (фенілацетат-КоА-лігази), гідролаза жовчних солей (холоїлгліцин гідролаза) тощо.

Щодо досліджень моно- і дизиготних близнюків, про що згадувалося вище, Д. С. Янковський, В. П. Широбоков, Г. С. Димент, аналізуючи низку літературних джерел, дійшли висновку, що МК таких членів родини не виявляла більш вираженої подібності порівняно з неспорідненими особами у межах одного географічного і/або культурного регіону [13].

У нашому дослідженні виявлено, що при порівнянні контрольної групи з загальною кількістю усіх пацієнтів, встановлено наявність закономірності переважання *Bacteroidetes* над *Firmicutes* в усіх обстежених осіб, що відображено у табл. 5.1. Звертаємо увагу, що незважаючи на суттєву вищу кількість КУО/см³ загальної бактеріальної маси контрольної групи дане співвідношення зберігається. Також необхідно відмітити наявність однорідності у відсоткових значеннях *Actinobacteria* та узагальненої групи «Інші» в усіх обстежених осіб. Можемо зробити припущення, що саме такий розподіл основних бактеріальних показників характерний для мешканців Львівської області.

Таблиця 5.1

**Порівняння узагальнених показників мікробіоти кишки
контрольної групи та усіх пацієнтів загалом**

Показник мікробіоти кишки	Контрольна група, Me (Q1–Q3)	Загалом усі пацієнти, Me (Q1–Q3)	<i>p</i>
Загальна бактеріальна маса, КУО/см ³	8,00x10 ¹¹ (2,00x10 ¹¹ –2,00 x10 ¹²)	4,00x10 ¹¹ (8,75x10 ¹⁰ –2,00x10 ¹²)	0,66

Продовження табл. 5.1

Показник мікробіоти кишки	Контрольна група, Ме (Q1–Q3)	Загалом усі пацієнти, Ме (Q1–Q3)	<i>p</i>
<i>Firmicutes</i> , %	31,60 (19,06–47,68)	33,91 (23,64–47,97)	0,70
<i>Bacteroidetes</i> , %	42,90 (35,54–58,57)	49,69 (37,69–56,38)	0,78
<i>Actinobacteria</i> , %	4,56 (3,41–7,95)	4,51 (3,02–5,91)	0,90
Інші, %	10,88 (9,43–14,62)	11,35 (9,43–14,00)	0,73

Дієта – один із найважливіших чинників впливу на МК, оскільки відмінності в харчуванні пов'язані з виразними особливостями бактеріальних колоній. Зокрема, різноманітна і складна дієта пов'язана з більш диверсифікованим мікробіомом. С. de Filippo із колегами порівняли МК дітей віком 1–6 років сільської місцевості Африки, де населення провадить натуральне господарство, як у епоху неоліту, з МК дітей з італійської Флоренції того ж віку, де харчові звички та умови життя типові для розвинених країн [55]. Дослідники зауважують, що традиційно африканських дітей годують грудьми до двох років, після чого їхня вегетаріанська дієта з низьким вмістом жиру і тваринного білка збагачується крохмалем, рослинними полісахаридами і клітковиною. Харчові ресурси розташовані поблизу села, культивують і збирають на місці. Дієтичний вміст у них вуглеводів, клітковини та білків нетваринного походження дуже високий. Споживання тваринного білка стосується головно курятини й термітів, доступних упродовж сезону дощів. Натомість європейських дітей годують грудьми до року, після чого вони споживають типову західну дієту з високим вмістом тваринного білка, цукру, крохмалю та жиру з низьким вмістом клітковини. Середнє споживання калорій між двома популяціями також відрізнялося (африканські діти віком 1–2 роки – 672 ккал/добу, 2–6 років – 996 ккал/добу; європейські діти віком 1–2 роки – 1068 ккал/добу, 2–6 років – 1512 ккал/добу).

Мультиплексне піросеквенування гена 16S рРНК довело, що 94,2 % послідовностей у всіх африканських і європейських зразках належали до

чотирьох найпоширеніших типів бактерій: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* і *Proteobacteria*, що узгоджується з попередніми дослідженнями, які описують згадані типи як такі, що становлять більшість МК людини. Водночас виявлено такі відмінності: *Actinobacteria* і *Bacteroidetes* ширше представлені в африканській, ніж у європейській мікробіоті дітей (10,1 % проти 6,7 % і 57,7 % проти 22,4 %, відповідно), тоді як *Firmicutes* і *Proteobacteria* більш поширені в європейських, ніж у африканських дітей (63,7 % проти 27,3 % і 6,7 % проти 0,8 % відповідно). *Firmicutes* були вдвічі більші у європейських дітей, про що свідчить різне співвідношення між *Firmicutes* і *Bacteroidetes* (співвідношення $F/B \pm SD$, $2,8 \pm 0,06$ у європейських дітей і $0,47 \pm 0,05$ – у африканських) [55].

Бактерії, що виробляють КЛЖК, виявлено в обох популяціях. Однак такі бактерії, як *Xylanibacter*, *Prevotella*, *Butyrivibrio*, *Treponema*, що використовують ксилан, ксилозу та карбоксиметилцелюлозу для виробництва високих рівнів КЛЖК і відіграють захисну роль проти запалення кишки, виявили лише в африканських дітей. Африканські діти мали вищі показники загального рівня КЛЖК, ніж європейські, з чотири-разовим зростанням бутирату і пропіонату. Автори дійшли висновку, що існує кореляція між мікробіотою, що розкладає полісахариди, і калоріями, які господар може отримати зі свого раціону, потенційно впливаючи на виживання та фізичну форму господаря. Висунуто припущення, що мікробіом африканських дітей еволюціонував разом із їхньою дієтою, допомагаючи нагромадженню енергії та виробляючи високий рівень КЛЖК [55].

У людей, що дотримуються “західної” дієти, спостерігають збіднення мікробного біорізноманіття кишки з паралельним зростанням частоти ожиріння, ІХС, метаболічного синдрому, порушення толерантності до глюкози, ЦД та деяких злякисних новоутворень. Низький вміст харчових волокон у такій дієті, пов’язаний зокрема з посиленням проникності протеобактерій крізь слизову оболонку [220].

Натомість дослідження дієти, збагаченої цільнозерновими продуктами (з одночасним призначенням пребіотиків, які, по суті, теж є складними

вуглеводами) характеризувалося зменшенням типових прозапальних таксонів бактерій *Enterobacteriaceae* з подальшим зниженням рівня LPS-зв'язувального білка (білка, що зв'язує ліпополісахариди), кількох маркерів запалення і підвищенням концентрації адипонектину [259]. Можна припустити, що дієтично зумовлене зростання адипонектину є дієвим інструментом впливу через МК на такі метаболічні аномалії, як ожиріння і ЦД-2.

Переважаюча у дієті клітковини сприяло збільшенню кількості бактерій, що виробляють КЛЖК. Це поліпшувало толерантність до глюкози, зокрема, через збільшення рівня GLP-1 у людей із ЦД-2 [270]. Таку роль відіграє інулін через свій пропіоновий ефір, що посилює чутливість до інсуліну та знижує ІЛ-8, як маркер запалення [39]. Багатий вміст складних вуглеводів (клітковини) в раціоні мишей зміцнював кишковий бар'єр через достатнє виробництво КЛЖК [155].

J. Zimmer та співавтори, застосувати класичний мікробіологічний посів, проаналізували й порівняли фекальну флору великої групи здорових добровольців, які дотримувалися суворої вегетаріанської або веганської дієти, і відповідних за віком і статтю всеїдних суб'єктів [273]. Фекальна мікробіота вегетаріанців і веганів продемонструвала значно меншу кількість *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *E. coli* і *Enterobacteriaceae* та нижчий рН стільця, ніж у всеїдних представників клінічного спостереження. І хоча за іншими даними зменшення *Bacteroides* (відомих своєю здатністю розщеплювати волокна складних вуглеводів [220, 224]) призводило до збіднення рівня КЛЖК [159], у веганів і вегетаріанців спостерігали інші результати. Неперетравні полісахариди рослинної дієти, що містить більше вуглеводів і клітковини, ферментуються кишковою мікробіотою до утворення КЛЖК. Вироблення КЛЖК пов'язане зі зниженням рН просвіту кишки. У нижчих діапазонах рН (5,5–6,5) ріст і розвиток *E.coli* та *Enterobacteriaceae* пригнічується, оскільки вони надають перевагу головно білкам, як основному джерелу енергії. Саме тому концентрація згаданих вище культур бактерій у веганів чи вегетаріанців виразно нижча. Водночас у веганів і вегетаріанців спостерігається більша різноманітність МК.

Протилежні висновки подибуємо в інших літературних джерелах. У одному з метааналізів виявили, що споживання клітковини навпаки сприяє збільшенню кількості *Bifidobacterium spp.* і *Lactobacillus spp.*, підвищуючи концентрацію бутирату в калі [223]. Це підтверджує інша група вчених, які вважають що західна дієта з низьким вмістом харчових волокон пов'язана зі зменшенням корисних бактерій *Firmicutes* [220].

Зафіксовані нами альтернативні, а по суті – взаємозаперечні погляди відрізняються лише закріпленням чи фіксацією провідних бактерій за тими чи іншими дієтичними вподобаннями індивідуума, але факт такого зв'язку не спростовується. У всіх дослідників не виникає жодного сумніву, що різноманітність кишкового мікробіома може слугувати маркером тривалого споживання так званої здорової їжі на противагу нездоровій і вказувати на ймовірний розвиток патологічних станів.

Особливість отриманих нами результатів відображає відмінність мікробіоти кишки мешканців Львівської області, від описаних вище особливостей європейської та африканської дієт [55] (табл. 5.2). Зібрані нами дані відображають співвідношення показників мікробіоти кишківника як результату поєднання традиційної української кухні з недавньою появою доступу до «західної дієти».

Таблиця 5.2

Порівняння узагальнених показників мікробіоти кишки усіх обстежених нами пацієнтів з даними С. de Filippo та колег

Показник мікробіоти кишки	Загалом усі обстежені, Mean	Африка (Буркіна-Фасо), Mean	Європа (Тоскана, Італія), Mean
<i>Firmicutes</i> , %	36,8	27,3	63,7
<i>Bacteroidetes</i> , %	45,9	57,7	22,4
<i>Actinobacteria</i> , %	5,3	10,1	6,7
Інші (в т.ч. <i>Proteobacteria</i>)	11,9	0,8	6,7

Отримані результати можуть бути пов'язані з особливостями української історії та перебування в умовах штучного обмеження «залізної завіси» радянського режиму, а згодом із періодом здобуття незалежності і відповідною появою доступу до продуктів харчування характерних для західної дієти. Вважаємо, що результати відсоткового співвідношення відображають поступове зміщення бактеріального різноманіття пов'язаного з дієтою, що змінюється під впливом історичних подій від домашнього господарства до промислового виробництва харчових продуктів у якому переважають цукор, крохмаль та жири.

Оскільки дієта є важливим чинником формування МК [149], дієтичне втручання у вигляді збільшення споживання рослинної клітковини та зменшення харчових добавок, наприклад, штучних підсолоджувачів, було висунуте як привабливий засіб поліпшення функціональних і композиційних аспектів кишки [165]. Водночас успіх чи невдачу від застосування певного дієтичного підходу можна передбачити, беручи до уваги базовий склад мікробіоти, про що свідчить низка досліджень [50, 264].

Отже, більш виразне мікробне різноманіття характерне для дієти з високим вмістом фруктів, овочів, і загалом харчових волокон, на відміну від західної дієти, багатой на жири, цукри, тваринний білок і з малою кількістю клітковини.

Цікаві спостереження стосуються фізичних навантажень. З одного боку, вони позитивно впливають на стан МК, а з іншого – організм може сприймати їх як стрес, моделюючи відповідно несприятливі реакції. З'ясувалося, що це залежить від тривалості, інтенсивності та різновиду фізичних вправ. Наприклад, інтенсивні фізичні вправи ($\geq 60\text{--}70\%$ $\text{VO}_{2\text{max}}$) спричиняють класичну картину стресу з підняттям рівня кортизолу й адреналіну. Водночас погіршується кровопостачання кишкового епітелію з подальшою реперфузією, яка ушкоджує кишковий бар'єр, підвищує проникність і запускає реакції запалення в ШКК [93]. А тому, як вважають дослідники, слід ретельно прораховувати деталі протоколу фізичних навантажень для експериментальних тварин, оскільки через них можна

отримати як сприятливу реакцію з боку ШКК (зокрема вплив на МК) так і руйнівну, у вигляді моделі стресу. В експерименті на мишах – самцях стрес посилював фенотип хвороби Паркінсона, пов'язаний із дисфункцією кишково-мозкової осі [65].

Щодо позитивних впливів фізичних навантажень опубліковано низку наукових праць. У експерименті на мишах, яким влаштували біг із прискоренням упродовж двох тижнів, збільшувалась концентрація *Firmicutes* та зменшувався вміст *Bacteroidetes* і *Tenericutes*, поліпшувалася пам'ять, когнітивні здібності [118]. У подібному експериментальному дослідженні [16], де інтенсивний біг чергували з короткими проміжками пом'якшеного варіанта бігу, підвищувався вміст *Eubacteria*, *Roseburia* і *Clostridia* в AD-мишей та знижувався рівень *Prevotella*, *Bacteroides*, *Bacteroides fragilis* і *L.johnsonii*. Водночас дослідники фіксували зменшення проявів гістологічних змін, характерних для хвороби Альцгеймера (середня кількість бляшок у гіпокампі та середнє відсоткове значення охоплених площ бляшки). Рівні *B.thetaiotaomicron* прямо сильно корелював із погіршенням результатів у тесті лабіринту Морріса, а вміст *L.johnsoni* позитивно корелював з вмістом бета-амілоїду. У разі застосування комбінації фізичних навантажень різного рівня інтенсивності поліпшилися когнітивні функції мишей і зменшився вміст мікроорганізмів МК, причетних до загострення хвороби, завдяки збільшенню кількості бактерій, що продукують КЛЖК.

5.2. Пребіотики, пробіотики і трансплантація кишкової мікробіоти

Сучасні пребіотики – вибірково ферментовані інгредієнти, які сприяють специфічним змінам складу і/або активності мікробіоти ШКК [198]. Зазвичай пребіотиками є складні вуглеводи, але поліфеноли та поліненасичені жирні кислоти також чинять пребіотичний ефект [207]. Пребіотики – як джерело КЛЖК, поліпшують консистенцію стільця і виявляють низку корисних впливів на здоров'я господаря [207]. Слід зазначити, що до КЛЖК відносять оцтову, пропіонову та масляну кислоти, які є основними кінцевими продуктами

метаболізму МК в організмі людини. Завдяки своєму невеликому розміру, КЛЖК здатні дифундувати в кровоплин і лікувати не тільки локальні проблеми ШКК, а й віддалені системи органів. Наприклад, у експериментальних дослідженнях мишей із генетично зумовленим ожирінням призначення декількох типів харчових волокон не лише пом'якшувало перебіг коліту з поліпшенням проникності стінок кишки [149], а й відновлювало його цілісність, зменшувало ендотоксемию [33]. У інших дослідженнях на мишах із генетичним ожирінням, у разі призначення олігофруктози крім зниження показників запалення поліпшилися гомеостаз глюкози і чутливість до лептину [78]. У щурів пребіотики стимулювали появу додаткових L-клітин, сприяючи збільшенню виробництва GLP-1 [34].

Згідно з клінічними спостереженнями, пребіотик інулін, збагачений олігофруктозою, змінив МК дітей із ожирінням, зменшив кількість жирових відкладень і системний вміст ІЛ-6 [177].

Під час 12-тижневого відкритого дослідження *Bifidobacterium infantis* M-63 констатували поліпшення психічного благополуччя порівняно з плацебо серед пацієнтів із синдромом подразненої кишки. Нижчу β -різноманітність пов'язували з дистресом і депресією, а менша концентрація *Lachnospiraceae* асоціювалася з вищим показником депресії, тоді як пацієнти з тривогою характеризувалися підвищеним вмістом *Bacteroidaceae* [113].

