

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МОСКВА ХРИСТИНА АНДРІЇВНА

УДК 616.379–008.64–06:616.441:612.122.1:616.34–008.87]–079.4
Авторський знак: М 821

Дисертація

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІКРОБІОТИ
КИШКІВНИКА В ПАТОГЕНЕЗІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ЗА
УМОВИ ДИСФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

**14.03.04 – патологічна фізіологія
(222 “Медицина” – галузь знань 22 “Охорона здоров'я”)**

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело _____ Х. А. Москва

Чернівці – 2025

АНОТАЦІЯ

Москва Х. А. Структурно-функціональний стан мікробіоти кишківника в патогенезі цукрового діабету 2-го типу за умови дисфункції щитоподібної залози

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Авторський знак: М 821

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія (22 Охорона здоров'я). Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2025; Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2025.

Дисертація присвячена вивченню структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника в патогенезі цукрового діабету 2-го типу за умови дисфункції щитоподібної залози та оцінці патогенетично обґрунтованої прогностичної значущості бактеріологічних маркерів у розвитку порушень вуглеводного обміну за умов патології щитоподібної залози.

До першої групи включили хворих із ожирінням та ендемічним зобом з індексом маси тіла ≥ 30 кг/м², рівнем глікованого гемоглобіну до 5,7 % зі збільшенням об'єму щитоподібної залози за даними ультразвукової діагностики, без порушень гормональної функції, що отримували лікування ліраглутид до 1,8 мг на добу та калію йодид 200 мкг на добу. До другої групи увійшли хворі з предіабетом і ендемічним зобом згідно з отриманими біохімічними показниками, де рівень глікованого гемоглобіну коливався від 5,7 до 6,5 % зі збільшенням об'єму щитоподібної залози за даними ультразвукової діагностики, без порушень гормональної функції, що отримували лікування метформін до 2000 мг на добу, калію йодид 200 мкг на добу. До третьої групи – залучили хворих на цукровий діабет 2-го типу та ендемічний зоб із рівнем глікованого гемоглобіну від 6,5 до 9 % зі збільшенням об'єму щитоподібної залози за даними ультразвукової діагностики, без порушень гормональної функції, що отримували

лікування метформін до 2000 мг на добу, піоглітазон 30 мг на добу, емпагліфлозин 25 мг на добу, калію йодид 200 мкг на добу. До четвертої групи увійшли хворі з аутоімунним тиреоїдитом та інсулінорезистентністю з рівнем глікованого гемоглобіну, що не перевищував 5,7 %, індексом HOMA-IR понад 2,7 ум. од., без порушень гормональної функції щитоподібної залози при підвищених титрах антитіл до тиреопероксидази і/або тиреоглобуліну, що отримували лікування L-селенометіонін 100 мкг. До п'ятої групи включили хворих із гіпотиреозом та інсулінорезистентністю з рівнем глікованого гемоглобіну до 5,7 % і підвищеним індексом HOMA-IR понад 2,7 ум. од., з рівнем тиреотропного гормону $\geq 4,1$ мкМО/мл і рівнями вільного трийодтироніну $\leq 2,4$ пг/мл і/або вільного тироксину $\leq 0,93$ нг/дл, що вже отримують левотироксин 50 – 150 мкг. До шостої групи увійшли пацієнти з хворобою Грейвса з рівнем тиреотропного гормону $\leq 0,4$ мкМО/мл та рівнями вільного трийодтироніну $\geq 4,4$ пг/мл; вільного тироксину $\geq 1,7$ нг/дл, що вже отримують тирозол 10 – 30 мг на добу; у контрольну групу об'єднали здорових осіб без порушень вуглеводного обміну і гормональних відхилень щитоподібної залози, чи інших важких хвороб.

Для діагностики цукрового діабету 2-го типу використовували “Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу” (Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21 грудня 2012 року № 1118), для діагностики первинного гіпотиреозу, ендемічного зоба та хвороби Грейвса користувалися “Стандартами діагностики та лікування ендокринних захворювань”.

У дисертаційній роботі, відповідно до поставлених мети й завдань, наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення важливої науково-практичної проблеми, що полягає у з'ясуванні закономірностей мікробіоти кишківника на етапах розвитку найпоширеніших ендокринопатій, що розвиваються від ожиріння, предіабету до цукрового діабету 2-го типу на тлі йодної недостатності, що характерно для Львівської області у вигляді

ендемичного зоба і функціональних порушень роботи щитоподібної залози на прикладах гіпотиреозу і хвороби Грейвса з інсуліновою резистентністю.

Виявлено, що співвідношення маси і зросту чинить більший вплив на облігатну мікробіоту кишківника, ніж вік. Зростання індексу маси тіла негативно впливає на кількість бактерій у бік зменшення тих родів, що зазвичай зараховують до маркерів здоров'я. Це підтверджується вірогідним оберненим зв'язком слабкої сили між індексом маси тіла та *Bifidobacterium spp.* ($r=-0,284$; $p=0,034$), а також із *Escherichia coli* ($r=-0,294$; $p=0,028$). Для уточнення висновку використано і отримані результати тенденції до вірогідної відмінності щодо кореляцій з індексом маси тіла, а саме, прямої з *Bacteroides thetaiotaomicron* ($r=0,237$; $p=0,079$), оберненої з *Faecalibacterium prausnitzii* ($r=-0,244$; $p=0,070$). У пацієнтів із ожирінням і ендемічним зобом, на відміну від здорових осіб, частіше фіксували збільшену кількість *Clostridium difficile* (у 1,79 разу), *Klebsiella pneumonia* (у 2,68 разу), *Enterococcus spp.* (у 3,57 разу), *Shigella spp.* (у 1,79 разу), *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* (у 1,19 разу).

З'ясовано, що пацієнтам мешканцям Львівської області, яка є ендемічною щодо зобу, притаманна тенденція до вірогідності оберненого зв'язку між індексом маси тіла та грибами роду *Candida spp.* ($r=-0,233$; $p=0,085$), а також зворотний вірогідний зв'язок *Helicobacter pylori* з індексом маси тіла ($r=-0,318$; $p=0,017$). Це може бути пов'язане з відомою схильністю європейців до меншої різноманітності грибів *Candida spp.* у мікробіоті кишок та особливостями харчування, що характеризується недостатнім отриманням кисломолочних бактерій у дієті. На відміну від здорових осіб у пацієнтів із порушеним вуглеводним обміном і дисфункцією щитоподібної залози *Candida albicans* виявляли на 32,1 % частіше. Зростання частоти виявлення та наявність зворотної кореляції може свідчити про зміну позицій і боротьбу не лише між видами й типами, а й між царствами мікроорганізмів у кишківнику в умовах досліджуваних захворювань і призначеного лікування.

Уперше виявлено зв'язок між мікробіотою кишок та титрами антитіл до щитоподібної залози, а саме титр антитіл до тиреотропного гормону прямо

корелює з *Candida krusei* ($r=0,359$; $p=0,007$) і з *Helicobacter pylori* ($r=0,292$; $p=0,029$). Зростання титру антитіл до рецептора тиреотропного гормону сигналізує про появу хвороби Грейвса й одночасно вказує на схуднення, що супроводжує цю категорію пацієнтів. Тиреотоксичні захворювання характеризуються суттєвою втратою маси та частими проносами, що є наслідком гіперпродукції тиреоїдних гормонів. У цієї категорії пацієнтів збільшена частота виявлення *Candida krusei* (у 5,68 разу порівняно із контрольною групою). Отже, можемо припустити, що постійне вимивання здорової флори з кишківника створює умови для росту *Candida krusei*, яка своєю чергою захоплює щоразу більші прошарки, перешкоджаючи відновленню попереднього балансу мікробіоти кишківника, навіть за наявності терапевтичного ефекту на гормональному рівні від призначеного лікування.

Ми визначили, що раннім маркером імовірного розвитку на етапах патогенезу хвороби Грейвса є виявлений у 6,82 разу частіше, ніж у здорових осіб, *Clostridium perfringens*, що також не лише прямо та з великою вірогідністю корелює з титром антитіл до рецептора тиреотропного гормону ($r=0,823$; $p=0,000$), а й асоціюється з усіма ключовими показниками тиреоїдної панелі, а саме – з вільним тироксином ($r=0,389$; $p=0,003$), вільним трийодтироніном ($r=0,479$; $p=0,000$), а також із титрами антитіл до тиреоглобуліну ($r=0,503$; $p=0,000$).

З'ясовано, що автоімунний процес, який найчастіше є патогенетичним тлом розвитку функціональних порушень щитоподібної залози у вигляді гіпо- чи гіпертиреозу, характеризується наростанням колоній грибів *Candida*, *Clostridium perfringens* (у 1,67 разу частіше у пацієнтів із гіпотиреозом на тлі автоімунного тиреоїдиту й у 6,82 разу частіше у пацієнтів із хворобою Грейвса порівняно з контрольною групою), *Helicobacter pylori* (у 7,69 разу частіше у пацієнтів із автоімунним тиреоїдитом, у 1,67 разу частіше у пацієнтів із гіпотиреозом на тлі автоімунного тиреоїдиту й у 6,82 разу частіше у пацієнтів із хворобою Грейвса порівняно зі здоровими особами) та *Fusobacterium nucleatum* (у 3,85 разу частіше у пацієнтів із автоімунним тиреоїдитом і у 3,33 разу частіше у пацієнтів із

гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту порівняно з контролем) на прикладі досліджуваних пацієнтів.

Виявлено, що поряд із показником вуглеводного обміну, глікованим гемоглобіном, як маркером перебігу цукрового діабету й засобом контролю за ефективністю лікування, *Actinobacteria* також можна використовувати з цією метою, оскільки зафіксовано пряму кореляцію з великою вірогідністю ($r=0,427$; $p=0,001$) середньої сили між глікованим гемоглобіном і *Actinobacteria*. У пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу *Actinobacteria* виявили в більшій кількості (на 27,1 %), ніж у контрольній групі.

Для пацієнтів, у яких цукровий діабет 2-го типу (та наявна інсулінова резистентність) поєднується з дисфункцією щитоподібної залози, мікробіота кишківника характеризується збагаченням представників типу *Bacteroidetes* на 29,5 % та збідненням на 16,2 % родів типу *Firmicutes*, що вказує на ранні етапи в патогенезі коморбідних ендокринопатій.

На подальших етапах патогенезу у пацієнтів із аутоімунним тиреоїдитом та інсулінорезистентністю виявлено високу частоту перевищення референтних меж *Parvimonas micra spp.*, що вказує на активацію патологічних процесів у шлунково-кишковому каналі, призводячи до хибного запуску в імунній системі продукції автоантитіл, з наступним каскадом патологічних реакцій, що своєю чергою створюють сприятливі умови для росту й розмноження *Helicobacter pylori*, яку фіксували з високою частотою у пацієнтів із хворобою Грейвса.

Констатовано, що у пацієнтів із гіпотиреозом та інсулінорезистентністю частота наявних підвищених рівнів *Staphylococcus aureus* (6,67 %) вища, ніж у здорових людей (0 %), подібні результати також траплялися у пацієнтів із предіабетом (7,14 %) та цукровим діабетом 2-го типу (15,38 %). Оскільки, пацієнти з переліченими діагнозами зазвичай належать до груп підвищеного ризику щодо важкості перебігу запальних захворювань, а цей штам переважно є резистентним до антибіотикотерапії і важко піддається лікуванню, отримані результати насторожують. Адже можемо дійти висновку, що у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, предіабетом і гіпотиреозом поява більшої, ніж

допустима, кількості *Staphylococcus aureus* є маркером зниженої захисної імунної відповіді та прогностичною ознакою появи важких запальних захворювань шлунково-кишкового каналу у осіб із ендемічним зобом.

Практичне значення. З'ясування патогенетичної закономірності динамічних змін стану і складу мікробіоти кишківника у хворих на цукровий діабет 2-го типу за умови дисфункції щитоподібної залози під впливом різних терапевтичних підходів уможливить оптимізувати заходи профілактики та лікування, а також відтермінувати ускладнення, пом'якшити перебіг хвороби й забезпечити сприятливий прогноз.

Здійснення оцінки структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника допоможе удосконалити діагностику, поглибити й розширити уявлення про патогенез цукрового діабету і поєднаної патології щитоподібної залози. Визначення і врахування стану мікробіоти кишківника, а також побічної дії лікарських засобів, що їх застосовують для лікування цукрового діабету 2-го типу й поєднаної дисфункції щитоподібної залози, дасть змогу обирати оптимальну терапевтичну тактику. Варто розглянути додавання визначення *Actinobacteria* у складі мікробіоти кишківника до переліку рекомендованих досліджень, таких як глікований гемоглобін і глюкоза крові, у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та дисфункцією щитоподібної залози, що уможливить оцінити стан хворого під ширшим кутом зору. Визначення *Clostridium perfringens* у мікробіоті кишківника слід розглянути як ранній маркер дисфункції щитоподібної залози та прогностичну ознаку хвороби Грейвса.

Ключові слова: патогенез цукрового діабету, мікробіота кишківника, предіабет, цукровий діабет 2-го типу, гіпотиреоз, автоімунний тиреоїдит, хвороба Грейвса, інсулінорезистентність, ожиріння, ендемічний зоб, йодна недостатність, багатофакторні захворювання, холестерин, ліпидограма, дієта

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці в наукових періодичних фахових виданнях:

1. Ліщук ОЗ, Кіхтяк ОП, Москва ХА, Ліщук БФ. Зміни чутливості до інсуліну в патогенезі дифузного токсичного зоба. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014;1(46):77–82. Доступно на: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(46\).2014.75373](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(46).2014.75373) (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю).
2. Москва ХА, Кіхтяк ОП, Макар РД. Вплив фіксованої комбінації йоду і селену на перебіг автоімунного тиреоїдиту в йододефіцитному регіоні. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2014;8(64):38–42. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.8.64.2014.77861> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю).
3. Кіхтяк ОП, Ліщук ОЗ, Москва ХА. Особливості змін вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на дифузний токсичний зоб до початку медикаментозної терапії. Acta Medica Leopoliensia. 2015;21(3):26–29. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lmch_2015_21_3_7 (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю).
4. Ліщук ОЗ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Аналіз результатів застосування РРАР - γ агоніста піоглітазону у хворих на дифузний токсичний зоб та інсулінорезистентність. East European Scientific Journal. 2016;2(10):40–43. Доступно на: https://eesa-journal.com/wp-content/uploads/2017/01/EESJ_10_2.pdf (Здобувачем, проведено збір та аналіз отриманих даних, опрацьовано результати, сформульовано висновки та підготовлено статтю до друку).
5. Lishchuk O, Kikhtyak O, Moskva K. The peculiarities of correlation between insulin resistance, carbohydrate and lipid metabolism indices in patients with Graves' disease. Eureka: Health Sciences. 2017 Jan 31;1:3-8. Доступно на: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2017.00272> (Здобувачем проведено збір та

аналіз отриманих даних, опрацьовано результати, сформульовано висновки та підготовлено статтю до друку)

6. Кіхтяк ОП, Ліщук ОЗ, Москва ХА. Вивчення ефективності дії інсулінових сенситайзерів на вуглеводний та ліпідний обмін у хворих з дифузним токсичним зобом та інсулінорезистентністю. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016;4:51–55. Доступно на: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/7077> *(Здобувачем проведено збір та аналіз отриманих даних, опрацьовано результати, сформульовано висновки та підготовлено статтю до друку)*

7. Кіхтяк ОП, Москва ХА, Ліщук ОЗ. Ефекти блокатора триметил-N-оксиду в поєднанні з антихолінестеразним засобом у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Праці НТШ. Медичні науки. 2018;52(1):84–95. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pntsh_lik_2018_52_1_10 *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та підготовлено статтю до друку)*

8. Москва ХА, Урбанович АМ, Лаповець ЛЄ. Мікробіота, як нова мішень патогенетичного лікування цукрового діабету 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2018;4:85–90. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pep_2018_4_11 *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю)* Індексований у Scopus Q4

9. Кіхтяк ОП, Москва ХА. Комбінація мельдонію з іпідакрином у терапії ускладнень цукрового діабету 2-го типу. Кардиология: от науки к практике. 2018;5-6:7–27. Доступно на : http://nbuv.gov.ua/UJRN/Konkp_2018_5-6_4 *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю)*

10. Плешанов ЄВ, Урбанович АМ, Коломійцев ВІ, Довгань ЮП, Макар РД, Красний МР, Москва ХА. Сучасний підхід до діагностики та лікування пацієнтів з еутиреоїдними вузловими утвореннями щитоподібної залози. Acta Medica Leopoliensia. 2019;25(2-3):46–57. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lmch_2019_25_2-3_9 *(Здобувачем проведено збір та*

аналіз отриманих даних, опрацьовано результати, сформульовано висновки та підготовлено статтю до друку)

11. Moskva K., Kikhtyak O., Lapovets L, Urbanovych A. Changes in the gut microbiota under the influence of metformin, pioglitazone, and levothyroxine in overweight patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. *Problems of Endocrine Pathology*. 2022;79(4):45-51. Доступно на: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.4.06> *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю)*. Індексований у Scopus Q4

12. Комариця ОЙ, Радченко ОМ, Москва ХА, Боровець МО. Зміни кишкової мікробіоти у пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2023;19(6):419–423. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1309> *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та підготовлено статтю до друку)*. Індексований у Scopus Q4

13. Боровець М, Радченко О, Москва Х, Комариця О, Урбанович А. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. *Ендокринологія*. 2023;28(3):270–275. Доступно на : <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-3.270> *(Здобувачем проведено збір та аналіз отриманих даних, опрацьовано результати, сформульовано висновки та підготовлено статтю до друку)*. Індексований у Scopus Q4

14. Москва ХА, Кіхтяк ОП. Порівняльний аналіз рівнів тиреотропного гормону, глікованого гемоглобіну й показників ліпідного обміну в жінок Львівської і Київської областей. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2023;19(7):537–541. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1334> *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю)* Індексований у Scopus Q4

15. Кондратюк М, Москва Х, Кіхтяк О, Лещук Я, Сорокопуд О, Беш О, Гавриш Я, Фармага М, Садова-Чуба З. Гендерні особливості перебігу хронічної

серцевої недостатності у хворих з ожирінням та нормальною масою тіла. Проблеми ендокринної патології. 2024;81(2):21–28. Доступно на: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.2.03>. (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю). Індексований у Scopus Q4

16. Moskva K, Kikhtyak O, Farmaha M, Leshchuk Y, Horecha M. Non-alcoholic fatty liver disease: new additional non-invasive diagnostic markers and risks of comorbid diseases. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2024;20(2):99–104. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.2.2024.1370> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю). Індексований у Scopus Q4

17. Moskva K, Kikhtyak O, Kondratyuk M, Farmaha M, Leshchuk Ya, Fediaieva S, Leshchuk Ye, Kikhtiak T. Gut microbiota changes and novel markers associated with liver steatosis in obese patients. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2024;20(3):179–184. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.3.2024.1386> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю) Індексований у Scopus Q4

18. Moskva KA, Kikhtyak OP, Lapovets LY. Different alterations in gut microbiota caused by combining with metformin liraglutide or pioglitazone in overweight individuals diagnosed with diabetes. Sci Collect “InterConf+”. May. 2024;45(201):380–386. Доступно на: <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.05.2024.037> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю)

19. Moskva K, Kikhtyak O, Kikhtiak T, Farmaha M, Leshchuk Ya, Leshchuk Ye. The influence of metformin and empagliflozin administration on gut microbiota in individuals with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2024;20(4):292-296. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.4.2024.1408> (Здобувачем самостійно

проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю) Індексований у Scopus Q4

20. Moskva KA, Kikkhtyak OP, Lapovets LY. The features of correlations between gut microbiota and biochemical markers in patients with type 2 diabetes mellitus and thyroid dysfunction. Sci Collect “InterConf+”. 2024;46(205):263-270. Доступно на: <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.06.2024.027> *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю)*

21. Moskva K, Kikkhtyak O, Lapovets L. Gut microbiota and its correlations with body mass index and age in patients with type 2 diabetes mellitus and thyroid dysfunction. ScienceRise: Medical Science. 2024;2(59),18-21. Доступно на: <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2024.308331> *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю).*

22. Москва Х.А., Кіхтяк О.П., Лаповець Л.Є., Кіхтяк Т.А. Кореляційні зв'язки індексу маси тіла, віку, імуно-біохімічних показників тиреоїдної панелі з мікробіотою кишківника у пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну та дисфункцією щитоподібної залози. Клінічна та експериментальна патологія. 2024;23(2/88),42–49. Доступно на: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.07> *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю)*

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

23. Кіхтяк ОП, Ліщук ОЗ, Москва ХА. Корекція інсулінорезистентності у хворих на дифузний токсичний зоб та тлі базового лікування антитиреоїдними препаратами. VIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини”. Вінниця, Україна. 2015. С. 144. *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено)*

24. Москва ХА, Кіхтяк ОП. Аналіз впливу супутньої терапії неврологічних та серцево-судинних уражень у хворих при аутоімунному тиреоїдиті за наявної інсулінорезистентності. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань”. Львів, Україна. 2018. Здоров’я України. С. 43–44. *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено)*

25. Moskva KA, Kikkhtyak OP, Lapovets LY. The impact of metformin and levothyroxine on gut microbiota of type 2 diabetic patients with hypothyroidism. 56th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. 622.; Diabetologia. 2020;63:299-300. Доступно на: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000565776600621> <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05221-5> *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено)*. Індексовано у Web of Science Q1.

26. Москва ХА, Лаповець ЛЄ, Кіхтяк ОП. Оцінка стану мікробіому кишківника у хворих з ожирінням в порівнянні зі здоровими особами. Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція “Young Science 2.0”. Київ, Україна. 2020. С. 50–52. *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено)*

27. Москва ХА, Лаповець ЛЄ, Кіхтяк ОП. Порівняння стану мікробіому кишківника хворих із встановленою інсулінорезистентністю та здорових осіб. XVIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств. Львів, Україна. Галицька видавнича спілка, 2020. С. 93–94. *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено)*

28. Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L. Changes of gut microbiota under the influence of metformin, pioglitazone, and levothyroxine in overweight patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism caused by Hashimoto’s thyroiditis. I

International Scientific and Practical Conference “Grundlagen Der Modernen Wissenschaftlichen Forschung”, Zürich, Schweiz, Sept 10, 2021. Збірник наукових праць ЛОГОС. 2021;Р.230-231. Доступно на: <https://doi.org/10.36074/logos-10.09.2021.68> *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено)*

29. Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L. State of the gut microbiome of patients with established insulin resistance in comparison to the healthy individuals. Scientia III International Scientific and Theoretical Conference “The driving force of science and trends in its development” [Internet]. 2022, Nov 12;(Nov 4, 2022; Coventry, UK):147-148. Доступно на: <https://previous.scientia.report/index.php/archive/article/view/536> *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено)*

30. Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L. Combination of metformin and empagliflozin can changes gut microbiota of type 2 diabetic patients with hypothyroidism and coronary artery disease. Scientific practice: modern and classical research methods [Інтернет]. Boston, USA: European Scientific Platform; 2022:Р.145-146. Доступно на: <https://doi.org/10.36074/logos-16.09.2022.41> *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено)*

31. Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L. Comparison of changes in the gut microbiota influenced by combinations of liraglutide with metformin and pioglitazone with metformin in overweight patients with diabetes. 59 th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. 656. Diabetologia. 2023;66:331.. Доступно на: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:001065473001061> <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05969-6> *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено)*. Індексовано у Web of Science Q1.

32. Laniush F, Urbanovych A, Moskva Kh. Night eating syndrome improvement after 3 months of liraglutide administration in obese diabetic 2 patients. 26th European

Congress of Endocrinology. Endocrine Abstracts. Stockholm, Sweden. 2024;99:ep34.
Доступно на: <https://doi.org/10.1530/endoabs.99.ep34> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено)

Наукові праці, що додатково відображають наукові результати дисертації:

33. Томашевський ЯІ, Урбанович АМ, Сергієнко ОО, Зіменковський АБ, Сафонова ОВ, Вендзилович ЮМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Програма загальної диспансеризації населення та профілактики йододефіцитних захворювань: методичний посібник. Львів, 2014. 15 с.

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

35. Methodical guide in clinical pharmacology: Textbook stud. of higher med. Institution. Edited by prof. Olesya P. Kikhtyak. Lviv: Prostir-M; 2017. 186 p.

36. Methodical principles in clinical pharmacology: Textbook stud. of higher med. Institution. Edited by prof. Olesya P. Kikhtyak. Lviv: Prostir-M; 2017. 135 p.

37. Нова модель скринінгових оглядів по групах ризику в ендокринології. За ред. ЯІ Томашевського. 5-те вид., доповн. Львів: НТШ; 2019. 26 с.

38. Рання діагностика “мітохондріального діабету” у програмі регулярних скринінгових оглядів в ендокринології. За ред. ЯІ Томашевського. 2-ге вид., оптимізоване. Львів: НТШ; 2020. 26 с.

39. Кіхтяк ОП, Москва ХА. Дисфункція щитоподібної залози й кардіоваскулярна патологія: проблема та шляхи розв’язання. Здоров’я України. 2021;4:54. Доступно на: <https://health-ua.com/article/64057-disfunktcya-shitopodbno-zalozii-j-kardovaskulyarna-patologiya--problema-ta-s>

40. Urbanovych AM, Kikhtyak OP, Moskva KhA, Safonova OV. Methodical guide of practical classes on Internal medicine, including endocrinology, medical genetics, individual profile course: “Endocrine emergencies. Management of patients with endocrine diseases” for the sixth year students of medical faculty obstetrics and

gynecology. Training second (master's) level of higher education field of knowledge 22 "Health" specialty 222 "Medicine". Lviv, 2022. P. 95.

41. Урбанович АМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Методичні розробки для практичних занять з навчальної дисципліни "Ендокринологія": індивідуальний профільний курс "Дитячі хвороби з дитячими інфекціями" для студентів 6 курсу підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 "Охорона здоров'я" спеціальності 228 "педіатрія". Львів, 2022. 88 с.

42. Урбанович АМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Методичні розробки для практичних занять з навчальної дисципліни "Ендокринологія": індивідуальний профільний курс: "Профілактична медицина" для студентів 6 курсу підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 "Охорона здоров'я" спеціальності 222 "медицина". Львів, 2022. 88 с.

43. Урбанович АМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Методичні розробки для практичних занять з навчальної дисципліни "Ендокринологія"; індивідуальний профільний курс "Хірургія з дитячою хірургією" для студентів 6 курсу підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 "Охорона здоров'я" спеціальності 228 "педіатрія". Львів, 2022. 72 с.

44. Урбанович АМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Методичні розробки для практичних занять з навчальної дисципліни "Ендокринологія": індивідуальний профільний курс: "Профілактична медицина" для студентів 6 курсу підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 "Охорона здоров'я" спеціальності 228 "педіатрія". Львів, 2022. 88 с.

45. Kikhtyak O, Urbanovych A, Moskva K, Kikhtiak T, Safonova O, Suslyk G, Lischuk O, Hotsko M, Kozlovska K. A guide to endocrinology with surgical aspects. Ed. Kikhtyak O. Primedia ELaunch LLC; 2024. 209 p. Доступно на: <https://publishing.logos-science.com/index.php/primedia/article/view/415>

ABSTRACT

Moskva Kh. A. Structural and functional state of intestinal microbiota in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus in the condition of thyroid dysfunction

Qualifying scientific work as a manuscript.

Author's mark: M 821

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.03.04 – Pathological Physiology (22 Health Care). Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2025; Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2025.

The dissertation is devoted to the study of the structural and functional state of the intestinal microbiota in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus under the condition of thyroid dysfunction and the assessment of the pathogenetically grounded prognostic significance of bacteriological markers in the development of carbohydrate metabolism disorders in the conditions of thyroid pathology.

The work is based on the analysis of the microbiome results of 111 residents of the Lviv region, including 86 patients aged 40.17 ± 2.39 years (34 men and 62 women) and 25 healthy individuals (10 men and 15 women) with an average age of 35.0 ± 2.9 years. Patients were divided into six groups depending on pathologies. The first group included patients with obesity and endemic goiter with a body mass index of ≥ 30 kg/m², the level of glycated hemoglobin up to 5.7% with an increase in the volume of the thyroid gland according to ultrasound diagnostics, without hormonal disorders, who received treatment with liraglutide up to 1.8 mg/day and potassium iodide 200 mcg/day. The second group included patients with prediabetes and endemic goiter according to the obtained biochemical indicators, where the level of glycated hemoglobin ranged from 5.7 to 6.5% with an increase in the volume of the thyroid gland according to ultrasound diagnostics data, without hormonal dysfunction, treated with metformin up to 2000 mg per day, potassium iodide 200 mcg per day. The third group included patients with type 2 diabetes mellitus and endemic goiter with a level

of glycated hemoglobin from 6.5 to 9% with an increase in the volume of the thyroid gland according to ultrasound diagnostics, without hormonal disorders, who received treatment with metformin up to 2000 mg/day, pioglitazone 30 mg/day, empagliflozin 25 mg/day, potassium iodide 200 mcg/day. The fourth group included patients with autoimmune thyroiditis and insulin resistance with a level of glycated hemoglobin not exceeding 5.7%, a HOMA-IR index of more than 2.7 units, without disorders of the hormonal function of the thyroid gland with increased titers of antibodies to thyroperoxidase and/or thyroglobulin, treated with L-selenomethionine 100 mcg. The fifth group included patients with hypothyroidism and insulin resistance with a level of glycated hemoglobin up to 5.7% and an increased HOMA-IR index of more than 2.7 units, with a level of thyroid-stimulating hormone ≥ 4.1 μ IU/ml and levels of free triiodothyronine $\leq 2, 4$ pg/ml and/or free thyroxine ≤ 0.93 ng/dL, already receiving levothyroxine 50 - 150 mcg. The sixth group included patients with Graves' disease with a level of thyroid-stimulating hormone ≤ 0.4 μ IU/ml and levels of free triiodothyronine ≥ 4.4 pg/ml; free thyroxine ≥ 1.7 ng/dL, already receiving tyrosol 10 - 30 mg/day; The control group included healthy individuals without disorders of carbohydrate metabolism and hormonal abnormalities of the thyroid gland, or other serious diseases.

For the diagnosis of type 2 diabetes mellitus, the "Unified Clinical Protocol of Primary and Secondary (Specialized) Medical Care was used. Type 2 diabetes" (Order of the Ministry of Health of December 21, 2012 No. 1118), the diagnosis of primary hypothyroidism, endemic goiter, and Graves' disease, the "Standards for the diagnosis and treatment of endocrine diseases" were used.

Following the goals and objectives, the dissertation provides a theoretical generalization and a new solution to a significant scientific and practical problem, which consists of clarifying the patterns of the intestinal microbiota at the stages of development of the most common endocrinopathies that develop from obesity, prediabetes to type 2 diabetes mellitus against the background of iodine deficiency, which is typical for the Lviv region in the form of endemic goiter and functional

disorders of the thyroid gland using examples hypothyroidism and Graves' disease with insulin resistance.

It has been found that the ratio of mass to height has a greater effect on the obligate microbiota of the intestine than age. An increase in body mass index negatively affects the number of bacteria in the direction of decreasing those genera that are usually counted as health markers. ($r=-0.284$; $p=0.034$), as well as from *Escherichia coli* ($r=-0.294$; $p=0.028$). To clarify the conclusion, the results of the trend towards a probable difference in correlation with the body mass index, namely, the direct one from *Bacteroides thetaiotaomicron* ($r=0.237$; $p=0.079$), inverse from *Faecalibacterium prausnitzii* ($r=-0,244$; $p=0,070$). In patients with obesity and endemic goiter, in contrast to healthy individuals, an increased amount of *Clostridium difficile* (1.79 times), *Klebsiella pneumonia* (2.68 times), *Enterococcus spp.* (3.57 times), *Shigella spp* (1.79 times), *Enterobacter spp.* and/or *Citrobacter spp.* (1.19 times).

It was found that patients living in the Lviv region, which is endemic for goiter, have a tendency towards the likelihood of an inverse relationship between the body mass index and fungi of the genus *Candida spp.* ($r=-0.233$; $p=0.085$), as well as the inverse probable relationship of *Helicobacter pylori* with body mass index ($r=-0.318$; $p=0.017$). This may be due to the well-known predisposition of Europeans to a lower diversity of *Candida spp.* fungi in the gut microbiota and dietary peculiarities, which are characterized by insufficient production of lactic acid bacteria in the diet. In contrast to healthy individuals, patients with impaired carbohydrate metabolism and thyroid dysfunction *Candida albicans* was detected 32.1% more often. An increase in the detection rate and the presence of an inverse correlation may indicate a change in positions and struggles not only between species and types but also between microorganism kingdoms in the gut under the conditions of the studied diseases and the prescribed treatment.