S. Kumar і співавтори аналізували вплив водоростей на МК в експерименті. З'ясувалося, що біоактивні полісахариди з багатьох різних морських водоростей виявляють протизапальну активність. У дослідженнях *in vivo* та *in vitro* визначено, що харчові волокна та КЛЖК (зокрема, пропіонат і бутират), які утворюються під час бактеріальної ферментації харчових волокон як пребіотики, послаблюють вироблення прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-8, ІЛ-6 і ФНП- α [136]. Так само діяв і берберин, продемонструвавши вищу толерантність до глюкози шляхом збільшення виробництва кишкових КЛЖК та зменшення запалення у щурів із ожирінням [269].

Назагал проведено значну кількість експериментальних досліджень щодо впливу пребіотиків на толерантність до глюкози з вивченням змін таксономічних одиниць бактерій, біохімічних, імунологічних показників і маркерів запалення, однак тотожних результатів у клінічних дослідженнях подибуємо обмаль. Необхідність у клінічних дослідженнях є вкрай актуальною.

Пробіотики – живі організми, які в адекватних дозах корисні для здоров'ю господаря. Пробіотики застосовують як природні засоби інокуляції кишки з метою лікування та профілактики низки захворювань у немовлят і дорослих. Незважаючи на те що пробіотики вважаються апріорі безпечними, щоб стати лікарським засобом вони мають бути таксономічно визначеними і пройти відповідний шлях, як і будь-який лікарський засіб, що підтримується відповідною доказовою базою [102].

Застосування пробіотиків, як одноштамових, так і багатоштамових, вивчали під час лікування синдрому подразненої кишки [101]. Зокрема, пробіотик “нового покоління” *Faecalibacterium prausnitzii* є перспективним для лікування кишкового дисбактеріозу. Меншу кількість *F. prausnitzii* виявили при хронічному запаленні кишки, інфекціях, спричинених *Clostridioides difficile* і COVID-19. Оскільки цей штам бактерій продукує бутират, він чинить протизапальну дію, а також поліпшує функцію кишкового бар'єра [99]. Пробіотики успішно використовуються для профілактики та лікування ожиріння у дітей і дорослих [255]. Дарма, що за їхньою допомогою не можна досягти клінічно значущого зниження рівня HbA1c у пацієнтів з ЦД-2, проте вони виразно знижують НОМА-IR і виявляють помірний вплив на рівень глюкози та інсуліну натще [267].

Широко повідомлялося, що *Bifidobacterium*, як пробіотик, має захисну дію щодо серцево-судинної системи [151] та проти метаболічних захворювань [126]. Пробіотичні бактерії *Lachnospiraceae* (група NK4A136), бактерії, що продукують бутират, знижують ризик прееклампсії й одночасно виступають маркерами прееклампсії в третьому семестрі вагітності [249]. У крайніх дослідженнях до маркерів еклампсії відносять також *Lachnospiraceae*UCG010,

Olsenella, *Ruminococcaceae*UCG009, *Ruminococcus*2, *Anaerotruncus*, *Bifidobacterium*, *Intestinibacter* з гестаційною АГ, *Eubacterium* (група *ruminantium*), *Eubacterium* (група *ventriosum*), *Methanobrevibacter*, *Ruminococcaceae*UCG002, *Tyzzelerella*3, *Dorea* та *Ruminococcaceae*UCG010 [256]. *Methanobrevibacter* (як метаногенні археї) із цього переліку можуть перетворювати триметиламін-N-оксид (ТМАО), що підвищується при еклампсії, на метан, відповідно знижуючи ризик прееклампсії [195]. А низький рівень *Tyzzelerella*3, згаданої вище, яка виробляє мурашину та масляну кислоти, асоціюється з гострим інфарктом міокарда [98]. Відкривається широке поле можливостей для створення нових пробіотиків з метою впливу на перелічені вище серйозні хвороби і стани.

Пробіотики можна призначати з раннього віку, що Athalye-Jare з колегами встановили провівши метааналіз, який охопив 25 рандомізованих контрольованих досліджень (n=5895), з метою з'ясувати чи впливають пробіотичні добавки на повне ентеральне годування у недоношених новонароджених. З'ясувалося, що вживання пробіотиків зменшило період повноцінного годування (середня різниця: -1,54 дня; 95% ДІ: -2,75, -0,32 дня; p=0,01; I²=93 %). Попри це, пробіотичні добавки скоротили тривалість перебування у стаціонарі, непереносимість годівлі та тривалість непрямой гіпербілірубінемії, а також сприяли набору маси та швидкості росту дітей [24]. Крім цього, у Кокранівському огляді 24 рандомізованих контрольованих досліджень (n=5529) з'ясували, що додавання пробіотиків до харчування недоношеним новонародженим знижує ризик некротичного ентероколіту й смертність від усіх причин у групі досліджуваних пацієнтів [20].

У дорослих хворих на ЦД-2 також провели низку досліджень із додаванням пребіотиків, пробіотиків або комплексу з них (синбіотика) з позитивними результатами. Найчастіше лікарські форми містили види *Lactobacillus* або *Bifidobacterium* [226]. Однак у клінічних дослідженнях нагромадилося надто багато суперечливих даних, про що ми згадували раніше, тому автори статті, описуючи плюси й мінуси призначення пробіотиків, слушно

розглядають шляхи поліпшення якості доказів, прозорості, громадської обізнаності та регулювання їхнього використання.

Сьогодні в арсеналі вчених побільшало експериментальних досліджень, які зазвичай не суперечать одне одному, а для більшої певності щораз частіше здійснюють метааналізи. Так, у разі призначення мишам *Lactobacillus reuteri* поліпшувалися чутливість до інсуліну та проникність кишки [175], а за поєднання з *Bifidobacterium* поліпшилися гомеостаз глюкози, інфільтрація макрофагів і змінилася мікробіота кишки [250], поліпшилася функція печінки, запалення та чутливість до інсуліну у мишей з генетично зумовленим ожирінням [147]. На думку авторів метааналізу [202], пробіотики ефективніші у мишей і щурів, але незначно впливають на МК людини.

Однак зафіксовано два метааналізи, в яких фіксували незначне поліпшення рівня глюкози без вірогідних зрушень щодо вмісту інсуліну на тлі призначення пробіотиків; вплив на HbA1c також був непереконливим [227]. Тому постає питання чи колонізують пробіотики кишківник людини під час курсу лікування [262], оскільки таки трапляються невеликі пілотні дослідження з позитивними результатами лікування. Наприклад, попри відсутність впливу пробіотиків на масу [183], спостерігали незначне зниження ЛПНЩ та ЗХ [202]. У декількох дослідженнях спостерігалось зниження СРБ, хоча позитивних змін рівня ФНП не зафіксовано [202, 262]. Тому деякі автори дійшли висновку, що ефект пробіотиків залежить від індивідуального сприйняття господаря і певної вихідної конституції його МК, підважуючи універсальність такого методу лікування [274].

Очевидно більшого ефекту можна досягти, призначаючи комплекси пробіотиків і/або пребіотиків. Наприклад, спостерігали позитивний вплив на метаболізм вуглеводів коли використовували суміш із декількох пробіотиків у хворих на ЦД-2, а для порівняння сформували групу пацієнтів із ожирінням і нормальним рівнем глюкози [18, 206].

Автори іншої публікації ще у 2018 році висунули революційну пропозицію щодо використання відомих штамів бактерій для виробництва

біологічно активних сполук [100]. Наприклад, можна спонукати *L. reuteri*, виробляти генетично модифікований ІЛ-22, що в експерименті на мишах здатний поліпшувати функцію печінки, запалення й бактеріальну транслокацію. Відтоді наука не стояла на місці, а тому подибуємо найновішу статтю на цю тему [97]. D. Hamada із колегами з'ясували роль *Limosilactobacillus reuteri* як засобу вивільнення ІЛ-22 й ефективного пом'якшувача радіації на моделі раку яєчників мишей. Констатовано, що ІЛ-22 від *L. reuteri* не лише поліпшив загальну виживаність у мишей у поєднанні з інгібітором PD-L1 шляхом індукції диференціальної експресії генів у опромінених стовбурових клітинах, а й індукував експресію білка PD-L1 у клітинах раку яєчників та мобілізував CD8+ Т-клітини в опромінених мишах у всій черевній порожнині. Автори дослідження припустили, що додавання ІЛ-22 до комбінованого методу лікування з фракціонованим опроміненням черевної порожнини і схемами системної хіміотерапії та імунотерапії може полегшити безпечний і ефективний протокол для зменшення тягаря пухлини, збільшення виживаності та поліпшення якості життя хворих на локальнообмежений рак яєчників. Однак якщо вивільнення ІЛ-22 з метою допомогти онкохворим може мати позитивний ефект, то для пацієнтів із ожирінням, гіпертонічною хворобою радше, навпаки, оскільки зріст супроводжує ці дві патології.

Триває пошук нових пребіотиків. Такою новою бактерією є *Akkermansia muciniphila*, яку в 2004 році відкрили М. Деррієн і В. де Вос у Вагенінгенському університеті (Нідерланди). Під час клінічних і експериментальних досліджень з'ясували, що цей симбіот обернено корелює з масою тіла людей і гризунів [77]. Призначення *A. muciniphila* мишам із ожирінням поліпшило чутливість до інсуліну, зменшило прояви запалення в жировій тканині [77], а його виокремлений штам оптимізував функцію кишкового бар'єра у мишей із діабетом на тлі ожиріння [190]. У клінічних дослідженнях *Akkermansia muciniphila* мала деякий вплив щодо підвищення чутливості до інсуліну, зниження маркерів запалення, а тому препарат із цього пробіотика вважають перспективним і безпечним [61].

Зауважимо і той факт, що МК еволюціонувала. Вона підтримує стабільність і функціональну пристосованість організму, доповнюючи нашу біологію щораз новими взаємовигідними способами [25]. І, очевидно, еволюціонує далі. Виникнення невідомих раніше видів бактерій, а чи виокремлення визначальних із низки ординарних очікують на своє відкриття.

Трансплантація кишкової мікробіоти – радикальний терапевтичний метод для зміни МК, що полягає у перенесенні нефільтрованої гомогенізованої суспензії калу або його фільтрованого розчину, отриманого від здорового донора / донорів після ретельного скринінгу, у верхні відділи ШКК (дванадцятипала кишка) або інфузії в нижні відділи ШКК (товста кишка). Уперше таку процедуру зафіксували у IV ст. від Р.Х. у Стародавньому Китаї для перорального лікування харчових отруєнь під назвою “жовтий суп” [268]. Нове дихання процедура отримала в 1958 році коли у США описали випадок перенесення суспендованих фекалій за допомогою клізми чотирьом пацієнтам із псевдомембранозним колітом, що перебували в загрозовому для життя стані після ускладненої антибіотикотерапії [75]. Фекальну трансплантацію використовують і для лікування інфекції *Clostridium difficile* [2].

Тепер фекальну трансплантацію, або трансплантацію кишкової мікробіоти, здійснюють за допомогою клізм, назогастральної інтубації, ентеральної інтубації, за допомогою колоноскопа, гастроскопа, вживання капсул, що містять ліофілізований фекальний матеріал. Як з’ясувалося, крайній із варіантів не завжди спрацьовує, оскільки верхні відділи кишки не готові сприймати вміст товстої кишки.

У 2012 році опубліковано результати пілотного дослідження (дев’ять учасників із ожирінням і метаболічним синдромом) впливу інфузії МК від худих донорів до чоловіків-реципієнтів із метаболічним синдромом на склад мікробіоти реципієнтів та вуглеводний обмін. Суб’єкти дослідження випадковим чином поділили на групи, яким вводили в тонку кишку інфузії алогенної (від донора) або аутологічної мікробіоти (власної). Через шість тижнів після інфузії МК від худих донорів підвищилася чутливість реципієнтів до інсуліну,

різноманітність МК, зокрема вміст бактерій, що продукували бутират. Автори дослідження зробили висновок, що МК можна застосовувати як терапевтичний агент з метою підвищення чутливості до інсуліну у людей [248].

Через п'ять років подібне дослідження підтвердило попередні висновки [133]. Інші дослідники висунули тезу “раціонального дизайну персоналізованих “коктейлів” для трансплантації калу”, оскільки виявили, що реципієнти одного донора продемонстрували різний ступінь отримання МК, що вказує на індивідуальні особливості резистентності мікробіома та сумісність донора з реципієнтом [145]. Отже, з'явився новий погляд на резистентність МК реципієнта до МК донора. Справді, через певний час (у середньому 18 тижнів) склад МК реципієнта повертається до вихідного рівня [133].

Способи впливу та корекції мікробіоти кишки доступні у різноманітних варіантах, та потребують подальших досліджень у патогенезі цукрового діабету 2-го типу за умови дисфункції щитоподібної залози.

У результаті виконання цієї роботи можемо засвідчити, що структурно-функціональний стан мікробіоти кишки складна та недостатньо вивчена віха медицини, що потребує подальших досліджень, глибокого вивчення й аналізу особливо у патогенезі цукрового діабету 2-го типу за умови дисфункції щитоподібної залози.

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ ДЛЯ ОПРАЦЮВАННЯ:

1. Яка роль мікробіоти кишки у формуванні метаболічних порушень?

- Здатна формувати шкідливий мікробіом плода
- Не впливає на здоров'я
- Викликає інфекції
- Зменшує імунітет
- Підвищує рівень стресу

2. Які мікроорганізми найчастіше виявляються в меконії новонароджених?

- Bifidobacterium
- Escherichia coli
- Lactobacillus
- Streptococcus
- Bacteroides

3. Який з наступних станів не пов'язаний з негативними змінами мікробіоти матері під час вагітності?

- Прееклампсія
- Недоношеність
- Некротичний ентероколіт
- Алергія
- Метаболічна дисфункція

4. Які мікробіотні зміни відбуваються у дітей з гестаційним цукровим діабетом матері?

- Зростання актинобактерій
- Втрата біфідобактерій

- Зменшення кількості лактобактерій
- Виникнення *Clostridium difficile*
- Змінюється лише мікробіота шкіри

5. Яка з цих бактерій виробляє коротколанцюгові жирні кислоти?

- *Coprococcus*
- *Streptococcus*
- *Actinobacteria*
- *Escherichia coli*
- *Clostridium*

6. Як впливають на мікробіоту харчові волокна?

- Підвищують ризик метаболічних захворювань
- Зменшують різноманітність мікробіоти
- Підвищують вироблення корисних метаболітів
- Сприяють дисбіозу
- Знижують імунну відповідь

7. Яка з цих осей не є зв'язком кишки з іншими системами?

- Кишківник – мозок
- Кишківник – шкіра
- Кишківник – око
- Кишківник – серце
- Кишківник – імунна система

8. Що викликає дисфункцію мікробіоти кишки?

- Здорове харчування
- Антибіотикотерапія
- Відсутність фізичних навантажень
- Нормальний рівень стресу

- Високий рівень клітковини в раціоні

9. Яка з цих бактерій є маркером гіпертонії?

- *Bilophila wadsworthia*
- *Lactobacillus reuteri*
- *E. coli*
- *Akkermansia muciniphila*
- *Enterococcus faecalis*

10. Який з патогенетичних механізмів не є фактором розвитку ІР?

- Порушення передачі інсулінового сигналу
- Накопичення ліпідів
- Прозапальні цитокіни
- Порушення сну
- Генетична схильність

11. Які бактерії не відносяться до пробіотиків?

- *Lactobacillus*
- *Bifidobacterium*
- *Escherichia*
- *Saccharomyces*
- *Streptococcus*

12. Яка з цих груп є характеристикою мікробіоти здорової людини?

- Зменшення *Bacteroidetes*
- Зменшення *Firmicutes*
- Підвищення *Proteobacteria*
- Збільшення мікробного різноманіття
- Зниження *Actinobacteria*

13. Який з цих показників характеризує дисбіоз?

- Високий рівень корисних бактерій
- Зниження різноманітності мікробіоти
- Нормальне вироблення КЛЖК
- Устійливий рівень глюкози
- Підвищений імунітет

14. Який з цих факторів найменше вплине на кишкову мікробіоту?

- Спосіб народження
- Дієта
- Генетика
- Вік
- Доступність води

15. Якостям якої мікробіоти властиве ультразвук?

- D-пептидом
- Синтез КЛЖК
- Нормалізація імунітету
- Виробництво лактату
- Висока різноманітність

16. Яка з цих бактерій вважається патогенною для кишкової мікрофлори?

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Bifidobacterium adolescentis*
- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Clostridium difficile*
- *E. coli* (пробіотичні штами)

17. Яка із згаданих осей не існує в науковій медицині?

- Кишківник – мозок

- Кишківник – шкіра
- Кишківник – легені
- Кишківник – серце
- Кишківник – м'язи

18. Який мікроорганізм пов'язаний з автоімунними захворюваннями?

- Clostridium
- Lactobacillus
- Bifidobacterium
- Firmicutes
- Enterobacter

19. Яку роль відіграє бутират у кишковій мікробіоті?

- Є токсичним для клітин
- Сприяє запаленню
- Є джерелом енергії для колоноцитів
- Підвищує глюкозу
- Витісняє корисні бактерії

20. Який із наступних факторів не впливає на мікробіоту під час грудного вигодовування?

- Спосіб народження
- Дієта матері
- Стан здоров'я матері
- Вік матері
- Генетичні фактори

ПЕРЕЛІК ЗАПИТАНЬ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ.

1. Яка актуальність теми цукрового діабету (ЦД) в контексті світових даних?
2. Яка чисельність хворих на цукровий діабет у світі передбачена на 2040 рік?
3. Скільки хворих на ЦД було офіційно зареєстровано в Україні на 1 січня 2017 року?
4. Який відсоток населення України становлять хворі на ЦД?
5. Який річний приріст захворювання на ЦД спостерігається в Україні?
6. Які коморбідні захворювання пов'язані з ЦД?
7. Яка поширеність тиреоїдної дисфункції у пацієнтів з діабетом 2 типу?
8. Які патогенетичні механізми пов'язані з ЦД та тиреоїдною дисфункцією?
9. Як мікробіота кишки впливає на функцію інших органів?
10. Які ендокринопатії пов'язані з мікробіотою?
11. Яка роль кишкової мікробіоти в регуляції обміну речовин?
12. Чим характеризується структура мікробіоти кишки у здорових людей?
13. Які основні види бактерій присутні в кишківнику людини?
14. Який зв'язок між мікробіотою та депресією?
15. Яка кількість нейронів міститься в кишковій нервовій системі?
16. Як впливає неврологічна активність кишкової нервової системи на обмін речовин?
17. Які фактори впливають на формування мікробіоти у новонароджених?
18. Яка роль пологів у формуванні мікробіоти дитини?
19. Як спосіб вигодовування впливає на мікробіоту новонародженого?
20. Яка роль грудного вигодовування у формуванні кишкової мікробіоти?
21. Як харчування предків впливає на мікробіоту сучасних дітей?

22. Чим відрізняється мікробіота недоношених немовлят від доношених?
23. Який вплив на мікробіоту має стан матері під час вагітності?
24. Як гестаційний діабет впливає на мікробіоту дитини?
25. Які зміни у мікробіоті спостерігаються у дітей матерів з ЦД?
26. Які агенти впливають на колонізацію мікробіоти під час пологів?
27. Яка роль бактерій *Corynebacterium* і *Streptococcus* у підтримці здоров'я кишки?
28. Які механізми впливають на формування мікробіоти в старшому віці?
29. Які зміни мікробіоти спостерігаються у людей похилого віку?
30. Яка різниця між мікробіотою молодих людей та літніх людей?
31. Яка кількість бактерій в кишківнику перевищує загальну кількість клітин людини?
32. Яка роль коротколанцюгових жирних кислот у метаболізмі?
33. Як наявність у кишківнику грамнегативних бактерій впливає на здоров'я?
34. Який вплив на мікробіоту мають різноманітні способи харчування?
35. Які особливості мікробіоти пов'язані з географічним положенням?
36. Як змінюється мікробіота у відповідь на фізичні навантаження?
37. Які наслідки від бувають від застосування антибіотиків для мікробіоти?
38. Як мікробіота впливає на серцево-судинну систему?
39. Який зв'язок між мікробіотою та імунною системою?
40. Як гормони щитоподібної залози впливають на мікробіоту?
41. Яка роль метаболітів годинникової дієти в енергетичному обміні?
42. Які фактори можуть спровокувати дисбактеріоз у кишківнику?
43. Який вплив на мікробіоту мають хвороби ШКТ?
44. Яка роль метаболічного синдрому у хворобах серцево-судинної системи?

45. Як мікробіота пов'язана з ризиком розвитку ЦД?
46. Яке значення має переважання Firmicutes у мікробіоті?
47. Які паттерни харчування позитивно впливають на мікробіоту?
48. Як мікробіота впливає на процеси старіння?
49. Які синтетичні речовини можуть впливати на мікробіоту?
50. Яка роль пробіотиків у лікуванні ЦД?
51. Як мікробіота реагує на стресові фактори?
52. Чи може мікробіота бути джерелом запальних процесів?
53. Як знижений рівень різних бактерій впливає на вуглеводний обмін?
54. Які гени мікробіоти асоціюються з окремими хворобами?
55. Як зміни у складі мікробіоти пов'язані із захворюваннями компактних органів?
56. Які патогенні організми можуть знижувати довжину життя?
57. Яка роль мікробіоти в контексті механізмів ожиріння?
58. Як забруднення навколишнього середовища впливають на мікробіоту?
59. Який нюанс у еволюції мікробіоти пов'язаний із застосуванням антибіотиків?
60. Яка роль мікробіоти в регуляції метаболічних порушень?
61. Які специфічні мікробіотичні агенти проявляють захисні властивості?
62. Як мікробіота впливає на метаболізм сечової кислоти?
63. Який вплив на мікробіоту мали харчові добавки?
64. Як тривалість грудного вигодовування впливає на мікробіоту?
65. Яка роль трансформованої мікробіоти в терапії раку?
66. Як змінюється мікробіота при клімаксі?
67. Яка роль часникової дієти у формуванні мікробіоти?

68. Які нові мікробіоти можуть бути корисними для лікування?
69. Як пробіотики впливають на відновлення після антибіотикотерапії?
70. Яка роль трансфекційної мікробіоти в регуляції запалення?
71. Як дієти, збагачені живими культурами, впливають на здоров'я?
72. Які основні симптоми дисбактеріозу кишки?
73. Як функціонують бактеріальні основи дистанційного контролю?
74. Які фізіологічні механізми регулюють мікробіотичний баланс?
75. Як змінюється реакція мікробіоти на стрес у молодих та літніх?
76. Який вплив на мікробіоту мають цукри?
77. Яка роль йоду в обміні речовин мікробіоти?
78. Який зв'язок між мікробіотою і захворюваннями шкіри?
79. Як правильне харчування може відновити мікробіоту?
80. Яка роль кишкової мікробіоти у формуванні автоімунних захворювань?
81. Як зниження цукру в раціоні впливає на мікробіоту?
82. Який вплив мають пробіотики на метаболізм жиру?
83. Яка роль мікробіоти в патогенезі серцевих захворювань?
84. Як функція мікробіоти змінюється з віком?
85. Які фактори впливають на біодоступність нутрієнтів?
86. Яка роль середземноморської дієти у здоров'ї?
87. Як мікробіота впливає на психічне благополуччя?
88. Які захворювання пов'язані зі зниженням клітинної інфекції?
89. Як задіяння нейронів може працювати через мікробіоту?
90. Яка роль вираження сполук у здоров'ї?
91. Яка роль ендокринних шляхів у регуляції обміну?

92. Яка роль мікробіоти в сенситизації рецепторів?
93. Який механізм розпізнавання мікробіоти?
94. Які припущення відчутні щодо терміну функціональної мікробіоти?
95. Яка роль мікробіоти в профілактиці серйозних захворювань?
96. Який зв'язок між мікробіотою та аутоіммунними захворюваннями?
97. Яка роль глюкози у мікробіотичному обміні?
98. Які стратегії лікування користуються успіхом у терапії дисбіозу?
99. Як стрес впливає на формування кишкової мікробіоти?
100. Яка роль мікробіоти у загальному гомеостазі організму людини?

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Боровець М, Радченко О, Москва Х, Комариця О, Урбанович А. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2023 [цитовано 28 трав. 2024];28(3):270-5. (Scopus). Доступно на : <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-3.270>
2. Губська ОЮ, Гріднєв ОС. Трансплантація фекальної мікробіоти: сучасний, ефективний і безпечний метод лікування інфекції *Clostridium difficile*. Сучасна гастроентерологія. 2019 [цитовано 26 трав. 2024];3 (107):66-78. Доступно на: <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/811>
3. Зайченко ГВ, Карпенко НО, Равшанов ТБ. Мікробіота людини. Друг? Ворог? Сусіди? Український терапевтичний журнал. 2021 [цитовано 26 трав. 2024];4:35-44. Доступно на: <http://utj.com.ua/article/view/246960>
4. Захарченко ТФ, Кравченко ВІ. Особливості вродженого та адаптивного імунітету в патогенезі аутоімунних захворювань щитоподібної залози. Шляхи імунокорекції (частина 1). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020 [цитовано 18 верес. 2021];16(7):564-76. Доступно на: doi: 10.22141/2224-0721.16.7.2020.219011
5. Мішина ММ., Коцар ОВ., Кочнєва ОВ., Почерніна МГ., Селіванов ЕВ. Зміна мікробіому кишківника пацієнтів з коронавірусною інфекцією. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021 [цитовано 9 черв. 2023];6(5):22-7. Доступно на: <https://doi.org/10.26693/jmbs06.05.022>
6. Рудіченко ВМ, Одинець МО, Тодорашко П, Черватюк ВВ. Кишечна мікрофлора: вплив на неї пробіотиків та пребіотиків. Фармакотерапія. 2014 [цитовано 9 верес. 2020];9(185):32-5. Доступно на: https://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2014-12-28/lectures_6.pdf
7. Сидорчук ЛІ. Мікробіом приепітеліальної біоплівки товстої кишки білих щурів з експериментальним тиреотоксикозом. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017 [цитовано 18 верес. 2021];13(8):127-32. Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/45502>

8. Ткач СМ, Дорофєєв АЕ, Дорофєєва ГА. Сучасні підходи до суті та оцінки кишкового дисбіозу. Огляд. Сучасна гастроентерологія. 2022 [цитовано 22 черв. 2023];5-6:58-64. Доступно на: [doi:https://doi.org/10.30978/MG-2022-5-58](https://doi.org/10.30978/MG-2022-5-58)
9. Ткач СМ. Сучасні клінічні уявлення про вплив кишкової мікробіоти на шлунково-кишковий тракт, метаболізм та здоров'я людини. Здоров'я України. 2017 [цитовано 09 червня 2023];3(45):27-30. Доступно на: <https://health-ua.com/multimedia/3/0/7/8/7/1506413717.pdf>
10. Харченко ЮВ., Тітов П., Крижановський ДГ., Федченко МП, Черненко ГП, Філіпенко ВВ, Мякушко ВА. Стрес та вісь мозок-кишечник. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022 [цитовано 09 черв. 2023]; 7,4(38):137-146. Доступно на: <https://jmbs.com.ua/pdf/7/4/jmbs0-2022-7-4-137.pdf>
11. Чорнопищук НП. Клініко-діагностичні особливості некротичного ентероколіту передчасно народжених дітей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 – педіатрія. Вінниця, 2019. 169 с.
12. Янковський ДС, Ширококов ВП, Димент ГС. Інноваційні технології оздоровлення мікробіому людини. Nauka innov. 2018 [цитовано 19 верес. 2021];14(6):5-17. Доступно на: <https://symbiter.ua/wp-content/uploads/2018/12/s-i-microbiome.pdf>
13. Янковський ДС, Ширококов ВП, Димент ГС. Мікробіом у фізіології людини. Інфекційні хвороби. 2018 [цитовано 12 черв. 2023];3(93):5-17. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/InfKhvor_2018_3_3
14. Abbasalizad Farhangi M, Vajdi M. Gut microbiota-associated trimethylamine N-oxide and increased cardiometabolic risk in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis. Nutrition Reviews [Інтернет]. 3 груд. 2020 [цитовано 9 листоп. 2022]. Доступно на: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa111>
15. Abot A, Cani PD, Knauf C. Impact of intestinal peptides on the enteric nervous system: novel approaches to control glucose metabolism and food intake. Frontiers in Endocrinology [Інтернет]. 22 черв. 2018 [цитовано 29 верес. 2022];9. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00328>

16. Abraham D, Feher J, Scuderi GL, Szabo D, Dobolyi A, Cservenak M, Juhasz J, Ligeti B, Pongor S, Gomez-Cabrera MC, Vina J, Higuchi M, Suzuki K, Boldogh I, Radak Z. Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice: role of microbiome. *Exp Gerontol* [Інтернет]. Січ. 2019 [цитовано 17 черв. 2023];115:122-31. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.12.005>
17. Akash MS, Shen Q, Rehman K, Chen S. Interleukin-1 receptor antagonist: a new therapy for type 2 diabetes mellitus. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [Інтернет]. Трав. 2012 [цитовано 26 груд. 2022];101(5):1647-58. Доступно на: <https://doi.org/10.1002/jps.23057>
18. Akbari V, Hendijani F. Effects of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews* [Інтернет]. 17 листоп. 2016 [цитовано 8 лют. 2023];74(12):774-84. Доступно на: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw039>
19. Akter, S., Choubey, M., Arbee, S., Mohib, M. M., Tirumalasetty, M. B., Minhaz, N., Akhtar, A., Bismee, N. N., & Mohiuddin, M. S. (2023). Exploring the significance of gut microbiota in cardiovascular health. Preprints. Доступно на: <https://doi.org/10.20944/preprints202308.1970.v1>
20. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Інтернет]. 10 квіт. 2014 [цитовано 28 квіт. 2023]. Доступно на: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005496.pub4>
21. Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermúdez-Humarán LG, Smirnova N, Bergé M, Sulpice T, Lahtinen S, Ouwehand A, Langella P, Rautonen N, Sansonetti PJ, Burcelin R. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Molecular Medicine* [Інтернет]. 3 серп. 2011 [цитовано 18 січ. 2023];3(9):559-72. Доступно на: <https://doi.org/10.1002/emmm.201100159>
22. Andersen K, Kesper MS, Marschner JA, Konrad L, Ryu M, Kumar VR S, Kulkarni OP, Mulay SR, Romoli S, Demleitner J, Schiller P, Dietrich A, Müller S,

Gross O, Ruscheweyh HJ, Huson DH, Stecher B, Anders HJ. Intestinal dysbiosis, barrier dysfunction, and bacterial translocation account for ckd-related systemic inflammation. *Journal of the American Society of Nephrology* [Інтернет]. 5 трав. 2016 [ЦИТОВАНО 29 верес. 2022];28(1):76-83. Доступно на: <https://doi.org/10.1681/asn.2015111285>

23. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borrueal N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* [Інтернет]. 20 квіт. 2011 [ЦИТОВАНО 28 квіт. 2023];473(7346):174-80. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nature09944>

24. Athalye-Jape G, Deshpande G, Rao S, Patole S. Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: a systematic review. *Am J Clin Nutr* [Інтернет]. 5 листоп. 2014 [ЦИТОВАНО 28 квіт. 2023];100(6):1508-19. Доступно на: <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.092551>

25. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-Bacterial mutualism in the human intestine. *Science* [Інтернет]. 25 берез. 2005 [ЦИТОВАНО 13 лют. 2023];307(5717):1915-20. Доступно на: <https://doi.org/10.1126/science.1104816>

26. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Інтернет]. 8 січ. 2007 [ЦИТОВАНО 13 січ. 2023];104(3):979-84. Доступно на: <https://doi.org/10.1073/pnas.0605374104>

27. Barlow GM, Yu A, Mathur R. Role of the gut microbiome in obesity and diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract* [Інтернет]. 9 жовт. 2015 [ЦИТОВАНО 23 черв. 2024];30(6):787-97. Доступно на: <https://doi.org/10.1177/0884533615609896>