For the first time, a connection between the gut microbiota and thyroid antibody titers has been identified, namely, the titer of antibodies to thyroid-stimulating hormone directly correlates with *Candida krusei* ($r=0.359$; $p=0.007$) and with *Helicobacter*

pylori ($r=0.292$; $p=0.029$). An increase in the titer of antibodies to thyroid-stimulating hormone signals the onset of Graves' disease and, at the same time, indicates weight loss that accompanies this category of patients. Thyrotoxic diseases are characterized by significant weight loss and frequent diarrhea resulting from the overproduction of thyroid hormones. In this category of patients, the detection frequency of *Candida krusei* was increased (5.68 times compared to the control group). Therefore, we can assume that the constant leaching of healthy flora from the intestine creates conditions for the growth of *Candida krusei*, which in turn captures larger layers, preventing the restoration of the previous balance of the intestinal microbiota, even if there is a therapeutic effect at the hormonal level from the prescribed treatment.

We determined that an early marker of probable development at the stages of pathogenesis of Graves' disease is *Clostridium perfringens*, which was detected 6.82 times more often than in healthy individuals, which also not only directly and with high probability correlates with the titer of antibodies to thyroid-stimulating hormone ($r=0.823$; $p=0.000$), but is also associated with all key indicators of the thyroid panel, namely with free thyroxine ($r=0.389$; $p=0.003$), free triiodothyronine ($r=0.479$; $p=0.000$), as well as with antibody titers to thyroglobulin ($r=0.503$; $p=0.000$).

It was found that the autoimmune process, which is most often the pathogenetic background of the development of functional disorders of the thyroid gland in the form of hypo- or hyperthyroidism, is characterized by an increase in colonies of fungi *Candida*, *Clostridium perfringens* (1.67 times more often in patients with hypothyroidism against the background of autoimmune thyroiditis and 6.82 times more often in patients with Graves' disease compared to the control group), *Helicobacter pylori* (7.69 times more often in patients with autoimmune thyroiditis, 1.67 times more often in patients with hypothyroidism in the background of autoimmune thyroiditis, and 6.82 times more often in patients with Graves' disease compared to healthy subjects) and *Fusobacterium nucleatum* (3.85 times more often in patients with autoimmune thyroiditis and 3.33 times more often in patients with hypothyroidism in the context of autoimmune thyroiditis compared to controls) in the case of study patients.

It was found that along with the indicator of carbohydrate metabolism, glycated hemoglobin, as a marker of the course of diabetes mellitus and a means of monitoring the effectiveness of treatment, *Actinobacteria* can also be used for this purpose, since a direct correlation with a high probability ($r=0.427$; $p=0.001$) of an average strength between glycated hemoglobin and *Actinobacteria* was recorded. In patients with type 2 diabetes mellitus, *Actinobacteria* were detected in greater quantities (27.1%) than in the control group.

For patients in whom type 2 diabetes mellitus (and existing insulin resistance) is combined with thyroid dysfunction, the intestinal microbiota is characterized by a 29.5% enrichment of members of the *Bacteroidetes* phylum and a 16.2% impoverishment of genera of the *Firmicutes* type, indicating early stages in the pathogenesis of comorbid endocrinopathies.

At further stages of pathogenesis, a high frequency of exceeding the reference limits of *Parvimonas micra* spp. was found in patients with autoimmune thyroiditis and insulin resistance, which indicates the activation of pathological processes in the gastrointestinal canal, leading to a false start of the production of autoantibodies in the immune system, followed by a cascade of pathological reactions, which in turn create favorable conditions for the growth and reproduction of *Helicobacter pylori*, which was recorded with high frequency in patients with Graves' disease.

It was found that in patients with hypothyroidism and insulin resistance, the frequency of existing elevated levels of *Staphylococcus aureus* (6.67%) is higher than in healthy people (0%), similar results also occurred in patients with prediabetes (7.14%) and type 2 diabetes mellitus (15.38%). Since patients with these diagnoses usually belong to high-risk groups in terms of the severity of inflammatory diseases, and this strain is predominantly resistant to antibiotic therapy and challenging to treat, the results are alarming. After all, we can conclude that in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and hypothyroidism, the appearance of a greater than acceptable amount of *Staphylococcus aureus* is a marker of a reduced protective immune response and a prognostic sign of the appearance of severe inflammatory diseases of the gastrointestinal canal in people with endemic goiter.

Practical significance. Elucidation of the pathogenetic pattern of dynamic changes in the state and composition of the intestinal microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus under the influence of thyroid dysfunction under the influence of various therapeutic approaches will make it possible to optimize prevention and treatment measures, as well as delay complications, mitigate the course of the disease and ensure a favorable prognosis.

Assessing the structural and functional state of the intestinal microbiota will help to improve the diagnosis deepen and expand the understanding of the pathogenesis of diabetes mellitus and combined thyroid pathology. Determining and considering the state of the intestinal microbiota, as well as the side effects of drugs used to treat type 2 diabetes mellitus and combined thyroid dysfunction, will make it possible to choose the optimal therapeutic tactics. It is worth considering adding the definition of *Actinobacteria* in the gut microbiota to the list of recommended tests, such as glycated hemoglobin and blood glucose, in patients with type 2 diabetes mellitus and thyroid dysfunction, which will make it possible to assess the patient's condition from a wider angle of view. The determination of *Clostridium perfringens* in the gut microbiota should be considered as an early marker of thyroid dysfunction and a prognostic sign of Graves' disease.

Keywords: pathogenesis of diabetes mellitus, gut microbiota, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, Graves' disease, insulin resistance, obesity, endemic goiter, iodine deficiency, multifactorial diseases, cholesterol, lipidogram, diet

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	8
ABSTRACT	17
ЗМІСТ	23
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	28
ВСТУП	31
РОЗДІЛ 1. МІКРОБІОТА КИШКІВНИКА ТА ЇЇ ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ЗВ'ЯЗОК ІЗ КОМПЛЕКСОМ ПОРУШЕНЬ, ДОТИЧНИХ ДО ЕНДОКРИНОПАТІЙ	45
1.1. Закладення схильності до метаболічних порушень, починаючи з внутрішньоутробного періоду формування мікробіоти кишківника й на етапах життя людини-господаря	45
1.1.1. Стан матері та внутрішньоутробний період розвитку дитини.....	45
1.1.2. Чинник пологів.....	47
1.1.3. Грудне вигодовування	48
1.1.4. Подальші етапи від дитинства до старечого віку	49
1.2. Визначальні осі впливу мікробіоти кишківника.....	51
1.2.1. Кишківник – мозок	51
1.2.2. Кишківник – шкіра	53
1.2.3. Кишківник – серце	54
1.2.4. Кишківник – легені	55
1.2.5. Кишківник – метаболізм	57
1.2.6. Кишківник – щитоподібна залоза	58
1.2.7. Кишківник – імунна система	58
1.3. Мікробіота кишківника при цукровому діабеті й супутніх станах із урахуванням йододефіцитного регіону.....	62
1.3.1. Засадничі відкриття як підґрунтя і дороговказ для подальших наукових пошуків	62
1.3.2. Загальний погляд на мікробіоту кишківника	67
1.3.3. Зв'язок мікробіоти кишківника з появою патологічних станів, дотичних до ендокринопатій	71
1.3.4. Роль метазапалення та імунних відхилень у розвитку ендокринопатій і коморбідних станів	73
1.3.5. Зародки метаболічних порушень у патогенезі цукрового діабету крізь призму змін кишківника та його мікробіоти.....	81

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	90
2.1. Методика клінічного дослідження	90
2.2. Загальна характеристика обстеження та хворих.....	94
2.3. Загальна характеристика статистичної обробки отриманих результатів	97
2.4. Визначення інсулінорезистентності за допомогою обчислення спеціальних індексів.....	98
2.5. Лабораторні методи дослідження	100
2.5.1. Визначення складу мікробної флори в фекальних зразках.	100
2.5.2. Визначення вмісту інсуліну в сироватці крові.....	121
2.5.3. Визначення вмісту глюкози в сироватці крові.	122
2.5.4. Визначення вмісту глікованого гемоглобіну в гемолізаті крові.	123
2.5.5. Визначення вмісту тиреотропного гормону, вільного тироксину та вільного трийодтироніну в сироватці крові.....	125
2.5.6. Визначення титрів антитіл до щитоподібної залози	133
2.5.7. Визначення показників ліпідограми в сироватці крові.....	135
2.5.8. Визначення активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази в сироватці крові.....	137
2.5.9. Визначення вмісту сечової кислоти та креатиніну в сироватці крові.....	138
РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА МІЖ КОНТРОЛЬНОЮ ГРУПОЮ ТА ПАЦІЄНТАМИ	142
3.1. Зміни узагальнених показників мікробіоти кишківника усіх пацієнтів порівняно з контрольною групою	142
3.2. Зміна кількості облигатних представників мікробіоти кишківника досліджуваних пацієнтів порівняно з контрольною групою	143
3.3. Зміна частоти появи умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника, що виходить за межі референтних значень у досліджуваних пацієнтів порівняно з контрольною групою	146
3.4. Зміна кількості досліджуваних грибів роду <i>Candida</i> , а також ДНК <i>Helicobacter pylori</i> у мікробіоті кишківника досліджуваних пацієнтів порівняно з контрольною групою	147
РОЗДІЛ 4. МІСЦЕ І РОЛЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА В ПАТОГЕНЕЗІ ОЖИРІННЯ У ПОЄДНАННІ З ЕНДЕМІЧНИМ ЗОБОМ ..	151
4.1. Зміни показників основних типів мікробіоти кишківника у пацієнтів першої групи з ожирінням і супутнім ендемічним зобом порівняно з контрольною групою	151
4.2. Зміна кількості облигатних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів першої групи з ожирінням і супутнім ендемічним зобом порівняно з контрольною групою	153

4.3. Зміна частоти появи умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів першої групи з ожирінням і супутнім ендемічним зобом порівняно з контрольною групою	155
4.4. Зміна загальної кількості <i>Candida spp.</i> , частоти появи видів роду <i>Candida</i> , ДНК <i>Helicobacter pylori</i> у складі мікробіоти кишківника пацієнтів першої групи з ожирінням і супутнім ендемічним зобом порівняно з контрольною групою	156
4.5. Зміни біохімічних та імуноферментних лабораторних показників у пацієнтів першої групи з ожирінням і ендемічним зобом порівняно з контрольною групою .	158
РОЗДІЛ 5. МІСЦЕ І РОЛЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА В ПАТОГЕНЕЗІ ПРЕДІАБЕТУ ІЗ СУПУТНІМ ЕНДЕМІЧНИМ ЗОБОМ	
5.1. Зміни показників основних типів мікробіоти кишківника у пацієнтів другої групи з предіабетом і ендемічним зобом порівняно з контрольною групою	163
5.2. Зміна кількості облигатних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів другої групи з предіабетом і супутнім ендемічним зобом порівняно з контрольною групою	164
5.3. Зміна частоти появи умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів другої групи з предіабетом і супутнім ендемічним зобом порівняно з контрольною групою	166
5.4. Зміна загальної кількості <i>Candida spp.</i> , частоти появи видів роду <i>Candida</i> , ДНК <i>Helicobacter pylori</i> у складі мікробіоти кишківника пацієнтів другої групи з предіабетом і супутнім ендемічним зобом порівняно з контрольною групою	168
5.5. Зміни біохімічних та імуноферментних лабораторних показників у пацієнтів другої групи з предіабетом і ендемічним зобом порівняно з контрольною групою	169
РОЗДІЛ 6. МІСЦЕ І РОЛЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА В ПАТОГЕНЕЗІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ З ЕНДЕМІЧНИМ ЗОБОМ	
6.1. Зміни показників основних типів мікробіоти кишківника у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та ендемічним зобом порівняно з контрольною групою	174
6.2. Зміна кількості облигатних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів третьої групи з цукровим діабетом 2-го типу та ендемічним зобом порівняно з контрольною групою	176
6.3. Зміна частоти появи умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів третьої групи з цукровим діабетом 2-го типу і супутнім ендемічним зобом порівняно з контрольною групою	177
6.4. Зміна загальної кількості <i>Candida spp.</i> , частоти появи видів роду <i>Candida</i> , ДНК <i>Helicobacter pylori</i> у складі мікробіоти кишківника пацієнтів третьої групи з цукровим діабетом 2-го типу і супутнім ендемічним зобом порівняно з контрольною групою	179
6.5. Зміни біохімічних та імуноферментних лабораторних показників у пацієнтів третьої групи з цукровим діабетом 2-го типу та ендемічним зобом порівняно з контрольною групою	180
РОЗДІЛ 7. МІСЦЕ І РОЛЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА В ПАТОГЕНЕЗІ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ З ІНСУЛІНОВОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ.....	
	185

7.1. Зміни показників основних типів мікробіоти кишківника у пацієнтів четвертої групи з автоімунним тиреоїдитом та інсуліновою резистентністю порівняно з контрольною групою	185
7.2. Зміна кількості облигатних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів четвертої групи з автоімунним тиреоїдитом та інсуліновою резистентністю порівняно з контрольною групою	186
7.3. Зміна частоти появи умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів четвертої групи з автоімунним тиреоїдитом та інсуліновою резистентністю порівняно з контрольною групою	188
7.4. Зміна загальної кількості <i>Candida spp.</i> , частоти появи видів роду <i>Candida</i> , ДНК <i>Helicobacter pylori</i> у складі мікробіоти кишківника пацієнтів четвертої групи з автоімунним тиреоїдитом та інсуліновою резистентністю порівняно з контрольною групою	190
7.5. Зміни біохімічних та імуноферментних лабораторних показників у пацієнтів четвертої групи з автоімунним тиреоїдитом та інсуліновою резистентністю порівняно з контрольною групою	192
РОЗДІЛ 8. МІСЦЕ І РОЛЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА В ПАТОГЕНЕЗІ ГІПОТИРЕОЗУ З НАЯВНОЮ ІНСУЛІНОВОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ.....	194
8.1. Зміни показників основних типів мікробіоти кишківника у пацієнтів п'ятої групи з гіпотиреозом та інсуліновою резистентністю порівняно з контрольною групою .	194
8.2. Зміна кількості облигатних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів п'ятої групи з гіпотиреозом та інсуліновою резистентністю порівняно з контрольною групою	195
8.3. Зміна частоти появи умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів п'ятої групи з гіпотиреозом та інсуліновою резистентністю порівняно з контрольною групою	197
8.4. Зміна загальної кількості <i>Candida spp.</i> , частоти появи видів роду <i>Candida</i> , ДНК <i>Helicobacter pylori</i> у складі мікробіоти кишківника пацієнтів п'ятої групи з гіпотиреозом та інсуліновою резистентністю порівняно з контрольною групою ...	199
8.5. Зміни біохімічних та імуноферментних лабораторних показників у пацієнтів п'ятої групи з гіпотиреозом та інсуліновою резистентністю порівняно з контрольною групою	201
РОЗДІЛ 9. МІСЦЕ І РОЛЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА В ПАТОГЕНЕЗІ ХВОРОБИ ГРЕЙВСА.....	206
9.1. Зміни показників основних типів мікробіоти кишківника у пацієнтів шостої групи з хворобою Грейвса порівняно з контрольною групою	206
9.2. Зміна кількості облигатних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів шостої групи з хворобою Грейвса порівняно з контрольною групою.....	208
9.3. Зміна частоти появи умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів шостої групи з хворобою Грейвса порівняно з контрольною групою	209
9.4. Зміна загальної кількості <i>Candida spp.</i> , частоти появи видів роду <i>Candida</i> , ДНК <i>Helicobacter pylori</i> у складі мікробіоти кишківника пацієнтів шостої групи з хворобою Грейвса порівняно з контрольною групою	212

9.5. Зміни біохімічних та імуноферментних лабораторних показників у пацієнтів шостої групи з хворобою Грейвса порівняно з контрольною групою.....	214
РОЗДІЛ 10. АНАЛІЗ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ДИСФУНКЦІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ.....	220
10.1. Спосіб визначення кореляційних зв'язків.....	220
10.2. Визначення кореляційних зв'язків мікробіоти кишківника з віком та індексом маси тіла обстежених хворих.....	221
10.3. Визначення кореляційних зв'язків мікробіоти кишківника з біохімічними показниками щитоподібної залози обстежених хворих.....	228
10.4. Визначення кореляційних зв'язків мікробіоти кишківника з показниками вуглеводного обміну обстежених хворих.....	236
10.5. Визначення кореляційних зв'язків мікробіоти кишківника з показниками ліпідного обміну обстежених хворих.....	246
10.6. Визначення кореляційних зв'язків мікробіоти кишківника з трансаміназами, креатиніном і сечовою кислотою у обстежених хворих.....	254
РОЗДІЛ 11. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	266
11.1. Аналіз структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника у досліджуваних пацієнтів.....	266
11.2. Ключові складники патогенетичної картини розвитку досліджуваних патологій.....	300
11.3. Опис створеної комп'ютерної програми для аналізу структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника.....	307
11.4. Натуральні та спонукальні чинники здатні впливати на мікробіоту кишківника.....	312
11.4.1. Географічне положення, етнічна приналежність, дієта та фізичні навантаження.....	312
11.4.2. Пребіотики, пробіотики і трансплантація кишкової мікробіоти.....	321
ВИСНОВКИ.....	329
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	333
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	334
ДОДАТКИ.....	401
СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	412

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АДФ	аденозиндифосфат
АІТ	автоімунний тиреоїдит
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АМФ-К	аденозинмонофосфат-активована протеїнкаіаза
АСТ	аспартатамінотрансфераза
АТФ	аденозинтрифосфат
ГГТ	γ-глутамілтрансфераза
ЖК	жирні кислоти
ЖХП	жирова хвороба печінки
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
МАЖХП	метаболічно асоційована жирова хвороба печінки
МК	мікробіота кишківника
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
НАЖХП	неалкогольна жирова хвороба печінки
СРБ	С-реактивний білок
ССХ	серцево-судинні хвороби
T3 (вТ3)	трийодтиронін (вільний трийодтиронін)
T4 (вТ4)	тироксин (вільний тироксин)
ТА/ТПО	титр антитіл до тиреопероксидази
ТА/ТГ	титр антитіл до тиреоглобуліну
ТА/рТТГ	титр антитіл до рецептора тиреотропного гормону
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
dNTPs	deoxynucleotide triphosphates (дезоксинуклеотидтрифосфати)
HbA1c	glycated haemoglobin A1c (глікований гемоглобін A1c)
НОМА-IR	homeostasis model assessment of insulin resistance (гомеостатична модель оцінки інсулінової резистентності)
IL	interleukin (інтерлейкін)

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 [183, 413].