28. Bartolomaeus H, McParland V, Wilck N. Darm-Herz-Achse : Wie Darmbakterien kardiovaskuläre Erkrankungen beeinflussen [Gut-heart axis : How gut bacteria influence cardiovascular diseases]. *Herz*. 2020 Apr;45(2):134-141. German. Доступно на: doi: 10.1007/s00059-020-04897-0. PMID: 32077981.
29. Beller L, Deboutte W, Falony G, Vieira-Silva S, Tito RY, Valles-Colomer M, Rymenans L, Jansen D, Van Espen L, Papadaki MI, Shi C, Yinda CK, Zeller M, Faust K, Van Ranst M, Raes J, Matthijssens J. Successional stages in infant gut microbiota maturation. *MBio* [Інтернет]. 21 груд. 2021 [цитовано 20 лют. 2023];12(6). Доступно на: <https://doi.org/10.1128/mbio.01857-21>
30. Bidaki R, Hekmati Moghaddam SH, Sadeh M. Gut microbiota and neuropsychiatric disorders. *Basic Clin Neurosci J* [Інтернет]. 28 черв. 2021 [цитовано 27 трав. 2024]. Доступно на: <https://doi.org/10.32598/bcn.2021.3220.1>
31. Blaser MJ, Dominguez-Bello MG. The human microbiome before birth. *Cell Host Amp Microbe* [Інтернет]. Листоп. 2016 [цитовано 12 черв. 2023];20(5):558-60. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.10.014>
32. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmee E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrieres J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* [Інтернет]. 24 квіт. 2007 [цитовано 27 черв. 2023];56(7):1761-72. Доступно на: <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
33. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes* [Інтернет]. 27 лют. 2008 [цитовано 15 січ. 2023];57(6):1470-81. Доступно на: <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
34. Cani PD, Hoste S, Guiot Y, Delzenne NM. Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. *British Journal of Nutrition* [Інтернет]. Лип. 2007 [цитовано 8 лют. 2023];98(1):32-7. Доступно на: <https://doi.org/10.1017/s0007114507691648>

35. Cao J, Wang N, Luo Y, Ma C, Chen Z, Chenzhao C, Zhang F, Qi X, Xiong W. A cause–effect relationship between Graves’ disease and the gut microbiome contributes to the thyroid–gut axis: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Front Immunol* [Інтернет]. 14 лют. 2023 [цитовано 26 черв. 2024];14. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.977587>
36. Catanzaro JR, Strauss JD, Bielecka A, Porto AF, Lobo FM, Urban A, Schofield WB, Palm NW. IgA-deficient humans exhibit gut microbiota dysbiosis despite secretion of compensatory IgM. *Scientific Reports* [Інтернет]. 19 верес. 2019 [цитовано 18 січ. 2023];9(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49923-2>
37. Cavelti-Weder C, Babians-Brunner A, Keller C, Stahel MA, Kurz-Levin M, Zayed H, Solinger AM, Mandrup-Poulsen T, Dinarello CA, Donath MY. Effects of gevokizumab on glycemia and inflammatory markers in type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Інтернет]. 14 черв. 2012 [цитовано 26 груд. 2022];35(8):1654-62. Доступно на: <https://doi.org/10.2337/dc11-2219>
38. Centeno Maxzud M, Gómez Rasjido L, Fregenal M, Arias Calafiore F, Córdoba Lanus M, D’Urso M, Luciardi H. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicina (B aires)*. [Інтернет]. Січ. 2016 [цитовано 29 верес. 2022];76(6):355-8. Доступно на: <https://europepmc.org/article/med/27959843>
39. Chambers ES, Byrne CS, Morrison DJ, Murphy KG, Preston T, Tedford C, Garcia-Perez I, Fountana S, Serrano-Contreras JJ, Holmes E, Reynolds CJ, Roberts JF, Boyton RJ, Altmann DM, McDonald JA, Marchesi JR, Akbar AN, Riddell NE, Wallis GA, Frost GS. Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: a randomised cross-over trial. *Gut* [Інтернет]. 10 квіт. 2019 [цитовано 7 лют. 2023];68(8):1430-8. Доступно на: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318424>

40. Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health. *Current Nutrition Reports* [Інтернет]. 28 верес. 2018 [цитовано 14 січ. 2023];7(4):198-206. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0248-8>
41. Chen X, Li P, Liu M, Zheng H, He Y, Chen MX, Tang W, Yue X, Huang Y, Zhuang L, Wang Z, Zhong M, Ke G, Hu H, Feng Y, Chen Y, Yu Y, Zhou H, Huang L. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. *Gut* [Інтернет]. 3 січ. 2020 [цитовано 23 лип. 2023];69(3):513-22. Доступно на: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319101>
42. Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Інтернет]. 17 берез. 2021 [цитовано 9 листоп. 2022];11. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.625913>
43. Choi YM, Wu JJ. Trends in the frequency of original research in acne vulgaris, rosacea, dermatitis, psoriasis, skin cancer, and skin infections, 1970-2010. *Perm J*. 2015 Winter;19(1):44-7. Доступно на: doi: 10.7812/TPP/14-104. PMID: 25663204; PMCID: PMC4315376.
44. Christovich A, Luo XM. Gut microbiota, leaky gut, and autoimmune diseases. *Front Immunol* [Інтернет]. 27 черв. 2022 [цитовано 16 черв. 2023];13. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.946248>
45. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, Harris HM, Coakley M, Lakshminarayanan B, O'Sullivan O, Fitzgerald GF, Deane J, O'Connor M, Harnedy N, O'Connor K, O'Mahony D, van Sinderen D, Wallace M, Brennan L, Stanton C, Marchesi JR, Fitzgerald AP, Shanahan F, Hill C, Ross RP, O'Toole PW. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* [Інтернет]. 13 лип. 2012 [цитовано 9 серп. 2023];488(7410):178-84. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nature11319>
46. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* [Інтернет]. Берез. 2012

[ЦИТОВАНО 14 лют. 2023];148(6):1258-70. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.035>

47. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Scientific Reports* [Інтернет]. Берез. 2016 [ЦИТОВАНО 14 лют. 2023];6(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1038/srep23129>

48. Conceptual endocrinology: Textbook stud. of higher med. institution / Edited by prof. Olesya P. Kikhtyak. Lviv: Prostir-M, 2017. 216 p.

49. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, O'Keefe JH, Brand-Miller J. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Інтернет]. 1 лют. 2005 [ЦИТОВАНО 28 груд. 2022];81(2):341-54. Доступно на: <https://doi.org/10.1093/ajcn.81.2.341>

50. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, Almeida M, Quinquis B, Levenez F, Galleron N, Gougis S, Rizkalla S, Batto JM, Renault P, Doré J, Zucker JD, Clément K, Ehrlich SD. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* [Інтернет]. 28 серп. 2013 [ЦИТОВАНО 13 січ. 2023];500(7464):585-8. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nature12480>

51. Covelli D, Ludgate M. The thyroid, the eyes and the gut: a possible connection. *Journal of Endocrinological Investigation* [Інтернет]. 7 січ. 2017 [ЦИТОВАНО 29 верес. 2022];40(6):567-76. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0594-6>

52. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CS, Sandhu KV, Bastiaanssen TF, Boehme M та ін. The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews* [Інтернет]. 1 жовт. 2019 [ЦИТОВАНО 4 жовт. 2022];99(4):1877-2013. Доступно на: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>

53. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med* [Інтернет]. Лип. 2017 [ЦИТОВАНО 20 груд. 2023];23(7):804-14. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nm.4350>

54. Dalmas E, Venteclef N, Caer C, Poitou C, Cremer I, Aron-Wisnewsky J, Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Kaveri SV, Clément K, André S, Guerre-Millo M. T cell-derived IL-22 amplifies IL-1 β -driven inflammation in human adipose tissue: relevance to obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* [Інтернет]. 11 лют. 2014 [цитовано 31 січ. 2023];63(6):1966-77. Доступно на: <https://doi.org/10.2337/db13-1511>
55. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Pouillet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc National Acad Sci* [Інтернет]. 2 серп. 2010 [цитовано 30 квіт. 2023];107(33):14691-6. Доступно на: <https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>
56. De la Cuesta-Zuluaga J, Mueller N, Álvarez-Quintero R, Velásquez-Mejía E, Sierra J, Corrales-Agudelo V, Carmona J, Abad J, Escobar J. Higher fecal short-chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiometabolic disease risk factors. *Nutrients* [Інтернет]. 27 груд. 2018 [цитовано 15 січ. 2023];11(1):51. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/nu11010051>
57. De la Visitación N, Robles-Vera I, Moleón J, González-Correa C, Aguilera-Sánchez N, Toral M, Gómez-Guzmán M, Sánchez M, Jiménez R, Martín-Morales N, O'Valle F, Romero M, Duarte J. Gut microbiota has a crucial role in the development of hypertension and vascular dysfunction in Toll-like receptor 7-driven Lupus autoimmunity. *Antioxidants* [Інтернет]. 7 верес. 2021 [цитовано 9 листоп. 2022];10(9):1426. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/antiox10091426>
58. De Palma G, Shimbori C, Reed DE, Yu Y, Rabbia V, Lu J, Jimenez-Vargas N, Sessenwein J, Lopez-Lopez C, Pigrau M, Jaramillo-Polanco J, Zhang Y, Baerg L, Manzar A, Pujo J, Bai X, Pinto-Sanchez MI, Caminero A, Madsen K, Surette MG, Beyak M, Lomax AE, Verdu EF, Collins SM, Vanner SJ, Bercik P. Histamine production by the gut microbiota induces visceral hyperalgesia through histamine 4 receptor signaling in mice. *Sci Transl Med* [Інтернет]. 27 лип. 2022 [цитовано 23 черв. 2024];14(655). Доступно на: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj1895>

59. De Pessemier B, Grine L, Debaere M, Maes A, Paetzold B, Callewaert C. Gut-skin axis: current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions. *Microorganisms*. 2021 Feb 11;9(2):353. Доступно на: doi: 10.3390/microorganisms9020353. PMID: 33670115; PMCID: PMC7916842.
60. Del Guerra S, D'Aleo V, Gualtierotti G, Filipponi F, Boggi U, De Simone P, Vistoli F, Del Prato S, Marchetti P, Lupi R. A common polymorphism in the monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene regulatory region influences MCP-1 expression and function of isolated human pancreatic islets. *Transplantation Proceedings* [Інтернет]. Лип. 2010 [цитовано 27 груд. 2022];42(6):2247-9. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.05.039>
61. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, Falony G, Raes J, Maiter D, Delzenne NM, de Barse M, Loumaye A, Hermans MP, Thissen JP, de Vos WM, Cani PD. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nature Medicine* [Інтернет]. Лип. 2019 [цитовано 8 лют. 2023];25(7):1096-103. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2>
62. Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, Whelan K. Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation. *Adv Nutr* [Інтернет]. Трав. 2017 [цитовано 23 черв. 2024];8(3):484-94. Доступно на: <https://doi.org/10.3945/an.116.014407>
63. Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature* [Інтернет]. 16 квіт. 2014 [цитовано 14 лют. 2023];509(7500):357-60. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nature13178>
64. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, Baska A, Burchardt P, Chlebus K, Dzida G, Jankowski P, Jaroszewicz J, Jaworski P, Kamiński K, Kapłon-Cieślicka A, Klocek M, Kukla M, Mamcarz A, Mastalerz-Migas A, Narkiewicz K, Ostrowska L, Śliż D, Tarnowski W, Wolf J, Wyleżoł M, Zdrojewski T, Banach M, Januszewicz A, Bogdański P. Metabolic syndrome — a new definition and management guidelines. *Arter Hypertens* [Інтернет]. 9 груд. 2022 [цитовано 9 черв. 2023];26(3):99-121. Доступно на: <https://doi.org/10.5603/ah.a2022.0012>

65. Dodiya HB, Forsyth CB, Voigt RM, Engen PA, Patel J, Shaikh M, Green SJ, Naqib A, Roy A, Kordower JH, Pahan K, Shannon KM, Keshavarzian A. Chronic stress-induced gut dysfunction exacerbates Parkinson's disease phenotype and pathology in a rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* [Інтернет]. Лют. 2020 [цитовано 16 черв. 2024];135:104352. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.12.012>
66. Dominguez Bello MG. Effects of C-section on the human microbiota. *Am J Hum Biol* [Інтернет]. 26 груд. 2018 [цитовано 12 черв. 2023];31(2):e23196. Доступно на: <https://doi.org/10.1002/ajhb.23196>
67. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* [Інтернет]. 14 січ. 2011 [цитовано 20 груд. 2023];11(2):98-107. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nri2925>
68. Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nature Reviews Drug Discovery* [Інтернет]. 23 трав. 2014 [цитовано 28 груд. 2022];13(6):465-76. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nrd4275>
69. Donertas Ayaz B, Zubcevic J. Gut microbiota and neuroinflammation in pathogenesis of hypertension: a potential role for hydrogen sulfide. *Pharmacological Research* [Інтернет]. Берез. 2020 [цитовано 9 листоп. 2022];153:104677. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104677>
70. Dualib PM, Fernandes G, Taddei CR, Carvalho CR, Sparvoli LG, Bittencourt C, Silva IT, Mattar R, Ferreira SR, Dib SA, de Almeida-Pititto B. The gut microbiome of obese postpartum women with and without previous gestational diabetes mellitus and the gut microbiota of their babies. *Diabetol Amp Metab Syndr* [Інтернет]. 24 груд. 2022 [цитовано 23 лип. 2023];14(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00954-2>
71. Dubrovskiy EI, Drevytska TI, Pashevin DO, Tumanovska LV, Stroy DO, Dosenko VE. Level of cell-free DNA in plasma as an early marker of hospital course of COVID-19 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Fiziologichnyi Zhurnal* [Інтернет]. 21 лип. 2023 [цитовано 20 груд. 2023];69(4):74-84. Доступно на: <https://doi.org/10.15407/fz69.04.074>

72. Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: immunobiology and pathology. *Annual Review of Immunology* [Интернет]. 21 берез. 2015 [цитовано 6 лют. 2023];33(1):747-85. Доступно на: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112123>
73. Durgan DJ, Ganesh BP, Cope JL, Ajami NJ, Phillips SC, Petrosino JF, Hollister EB, Bryan RM. Role of the gut microbiome in obstructive sleep apnea-induced hypertension. *Hypertension* [Интернет]. Лют. 2016 [цитовано 9 листоп. 2022];67(2):469-74. Доступно на: <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.06672>
74. Efremova I, Maslennikov R, Poluektova E, Vasilieva E, Zharikov Y, Suslov A, Letyagina Y, Kozlov E, Levshina A, Ivashkin V. Epidemiology of small intestinal bacterial overgrowth. *World J Gastroenterol* [Интернет]. 14 черв. 2023 [цитовано 23 черв. 2024];29(22):3400-21. Доступно на: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i22.3400>
75. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. [Интернет] Листоп. 1958 [цитовано 8 лют. 2023];44(5):854-9. Доступно на: PMID: 13592638.
76. Esposito K, Pontillo A, Giugliano F, Giugliano G, Marfella R, Nicoletti G. Association of low Interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *Obesity and metabolism* [Интернет]. 15 берез. 2005 [цитовано 26 груд. 2022];2(1):43. Доступно на: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4804>
77. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, Guiot Y, Derrien M, Muccioli GG, Delzenne NM, de Vos WM, Cani PD. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Интернет]. 13 трав. 2013 [цитовано 8 лют. 2023];110(22):9066-71. Доступно на: <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>
78. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, Possemiers S, Van Holle A, François P, de Vos WM, Delzenne NM, Schrenzel J, Cani PD. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism

to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* [Інтернет]. 20 верес. 2011 [цитовано 8 лют. 2023];60(11):2775-86. Доступно на: <https://doi.org/10.2337/db11-0227>

79. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KH, MacLeod J, Mitri J, Pereira RF, Rawlings K, Robinson S, Saslow L, Uelmen S, Urbanski PB, Yancy WS. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care* [Інтернет]. 18 квіт. 2019 [цитовано 8 черв. 2024];42(5):731-54. Доступно на: <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>