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 % [412].

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 [80]. Водночас тиреоїдна дисфункція безпосередньо пов'язана з вмістом йоду, причому як його надлишок, так і дефіцит спричиняють зміни вуглеводного обміну й ураження внутрішніх органів [336].

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 кишківника (МК). Що більше, МК здатна дистанційно контролювати функцію багатьох інших органів [389]. Наприклад, виявлено її зв'язок і вплив на появу ЦД-1 [161], ЦД-2 [294], дифузного токсичного зоба [31, 97], гіпотиреозу, автоімунного тиреоїдиту (АІТ) [390],

атеросклерозу, серцево-судинних захворювань загалом [186, 383], онкопатології [294], хронічної хвороби нирок [56, 244], неалкогольної жирової хвороби печінки [372], ураження кісткової тканини [357], депресії [30].

МК називають “мікробіальним органом”, або “біореактором”, оскільки вона чинить плейотропний вплив на широкий спектр фізіологічних процесів у організмі людини [41, 186]. Кількість бактерій кишківника досягає 100 трильйонів, що в десять разів перевищує загальну кількість усіх клітин людини [208]. Біомаса бактерій коливається в межах 2,5–3 кг [30], містить близько 1000 видів бактерій, більшість із яких не культивується *in vitro* [342], а сукупна кількість генів МК, тобто її метагеном, у 150 разів більша від генома людини [201, 357].

Співдружність бактеріальної флори кишківника генерує тисячі біологічно активних речовин, до яких, належать коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), триметиламін (ТМА), норадреналін, серотонін, допамін, ацетилхолін, γ -аміномасляна кислота, вазоактивний інтестинальний пептид, гістамін 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) [208]. Дослідження також виявили, що майже 20 % сироваткового Т3 має безпосередньо кишкове походження [389]. 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 [45, 274].

Не вирішені на цей час завдання. Сучасні дані наукових досліджень виразно різняться щодо кількісного та якісного складу МК за умов різних ендокринних захворювань включно з найбільш поширеним ЦД-2. Це можна пояснити тим, що ЦД-2 супроводжується не лише супутньою патологією, а й діабетичними ускладненнями неврологічного, судинного та кістково-суглобового характеру. Слід також зазначити, що з'ясування особливостей МК за умови йодної недостатності під час ЦД-2 типу перебуває лише на початкових етапах вивчення у світі. Водночас триває інтенсивний пошук засобів впливу на кишкову мікробіоту з метою усунення патологічних клініко-лабораторних показників, як і аналіз її функціонального складу задля прогнозу перебігу хвороб.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертацію виконано в межах спільної науково-дослідної роботи кафедри ендокринології і кафедри клінічної лабораторної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, “Патологія дихальної, серцево-судинної та травної систем у хворих з цукровим діабетом та ожирінням: особливості патогенезу, діагностики та лікування” (державний реєстраційний № 0116U004505), (2015–2019) та “Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті” (державний реєстраційний № 0120U002142), (2020–2024).

Мета дослідження – з'ясувати закономірності змін структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника на етапах патогенезу цукрового діабету 2-го типу з гормональною дисфункцією щитоподібної залози.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати закономірності змін мікробіоти кишківника на етапах появи найпоширеніших ендокринопатій, які розвиваються від ожиріння, предіабету до цукрового діабету 2-го типу на тлі йодної недостатності, що характерно для Львівської області у вигляді ендемічного зоба та функціональних порушень роботи щитоподібної залози на прикладах гіпотиреозу і хвороби Грейвса з наявною інсуліновою резистентністю.

2. З'ясувати особливості впливу на облігатну мікробіоту кишківника співвідношення маси та зросту й віку у хворих на цукровий діабет 2-го типу за умови дисфункції щитоподібної залози під час лікування.

3. Вивчити патогенетичні особливості частоти появи грибів роду *Candida spp.* у структурно-функціональному складі мікробіоти кишківника у пацієнтів із порушеним вуглеводним обміном та дисфункцією щитоподібної залози порівняно зі здоровими особами.

4. Визначити патогенетичний зв'язок *Helicobacter pylori*, виявленого в мікробіоті кишківника, з порушеннями вуглеводного обміну та дисфункцією щитоподібної залози у пацієнтів мешканців Львівської області.

5. Визначити патогенетичний зв'язок автоімунних захворювань щитоподібної залози зі змінами у структурно-функціональному складі мікробіоти кишківника у пацієнтів під час лікування.

6. Дослідити структурно-функціональний склад умовно-патогенних представників бактерій мікробіоти кишківника у пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну за умови дисфункції щитоподібної залози під час лікування.

7. Виявити кореляційні зв'язки між досліджуваними показниками мікробіоти кишківника та біохімічними даними хворих на цукровий діабет 2-го типу за умови дисфункції щитоподібної залози.

8. Проаналізувати особливості змін у структурно-функціональному складі мікробіоти кишківника у пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну та дисфункцією щитоподібної залози на ранніх і пізніх етапах патогенезу .

Об'єкт дослідження – цукровий діабет 2-го типу з дисфункцією щитоподібної залози.

Предмет дослідження – структурно-функціональний стан мікробіоти кишківника хворих на цукровий діабет 2-го типу з дисфункцією щитоподібної залози.

Методи дослідження:

1. Антропометричні й фізикальні методи дослідження з визначенням індексу маси тіла (ІМТ) для з'ясування зв'язку структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника з надмірною масою.

2. Біохімічні лабораторні дослідження: ліпидограма, зокрема, ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцериди (ТГ), загальний холестерин (ЗХ); печінкові маркери – аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ); маркер швидкості клубочкової фільтрації – креатинін; маркер пуринового обміну – сечова кислота; показники вуглеводного обміну – глюкоза, інсулін; показник середнього вмісту глюкози за попередні три місяці – HbA1c.

3. Імуноферментні аналізи: тиреотропний гормон (ТТГ), вільний трийодтиронін (вТ3), вільний тироксин (вТ4), титр антитіл до тиреоглобуліну (ТА/ТГ), титр антитіл до тиреопероксидази (ТА/ТПО), титр антитіл до рецептора ТТГ (ТА/рТТГ) – для діагностики дисфункції щитоподібної залози.

4. Молекулярно-генетичне дослідження мікробіома калу методом мультиплексного піросеквенування гена 16S рРНК бактерій: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides fragilis group*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Enterococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* / *Citrobacter spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Candida spp.*, група «Інші», та якісного аналізу

наявності *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Helicobacter pylori*, а також два індекси *Firmicutes* / *Bacteroidetes* співвідношення (F/B), *Bacteroides fragilis group* / *Faecalibacterium prausnitzii*, загалом 32 показники.

5. Інструментальне дослідження: водневий дихальний тест для виявлення синдрому надлишкового бактеріального росту.

6. Обчислені індекси: індекси гомеостатичної моделі оцінки ІР (НОМА-IR), гомеостатичної моделі оцінки функції β-клітин (НОМА-β), Саго як маркери інсулінової резистентності; коефіцієнт атерогенності (КА); ІМТ.

7. Математичні обчислення: опрацювання цифрових даних методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента, u-критерію Манна – Вітні, точного тесту Фішера.

Спосіб виконання поставлених завдань. У нашому дослідженні взяли участь 111 мешканців Львівської області, з них 86 хворих на ЦД-2 віком $40,17 \pm 2,39$ року (34 чоловіки та 62 жінок) і 25 здорових осіб (10 чоловіків і 15 жінок) віком $35,0 \pm 2,9$ року.

Для клінічного вивчення обрали дизайн рандомізованого, контрольованого, відкритого, паралельного дослідження. Пацієнтів поділили на шість груп:

- До першої групи включали хворих із ожирінням та ендемічним зобом з ІМТ ≥ 30 кг/м², рівнем глікованого гемоглобіну до 5,7 % зі збільшенням об'єму щитоподібної залози, за даними УЗД, без порушень гормональної функції, що отримують лікування ліраглутид до 1,8 мг на добу та калію йодид 200 мкг на добу;

- До другої групи увійшли – хворі з предіабетом та ендемічним зобом із рівнем глікованого гемоглобіну від 5,7 до 6,5 % зі збільшенням об'єму щитоподібної залози, за даними УЗД, без порушень гормональної функції, що отримують лікування метформін до 2000 мг на добу, калію йодид 200 мкг на добу;

- До третьої групи включили хворих із ЦД-2 та ендемічним зобом з рівнем глікованого гемоглобіну від 6,5 до 9 % зі збільшенням об'єму

щитоподібної залози, за даними УЗД, без порушень гормональної функції, що отримують лікування метформін до 2000 мг на добу, піоглітазон 30 мг на добу, емпагліфлозин 25 мг на добу, калію йодид 200 мкг на добу;

- До четвертої групи включили хворих із аутоімунним тиреоїдитом та інсулінорезистентністю з рівнем глікованого гемоглобіну до 5,7 % і підвищеним індексом НОМА-IR понад 2,7 ум. од., без порушень гормональної функції щитоподібної залози при підвищених титрах антитіл до тиреопероксидази і/або тиреоглобуліну, що отримують лікування L-селенометіонін 100 мкг;

- У п'яту групу об'єднали хворих із гіпотиреозом та інсулінорезистентністю з рівнем глікованого гемоглобіну до 5,7 % і підвищеним індексом НОМА-IR понад 2,7 ум. од., із рівнем тиреотропного гормону $\geq 4,1$ мкМО/мл та рівнями вТ3 $\leq 2,4$; вТ4 $\leq 0,93$ нг/дл, що вже отримують левотироксин 50 – 150 мкг;

- До шостої групи включили пацієнтів із хворобою Грейвса з рівнем тиреотропного гормону $\leq 0,4$ мкМО/мл та рівнями вТ3 $\geq 4,4$; вТ4 $\geq 1,7$ нг/дл, що вже отримують тирозол 10 – 30 мг на добу;

- Контрольну групу сформували зі здорових осіб без порушень вуглеводного обміну та гормональних відхилень щитоподібної залози чи інших важких захворювань.

Таким чином, у дослідження рандомізували пацієнтів з ожирінням, предіабетом, ЦД-2, аутоімунним тиреоїдитом, гіпотиреозом та хворобою Грейвса. Важкість вказаних діагнозів не повинна була бути не вище середнього ступеня без важких ускладнень або за наявності початкових стадій ускладнень: або за наявності початкових стадій ускладнень: діабетична нефропатія на стадії МА; діабетична полінейропатія; діабетична ретинопатія (непроліферативна стадія). Для діагностики, ідентифікації ступеня важкості користувались офіційним протоколом надання медичної допомоги хворим на ЦД-2 використовували “Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу” (Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21 грудня 2012 року № 1118), для діагностики

первинного гіпотиреозу, ендемічного зоба та хвороби Грейвса користувалися – “Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань”.

Фізикальні, лабораторні та інструментальні дослідження здійснювали – після включення у дослідження .

Під час клінічного вивчення передбачили заходи безпеки для здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних законів України, що засвідчено висновком Комісії з питань біоетики (протокол № 2 від 25.02.2019 р. та протокол №6 від 24.06.2024 р.).

Результати досліджень опрацьовували варіаційно-статистичним методом із визначенням кореляційної залежності. Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою “Microsoft Excel” (США) та статистичних пакетів “STATISTICA” 6.0 від “Statsoft” (США). Для порівняння змінних з нормальним розподілом, ми використовували t-тест для залежних та незалежних змінних. Для обчислення даних з ненормальним розподілом використовували тест Хі-квадрат Пірсона, u-критерій Манна-Вітні та точний тест Фішера. Для оцінювання кореляційних зв'язків між показниками використовували коефіцієнт кореляції Спірмена. Якщо коефіцієнт кореляції менше 0,3 зв'язок оцінювали як слабкий, від 0,31–0,5 – як помірний, вище 0,5 – як значний.

Наукова новизна. У дисертаційній роботі, відповідно до поставленої мети і завдань, наведено теоретичне узагальнення й нове вирішення важливої науково-практичної проблеми, що полягає у з'ясуванні закономірностей мікробіоти кишківника на етапах появи найпоширеніших ендокринопатій, що розвиваються від ожиріння, предіабету до цукрового діабету 2-го типу на тлі йодної недостатності, що характерно для Львівської області у вигляді ендемічного зоба та функціональних порушень роботи щитоподібної залози на прикладах гіпотиреозу і хвороби Грейвса з наявною інсуліновою резистентністю.

Уперше виявлено, що співвідношення маси та зросту чинить більший вплив на облігатну мікробіоту кишківника, ніж вік у пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну та дисфункцією щитоподібної залози. Зростання ІМТ негативно впливає на кількість бактерій у бік зменшення тих її родів, які зараховують до маркерів здоров'я. Це підтверджується виявленим вірогідним оберненим зв'язком слабкої сили між ІМТ і *Bifidobacterium spp.* ($r=-0,284$; $p=0,034$), а також із *Escherichia coli* ($r=-0,294$; $p=0,028$). Для підтвердження висновку використали і дані тенденції до вірогідної відмінності щодо кореляцій з ІМТ, а саме: прямої з *Bacteroides thetaiotaomicron* ($r=0,237$; $p=0,079$) і оберненої з *Faecalibacterium prausnitzii* ($r=-0,244$; $p=0,070$).

Уперше констатовано, що пацієнтам, мешканцям цього регіону, ендемічного щодо зобу, притаманна тенденція до вірогідності оберненого зв'язку між ІМТ та грибами роду *Candida spp.* ($r=-0,233$; $p=0,085$), а також зворотний вірогідний зв'язок *Helicobacter pylori* з ІМТ ($r=-0,318$; $p=0,017$), що можна пов'язати з відомою схильністю європейців до нижчої різноманітності грибів *Candida spp.* та особливостями харчування, яке характеризується недостатнім отриманням кисломолочних бактерій у дієті. Наявність зворотної кореляції може вказувати також на зміну позицій і боротьбу не лише між видами й типами, але й між царствами (гриби і бактерії) мікроорганізмів у кишківнику за наявності захворювань, що характеризуються вуглеводним обміном і дисфункцією щитоподібної залози під час лікування.

Наведені кореляції узгоджуються з виявленими уперше іншим зв'язком, де титр антитіл до рецептора тиреотропного гормону прямо корелює з *Candida krusei* ($r=0,359$; $p=0,007$) і з *Helicobacter pylori* ($r=0,292$; $p=0,029$). Зростання титру антитіл до рецептора тиреотропного гормону, засвідчуючи появу хвороби Грейвса, одночасно вказує на схуднення, що супроводжує цю категорію пацієнтів. Тиреотоксичні захворювання характеризуються суттєвою втратою маси та появою частих проносів унаслідок гіперпродукції тиреоїдних гормонів. Отже, можемо припустити що постійне вимивання здорової флори з кишківника створює умови для росту *Candida krusei*, яка своєю чергою захоплює щораз

більші прошарки, перешкоджаючи відновленню попереднього балансу МК навіть за наявності терапевтичного ефекту на гормональному рівні від призначеного лікування.

Уперше з'ясовано, що раннім маркером імовірного розвитку і на етапах патогенезу хвороби Грейвса є наростання колоній *Clostridium perfringens*, що не лише прямо та з великою вірогідністю корелює з титром антитіл до рецептора тиреотропного гормону ($r=0,823$; $p=0,000$), а й асоціюється з усіма ключовими показниками тиреоїдної панелі, а саме – з вільним тироксином ($r=0,389$; $p=0,003$), вільним трийодтироніном ($r=0,479$; $p=0,000$), а також із титрами антитіл до тиреоглобуліну ($r=0,503$; $p=0,000$).

Уперше виявлено, що у пацієнтів з інсулінорезистентністю, у яких також підтвержені зміни, що характеризувалися автоімунним процесом загалом, який є основним патогенетичним тлом розвитку функціональних порушень щитоподібної залози у вигляді гіпо- чи гіпертиреозу, відбувається наростання колоній грибів роду *Candida*, а також *Helicobacter pylori*, *Clostridium perfringens* і *Fusobacterium nucleatum*.

Уперше зауважено, що поряд із відомим показником вуглеводного обміну, глікованим гемоглобіном, як маркером перебігу цукрового діабету й засобом контролю за ефективністю лікування, у пацієнтів із дисфункцією щитоподібної залози, *Actinobacteria* також можна використовувати з цією метою, оскільки зафіксовано пряму кореляцію з великою вірогідністю ($r=0,427$; $p=0,001$) середньої сили між глікованим гемоглобіном і *Actinobacteria*. Водночас на відміну від вузькоспецифічної спрямованості глікованого гемоглобіну, до його обов'язкового визначення, дослідження *Actinobacteria* дає змогу глянути на стан хворого під ширшим кутом зору.

Уперше встановлено, що для пацієнтів, у яких інсулінова резистентність поєднується з автоімунними ураженнями щитоподібної залози, мікробіота кишківника характеризується збагаченням представників типу *Bacteroidetes* і збідненням родів типу *Firmicutes*, що, очевидно, свідчить про ранні етапи в патогенезі коморбідних ендокринопатій.

На подальших етапах патогенезу у пацієнтів із аутоімунним тиреоїдитом та інсулінорезистентністю виявлено високу частоту перевищення референтних меж *Parvimonas micra* spp., що вказує на активацію патологічних процесів запускаючи патологічні реакції у ШКК, що призводили до хибного запуску в імунній системі продукції аутоантитіл і наступного каскаду патологічних реакцій, що своєю чергою створюють умови для росту й розмноження *Helicobacter pylori*, яку також фіксували з високою частотою у пацієнтів із хворобою Грейвса.

Уперше визначено, що пацієнти із гіпотиреозом та інсулінорезистентністю мають підвищений рівень *Staphylococcus aureus*. Подібні результати отримали й у пацієнтів із предіабетом і ЦД-2. Цей штам є високорезистентним до антибіотикотерапії, важко піддається лікуванню, а пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну зазвичай відносять до групи підвищеного ризику щодо важкості перебігу запальних захворювань. Вважаємо, що у пацієнтів із ЦД-2, предіабетом і гіпотиреозом поява більшої ніж допустима кількість *Staphylococcus aureus* є маркером зниження захисної імунної відповіді та прогностичною ознакою важкості запальних захворювань.

Практичне значення. З'ясування патогенетичної закономірності динамічних змін стану і складу мікробіоти кишківника у хворих на ЦД-2 за умови дисфункції щитоподібної залози під впливом різних терапевтичних підходів уможливить оптимізувати заходи профілактики та лікування, а також відтермінувати ускладнення, пом'якшити перебіг хвороби й забезпечити сприятливий прогноз.

Здійснення оцінки структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника допоможе вдосконалити діагностику, поглибити й розширити уявлення про патогенез цукрового діабету і поєднаної патології щитоподібної залози. Визначення й урахування стану мікробіоти кишківника, а також побічної дії лікарських засобів, що їх застосовують для лікування ЦД-2 і поєднаної дисфункції щитоподібної залози, дасть змогу обирати оптимальну терапевтичну тактику. Варто розглянути додавання визначення *Actinobacteria* у складі

мікробіоти кишківника до переліку рекомендованих досліджень, зокрема, глікованого гемоглобіну та глюкози крові, у пацієнтів із ЦД-2 та дисфункцією щитоподібної залози, що допоможе оцінити стан хворого під ширшим кутом зору. Визначення *Clostridium perfringens* у мікробіоті кишківника потрібно розглянути як ранній маркер дисфункції щитоподібної залози та прогностичну ознаку хвороби Грейвса, а також виявлення *Fusobacterium nucleatum* як маркера автоімунного тиреоїдиту та гіпотиреозу.

Галузь застосування: медична; спеціальності: патологічна фізіологія (патогенетичний вплив мікробіоти на розвиток найпоширенішої ендокринопатії – ЦД-2 із супутньою патологією щитоподібної залози), ендокринологія (здатність певних терапевтичних засобів змінювати структурно-функціональний стан мікрофлори кишківника хворих на ЦД-2 та з тиреоїдною дисфункцією, клінічна фармакологія (розділ фармакодинаміки і фармакокінетики антидіабетичних засобів).

Форми впровадження. Результати досліджень упроваджені в навчальний процес кафедри патофізіології та кафедри функціональної і лабораторної діагностики Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, кафедри фізіології ім. Я. Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету, кафедри анатомії, фізіології та патології ВПНЗ «Львівський медичний університет», кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри сімейної медицини загальної практики та поліклінічної терапії Одеського національного медичного університету, а також у клінічну практику лікарів-ендокринологів КНП ЛОР «Львівського обласного клінічного діагностичного центру» філії «Центр ендокринного здоров'я населення», лікарів терапевтичних спеціальностей КНП ЛОР «Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру», КНП «2-ї міської поліклініки міста Львова», КНП «Черкаської міської інфекційної лікарні».

Особистий внесок здобувача. Дисертантка самостійно здійснила інформаційно-патентний пошук, виконала пошук і аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи, розробила дизайн дослідження, сформуvalа досліджувані та контрольну групи. Всі дослідження здобувачка виконала особисто або за безпосередньої участі. Авторка самостійно проаналізувала отримані результати, провела належну статистичну обробку та аналіз даних, наукову інтерпретацію та узагальнення результатів, а також сформуvalа висновки. Проведено розробку комп'ютерної програми для аналізу результатів МК. За результатами досліджень авторкою визначено основні положення наукової новизни дисертаційної роботи, її теоретичне та практичне значення для фундаментальної науки та клінічної медицини. У всіх опублікованих наукових працях, що містять результати дисертаційного дослідження, використано матеріал, який авторка отримала під час виконання роботи. Особливу подяку здобувачка висловлює докторці медичних наук професорці. Любов Євгенівні Лаповець за наукове консультування при виконанні роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи апробовані й оприлюднені: Diabetfest Vinnytsya (м. Вінниця 14 вересня 2019 року), Науково-практична конференція з міжнародною участю “Стан та перспективи розвитку сімейної медицини в Україні” (м. Київ, 25-26 жовтня 2019 року), Тренінг-програма для лікарів “Мистецтво лікування” (м. Тернопіль, 26 листопада 2019 року), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань” (м. Львів, травень 2019 року), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань” (м. Львів, 3-4 вересня 2020 року), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань” (м. Львів, травень 2021 року), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань” (м. Львів, травень 2023 року), Всеукраїнська

науково-практична конференція з міжнародною участю “Практичні аспекти сучасної ендокринології” (м. Львів, жовтень 2023 року), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань” (м. Львів, травень 2024 року), **а також за кордоном:** 56-та і 59-та міжнародні конференції Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD – Австрія, 2020 рік, Німеччина, 2023 рік), III International Scientific and Theoretical Conference “The driving force of science and trends in its development” (2022, UK, Coventry), I International Scientific and Practical Conference “Grundlagen der Modernen Wissenschaftlichen Forschung”, (Zürich, Schweiz, 10 Sept, 2021). Scientific practice: modern and classical research methods [Інтернет]. Boston, USA: European Scientific Platform; 2022, 26th European Congress of Endocrinology. Endocrine Abstracts. Stockholm, Sweden. 2024.

Публікації. За темою дисертації опубліковано у 45 наукових працях, серед них 22 статті у періодичних наукових виданнях, з них 18 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, зокрема 9 – у наукометричних базах Scopus (Q4), 4 – в іноземних наукових виданнях. Також результати висвітлені у 10-ти – матеріалах наукових і практичних конференцій, з’їздів, симпозіумів, зокрема 2 – у наукометричних базах Web of Science (Q1), 13 – у науково-методичних публікаціях, посібниках.

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота виконана на 407 сторінках комп’ютерного тексту (основний обсяг становить 303 сторінки), містить вступ, 11 розділів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (усього 434 бібліографічні описи), додатки. Робота ілюстрована 18 рисунками та 67 таблицями. Бібліографічний опис літературних джерел та додатки викладені на 85 сторінках. Висновки обґрунтовані та вірогідні.

РОЗДІЛ 1.

МІКРОБІОТА КИШКІВНИКА ТА ЇЇ ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ЗВ'ЯЗОК ІЗ КОМПЛЕКСОМ ПОРУШЕНЬ, ДОТИЧНИХ ДО ЕНДОКРИНОПАТІЙ

1.1. Закладення схильності до метаболічних порушень, починаючи з внутрішньоутробного періоду формування мікробіоти кишківника й на етапах життя людини-господаря

1.1.1. 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 [72, 91]. 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 [40]. 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 [84]. 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 [92]. 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 % [180]. 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 [127]. 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 кишківника, а також зменшення відносної кількості *Coprococcus* і *Streptococcus* [429]. Бактерії *Coprococcus* і *Streptococcus* виробляють низку метаболітів, зокрема бутират і лактат, які необхідні для підтримання здорового кишківника 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 кишківника відновлювалася лише частково і супроводжувалася постійною втратою штамів бактерій упродовж багатьох наступних поколінь [252, 359].

Та все ж у групі найвищого ризику щодо розвитку хвороб перебуває недоношена дитина. Відсутня або недостатня колонізація кишківника дитини, як самостійний чинник, може призвести до появи, наприклад, некротичного

ентероколіту й низки інших захворювань [269]. Примітно, що меконій недоношених немовлят відрізняється оскільки, як згадувалося вище, за нормальних умов колонізація кишківника відбувається упродовж усього періоду внутрішньоутробного розвитку [269].

1.1.2. Чинник пологів

Під час пологів новонароджені зіштовхуються з широким спектром мікроорганізмів, які беруть участь у колонізації кишківника. Зокрема, з'ясовано, що структура кишкової мікробіоти жінок після пологів та їхніх немовлят була подібною [127]. Спосіб пологів при цьому має вирішальне значення. Унаслідок кесарського розтину дитина насамперед отримує мікробіоту шкіри матері, на відміну від вагінальних пологів [89, 123]. Мікробіота немовлят після цісарського розтину містить більше *Firmicutes*, тоді як після фізіологічних пологів – *Bacteroidetes* [185]. 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 кишківника 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 [314].

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 [355], модулюючи МК дитини під час подальшого грудного вигодовування.

1.1.3. 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* [258]. Біфідобактерії відповідають за зміцнення захисних властивостей слизової оболонки кишківника, 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 [104]. 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 кишківника [341]. 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.

1.1.4. 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 [69, 360]. 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* [145]. 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 [188].

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 [211]. Оскільки дієта немовляти складається з грудного молока та молочної суміші, такий мікробіом має мінімальну різноманітність і збагачений головно генами для

полегшення використання лактату [332]. 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* [188]. 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 [88] 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 коротко- чи 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.

1.2. Визначальні осі впливу мікробіоти кишківника

1.2.1. 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 кишківника, беруть участь у нейротрансмісії. Зв'язок між ними називають кишково-мозковою віссю, де мозок і кишківник взаємодіють реципрокно [99].

Аутизм, хвороба Паркінсона, нейродегенеративні захворювання і психічні розлади – це патології, які часто виникають внаслідок змін функціонування кишківника і мозку, зокрема, це може пов'язуватися з такими інфекційними агентами як *Clostridium difficile* [5, 148].

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 [106, 152, 296].

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 [71].

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 [177]. 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 [370].

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 [274]. 95 % серотоніну зберігається в ентохромафінних 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 [253].

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 [337].

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, 177].

Назагал, МК кишківника впливає на роботу мозку через нейронні, ендокринні та імунні шляхи [320].

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

1.2.2. Кишківник – шкіра

До осі кишківник – шкіра зараховують такі захворювання, як псоріаз, акне-вульгаріс і навіть рак шкіри [148]. 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 [109]. 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 себорейного дерматиту розвивається синдром надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці.

Щодо раку шкіри також фіксують виразне почастищення цієї патології серед населення. І якщо кількість наукових робіт із вивчення псоріазу та раку шкіри зросла, публікацій про вугрову хворобу стало менше, незважаючи на більшу поширеність та психосоціальне навантаження [86]. 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 [153].

1.2.3. 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 [50]. Насамперед, як відомо, це стосується дисліпідемії (зокрема, гіперхолестеринемії), що як сполучна ланка об'єднує

проблеми кишківника 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 [67]. 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 [140]. 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 [148, 348]. Сюди можна також відноситися автоімунний тиреоїдит.

1.2.4. 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 [251].

Вважається, що вісь кишківник – легені охоплює такі патології, як рак легень, пневмонія, хронічна обструктивна хвороба легень, астма [148]. Зокрема, після виникнення епідемії коронавірусної інфекції М.М. Мішина зі співавторами [19] 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 кишківника супроводжується транслокацією бактерій, а також продуктів резидентної мікрофлори чи її метаболітів із просвіту кишківника 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 кишківника, а виконані одночасно з цим процесом тести з ротової та носової порожнин наявність хвороби не підтверджують.

У статті інших вітчизняних авторів [39] 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 кишківника, 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.

1.2.5. Кишківник – метаболізм

Патологічні стани, зосереджені на осі кишківник – метаболізм, включають ЦД, метаболічний синдром, ожиріння, мітохондріальні дисфункції та онкопатологію загалом [148]. 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 кишківника, включно з виникненням раку [33].

Крім метаболічної МК виконує ще дві важливі функції: захисну – через зміцнення міжклітинних зв'язків у слизовій оболонці кишківника 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 [196], 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 [120]. 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.

1.2.6. Кишківник – щитоподібна залоза

У науковій літературі подибуємо поодинокі джерела, що описують нову вісь МК – щитоподібна залоза [77]. 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.

1.2.7. Кишківник – імунна система

Заслуговує 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.