80. Fatkhullina AR, Peshkova IO, Dzutsev A, Aghayev T, McCulloch JA, Thovarai V, Badger JH, Vats R, Sundd P, Tang HY, Kossenkova AV, Hazen SL, Trinchieri G, Grivennikov SI, Koltsova EK. An interleukin-23-interleukin-22 axis regulates intestinal microbial homeostasis to protect from diet-induced atherosclerosis. *Immunity* [Інтернет]. Листоп. 2018 [цитовано 6 лют. 2023];49(5):943-57. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.09.011>

81. Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *The ISME Journal* [Інтернет]. 13 груд. 2012 [цитовано 13 січ. 2023];7(4):880-4. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.153>

82. Fleischman A, Shoelson SE, Bernier R, Goldfine AB. Salsalate improves glycemia and inflammatory parameters in obese young adults. *Diabetes Care* [Інтернет]. 24 жовт. 2007 [цитовано 26 груд. 2022];31(2):289-94. Доступно на: <https://doi.org/10.2337/dc07-1338>

83. Fouts DE, Torralba M, Nelson KE, Brenner DA, Schnabl B. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease. *Journal of Hepatology* [Інтернет]. Черв. 2012 [цитовано 15 січ. 2023];56(6):1283-92. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.01.019>

84. Galazzo G, van Best N, Bervoets L, Dapaah IO, Savelkoul PH, Hornef MW, Lau S, Hamelmann E, Penders J, Hutton EK, Morrison K, Holloway AC, McDonald H, Ratcliffe EM, Stearns JC, Schertzer JD, Surette MG, Thabane L, Mommers M. Development of the microbiota and associations with birth mode, diet,

and atopic disorders in a longitudinal analysis of stool samples, collected from infancy through early childhood. *Gastroenterology* [Інтернет]. Трав. 2020 [цитовано 13 січ. 2023];158(6):1584-96. Доступно на: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.024>

85. Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Comelli EM, Egert M, Giaroni C, Karpinski TM, Loniewski I, Mulak A, Reygnier J, Samczuk P, Serino M, Sikora M, Terranegra A, Ufnal M, Villeger R, Pichon C, Konturek P, Edeas M. Microbiota medicine: towards clinical revolution. *J Transl Med* [Інтернет]. 7 берез. 2022 [цитовано 11 серп. 2023];20(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03296-9>

86. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, de Villiers W, Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *Journal of Lipid Research* [Інтернет]. 24 верес. 2008 [цитовано 28 груд. 2022];50(1):90-7. Доступно на: <https://doi.org/10.1194/jlr.m800156-jlr200>

87. Giannoudaki E, Hernandez-Santana YE, Mulfaul K, Doyle SL, Hams E, Fallon PG, Mat A, O'Shea D, Kopf M, Hogan AE, Walsh PT. Interleukin-36 cytokines alter the intestinal microbiome and can protect against obesity and metabolic dysfunction. *Nature Communications* [Інтернет]. 5 верес. 2019 [цитовано 7 лют. 2023];10(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11944-w>

88. Gomes JM, Costa JD, Alfenas RD. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism* [Інтернет]. Берез. 2017 [цитовано 28 груд. 2022];68:133-44. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.009>

89. Góralczyk-Bińkowska A, Szmaida-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(19):11245. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/ijms231911245>

90. Goyal, Nupur; Prabhu, Smitha S1. Stress and common dermatological disorders: The Psychophysiological Dermatoses. *Clinical Dermatology Review* 7(4):p 327-332, Oct–Dec 2023. Доступно на: DOI: 10.4103/cdr.cdr_8_22

91. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review of Immunology* [Інтернет]. 23 квіт. 2011 [цитовано 26 груд. 2022];29(1):415-45. Доступно на: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>
92. Griffith JW, Sokol CL, Luster AD. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annual Review of Immunology* [Інтернет]. 21 берез. 2014 [цитовано 27 груд. 2022];32(1):659-702. Доступно на: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120145>
93. Gubert C, Kong G, Renoir T, Hannan AJ. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis* [Інтернет]. Лют. 2020 [цитовано 16 черв. 2022];134:104621. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104621>
94. Guimarães Sousa S, Kleiton de Sousa A, Maria Carvalho Pereira C, Sofia Miranda Loiola Araújo A, de Aguiar Magalhães D, Vieira de Brito T, Barbosa AL. SARS-CoV-2 infection causes intestinal cell damage: role of interferon's imbalance. *Cytokine* [Інтернет]. Квіт. 2022 [цитовано 20 груд. 2023];152:155826. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155826>
95. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Ther Adv Gastroenterol* [Інтернет]. 26 берез. 2013 [цитовано 20 черв. 2024];6(4):295-308. Доступно на: <https://doi.org/10.1177/1756283x13482996>
96. Gürsoy S, Koçkar T, Atik SU, Önal Z, Önal H, Adal E. Autoimmunity and intestinal colonization by *Candida albicans* in patients with type 1 diabetes at the time of the diagnosis. *Korean Journal of Pediatrics* [Інтернет]. 15 лип. 2018 [цитовано 29 верес. 2022];61(7):217-20. Доступно на: <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.61.7.217>
97. Hamade DF, Epperly MW, Fisher R, Hou W, Shields D, van Pijkeren JP, Leibowitz BJ, Coffman LG, Wang H, Huq MS, Huang Z, Rogers CJ, Vlad AM, Greenberger JS, Mukherjee A. Genetically engineered probiotic *limosilactobacillus reuteri* releasing IL-22 (LR-IL-22) modifies the tumor microenvironment, enabling

irradiation in ovarian cancer. *Cancers* [Інтернет]. 23 січ. 2024 [цитовано 18 черв. 2024];16(3):474. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/cancers16030474>

98. Han Y, Gong Z, Sun G, Xu J, Qi C, Sun W, Jiang H, Cao P, Ju H. Dysbiosis of gut microbiota in patients with acute myocardial infarction. *Front Microbiol* [Інтернет]. 5 лип. 2021 [цитовано 18 черв. 2024];12. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.680101>

99. He X, Zhao S, Li Y. Faecalibacterium prausnitzii: a next-generation probiotic in gut disease improvement. *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Інтернет]. 5 берез. 2021 [цитовано 12 серп. 2023];2021:1-10. Доступно на: <https://doi.org/10.1155/2021/6666114>

100. Hendrikx T, Duan Y, Wang Y, Oh JH, Alexander LM, Huang W, Stärkel P, Ho SB, Gao B, Fiehn O, Emond P, Sokol H, van Pijkeren JP, Schnabl B. Bacteria engineered to produce IL-22 in intestine induce expression of REG3G to reduce ethanol-induced liver disease in mice. *Gut* [Інтернет]. 17 листоп. 2018 [цитовано 8 лют. 2023];68(8):1504-15. Доступно на: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317232>

101. Herndon CC, Wang Y, Lu C. Targeting the gut microbiota for the treatment of irritable bowel syndrome. *Kaohsiung J Med Sci* [Інтернет]. 29 листоп. 2019 [цитовано 12 серп. 2023];36(3):160-70. Доступно на: <https://doi.org/10.1002/kjm2.12154>

102. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* [Інтернет]. 10 черв. 2014 [цитовано 8 лют. 2023];11(8):506-14. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>

103. Hong EG, Ko HJ, Cho YR, Kim HJ, Ma Z, Yu TY, Friedline RH, Kurt-Jones E, Finberg R, Fischer MA, Granger EL, Norbury CC, Hauschka SD, Philbrick WM, Lee CG, Elias JA, Kim JK. Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle.

Diabetes [Інтернет]. 18 серп. 2009 [цитовано 26 груд. 2022];58(11):2525-35.
Доступно на: <https://doi.org/10.2337/db08-1261>

104. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. Nature [Інтернет]. Лют. 2017 [цитовано 31 січ. 2023];542(7640):177-85.
Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nature21363>

105. Huang F, Wu X. Brain neurotransmitter modulation by gut microbiota in anxiety and depression. Front Cell Dev Biol [Інтернет]. 11 берез. 2021 [цитовано 14 черв. 2022];9. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.649103>.

106. Huang W. Nuclear receptor-dependent bile acid signaling is required for normal liver regeneration. Science [Інтернет]. 14 квіт. 2006 [цитовано 7 лют. 2023];312(5771):233-6. Доступно на: <https://doi.org/10.1126/science.1121435>

107. Huang ZR, Huang QZ, Chen KW, Huang ZF, Liu Y, Jia RB, Liu B. Sanghuangporus vaninii fruit body polysaccharide alleviates hyperglycemia and hyperlipidemia via modulating intestinal microflora in type 2 diabetic mice. Front Nutr [Інтернет]. 17 жовт. 2022 [цитовано 23 лип. 2023];9. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1013466>

108. Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. Nature [Інтернет]. Черв. 2012 [цитовано 13 лют. 2023];486(7402):215-21. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nature11209>

109. International Diabetes Federation (IDF); [цитовано 20 верес. 2020]
Доступно на: <http://www.idf.org>.

110. Islam KB, Fukiya S, Hagio M, Fujii N, Ishizuka S, Ooka T, Ogura Y, Hayashi T, Yokota A. Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats. Gastroenterology [Інтернет]. Листоп. 2011 [цитовано 7 лют. 2023];141(5):1773-81. Доступно на: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.046>

111. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, Björkstén B, Engstrand L, Andersson AF. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants

delivered by Caesarean section. Gut [Інтернет]. 7 серп. 2013 [цитовано 14 лют. 2023];63(4):559-66. Доступно на: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303249>

112. Janeiro M, Ramírez M, Milagro F, Martínez J, Solas M. Implication of trimethylamine n-oxide (TMAO) in disease: potential biomarker or new therapeutic target. Nutrients [Інтернет]. 1 жовт. 2018 [цитовано 29 верес. 2022];10(10):1398. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/nu10101398>

113. Järbrink-Sehgal E, Andreasson A. The gut microbiota and mental health in adults. Curr Opin Neurobiol [Інтернет]. Черв. 2020 [цитовано 18 черв. 2023];62:102-14. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2020.01.016>

114. Jeffery IB, Lynch DB, O'Toole PW. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons. ISME J [Інтернет]. 19 черв. 2015 [цитовано 30 квіт. 2023];10(1):170-82. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.88>

115. Jorgensen SB, O'Neill HM, Sylow L, Honeyman J, Hewitt KA, Palanivel R, Fullerton MD, Öberg L, Balendran A, Galic S, van der Poel C, Trounce IA, Lynch GS, Schertzer JD, Steinberg GR. Deletion of skeletal muscle SOCS3 prevents insulin resistance in obesity. Diabetes [Інтернет]. 6 верес. 2012 [цитовано 28 груд. 2022];62(1):56-64. Доступно на: <https://doi.org/10.2337/db12-0443>

116. Joyce SA, Gahan CG. The gut microbiota and the metabolic health of the host. Curr Opin Gastroenterol [Інтернет]. Берез. 2014 [цитовано 20 груд. 2023];30(2):120-7. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000039>

117. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American diabetes association and the European association for the study of diabetes. Diabetes Care [Інтернет]. 25 серп. 2005 [цитовано 9 черв. 2023];28(9):2289-304. Доступно на: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2289>

118. Kang SS, Jeraldo PR, Kurti A, Miller ME, Cook MD, Whitlock K, Goldenfeld N, Woods JA, White BA, Chia N, Fryer JD. Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with

anxiety and cognition. *Mol Neurodegener* [Інтернет]. 2014 [цитовано 16 черв. 2024];9(1):36. Доступно на: <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-36>

119. Kang YE, Kim JM, Joung KH, Lee JH, You BR, Choi MJ, Ryu MJ, Ko YB, Lee MA, Lee J, Ku BJ, Shong M, Lee KH, Kim HJ. The roles of adipokines, proinflammatory cytokines, and adipose tissue macrophages in obesity-associated insulin resistance in modest obesity and early metabolic dysfunction. *PLOS ONE* [Інтернет]. 21 квіт. 2016 [цитовано 27 груд. 2022];11(4):e0154003. Доступно на: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154003>

120. Karbach SH, Schönfelder T, Brandão I, Wilms E, Hörmann N, Jäckel S, Schüler R, Finger S, Knorr M, Lagrange J, Brandt M, Waisman A, Kossmann S, Schäfer K, Münzel T, Reinhardt C, Wenzel P. Gut microbiota promote angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *Journal of the American Heart Association* [Інтернет]. 29 серп. 2016 [цитовано 9 листоп. 2022];5(9). Доступно на: <https://doi.org/10.1161/jaha.116.003698>

121. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* [Інтернет]. 29 трав. 2013 [цитовано 29 верес. 2022];498(7452):99-103. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nature12198>

122. Kataoka K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease. *The Journal of Medical Investigation* [Інтернет]. 2016 [цитовано 9 листоп. 2022];63(1.2):27-37. Доступно на: <https://doi.org/10.2152/jmi.63.27>

123. Kau AL, Planer JD, Liu J, Rao S, Yatsunenko T, Trehan I, Manary MJ, Liu TC, Stappenbeck TS, Maleta KM, Ashorn P, Dewey KG, Houpt ER, Hsieh CS, Gordon JL. Functional characterization of IgA-targeted bacterial taxa from undernourished Malawian children that produce diet-dependent enteropathy. *Science Translational Medicine* [Інтернет]. 25 лют. 2015 [цитовано 18 січ. 2023];7(276):276ra24. Доступно на: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa4877>

124. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin

resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* [Інтернет]. 1 трав. 2001 [цитовано 28 груд. 2022];280(5):E745—E751. Доступно на: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.5.e745>

125. Khosravi A. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection [Thesis в Інтернеті]; 2014 [цитовано 13 січ. 2023]. Доступно на: <https://thesis.library.caltech.edu/8201/83/khosravi%20thesis.pdf>

126. Kijmanawat A, Panburana P, Reutrakul S, Tangshewinsirikul C. Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus: a double-blind randomized controlled trial. *J Diabetes Investig* [Інтернет]. 30 черв. 2018 [цитовано 13 серп. 2023];10(1):163-70. Доступно на: <https://doi.org/10.1111/jdi.12863>

127. Kiramira D, Uphaus T, Othman A, Heermann R, Deschner J, Müller-Heupt LK. Stroke caused by vasculitis induced by periodontitis-associated oral bacteria after wisdom teeth extraction. *Brain Sci* [Інтернет]. 28 трав. 2024 [цитовано 7 лип. 2024];14(6):550. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/brainsci14060550>

128. Klaassen CD, Cui JY. Review: mechanisms of how the intestinal microbiota alters the effects of drugs and bile acids. *Drug Metabolism and Disposition* [Інтернет]. 10 серп. 2015 [цитовано 29 верес. 2022];43(10):1505-21. Доступно на: <https://doi.org/10.1124/dmd.115.065698>

129. Knoop KA, Gustafsson JK, McDonald KG, Kulkarni DH, Coughlin PE, McCrate S, Kim D, Hsieh CS, Hogan SP, Elson CO, Tarr PI, Newberry RD. Microbial antigen encounter during a preweaning interval is critical for tolerance to gut bacteria. *Science Immunology* [Інтернет]. 15 груд. 2017 [цитовано 18 січ. 2023];2(18):eaao1314. Доступно на: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aao1314>

130. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, Angenent LT, Ley RE. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc National Acad Sci* [Інтернет]. 28 лип. 2010 [цитовано 30 квіт. 2023];108(Supplement_1):4578-85. Доступно на: <https://doi.org/10.1073/pnas.1000081107>

131. Koh A, Molinaro A, Ståhlman M, Khan MT, Schmidt C, Mannerås-Holm L, Wu H, Carreras A, Jeong H, Olofsson LE, Bergh PO, Gerdes V, Hartstra A, de Brauw M, Perkins R, Nieuwdorp M, Bergström G, Bäckhed F. Microbially produced imidazole propionate impairs insulin signaling through mtorc1. *Cell* [Інтернет]. Листоп. 2018 [цитовано 7 лют. 2023];175(4):947-61. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.055>

132. Koh HC, van Vliet S, Pietka TA, Meyer GA, Razani B, Laforest R, Gropler RJ, Mittendorfer B. Subcutaneous adipose tissue metabolic function and insulin sensitivity in people with obesity. *Diabetes* [Інтернет]. 15 лип. 2021 [цитовано 20 груд. 2023];db210160. Доступно на: <https://doi.org/10.2337/db21-0160>

133. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, Smits LP, Hartstra AV, Udayappan SD та ін. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. *Cell Metabolism* [Інтернет]. Жовт. 2017 [цитовано 8 лют. 2023];26(4):611-9. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.008>

134. Kreienkamp RJ, Voight BF, Gloyn AL, Udler MS. Genetics of Type 2 Diabetes.. In: Lawrence JM, Casagrande SS, Herman WH, et al. *Diabetes in America* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK); 2020 груд. 23 [цитовано 20 груд. 2023]: Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597726/>

135. Kubinak JL, Round JL. Do antibodies select a healthy microbiota? *Nature Reviews Immunology* [Інтернет]. 7 листоп. 2016 [цитовано 18 січ. 2023];16(12):767-74. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.114>

136. Kumar S, Magnusson M, Ward L, Paul N, Brown L. Seaweed supplements normalise metabolic, cardiovascular and liver responses in high-carbohydrate, high-fat fed rats. *Mar Drugs* [Інтернет]. 2 лют. 2015 [цитовано 18 черв. 2024];13(2):788-805. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/md13020788>

137. Lancaster GI, Langley KG, Berglund NA, Kammoun HL, Reibe S, Estevez E та ін. Evidence that TLR4 is not a receptor for saturated fatty acids but

mediates lipid-induced inflammation by reprogramming macrophage metabolism. *Cell Metabolism* [Інтернет]. Трав. 2018 [цитовано 28 груд. 2022];27(5):1096-110. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.014>

138. Lanthier N, Molendi-Coste O, Horsmans Y, van Rooijen N, Cani PD, Leclercq IA. Kupffer cell activation is a causal factor for hepatic insulin resistance. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* [Інтернет]. Січ. 2010 [цитовано 28 груд. 2022];298(1):G107—G116. Доступно на: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00391.2009>

139. Lassenius MI, Pietiläinen KH, Kaartinen K, Pussinen PJ, Syrjänen J, Forsblom C, Pörsti I, Rissanen A, Kaprio J, Mustonen J, Groop PH, Lehto M. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care* [Інтернет]. 2 черв. 2011 [цитовано 28 груд. 2022];34(8):1809-15. Доступно на: <https://doi.org/10.2337/dc10-2197>

140. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G та ін. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* [Інтернет]. Серп. 2013 [цитовано 26 груд. 2022];500(7464):541-6. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nature12506>

141. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* [Інтернет]. Серп. 2013 [цитовано 22 черв. 2024];500(7464):541-6. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nature12506>

142. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. *Nature Reviews Drug Discovery* [Інтернет]. 30 квіт. 2013 [цитовано 13 лют. 2023];12(5):371-87. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nrd3975>

143. Li S, Ding X, Zhang H, Ding Y, Tan Q. IL-25 improves diabetic wound healing through stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation. *Int Immunopharmacol* [Інтернет]. Трав. 2022 [ЦИТОВАНО 21 черв. 2024];106:108605. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108605>

144. Li S, Fei Z, Xu Z, Wang J, Jiang Z, Xie Y, Wang Y, Huang W, Sun H. *Enterococcus faecalis* sir2-like gene enhances aerobic metabolism of themselves and mitochondrial respiration of mammal cells to bring about improving metabolic syndrome through the PGC-1 α pathway. *J Tissue Eng Regen Med* [Інтернет]. 22 січ. 2019 [ЦИТОВАНО 21 черв. 2023];13(2):143-55. Доступно на: <https://doi.org/10.1002/term.2775>

145. Li SS, Zhu A, Benes V, Costea PI, Hercog R, Hildebrand F, Huerta-Cepas J, Nieuwdorp M, Salojärvi J, Voigt AY, Zeller G, Sunagawa S, de Vos WM, Bork P. Durable coexistence of donor and recipient strains after fecal microbiota transplantation. *Science* [Інтернет]. 28 квіт. 2016 [ЦИТОВАНО 8 лют. 2023];352(6285):586-9. Доступно на: <https://doi.org/10.1126/science.aad8852>

146. Li X, Zhang Y, Xu L, Wang A, Zou Y, Li T, Huang L, Chen W, Liu S, Jiang K, Zhang X, Wang D, Zhang L, Zhang Z, Zhang Z, Chen X, Jia W, Zhao A, Yan X, Zhou H, Zhu L, Ma X, Ju Z, Jia W, Wang C, Loscalzo J, Yang Y, Zhao Y. Ultrasensitive sensors reveal the spatiotemporal landscape of lactate metabolism in physiology and disease. *Cell Metab* [Інтернет]. Жовт. 2022 [ЦИТОВАНО 23 черв. 2024]. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.10.002>

147. Li Z. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Інтернет]. Лют. 2003 [ЦИТОВАНО 8 лют. 2023];37(2):343-50. Доступно на: <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50048>

148. Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cytokine* [Інтернет]. Жовт. 2016 [ЦИТОВАНО 26 груд. 2022];86:100-9. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.06.028>

149. Llewellyn SR, Britton GJ, Contijoch EJ, Vennaro OH, Mortha A, Colombel JF, Grinspan A, Clemente JC, Merad M, Faith JJ. Interactions between diet and the intestinal microbiota alter intestinal permeability and colitis severity in mice. *Gastroenterology* [Інтернет]. Берез. 2018 [цитовано 8 лют. 2023];154(4):1037-46. Доступно на: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.03>
150. Lu CC, Ma KL, Ruan XZ, Liu BC. Intestinal dysbiosis activates renal renin-angiotensin system contributing to incipient diabetic nephropathy. *International Journal of Medical Sciences* [Інтернет]. 2018 [цитовано 29 верес. 2022];15(8):816-22. Доступно на: <https://doi.org/10.7150/ijms.25543>
151. Lu W, Wang Y, Fang Z, Wang H, Zhu J, Zhai Q, Zhao J, Zhang H, Chen W. *Bifidobacterium longum* CCFM752 prevented hypertension and aortic lesion, improved antioxidative ability, and regulated gut microbiome in spontaneously hypertensive rats. *Food Amp Funct* [Інтернет]. 2022 [цитовано 13 серп. 2023]. Доступно на: <https://doi.org/10.1039/d1fo04446j>
152. Luck H, Khan S, Kim JH, Copeland JK, Revelo XS, Tsai S та ін. Gut-associated IgA⁺ immune cells regulate obesity-related insulin resistance. *Nature Communications* [Інтернет]. 13 серп. 2019 [цитовано 18 січ. 2023];10(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11370-y>
153. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *Journal of Clinical Investigation* [Інтернет]. 2 січ. 2007 [цитовано 26 груд. 2022];117(1):175-84. Доступно на: <https://doi.org/10.1172/jci29881>
154. Luzina IG, Keegan AD, Heller NM, Rook GA, Shea-Donohue T, Atamas SP. Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of “alternatives”. *Journal of Leukocyte Biology* [Інтернет]. Жовт. 2012 [цитовано 27 груд. 2022];92(4):753-64. Доступно на: <https://doi.org/10.1189/jlb.0412214>
155. Macia L, Tan J, Vieira AT, Leach K, Stanley D, Luong S та ін. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nature Communications*

[Інтернет]. 1 квіт. 2015 [цитовано 7 лют. 2023];6(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1038/ncomms7734>

156. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell Host & Microbe* [Інтернет]. Черв. 2018 [цитовано 8 лют. 2023];23(6):705-15. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.012>

157. Madan JC, Koestler DC, Stanton BA, Davidson L, Moulton LA, Housman ML, Moore JH, Guill MF, Morrison HG, Sogin ML, Hampton TH, Karagas MR, Palumbo PE, Foster JA, Hibberd PL, O'Toole GA. Serial analysis of the gut and respiratory microbiome in cystic fibrosis in infancy: interaction between intestinal and respiratory tracts and impact of nutritional exposures. *MBio* [Інтернет]. 21 серп. 2012 [цитовано 9 черв. 2024];3(4). Доступно на: <https://doi.org/10.1128/mbio.00251-12>

158. Malinova TS, Dijkstra CD, de Vries HE. Serotonin: a mediator of the gut–brain axis in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* [Інтернет]. 9 листоп. 2017 [цитовано 19 груд. 2022];24(9):1144-50. Доступно на: <https://doi.org/10.1177/1352458517739975>

159. Mardinoglu A, Wu H, Bjornson E, Zhang C, Hakkarainen A, Räsänen SM та ін. An integrated understanding of the rapid metabolic benefits of a carbohydrate-restricted diet on hepatic steatosis in humans. *Cell Metabolism* [Інтернет]. Берез. 2018 [цитовано 8 лют. 2023];27(3):559-71. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.01.005>

160. Marfella R, Grella R, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Ferraraccio F, Cacciapuoti F, Mazzearella G, Ferraro N, D'Andrea F, Paolisso G, Nicoletti G. Role of subcutaneous abdominal fat on cardiac function and proinflammatory cytokines in premenopausal obese women. *Annals of Plastic Surgery* [Інтернет]. Листоп. 2009 [цитовано 26 груд. 2022];63(5):490-5. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/sap.0b013e3181955cdb>

161. Martin R, Jimenez E, Heilig H, Fernandez L, Marin ML, Zoetendal EG, Rodriguez JM. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the

bifidobacterial population by pcr-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. Appl Environ Microbiol [Інтернет]. 16 груд. 2008 [цитовано 30 квіт. 2023];75(4):965-9. Доступно на: <https://doi.org/10.1128/aem.02063-08>

162. Martin AP, Rankin S, Pitchford S, Charo IF, Furtado GC, Lira SA. Increased expression of CCL2 in insulin-producing cells of transgenic mice promotes mobilization of myeloid cells from the bone marrow, marked insulinitis, and diabetes. Diabetes [Інтернет]. 15 лип. 2008 [цитовано 27 груд. 2022];57(11):3025-33. Доступно на: <https://doi.org/10.2337/db08-0625>

163. Martínez-Reyes CP, Gómez-Arauz AY, Torres-Castro I, Manjarrez-Reyna AN, Palomera LF, Olivos-García A, Mendoza-Tenorio E, Sánchez-Medina GA, Islas-Andrade S, Melendez-Mier G, Escobedo G. Serum levels of interleukin-13 increase in subjects with insulin resistance but do not correlate with markers of low-grade systemic inflammation. Journal of Diabetes Research [Інтернет]. 2018 [цитовано 27 груд. 2022];2018:1-11. Доступно на: <https://doi.org/10.1155/2018/7209872>

164. Meex RC, Blaak EE, Loon LJ. Lipotoxicity plays a key role in the development of both insulin resistance and muscle atrophy in patients with type 2 diabetes. Obes Rev [Інтернет]. 26 черв. 2019 [цитовано 20 груд. 2023];20(9):1205-17. Доступно на: <https://doi.org/10.1111/obr.12862>

165. Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwdorp M, Herrema H. Evaluating causality of gut microbiota in obesity and diabetes in humans. Endocrine Reviews [Інтернет]. 22 груд. 2017 [цитовано 13 січ. 2023];39(2):133-53. Доступно на: <https://doi.org/10.1210/er.2017-00192>

166. Miani M, Le Naour J, Waeckel-Enée E, Verma SC, Straube M, Emond P, Ryffel B, van Endert P, Sokol H, Diana J. Gut microbiota-stimulated innate lymphoid cells support β -defensin 14 expression in pancreatic endocrine cells, Preventing Autoimmune Diabetes. Cell Metabolism [Інтернет]. Жовт. 2018 [цитовано 6 лют. 2023];28(4):557-72. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.06.012>

167. Michalovich D, Rodriguez-Perez N, Smolinska S, Pirozynski M, Mayhew D, Uddin S та ін. Obesity and disease severity magnify disturbed microbiome-immune interactions in asthma patients. *Nature Communications* [Інтернет]. Груд. 2019 [цитовано 26 груд. 2022];10(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13751-9>

168. Miloslavsky DK. Probiotics: from Ilya Mechnikov to the present days (to the 175-th anniversary of the birth of I.I. mechnikov). *Shidnoevropejskij Zurnal Vnutrisnoi Ta Simejnoi Medicini* [Інтернет]. 2020 [цитовано 20 черв. 2023];2020(2):109-15. Доступно на: <https://doi.org/10.15407/internalmed2020.02.109>

169. Mishima Y, Oka A, Liu B, Herzog JW, Eun CS, Fan TJ, Bulik-Sullivan E, Carroll IM, Hansen JJ, Chen L, Wilson JE, Fisher NC, Ting JP, Nochi T, Wahl A, Garcia JV, Karp CL, Sartor RB. Microbiota maintain colonic homeostasis by activating TLR2/MyD88/PI3K signaling in IL-10-producing regulatory B cells. *Journal of Clinical Investigation* [Інтернет]. 5 серп. 2019 [цитовано 7 лют. 2023];129(9):3702-16. Доступно на: <https://doi.org/10.1172/jci93820>

170. Moles L, Gómez M, Heilig H, Bustos G, Fuentes S, de Vos W, Fernández L, Rodríguez JM, Jiménez E. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS ONE* [Інтернет]. 28 черв. 2013 [цитовано 14 лют. 2023];8(6):e66986. Доступно на: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066986>

171. Morgantini C, Jager J, Li X, Levi L, Azzimato V, Sulen A та ін. Liver macrophages regulate systemic metabolism through non-inflammatory factors. *Nature Metabolism* [Інтернет]. 25 берез. 2019 [цитовано 28 груд. 2022];1(4):445-59. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0044-9>

172. Morigny P, Houssier M, Mouisel E, Langin D. Adipocyte lipolysis and insulin resistance. *Biochimie* [Інтернет]. Черв. 2016 [цитовано 20 груд. 2022];125:259-66. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.10.024>

173. Morris G, Berk M, Carvalho A, Caso JR, Sanz Y, Walder K, Maes M. The role of the microbial metabolites including tryptophan catabolites and short chain

fatty acids in the pathophysiology of immune-inflammatory and neuroimmune disease. *Molecular Neurobiology* [Інтернет]. 27 черв. 2016 [цитовано 29 верес. 2022];54(6):4432-51. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0004-2>

174. Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, Clemente JC, Gonzalez A, Fontana L, Henrissat B, Knight R, Gordon JL. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science* [Інтернет]. 19 трав. 2011 [цитовано 30 квіт. 2023];332(6032):970-4. Доступно на: <https://doi.org/10.1126/science.1198719>

175. Natividad JM, Agus A, Planchais J, Lamas B, Jarry AC, Martin R та ін. Impaired aryl hydrocarbon receptor ligand production by the gut microbiota is a key factor in metabolic syndrome. *Cell Metabolism* [Інтернет]. Листоп. 2018 [цитовано 8 лют. 2023];28(5):737-49. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.07.001>

176. Ngo VL, Abo H, Maxim E, Harusato A, Geem D, Medina-Contreras O, Merlin D, Gewirtz AT, Nusrat A, Denning TL. A cytokine network involving IL-36 γ , IL-23, and IL-22 promotes antimicrobial defense and recovery from intestinal barrier damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Інтернет]. 14 трав. 2018 [цитовано 6 лют. 2023];115(22):E5076—E5085. Доступно на: <https://doi.org/10.1073/pnas.1718902115>

177. Nicolucci A, Hume M, Martínez I, Mayengbam S, Walter J, Reimer R. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Yearbook of Paediatric Endocrinology* [Інтернет]. 11 верес. 2018 [цитовано 8 лют. 2023]. Доступно на: <https://doi.org/10.1530/ey.15.11.18>

178. Obstfeld AE, Sugaru E, Thearle M, Francisco AM, Gayet C, Ginsberg HN, Ables EV, Ferrante AW. C-C chemokine receptor 2 (CCR2) regulates the hepatic recruitment of myeloid cells that promote obesity-induced hepatic steatosis. *Diabetes* [Інтернет]. 26 січ. 2010 [цитовано 28 груд. 2022];59(4):916-25. Доступно на: <https://doi.org/10.2337/db09-1403>

179. Oellgaard J, Winther SA, Hansen TS, Rossing P, von Scholten BJ. Trimethylamine n-oxide (ТМАО) as a new potential therapeutic target for insulin

resistance and cancer. *Current Pharmaceutical Design* [Інтернет]. 29 верес. 2017 [цитовано 29 верес. 2022];23(25):3699-3712. Доступно на: <https://doi.org/10.2174/1381612823666170622095324>

180. Olsen I, Hicks SD. Oral microbiota and autism spectrum disorder (ASD). *J Oral Microbiol* [Інтернет]. 12 груд. 2019 [цитовано 14 черв. 2024];12(1):1702806. Доступно на: <https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1702806>

181. Pabst O, Slack E. IgA and the intestinal microbiota: the importance of being specific. *Mucosal Immunology* [Інтернет]. 18 листоп. 2019 [цитовано 31 січ. 2023];13(1):12-21. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0227-4>

182. Palm NW, de Zoete MR, Cullen TW, Barry NA, Stefanowski J, Hao L, Degnan PH, Hu J, Peter I, Zhang W, Ruggiero E, Cho JH, Goodman AL, Flavell RA. Immunoglobulin a coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease. *Cell* [Інтернет]. Серп. 2014 [цитовано 18 січ. 2023];158(5):1000-10. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.08.006>

183. Park S, Bae JH. Probiotics for weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Research* [Інтернет]. Лип. 2015 [цитовано 8 лют. 2023];35(7):566-75. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.05.008>

184. Parséus A, Sommer N, Sommer F, Caesar R, Molinaro A, Ståhlman M, Greiner TU, Perkins R, Bäckhed F. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. *Gut* [Інтернет]. 6 січ. 2016 [цитовано 7 лют. 2023];66(3):429-37. Доступно на: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310283>

185. Pathak P, Xie C, Nichols RG, Ferrell JM, Boehme S, Krausz KW, Patterson AD, Gonzalez FJ, Chiang JY. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism. *Hepatology* [Інтернет]. 21 трав. 2018 [цитовано 7 лют. 2023];68(4):1574-88. Доступно на: <https://doi.org/10.1002/hep.29857>

186. Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, Petersen KF, Kibbey RG, Goodman AL, Shulman GI. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature* [Інтернет].

Черв. 2016 [цитовано 7 лют. 2023];534(7606):213-7. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nature18309>

187. Petersen C, Bell R, Klag KA, Lee SH, Soto R, Ghazaryan A, Buhrke K, Ekiz HA, Ost KS, Boudina S, O'Connell RM, Cox JE, Villanueva CJ, Stephens WZ, Round JL. T cell-mediated regulation of the microbiota protects against obesity. *Science* [Інтернет]. 25 лип. 2019 [цитовано 31 січ. 2023];365(6451):eaat9351. Доступно на: <https://doi.org/10.1126/science.aat9351>

188. Peyrin-Biroulet L, Gonzalez F, Dubuquoy L, Rousseaux C, Dubuquoy C, Decourcelle C, Saudemont A, Tachon M, Béclin E, Odou MF, Neut C, Colombel JF, Desreumaux P. Mesenteric fat as a source of C reactive protein and as a target for bacterial translocation in Crohn's disease. *Gut* [Інтернет]. 21 верес. 2011 [цитовано 15 січ. 2023];61(1):78-85. Доступно на: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300370>

189. Plomgaard P, Nielsen AR, Fischer CP, Mortensen OH, Broholm C, Penkowa M, Krogh-Madsen R, Erikstrup C, Lindegaard B, Petersen AM, Taudorf S, Pedersen BK. Associations between insulin resistance and TNF- α in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes. *Diabetologia* [Інтернет]. 10 жовт. 2007 [цитовано 28 груд. 2022];50(12):2562-71. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0834-6>

190. Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L та ін. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nature Medicine* [Інтернет]. 28 листоп. 2016 [цитовано 8 лют. 2023];23(1):107-13. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nm.4236>

191. Pop M. We are what we eat: how the diet of infants affects their gut microbiome. *Genome Biol* [Інтернет]. 2012 [цитовано 28 квіт. 2023];13(4):152. Доступно на: <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-4-152>

192. Prawitt J, Abdelkarim M, Stroeve JH, Popescu I, Duez H, Velagapudi VR, Dumont J, Bouchaert E, van Dijk TH, Lucas A, Dorchie E, Daoudi M, Lestavel S, Gonzalez FJ, Oresic M, Cariou B, Kuipers F, Caron S, Staels B. Farnesoid X receptor deficiency improves glucose homeostasis in mouse

models of obesity. *Diabetes* [Інтернет]. 18 трав. 2011 [цитовано 7 лют. 2023];60(7):1861-71. Доступно на: <https://doi.org/10.2337/db11-0030>

193. Prideaux L, Kang S, Wagner J, Buckley M, Mahar JE, De Cruz P, Wen Z, Chen L, Xia B, van Langenberg DR, Lockett T, Ng SC, Sung JJ, Desmond P, McSweeney C, Morrison M, Kirkwood CD, Kamm MA. Impact of ethnicity, geography, and disease on the microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Інтернет]. Груд. 2013 [цитовано 30 квіт. 2023];19(13):2906-18. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000435759.05577.12>

194. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F та ін. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* [Інтернет]. 26 верес. 2012 [цитовано 26 груд. 2022];490(7418):55-60. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nature11450>

195. Ramezani A, Nolin TD, Barrows IR, Serrano MG, Buck GA, Regunathan-Shenk R, West RE, Latham PS, Amdur R, Raj DS. Gut colonization with methanogenic archaea lowers plasma trimethylamine n-oxide concentrations in apolipoprotein e^{-/-} mice. *Sci Rep* [Інтернет]. 3 жовт. 2018 [цитовано 18 черв. 2024];8(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33018-5>

196. Rieder R, Wisniewski PJ, Alderman BL, Campbell SC. Microbes and mental health: a review. *Brain Behav Immun* [Інтернет]. Листоп. 2017 [цитовано 18 черв. 2023];66:9-17. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.016>

197. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano G, Gasbarrini A, Mele M. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms* [Інтернет]. 10 січ. 2019 [цитовано 20 черв. 2023];7(1):14. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>

198. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I та ін. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *British Journal of Nutrition* [Інтернет]. Серп. 2010 [цитовано 8 лют. 2023];104(S2):S1—S63. Доступно на: <https://doi.org/10.1017/s0007114510003363>

199. Rodrigues e-Lacerda R, Fang H, Robin N, Bhatwa A, Marko DM, Schertzer JD. Microbiota and Nod-like receptors balance inflammation and metabolism during obesity and diabetes. *Biomed J* [Інтернет]. Трав. 2023 [цитовано 20 груд. 2023]:100610. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2023.100610>
200. Roediger WE. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut* [Інтернет]. 1 верес. 1980 [цитовано 15 січ. 2023];21(9):793-8. Доступно на: <https://doi.org/10.1136/gut.21.9.793>
201. Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, Lodish HF. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- α : implications for insulin resistance. *Diabetes* [Інтернет]. 1 листоп. 2002 [цитовано 28 груд. 2022];51(11):3176-88. Доступно на: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.11.3176>
202. Ruan Y, Sun J, He J, Chen F, Chen R, Chen H. Effect of probiotics on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Plos One* [Інтернет]. 10 лип. 2015 [цитовано 8 лют. 2023];10(7):e0132121. Доступно на: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132121>
203. Sabapathy V, Stremska ME, Mohammad S, Corey RL, Sharma PR, Sharma R. Novel immunomodulatory cytokine regulates inflammation, diabetes, and obesity to protect from diabetic nephropathy. *Frontiers in Pharmacology* [Інтернет]. 22 трав. 2019 [цитовано 26 груд. 2022];10. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00572>
204. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice* [Інтернет]. Листоп. 2019 [цитовано 20 груд. 2022];157:107843. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
205. Salazar N, Arboleya S, Valdes L, Stanton C, Ross P, Ruiz L, Gueimonde M, Clara G de Los Reyes-Gavilan. The human intestinal microbiome at

extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet* [Інтернет]. 21 листоп. 2014 [цитовано 30 квіт. 2023];5. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00406>

206. Samah S, Ramasamy K, Lim SM, Neoh CF. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice* [Інтернет]. Серп. 2016 [цитовано 8 лют. 2023];118:172-82. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.014>

207. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* [Інтернет]. 11 лип. 2019 [цитовано 8 лют. 2023];16(10):605-16. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>

208. Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, Kurilshikov A, Vich Vila A, Vösa U, Mujagic Z, Masclee AA, Jonkers DM, Oosting M, Joosten LA, Netea MG, Franke L, Zhernakova A, Fu J, Wijmenga C, McCarthy MI. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nature Genetics* [Інтернет]. 18 лют. 2019 [цитовано 15 січ. 2023];51(4):600-5. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0350-x>

209. Sarkar D, Chakraborty A, Saha A, Chandra AK. Iodine in excess in the alterations of carbohydrate and lipid metabolic pattern as well as histomorphometric changes in associated organs. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology* [Інтернет]. 27 листоп. 2018 [цитовано 29 верес. 2022];29(6):631-43. Доступно на: <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2017-0204>

210. Sasso JM, Ammar RM, Tenchov R, Lemmel S, Kelber O, Grieswelle M, Zhou QA. Gut microbiome–brain alliance: a landscape view into mental and gastrointestinal health and disorders. *ACS Chem Neurosci* [Інтернет]. 8 трав. 2023 [цитовано 14 черв. 2024]. Доступно на: <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.3c00127>

211. Scheithauer TP, Rampanelli E, Nieuwdorp M, Vallance BA, Verchere CB, van Raalte DH, Herrema H. Gut microbiota as a trigger for metabolic inflammation in obesity and type 2 diabetes. *Frontiers in Immunology* [Інтернет].

16 жовт. 2020 [цитовано 20 груд. 2022];11. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571731>

212. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chittka T, Mergl R, Kirkby KC, Faßhauer M, Stumvoll M, Holdt LM, Teupser D, Hegerl U, Himmerich H. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PLOS ONE* [Інтернет]. 17 берез. 2015 [цитовано 27 груд. 2022];10(3):e0121971. Доступно на: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121971>

213. Schwartz S, Friedberg I, Ivanov IV, Davidson LA, Goldsby JS, Dahl DB, Herman D, Wang M, Donovan SM, Chapkin R. A metagenomic study of diet-dependent interaction between gut microbiota and host in infants reveals differences in immune response. *Genome Biology* [Інтернет]. 2012 [цитовано 14 лют. 2023];13(4):R32. Доступно на: <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-4-r32>

214. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* [Інтернет]. Січ. 2010 [цитовано 29 верес. 2022];18(1):190-5. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>

215. Segain JP. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkappa B inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut* [Інтернет]. 1 верес. 2000 [цитовано 15 січ. 2023];47(3):397-403. Доступно на: <https://doi.org/10.1136/gut.47.3.397>

216. Sellon RK, Tonkonogy S, Schultz M, Dieleman LA, Grenther W, Balish E, Rennick DM, Sartor RB. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10-deficient mice. *Infection and Immunity* [Інтернет]. 1 листоп. 1998 [цитовано 7 лют. 2023];66(11):5224-31. Доступно на: <https://doi.org/10.1128/iai.66.11.5224-5231.1998>

217. Shapiro H, Kolodziejczyk AA, Halstuch D, Elinav E. Bile acids in glucose metabolism in health and disease. *Journal of Experimental Medicine* [Інтернет]. 16 січ. 2018 [цитовано 7 лют. 2023];215(2):383-96. Доступно на: <https://doi.org/10.1084/jem.20171965>

218. Shariff S, Kwan Su Huey A, Parag Soni N, Yahia A, Hammoud D, Nazir A, Uwishema O, Wojtara M. Unlocking the gut-heart axis: exploring the role of gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Ann Med Amp Surg* [Інтернет]. 18 січ. 2024 [цитовано 14 черв. 2024]. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000001744>
219. Shimizu K, Ogura H, Goto M, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, Yoshiya K, Matsushima A, Sumi Y, Kuwagata Y, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H. Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* [Інтернет]. Січ. 2006 [цитовано 19 груд. 2022];60(1):126-33. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000197374.99755.fe>
220. Simpson HL, Campbell BJ. Review article: dietary fibre-microbiota interactions. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [Інтернет]. 24 трав. 2015 [цитовано 8 лют. 2023];42(2):158-79. Доступно на: <https://doi.org/10.1111/apt.13248>
221. Singh P, Elhaj DA, Ibrahim I, Abdullahi H, Al Khodor S. Maternal microbiota and gestational diabetes: impact on infant health. *J Transl Med* [Інтернет]. 6 черв. 2023 [цитовано 23 лип. 2023];21(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04230-3>
222. Sjögren K, Engdahl C, Henning P, Lerner UH, Tremaroli V, Lagerquist MK, Bäckhed F, Ohlsson C. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *Journal of Bone and Mineral Research* [Інтернет]. 17 трав. 2012 [цитовано 29 верес. 2022];27(6):1357-67. Доступно на: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1588>
223. So D, Whelan K, Rossi M, Morrison M, Holtmann G, Kelly JT, Shanahan ER, Staudacher HM, Campbell KL. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Інтернет]. 11 трав. 2018 [цитовано 8 лют. 2023];107(6):965-83. Доступно на: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy041>
224. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota

compound over generations. *Nature* [Інтернет]. Січ. 2016 [ЦИТОВАНО 13 січ. 2023];529(7585):212-5. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nature16504>

225. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC та ін. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature* [Інтернет]. Жовт. 2018 [ЦИТОВАНО 20 лют. 2023];562(7728):583-8. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0617-x>

226. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nature Medicine* [Інтернет]. Трав. 2019 [ЦИТОВАНО 8 лют. 2023];25(5):716-29. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x>

227. Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *British Journal of Nutrition* [Інтернет]. 22 лют. 2016 [ЦИТОВАНО 8 лют. 2023];115(7):1167-77. Доступно на: <https://doi.org/10.1017/s0007114516000076>

228. Sun M, Wu W, Chen L, Yang W, Huang X, Ma C, Chen F, Xiao Y, Zhao Y, Ma C, Yao S, Carpio VH, Dann SM, Zhao Q, Liu Z, Cong Y. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis. *Nature Communications* [Інтернет]. 3 верес. 2018 [ЦИТОВАНО 7 лют. 2023];9(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05901-2>

229. Sun S, Xu X, Liang L, Wang X, Bai X, Zhu L, He Q, Liang H, Xin X, Wang L, Lou C, Cao X, Chen X, Li B, Wang B, Zhao J. Lactic acid-producing probiotic *saccharomyces cerevisiae* attenuates ulcerative colitis via suppressing macrophage pyroptosis and modulating gut microbiota. *Front Immunol* [Інтернет]. 24 листоп. 2021 [ЦИТОВАНО 23 черв. 2024];12. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.777665>

230. Tabor E. Comment on “gut microbiome: what we do and don't know”. *Nutrition in Clinical Practice* [Інтернет]. 11 трав. 2016 [ЦИТОВАНО 2 жовт. 2022];31(3):416. Доступно на: <https://doi.org/10.1177/0884533616634865>

231. Tette FM, Kwofie SK, Wilson MD. Therapeutic anti-depressant potential of microbial GABA produced by *Lactobacillus rhamnosus* strains for GABAergic signaling restoration and inhibition of addiction-induced HPA axis hyperactivity.