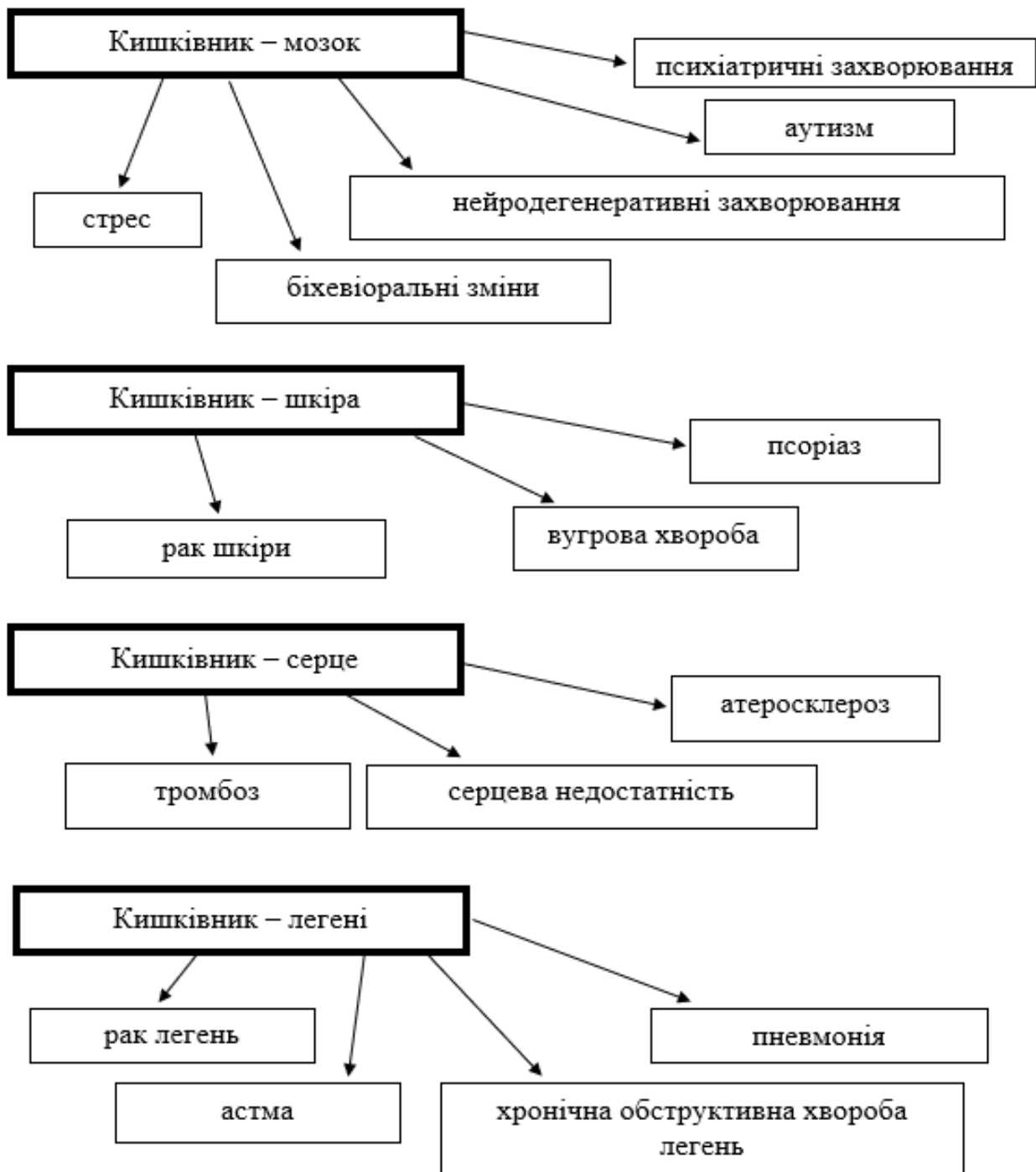
Зібрано досить доказів того, що ранні порушення формування і становлення МК, а це стосується періоду внутрішньоутробного розвитку, новонародженості (до 10 днів), грудного віку (до 1 року), ясельного (до 3 років) і менше дошкільного віку закладають основу алергічних і автоімунних захворювань. Зокрема синдром «дірявого кишківника» є складником патогенетичного розвитку таких автоімунних хвороб, як системний червоний вовчак, ЦД-1, розсіяний склероз [87]. 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 [6].

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 Песєрових бляшок [205]. 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) [202].

На рис. 1.1 підсумовується інформація про осі кишківника.



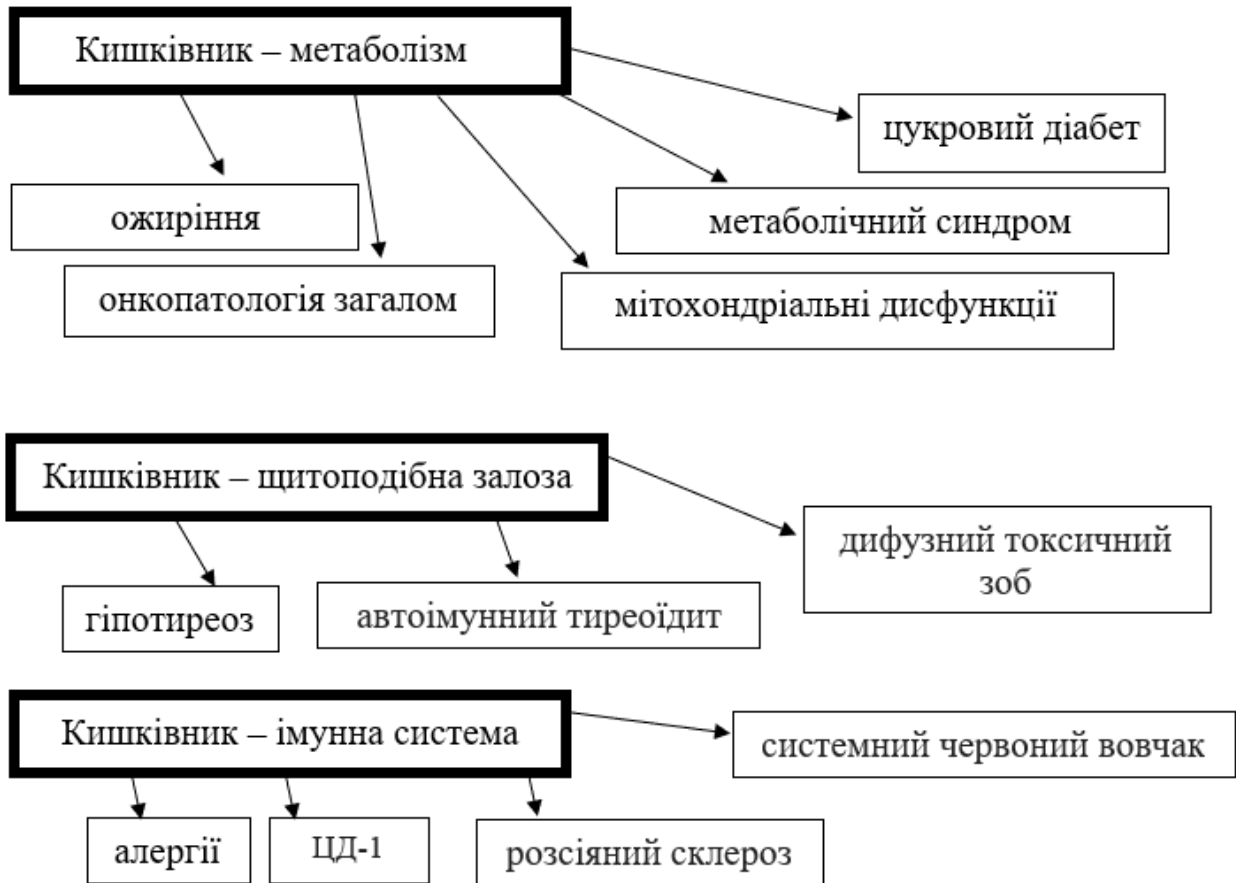


Рис. 1.1 (продовження). Осі впливу мікробіоти кишківника з переліком патологій.

1.3. Мікробіота кишківника при цукровому діабеті й супутніх станах із урахуванням йододефіцитного регіону

1.3.1. 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 кишківника” чи “мікробіом кишківника” 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 [367]. 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 бридливість 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 [267]. 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 кишечника 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 [229] додатково загострили увагу на пошуку нових шляхів боротьби з інфекціями через вплив на здоров'я кишечника 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 [181].

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. 1.2).

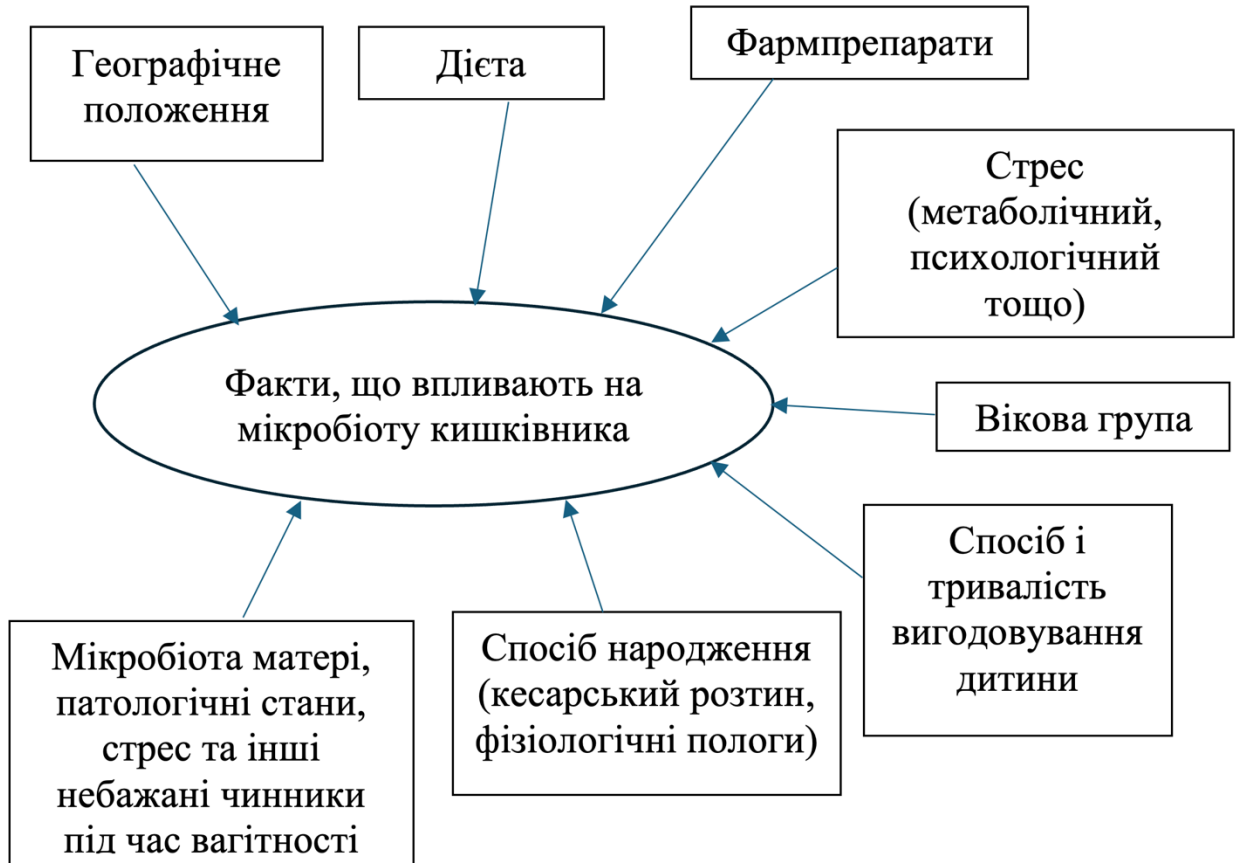


Рис. 1.2. Чинники впливу на мікробіоту кишківника.

Водночас вдалося виокремити й типові характеристики кожного відділу кишківника (рис. 1.3). 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 [181, 118]. Окрім того, у межах згаданого раніше проєкту “Мікробіом кишківника людини” виявили низку архей, грибів та вірусів, що заселяють екосистему ШКК.

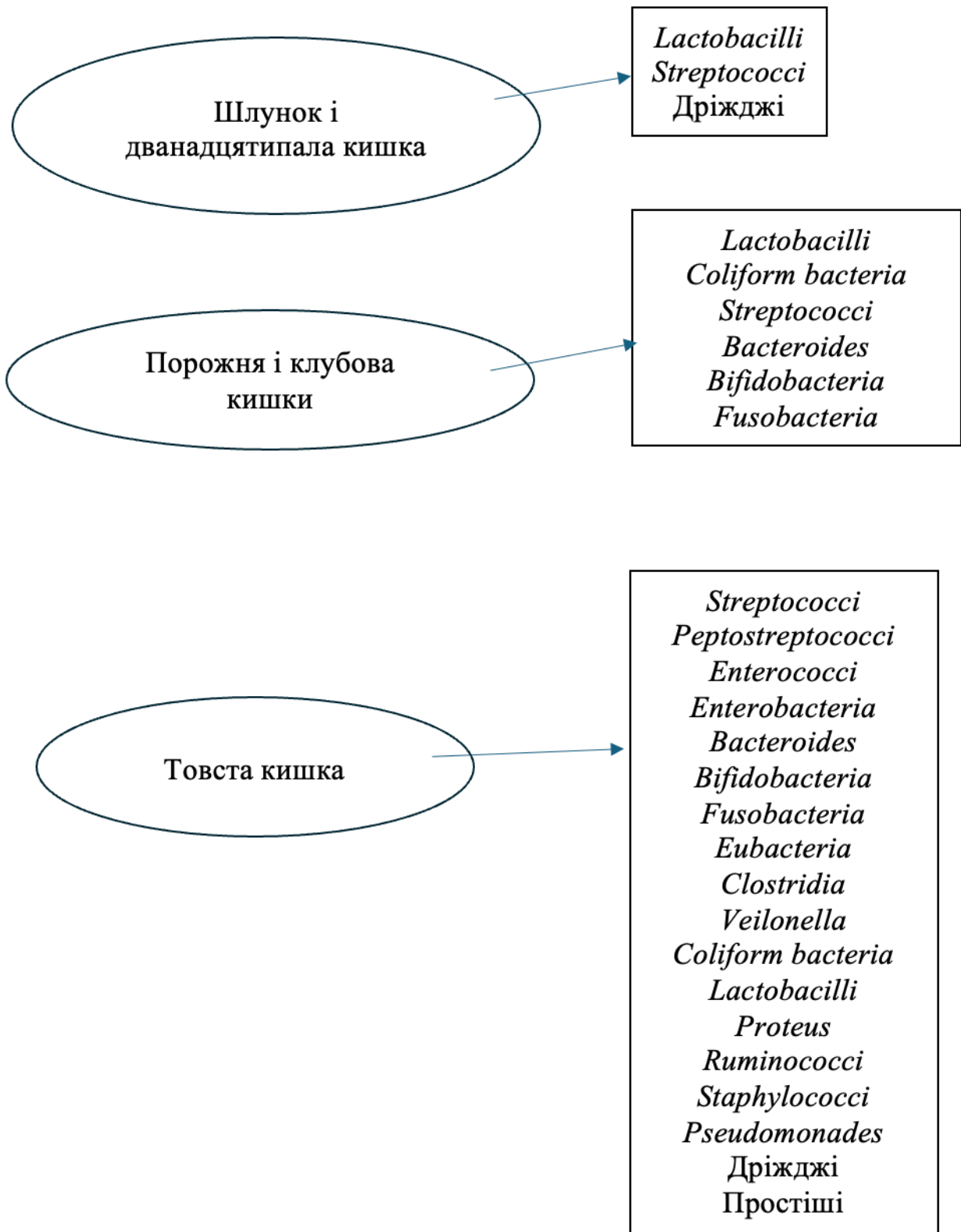


Рис. 1.3. Особливості мікробіоти за відділами кишківника.

Щоб отримати уявлення про спільні риси та відмінності між кишковими мікробіомами в різних популяціях, Arumugam M. з колегами секвенували 22

фекальні європейські метагеноми 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 [57]. 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 етеротипами. Етеротипи 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 кишківника, оскільки найрізноманітніша і найбільша кількість бактерій мешкає саме в ньому. Як з'ясували дослідження останніх років, [60] мікробіота товстого кишківника 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 кишківника, автори публікації слушно

називають товстий кишківник людини “анаеробним біореактором”, виводячи цей термін на першу стрічку анотації своєї наукової роботи.

1.3.2. Загальний погляд на мікробіоту кишківника

Мікрофлору кишківника часто називають мікробіотою або мікробіомом кишківника, однак ці терміни мають різні значення [367]. 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, кишківника тощо), тоді як термін “мікробіота” – це сукупність тільки мікроорганізмів без урахування генів для певного середовища.

До кишківника 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 кишківника 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 [159]. 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 кишківника, 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 відрізнитися як за видами так і за штамми мікроорганізмів, однак наявність спільних рис дає змогу її вивчати та аналізувати [367]. В основному МК вміщає такі чотири категорії: *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinomycetes* та *Proteus* [85]. 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) [321]. 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) [128], 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 [158].

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 товстого кишківника відіграє роль передвісника небажаних зрушень не лише у мікробіоценозі інших ділянок кишківника, 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 кишківника 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 [263, 226]. 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 [32].