Current Issues in Molecular Biology [Інтернет]. 22 берез. 2022 [цитовано 19 груд. 2022];44(4):1434-51. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/cimb44040096>

232. Thaiss CA, Levy M, Grosheva I, Zheng D, Soffer E, Blacher E та ін. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. Science [Інтернет]. 8 берез. 2018 [цитовано 18 січ. 2023];359(6382):1376-83. Доступно на: <https://doi.org/10.1126/science.aar3318>

233. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. Hepatology [Інтернет]. 29 жовт. 2010 [цитовано 8 лют. 2023];52(5):1836-46. Доступно на: <https://doi.org/10.1002/hep.24001>

234. Timper K, Dalmas E, Dror E, Rütli S, Thienel C, Sauter NS, Bouzakri K, Bédard B, Pattou F, Kerr-Conte J, Böni-Schnetzler M, Donath MY. Glucose-dependent insulintropic peptide stimulates glucagon-like peptide 1 production by pancreatic islets via interleukin 6, produced by α cells. Gastroenterology [Інтернет]. Лип. 2016 [цитовано 28 груд. 2022];151(1):165-79. Доступно на: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.003>

235. Tirosh A, Calay ES, Tuncman G, Claiborn KC, Inouye KE, Eguchi K, Alcala M, Rathaus M, Hollander KS, Ron I, Livne R, Heianza Y, Qi L, Shai I, Garg R, Hotamisligil GS. The short-chain fatty acid propionate increases glucagon and FABP4 production, impairing insulin action in mice and humans. Science Translational Medicine [Інтернет]. 24 квіт. 2019 [цитовано 7 лют. 2023];11(489):eaav0120. Доступно на: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav0120>

236. Tran HQ, Ley RE, Gewirtz AT, Chassaing B. Flagellin-elicited adaptive immunity suppresses flagellated microbiota and vaccinates against chronic inflammatory diseases. Nature Communications [Інтернет]. Груд. 2019 [цитовано 18 січ. 2023];10(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13538-y>

237. Trinh B, Donath MY, Läubli H. Successful treatment of immune checkpoint inhibitor-induced diabetes with infliximab. Diabetes Care [Інтернет]. 15 лип. 2019 [цитовано 28 груд. 2022];42(9):e153-e154. Доступно на: <https://doi.org/10.2337/dc19-0908>

238. Tsao CH, Shiao MY, Chuang PH, Chang YH, Hwang J. Interleukin-4 regulates lipid metabolism by inhibiting adipogenesis and promoting lipolysis. *Journal of Lipid Research* [Інтернет]. 17 груд. 2013 [цитовано 27 груд. 2022];55(3):385-97. Доступно на: <https://doi.org/10.1194/jlr.m041392>
239. Udayappan SD, Kovatcheva-Datchary P, Bakker GJ, Havik SR, Herrema H, Cani PD та ін. Intestinal *Ralstonia pickettii* augments glucose intolerance in obesity. *PLOS ONE* [Інтернет]. 22 листоп. 2017 [цитовано 18 січ. 2023];12(11):e0181693. Доступно на: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181693>
240. Ungurianu A, Zanfirescu A, Grădinaru D, Ionescu-Tîrgoviște C, Dănciulescu Miulescu R, Margină D. Interleukins and redox impairment in type 2 diabetes mellitus: mini-review and pilot study. *Curr Med Res Opin* [Інтернет]. 6 лют. 2022 [цитовано 21 черв. 2023];38(4):511-22. Доступно на: <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2033049>
241. Van Den Munckhof IC, Kurilshikov A, ter Horst R, Riksen NP, Joosten LA, Zhernakova A, Fu J, Keating ST, Netea MG, de Graaf J, Rutten JH. Role of gut microbiota in chronic low-grade inflammation as potential driver for atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review of human studies. *Obesity Reviews* [Інтернет]. 24 серп. 2018 [цитовано 15 січ. 2023];19(12):1719-34. Доступно на: <https://doi.org/10.1111/obr.12750>
242. Van Dyken SJ, Locksley RM. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease. *Annual Review of Immunology* [Інтернет]. 21 берез. 2013 [цитовано 27 груд. 2022];31(1):317-43. Доступно на: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095906>
243. Vavassori P, Mencarelli A, Renga B, Distrutti E, Fiorucci S. The bile acid receptor FXR is a modulator of intestinal innate immunity. *The Journal of Immunology* [Інтернет]. 28 жовт. 2009 [цитовано 7 лют. 2023];183(10):6251-61. Доступно на: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803978>
244. Victor AR, Nalin AP, Dong W, McClory S, Wei M, Mao C та ін. IL-18 Drives ILC3 Proliferation and Promotes IL-22 Production via NF- κ B. *The Journal of*

Immunology [Інтернет]. 25 серп. 2017 [цитовано 6 лют. 2023];199(7):2333-42. Доступно на: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601554>

245. Villalobos-Labra R, Subiabre M, Toledo F, Pardo F, Sobrevia L. Endoplasmic reticulum stress and development of insulin resistance in adipose, skeletal, liver, and foetoplacental tissue in diabetes. Mol Asp Med [Інтернет]. Квіт. 2019 [цитовано 20 груд. 2023];66:49-61. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.11.001>

246. Virili C, Centanni M. “With a little help from my friends” – The role of microbiota in thyroid hormone metabolism and enterohepatic recycling. Molecular and Cellular Endocrinology [Інтернет]. Груд. 2017 [цитовано 29 верес. 2022];458:39-43. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.053>

247. Virili C, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S, Centanni M. Gut microbiota and Hashimoto’s thyroiditis. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders [Інтернет]. 8 жовт. 2018 [цитовано 29 верес. 2022];19(4):293-300. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9467-y>

248. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF та ін. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology [Інтернет]. Жовт. 2012 [цитовано 8 лют. 2023];143(4):913-6. Доступно на: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>

249. Wang J, Shi ZH, Yang J, Wei Y, Wang XY, Zhao YY. Gut microbiota dysbiosis in preeclampsia patients in the second and third trimesters. Chin Med J [Інтернет]. Трав. 2020 [цитовано 18 черв. 2024];133(9):1057-65. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000734>

250. Wang J, Tang H, Zhang C, Zhao Y, Derrien M, Rocher E, van-Hylckama Vlieg JE, Strissel K, Zhao L, Obin M, Shen J. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. The ISME Journal [Інтернет]. 17 черв. 2014 [цитовано 8 лют. 2023];9(1):1-15. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.99>

251. Wang X, Ota N, Manzanillo P, Kates L, Zavala-Solorio J, Eidenschenk C, Zhang J, Lesch J, Lee WP, Ross J, Diehl L, van Bruggen N, Kolumam G, Ouyang W. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature* [Інтернет]. 6 серп. 2014 [цитовано 6 лют. 2023];514(7521):237-41. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nature13564>

252. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, Levison BS, Zhu W, Org E, Gu X, Huang Y, Zamanian-Daryoush M, Culley MK, DiDonato AJ, Fu X, Hazen JE, Krajcik D, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell* [Інтернет]. Груд. 2015 [цитовано 7 лют. 2023];163(7):1585-95. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.055>

253. Watanabe M, Horai Y, Houten SM, Morimoto K, Sugizaki T, Arita E, Matakai C, Sato H, Tanigawara Y, Schoonjans K, Itoh H, Auwerx J. Lowering bile acid pool size with a synthetic farnesoid X receptor (FXR) agonist induces obesity and diabetes through reduced energy expenditure. *Journal of Biological Chemistry* [Інтернет]. 1 черв. 2011 [цитовано 7 лют. 2023];286(30):26913-20. Доступно на: <https://doi.org/10.1074/jbc.m111.248203>

254. Watanabe Y, Nagai Y, Takatsu K. Activation and regulation of the pattern recognition receptors in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Nutrients* [Інтернет]. 23 верес. 2013 [цитовано 28 груд. 2022];5(9):3757-78. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/nu5093757>

255. Wiciński M, Gębalski J, Gołębiewski J, Malinowski B. Probiotics for the treatment of overweight and obesity in humans - a review of clinical trials. *Microorganisms* [Інтернет]. 29 лип. 2020 [цитовано 12 серп. 2023];8(8):1148. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8081148>

256. Wu X, Li Q, Lin D, Cai J, Huang H, Tan H. Gut microbiota and hypertensive disorders in pregnancy: evidence from the Mendelian randomization study. *Aging* [Інтернет]. 11 верес. 2023 [цитовано 18 черв. 2024]. Доступно на: <https://doi.org/10.18632/aging.205019>

257. www.moz.gov.ua. Офіційний сайт МОЗ України; [цитовано 20 верес. 2020]
258. www.who.int/country/ukr/en. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ); [цитовано 20 верес. 2020].
259. Xiao S, Fei N, Pang X, Shen J, Wang L, Zhang B, Zhang M, Zhang X, Zhang C, Li M, Sun L, Xue Z, Wang J, Feng J, Yan F, Zhao N, Liu J, Long W, Zhao L. A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome. *FEMS Microbiology Ecology* [Інтернет]. 21 жовт. 2013 [цитовано 8 лют. 2023];87(2):357-67. Доступно на: <https://doi.org/10.1111/1574-6941.12228>
260. Xu E, Pereira MM, Karakasilioti I, Theurich S, Al-Maarri M, Rappl G, Waisman A, Wunderlich FT, Brüning JC. Temporal and tissue-specific requirements for T-lymphocyte IL-6 signalling in obesity-associated inflammation and insulin resistance. *Nature Communications* [Інтернет]. 3 трав. 2017 [цитовано 28 груд. 2022];8(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1038/ncomms14803>
261. Xu H, Pan LB, Yu H, Han P, Fu J, Zhang ZW, Hu JC, Yang XY, Keranmu A, Zhang HJ, Bu MM, Jiang JD, Wang Y. Gut microbiota-derived metabolites in inflammatory diseases based on targeted metabolomics. *Front Pharmacol* [Інтернет]. 27 верес. 2022 [цитовано 23 черв. 2024];13. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.919181>
262. Yao K, Zeng L, He Q, Wang W, Lei J, Zou X. Effect of probiotics on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Medical Science Monitor* [Інтернет]. 22 черв. 2017 [цитовано 8 лют. 2023];23:3044-53. Доступно на: <https://doi.org/10.12659/msm.902600>
263. Yatsunencko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. Human gut microbiome viewed across

age and geography. *Nature* [Інтернет]. 9 трав. 2012 [цитовано 30 квіт. 2023];486(7402):222-7. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nature11053>

264. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A та ін. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell* [Інтернет]. Листоп. 2015 [цитовано 8 лют. 2023];163(5):1079-94. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.001>

265. Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, De Luca A, Giovannini G, Pieraccini G, Zecchi R, D'Angelo C, Massi-Benedetti C, Fallarino F, Carvalho A, Puccetti P, Romani L. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity* [Інтернет]. Серп. 2013 [цитовано 6 лют. 2023];39(2):372-85. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.003>

266. Zeng C, Tan H. *Advances in experimental medicine and biology* [Інтернет]. Singapore: Springer Singapore; 2020. Gut Microbiota and Heart, Vascular Injury; [цитовано 9 листоп. 2022]; с. 107-41. Доступно на: https://doi.org/10.1007/978-981-15-2385-4_8

267. Zhang C, Jiang J, Wang C, Li S, Yu L, Tian F, Zhao J, Zhang H, Chen W, Zhai Q. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on type 2 diabetes in adults. *Clin Nutr* [Інтернет]. Лют. 2022 [цитовано 12 серп. 2023];41(2):365-73. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.11.037>

268. Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *American Journal of Gastroenterology* [Інтернет]. Листоп. 2012 [цитовано 8 лют. 2023];107(11):1755. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.251>

269. Zhang X, Zhao Y, Zhang M, Pang X, Xu J, Kang C, Li M, Zhang C, Zhang Z, Zhang Y, Li X, Ning G, Zhao L. Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats. *PLoS ONE* [Інтернет]. 3 серп. 2012 [цитовано 8 лют. 2023];7(8):e42529. Доступно на: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042529>

270. Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam YY, Wang X та ін. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science* [Інтернет]. 8 берез. 2018 [цитовано 7 лют. 2023];359(6380):1151-6. Доступно на: <https://doi.org/10.1126/science.aao5774>
271. Zhao Q, Elson CO. Adaptive immune education by gut microbiota antigens. *Immunology* [Інтернет]. 8 лют. 2018 [цитовано 31 січ. 2023];154(1):28-37. Доступно на: <https://doi.org/10.1111/imm.12896>
272. Zheng W, Xu Q, Huang W, Yan Q, Chen Y, Zhang L, Tian Z, Liu T, Yuan X, Liu C, Luo J, Guo C, Song W, Zhang L, Liang X, Qin H, Li G. Gestational diabetes mellitus is associated with reduced dynamics of gut microbiota during the first half of pregnancy. *MSystems* [Інтернет]. 24 берез. 2020 [цитовано 23 лип. 2023];5(2). Доступно на: <https://doi.org/10.1128/msystems.00109-20>
273. Zimmer J, Lange B, Frick JS, Sauer H, Zimmermann K, Schwartz A, Rusch K, Klosterhalfen S, Enck P. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur J Clin Nutr* [Інтернет]. 3 серп. 2011 [цитовано 30 квіт. 2023];66(1):53-60. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.141>
274. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S та ін. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell* [Інтернет]. Верес. 2018 [цитовано 8 лют. 2023];174(6):1388-405. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>
275. Zubcevic J, Richards EM, Yang T, Kim S, Sumners C, Pepine CJ, Raizada MK. Impaired autonomic nervous system-microbiome circuit in hypertension. *Circulation Research* [Інтернет]. 21 черв. 2019 [цитовано 9 листоп. 2022];125(1):104-16. Доступно на: <https://doi.org/10.1161/circresaha.119.313965>

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АІТ	автоімунний тиреоїдит
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АСТ	аспартатамінотрансфераза
АТФ	аденозинтрифосфат
ЖК	жирні кислоти
ЗХ	загальний холестерин
ІЛ	інтерлейкін
ІМТ	індекс маси тіла
ІР	інсулінова резистентність
КА	коефіцієнт атерогенності
КЛЖК	коротколанцюгові жирні кислоти
КНС	кишкова нервова система
ЛПВЩ	ліпопротеїни високої щільності
ЛПДНЩ	ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПНЩ	ліпопротеїни низької щільності
МАЗХП	метаболічно асоційована жирова хвороба печінки
МК	мікробіота кишки
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
СРБ	С-реактивний білок
ССХ	серцево-судинні хвороби
Т3 (вТ3)	трийодтиронін (вільний трийодтиронін)
Т4 (вТ4)	тироксин (вільний тироксин)
ТА/рТТГ	титр антитіл до рецептора тиреотропного гормону
ТА/ТГ	титр антитіл до тиреоглобуліну
ТА/ТПО	титр антитіл до тиреопероксидази
ТГ	тригліцериди

ТМА	триметиламін
ТМА-N-оксид	триметиламін-N-оксид
ТПО	тиреопероксидаза
ТТГ	тиреотропний гормон
ТФМ	трансплантація фекальної мікробіоти
ФНП, ФНП- α	фактор некрозу пухлин, фактор некрозу пухлин α
цАМФ	циклічний аденозинмонофосфат
ЦД	цукровий діабет
ЦД-1 (2)	цукровий діабет 1-го типу (цукровий діабет тип 1), цукровий діабет 2-го типу (цукровий діабет тип 2)
ЦНС	центральна нервова система
ШКК	шлунково-кишковий канал
FXR	farnesoid X receptor (фернесоїдний рецептор-X)
GLP-1	Glucagon-like peptide-1 (глюкагоноподібний петид -1)
GLUT4	glucose transporter 4 (глюкозний транспортер 4)
HbA1c	glycated haemoglobin A1c (глікований гемоглобін A1c)
HOMA-IR	homeostasis model assessment of insulin resistance (гомеостатична модель оцінки інсулінової резистентності)
HOMA- β	Homeostasis Model Assessment of β -cell function (гомеостатична модель оцінки функції β -клітин)
IGFBP7	insulin-like growth factor-binding protein 7 (інсуліноподібний фактор росту -зв'язуючий протеїн 7)
IL	interleukin (інтерлейкін)
SOCS3	suppressor of cytokine signaling 3 (супресор сигнального цитокіну 3)

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

Х.А. Москва

ЕНДОКРИНОПАТІЇ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З МІКРОБІОТОЮ КИШКИ

українською мовою

Підписано до видання: 28.10.2025

Формат 60×84/16. Папір офсетний. Цифровий друк

Гарнітура Times New Roman.

Умовно-друк. арк.: 7,46.

Тираж: 200 примірників.

Видавець:

Primedia E-launch LLC

KS 5518, США, Канзас, Шоуні, Флінт-стріт

E-mail: info@primediaelaunch.com

URL: www.primediaelaunch.com

Віддруковано ТОВ «УКРЛОГОС Груп»

21005, Україна, м. Вінниця, вул. Зодчих, 18, офіс 81. E-mail: info@ukrlogos.in.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи: ДК № 7860 від 22.06.2023.