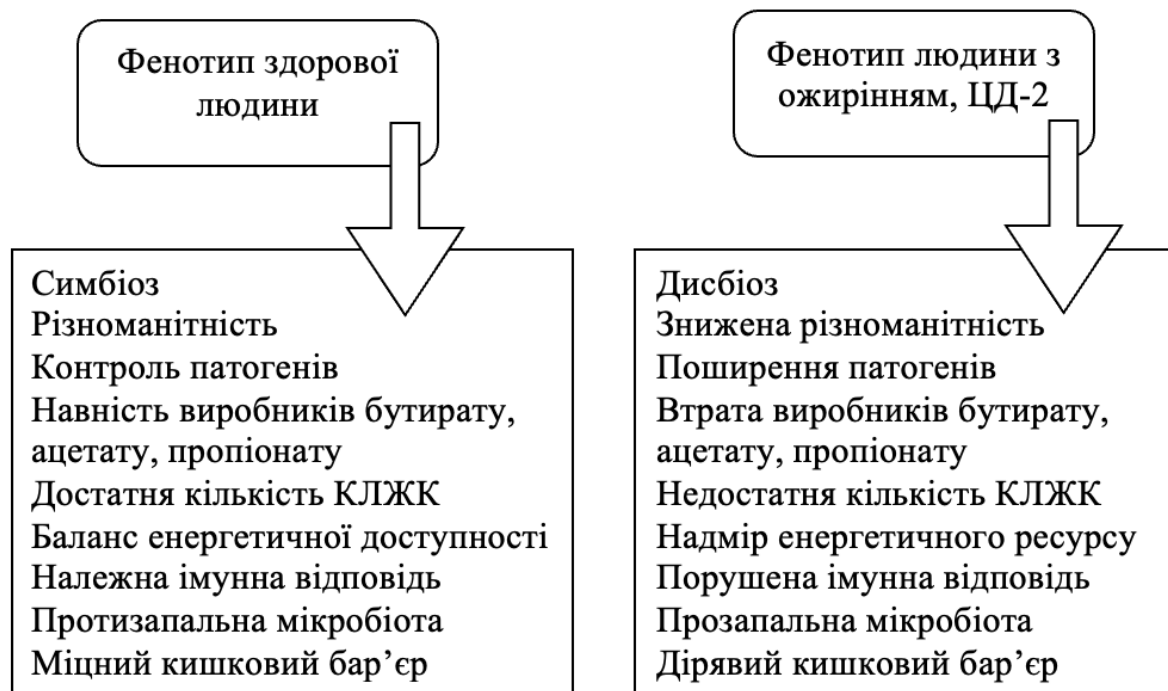


Рис. 1.4. Фенотип людини з ожирінням, ІР та ЦД-2 у порівнянні з фенотипом здорової людини

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 [61], 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* [205]. 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 [142]. Фенотип ожиріння таки може передаватися через МК.

1.3.3. Зв'язок мікробіоти кишківника з появою патологічних станів, дотичних до ендокринопатій

Ефект МК виходить далеко за межі регуляції самого кишківника. 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* [352].

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 кишківника 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 [434]. Крім того, сульфід водню, що виробляється МК також може регулювати різноманітні фізіологічні процеси, включаючи вазодилатацію, ангиогенез і гіпотензію [126].

У кишківнику живе бактерія *Bilophila wadsworthia*, що вдихаючи таурин, виробляє сірководень через реакції десульфування за допомогою ізетіонат сульфід-ліази. Дефіцит сульфідів водню (сірководню) передуює виникненню гіпертонічної хвороби, адже сірководень має кардіопротекторні властивості. Зокрема, екзогенний донор сульфідів водню захищає щурів від виникнення спонтанної гіпертензії [126]. Сульфід водню дотичний і до низки різноманітних механізмів, включаючи інгібування окислювального стресу, процесу запалення й, опосередковану іонними каналами, релаксацію гладкої мускулатури судин [352]. Однак його надмір пов'язують з колоректальним раком і синдромом подразненого кишківника 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 [199]. 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 [232].

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 [106, 130]. Під час клінічних спостережень вдалося з'ясувати, що у пацієнтів з гіпертонічною хворобою мікробіологічна різноманітність і збалансованість значно погіршуються, а співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* зростає [85]. 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 [43, 423].

1.3.4. 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 [175, 338]. 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 [210]. Імуноглобуліни контролюють МК та запобігають бактеріальній інвазії шляхом безпосереднього зв'язування з

мікроорганізмами. Попри це імуноглобуліни нейтралізують мікробні токсини [216]. IgA є основним гравцем у формуванні МК в експериментальних мишей і у людей [78]. А зміна кишкової імуноглобулінової відповіді зафіксована у пацієнтів і мишей із запальним захворюванням кишківника [298], при ожирінні [246], а також в умовах недоїдання [203].

Лише в останні роки з'ясувалося, що імуноглобуліни відіграють важливу роль у кишковому гомеостазі, а через нього можуть впливати на прогресування метаболічних захворювань [297]. 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 [246].

T-клітини, наприклад фолікулярні T-клітини-хелпери індукують імунну відповідь та відповідь антитіл [305]. Імунні клітини, що утворюються в кишківнику під впливом зміненої кишкової мікробіоти, можуть сприяти патогенезу системних аутоімунних захворювань і навіть можуть змінити результат імунотерапії раку [428]. Виснаження T-клітин і їх функції з віком знижувало активність IgA в кишківнику та спричиняло розвиток метаболічного синдрому. Було зроблено також неочікуване відкриття, що флагелін (джгутік) кишкових коменсальних бактерій *Clostridiales*, що належать до родини *Lachnospiraceae*, служать імунодомінантними антигенами як при експериментальному мишачому коліті, так і у пацієнтів з хворобою Крона [375].

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 IP, ЦД-2 через порушення дії інсуліну і/або його секреції [154, 225, 317].

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 [238, 266]. 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) [380].

Натомість схуднення на 10 % знижувало концентрацію низки запальних цитокінів при ожирінні [256]. 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 [312]. Експресія ФНП- α у жировій тканині обернено корелює з чутливістю до інсуліну у людей із ожирінням без ЦД-2 у порівнянні зі здоровими людьми [204]. Знаходимо підтвердження в експерименті: інфузія ФНП- α щурам викликала ІР вже в перший день маніпуляції [327]. 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 [125]. 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 гіпопаратиреозу, 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 IP, а тому інсулінотерапію було припинено. Реставрація пацієнта через 2 місяці після останньої ін’єкції інсуліну та дози інфліксимабу продемонструвала тривалу повну ремісію його ЦД [376]. Надихаючий приклад ефективності інфліксимабу вказує на мало вивчену патогенетичну ланку розвитку ЦД стосовно β -клітин острівців Лангерганса. Стало відомо, що при ЦД-2 β -клітини виробляють як імуноглобуліни так і прозапальні цитокіни [103].

В експерименті з’ясували, що острівцеві β -клітини мають відношення до розвитку ЦД, оскільки миші з нульовим вмістом β -клітин мають меншу IP, викликану дієтою з високим вмістом жирів. Як і в адироцитах, макрофаги накопичуються в β -клітинах острівців Лангерганса, з відповідним зростанням секреції ФНП- α , що на тлі жирової дієти, призводить до порушення вироблення інсуліну, через дисфункцію цих клітин, та периферійної IP [402].

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 [329]. До інших засобів лікування зараховують блокування рецептора ІЛ-1 [48], антагонізм ІЛ-1 β [79], застосування ІЛ-25, що покращує загоєння ран у мишей з експериментальним діабетом [231], інгібування внутрішньоклітинного прозапального шляху NF- κ B [143]. Миші з ожирінням і люди з ЦД-2 мають нижчу експресію ІЛ-10 і вищі прозапальні сигнали [247] порівняно з особами без метаболічного синдрому [137], що узгоджується з дослідженням про те, що підвищення вмісту цитокіну ІЛ-10 макрофагами M2 захищало мишей від ІР [173, 247]. Крім того, посилення експресії ІЛ-10 у м'язовій тканині миші покращувала чутливість до інсуліну навіть за умов дієти з високим вмістом жиру [173].

Ще одним корисним цитокіном вважається ІЛ-22, що необхідний для підтримки антимікробної відповіді та забезпечення функціональності кишкового бар'єру [291]. 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 [387, 422]. 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 [397]. 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 [129, 397]. 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 [265]. 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 [141]. Пригнічення утворення кишкової ТМА зменшувало формування пінистих клітин макрофагів і розвиток атеросклеротичних уражень у мишей [400].

Іншим таким цитокином є ІЛ-36, експересія якого підвищувалася у пацієнтів із ожирінням і негативно корелювала з високим рівнем глюкози в крові [150]. 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 кишківника, утворювався муцин [150].

Протизапальний цитокинів ІЛ-10 теж важливий для пригнічення запальної реакції проти кишкових бактерій [268]. Як і у випадку з ІЛ-22, КЛЖК, отримані з мікробіоти, захищають ІЛ-10 [365]. А усунення ІЛ-10 в експериментальних мишей викликає коліт [346].

Інші протизапальні цитокини такі як ІЛ-4, ІЛ-13 менш вивчені, але не менш важливі, оскільки впливають на толерантність до глюкози і пригнічують адипогенез [377]. Однак, попри свої протизапальні властивості, вони також мають здатність до альтернативної активації макрофагів [248, 384]. Тому подибуємо і такі наукові роботи, де фіксується те, що обидва цитокини 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, ІFN- γ та TNF- α при загальному ожирінні та ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-13 та ІFN- γ – в умовах центрального ожиріння у пацієнтів з ІМТ \geq 30 кг/м² [339].

В іншому дослідженні виявили зростання вище згаданих протизапальних цитокинів 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 [260]. 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 [192]. Однак, усунення (knock out) рецептора ІЛ-6 з імунних клітин, хоча й порушує імунний гомеостаз мишей, не захищає їх від розвитку ІР [416]. В іншому дослідженні, введення ІЛ-6 посилювало секрецію інсуліну шляхом збільшення інкретину глюкагоноподібного пептиду 1 з L-клітин кишківника та α -клітин підшлункової залози експериментальних мишей [373]. 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 [155]. 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 [198].

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 [259]. Збільшення концентрації таких прозапальних елементів, як, наприклад, ліпополісахариду, також призводить до зростання експресії MCP-1 [111]. 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 ІР на тлі ЦД-2 і метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки і/або неалкогольного стеатогепатиту [222, 293]. Як з'ясувалося, макрофаги печінки виробляють білок 7, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBP7), який безпосередньо змінює передачу сигналів інсулінового рецептора в печінці [272].

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 ІР 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.

Грунтуючись 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. 1.5)

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.

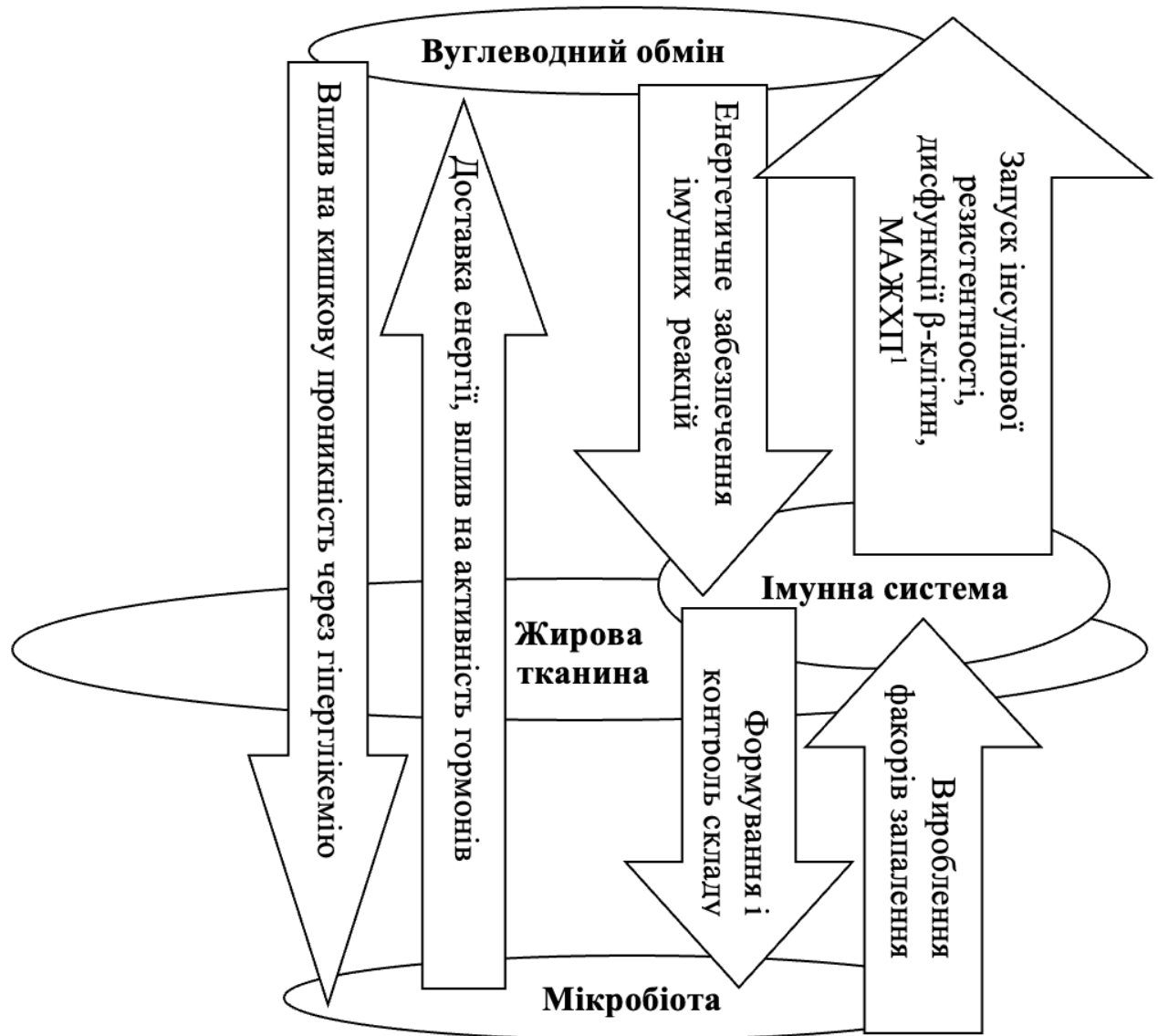


Рис. 1.5. Взаємозв'язок між мікробіотою кишківника і вуглеводним обміном через посередництво імунної системи та жирової тканини

1.3.5. Зародки метаболічних порушень у патогенезі цукрового діабету крізь призму змін кишківника 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 [331]. 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 [273]. 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 кишківника, 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 [355]

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 [82]. Наприклад знижену кількість *Faecalibacterium prausnitzii* пов'язують з порушенням виробництва КЛЖК [317].

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 [105], що могло б свідчити за посилене надходження енергетичних ресурсів до організму господаря [342]. А в іншому проекті зафіксували знижений рівень КЛЖК при ЦД [317, 345]. Після введення низьких концентрацій пропіонату виявили виникнення ІР через стимулювання виробництва глюкагону та FABP4 [374]. З цього приводу слід нагадати дані канадських і нідерландських вчених, які

підраховали, що 5–10% щоденного енергетичного пулу індивідуума надходить від процесів бродіння в МК [338]. 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 ($p = 0,004$) [335]. Натомість інший представник КЛЖК, ацетат, попри його позитивний вплив на стимульовану глюкозою секрецію інсуліну, причетний до збільшення ваги у мишей [304].

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 [326]. 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 кишківника 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 кишківника [306], захворювання печінки [144], метаболічний синдром [74].

Збільшення концентрації ліпополісахаридів, як часток бактерій, у крові супроводжувало пацієнтів з метаболічним синдромом, ЦД-2 та ЦД-1 [151, 223]. Вважається, що ліпополісахариди потрапляють у системний кровообіг за допомогою хіломікронів або через підвищену кишкову проникність [149]. У

мишей хронічна інфузія ліпополісахаридів порушувала толерантність до глюкози, викликаючи печінкову ІР, перешкоджала стимульованій глюкозою секреції інсуліну [74]. Ліпополісахариди і насичені жирні кислоти з довгим ланцюгом, наприклад пальмітат, діють синергічно у напрямку активації макрофагів [220], що обґрунтовує етіопатогенетичний зв'язок між так званою західною дієтою, багатою насиченими жирними кислотами [94], і постпрандіальним запаленням. Крім ліпополісахаридів у системний кровообіг потрапляє імідазолу пропіонат, метаболіт гістидину, що теж посилює ІР [212].

Існує і зворотній процес коли гіперглікемія через Glut2-залежне перепрограмування епітеліальних клітин послаблює кишковий бар'єр кишківника і посилює його проникність до периферійних органів [371]. 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 [53]. Транслокація ДНК грамнегативних бактерій до жирової тканини у жінок з ожирінням виявляла обернену кореляцію з адипонектином [379].

Жовчні кислоти також відіграють важливу роль у метаболізмі глюкози [347]. Після постпрандіального скорочення жовчного міхура вони потрапляють у дванадцятипалу кишку. Первинні ЖК можуть декон'югуватися і дегідроксилуватися 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 кишківника. Внаслідок цієї ентоерогепатичної циркуляції лише незначна частина ЖК виводиться з калом. Ці з них, що потрапили в системний кровообіг, регулюють гомеостаз ліпідів, глюкози, енерговитрати, процеси запалення, моторику кишківника, склад і ріст у ньому бактерій [347]. Наприклад, холева кислота змінює склад МК та знижує

системний рівень адипонектину у щурів [184]. У системному кровообігу ЖК зв'язуються, з двома своїми головними рецепторами, фарнезоїдним X-рецептором (FXR) і TGR5, які беруть участь у метаболізмі глюкози [301] і регенерації печінки [179]. В експерименті на мишах, використання кишкового агоніста для FXR викликало секрецію GLP-1, зміну мікробіоти кишківника та покращення толерантності до глюкози [301]. Водночас FXR, попри покращення чутливості до інсуліну провокує ожиріння [315, 401], а його усунення в експериментальних мишей запобігало ожирінню та метаболічним змінам у мишей [300]. Імунні клітини також експресують FXR, які моделюють роботу клітин вродженого імунітету та цілісності кишківника 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 [385].

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 [417].

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* [366]. 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 [234]. 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 подразненого кишківника, які мали високий рівень гістаміну в сечі, розвинули вісцеральну гіпералгезію 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 подразненого кишківника, 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 гіпералгезією зменшилося [108].

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 [65]. Крім цього метан сповільнює кишковий транзит через посилення тонузу 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 [117].

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 подразненого кишківника, 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 [131].

Проміжні висновки

Аналіз даних, викладених у розділі “Мікробіота кишківника та її патогенетичний зв’язок з комплексом порушень дотичних до ендокринопатій”, вказує на те, що перша колонізація організму відбувається ще в лоні матері під час внутрішньоутробного розвитку, а в подальшому формується і доповнюється під час пологів, грудного вигодовування, дитинства. На МК впливають фактори зовнішнього середовища (географічне положення, температурний режим, шум тощо), спадковість, захворювання, стреси та багато інших чинників.

Упродовж еволюції людини, МК еволюціонувала разом з нею, утворюючи низку взаємозв'язків з органами і системами людини у вигляді вісей (кишківник-мозок, кишківник-серце, кишківник-шкіра, кишківник-легені, кишківник-метаболізм, кишківника-щитоподібна залоза, кишківник-імунна система). Відповідно до згаданих пар, а також до тих, що чекають на своє відкриття, МК асоціюється з доволі значною кількістю захворювань, де ендокринопатії займають вагоме місце. Така особливість не випадкова, оскільки ендокринні захворювання здебільшого втягують у свою орбіту широке коло коморбідностей, вибудовуючи довгий перелік захворювань дотичних до кардіології, неврології, нефрології, імунології, гастроентерології, алергології тощо.

До засобів, що мають сприятливий вплив на МК зараховують пребіотики, пробіотики, симбіотики, зміну дієтичного режиму, фекальна трансплантація. Впадає в око прірва між чинниками, що пошкоджують МК і спроможністю сучасної медицини відновити чи покращити її стан. Діагностика МК також перебуває на початкових етапах. Нещодавна революція в цьому напрямі, що дозволила здійснювати ампліфікацію ДНК із зразків калу за допомогою Таq-полімерази (на відміну від бактеріального посіву на чашці Петрі) не може дати відповідь на доволі прості запитання. Наприклад, частина науковців вважає, що маркерами і призвідцями розвитку ожиріння є тип *Firmicutes*, а інші – *Bacteroidetes*.

Оскільки вплив МК поширюється на весь організм, науковці різних спеціальностей мають змогу її вивчати. Не існує окремої спеціальності, яка б займалася виключно МК. Можна сказати, що МК об'єднала усіх вчених і всі медичні дисципліни.

Беручи до уваги наведені вище аргументи, пошук літературних джерел не може і не повинен обмежуватися виключно ендокринопатіями. У дослідженнях, що вивчають, наприклад, ІХС, гіпертонічну хворобу, стеатогепатит, синдром подразненого кишківника, ниркову недостатність тощо, вивчають або

лабораторні показники, що мають дотичність до маркерів запалення, імунних реакцій, усіх видів обміну (білкового, жирового, вуглеводного), або виявляють ті види бактерій, що так чи інакше мають корелятивні зв'язки з ендокринопатіями.

Вивчення МК в межах нашої дисертаційної роботи “Структурно-функціональний стан мікробіоти кишківника в патогенезі цукрового діабету 2-го типу за умови дисфункції щитоподібної залози” передбачає відкриття нових аспектів у цьому напрямі, збір фактів, які допоможуть прийняти той чи інший бік у дискусіях дослідників, а також доповнити, підтвердити або й спростувати відомі твердження.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у таких наукових працях автора: 1,8,16,34,221,276,278,280,281,283,285.

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методика клінічного дослідження

Клінічні дослідження відіграють вирішальну роль у просуванні медичних знань та покращенні догляду за пацієнтами. Він включає вивчення медичних процедур, втручань та терапії для визначення їх безпеки, ефективності та потенційних побічних ефектів [330].

Клінічні дослідження охоплюють різні типи досліджень, кожен з яких служить різній меті в процесі дослідження. Обсерваційні дослідження зазвичай проводяться для збору даних про результати здоров'я учасників без втручання або призначення лікування. Ці дослідження включають когортні дослідження, дослідження випадок-контроль та перехресні дослідження. Вони корисні для розуміння природної історії захворювань і оцінки факторів ризику [17, 264].

Інтервенційні дослідження, з іншого боку, включають навмисне маніпулювання впливом учасників на конкретне лікування або втручання [264]. Вони включають рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), які вважаються золотим стандартом оцінки ефективності медичних втручань. РКД випадковим чином розподіляють учасників або на експериментальну групу, яка отримувала втручання, або на контрольну групу, яка отримувала плацебо або стандартне лікування. Порівнюючи результати між двома групами, дослідники можуть визначити ефективність втручання. Однією з найбільш ефективних конструкцій для клінічного відкритого дослідження є паралельний груповий дизайн. У цьому дизайні учасники випадковим чином розподіляються або на групу лікування, або на контрольну групу. Така конструкція забезпечує порівняльність груп з точки зору базових характеристик і зменшує зміщення в дослідженні. Однак важливо зазначити, що відкриті дослідження мають обмеження, оскільки як учасники, так і дослідники знають про призначення

лікування. Сліпі та частково сліпі дослідження використовуються у випадках, коли знання призначення лікування може вплинути на оцінку результатів. У моно-сліпому дослідженні або учасник, або дослідник, який оцінює результати, не знають про призначення лікування. У подвійному сліпому дослідженні і учасник, і дослідник залишаються необізнаними. Частково сліпі дослідження проводяться, коли засліплення неможливе для певних аспектів дослідження, але може зберігатися для інших. Сліпі і частково сліпі дослідження допомагають мінімізувати упередженість і забезпечити вірогідність результатів дослідження [264].

Переваги клінічних досліджень численні. По-перше, це дозволяє оцінити нові методи лікування та втручання, що призводить до поліпшення догляду за пацієнтами. Завдяки ретельному тестуванню клінічні дослідження допомагають виявити потенційні ризики та побічні ефекти, пов'язані з втручаннями, забезпечуючи безпеку пацієнтів. По-друге, вони сприяють розвитку доказової медицини, дозволяючи медичним працівникам приймати обґрунтовані рішення на основі наукових даних. По-третє, клінічні дослідження сприяють співпраці між медичними працівниками, дослідниками та пацієнтами для стимулювання медичних досягнень [264].

Клінічні дослідження є найважливішим компонентом просування медичних знань та покращення догляду за пацієнтами. За допомогою різних типів досліджень дослідники можуть оцінити безпеку та ефективність втручань, що призводить до доказової медичної практики. У той час як відкриті дослідження є поширеним явищем, паралельні групові конструкції особливо ефективні. Сліпі та частково сліпі дослідження використовуються для зменшення упередженості та підтримки вірогідності результатів. Клінічні дослідження пропонують численні переваги, включаючи розвиток доказової медицини та співпрацю між медичними працівниками. Використовуючи авторитетні англомовні джерела, ця книга забезпечує всебічне розуміння клінічних досліджень та їх значення в охороні здоров'я [264].

У медичних дослідженнях когортні дослідження називають клінічними, та використовуюти такі типи дизайну :

- неконтрольоване дослідження
- паралельне групове
- перехресне дослідження

Відкриті когортні дослідження [динамічні популяції, такі як населення певної території] включають популяцію, яка визначається лише тим, що є частиною відповідного дослідження (і стежиться за результатом). Дата вступу та виходу з дослідження визначається індивідуально, тому розмір популяції дослідження не є постійним. У відкритих когортних дослідженнях дослідники можуть розраховувати лише дані на основі показників, таких як показники захворюваності та їх модифікації [66].

Закриті когортні дослідження характеризуються визначеною групою учасників, які приймають участь у дослідженні в конкретний момент часу, без подальшого додавання нових учасників. Цей підхід дозволяє спостерігати за когортою протягом певного періоду для оцінки випадковості показників або змін у стані здоров'я [110, 407]. Цікаво, що хоча вважається, що закриті когортні дослідження мають фіксовану групу учасників, практичні виклики, такі як відмова учасників або втрата стеження, можуть впливати на розмір та склад когорти з часом. Наприклад, у проекті Атауальпа певний відсоток учасників відмовився від погодження після початкової реєстрації, що може впливати на закритий характер когорти [110]. Так само, у дослідженні LITE онлайн когорти була закрита після конкретного періоду набору учасників, але збереження учасників вимагало активної участі, що свідчить про те, що збереження закритої когорти може бути складним [407]. Узагальнюючи, закриті когортні дослідження призначені для стеження за певною групою учасників з визначеної початкової точки без додавання нових членів. Однак, такі фактори, як згода, яка зменшується, і потреба в активному залученні для утримання учасників, можуть

вплинути на стабільність і цілісність когорти протягом часу. Ці дослідження можуть надати цінні уявлення про довгострокові наслідки втручань чи експозицій на вихідні показники здоров'я, проте потрібно ретельно враховувати збереження та представництво учасників протягом усього періоду дослідження. Дослідження в закритих когортах (статичні популяції, такі як пацієнти, які беруть участь у клінічному випробуванні) включають учасників, які вступають до дослідження в один момент часу і припускається, що жоден новий учасник не може приєднатися до когорти. З цього випливає, що кількість учасників дослідження залишається постійною (або може лише зменшуватися).

Узагальнюючи, закриті когортні дослідження призначені для стеження за певною групою учасників з визначеної початкової точки без додавання нових членів. Однак, такі фактори, як згода, яка зменшується, і потреба в активному залученні для утримання учасників, можуть вплинути на стабільність і цілісність когорти протягом часу. Ці дослідження можуть надати цінні уявлення про довгострокові наслідки втручань чи експозицій на вихідні показники здоров'я, проте потрібно ретельно враховувати збереження та представництво учасників протягом усього періоду дослідження. Загалом, закриті когортні дослідження є цінним підходом для зрозуміння природної прогресії певної групи протягом часу [110, 407].

У випадку нашого дослідження, ми обрали відкритий підхід, оскільки учасники самостійно забезпечували себе лікарськими препаратами. Це обумовлено кількома причинами. По-перше, у нас було заборонено отримувати фінансову підтримку від виробників лікарських препаратів при написанні нашої дисертації. По-друге, відкритий підхід рекомендується для малих і великих пілотних досліджень, оскільки це дозволяє визначити потенційні перспективи подальшого дослідження препаратів. Відкритий підхід дозволяє забезпечити більшу прозорість та незалежність у дослідженні. Це також дозволяє залучати більш широке коло учасників та забезпечувати більш точну оцінку результатів.

Крім того, відкритий підхід сприяє взаємодії та обміну інформацією між дослідниками, що може сприяти досягненню більш значущих висновків.

Дизайн нашого дослідження був складним, оскільки передбачав вивчення даних у паралельних групах на відміну від простого, де аналізують показники хворих однієї групи. Дизайн паралельних груп вважають класичним і найвигіднішим, бо забезпечує отримання максимально об'єктивних висновків [264].

2.2. Загальна характеристика обстеження та хворих

У нашому дослідженні взяло участь 111 мешканців Львівської області, серед них 86 хворих з порушенням вуглеводного обміну та дисфункцією щитоподібної залози віком $40,17 \pm 2,39$ року (34 чоловіки і 62 жінок) та 25 здорових осіб (10 чоловіків і 15 жінок) середній вік $35,0 \pm 2,9$ року.

Для клінічного вивчення обрали дизайн рандомізованого, контрольованого, відкритого, паралельного дослідження. Пацієнти були розподілені на 6 груп:

- До першої групи включали хворих з ожирінням та ендемічним зобом з $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$, рівнем глікованого гемоглобіну до 5,7 % зі збільшенням об'єму щитоподібної залози за даними УЗД без порушень гормональної функції, що отримують лікування ліраглутид до 1,8 мг на добу та калію йодит 200 мкг на добу;
- До другої групи – хворі з предіабетом та ендемічним зобом з рівнем глікованого гемоглобіну від 5,7 % до 6,5 % зі збільшенням об'єму щитоподібної залози за даними УЗД без порушень гормональної функції та отримують лікування метформін до 2000 мг на добу, калію йодит 200 мкг на добу;
- До третьої групи – хворі з ЦД-2 та ендемічним зобом з рівнем глікованого гемоглобіну від 6,5% до 9% зі збільшенням об'єму щитоподібної

залози за даними УЗД без порушень гормональної функції та отримують лікування метформін до 2000 мг на добу, піоглітазон 30 мг на добу, емпагліфлозин 25 мг на добу, калію йодит 200 мкг на добу;

- До четвертої групи включали хворих з аутоімунним тиреоїдитом та інсулінорезистентністю з рівнем глікованого гемоглобіну до 5,7 % і підвищеним індексом НОМА-IR понад 2,7 ум.од., без порушень гормональної функції щитоподібної залози при підвищених титрах антитіл до тиреопероксидази та/або тиреоглобуліну та отримують лікування L-селенометіонін 100 мкг;

- До п'ятої групи включали хворих з гіпотиреозом та інсулінорезистентністю з рівнем глікованого гемоглобіну до 5,7 % і підвищеним індексом НОМА-IR понад 2,7 ум.од. , з рівнем тиреотропного гормону $\geq 4,1$ мкМО/мл та рівнями вТ3 $\leq 2,4$; вТ4 $\leq 0,93$ нг/дл, що вже отримують левотироксин у дозі 50-150 мкг;

- До шостої групи включали пацієнтів з хворобою Грейвса з рівнем тиреотропного гормону $\leq 0,4$ мкМО/мл та рівнями вТ3 $\geq 4,4$; вТ4 $\geq 1,7$ нг/дл, що вже отримують тирозол у дозі 10-30 мг на добу;

- У контрольну групу – здорових осіб без порушень вуглеводного обміну і гормональних відхилень щитоподібної залози, чи інших важких захворювань.

Для діагностики ЦД-2 використовували “Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу” (Наказ Міністерства охорони здоров'я 21 грудня 2012 року No 1118), для діагностики первинного гіпотиреозу, ендемічного зобу та хвороби Грейвса користувалися “Стандартами діагностики та лікування ендокринних захворювань”. Критерії встановлення діагнозу ЦД-2 включали: наявність клінічних симптомів гіперглікемії (спрага, болі голови, труднощі при концентрації уваги, часте сечовиділення, апатія, зміни ваги тіла) та підвищення одного з результатів глікемії (гіперглікемія натще та/або постпрандіальна,

глікований гемоглобін понад 6,5%), лабораторна діагностика АІТ та гіпотиреозу включали: підвищення ТТГ, зниження вТ3, вТ4, наявність позитивних титрів антитіл до тиреоглобуліну та пероксидази.

До критеріїв виключення із дослідження відносили такі:

- відсутнє підтвердження ІР за даними НОМА-ІР у хворих з гіпотиреозом;
- субклінічний гіпотиреоз, що супроводжується підвищенням ТТГ до 10 мкМО/мл та нормальними рівнями вТ3 та вТ4;
- перенесені оперативні лікування щитоподібної залози;
- вживання гіпотензивних засобів та препаратів, що здатні впливати на ліпідний метаболізм;
- наявність синдрому полікістозних яєчників, неалкогольної жирової гепатопатії, АГ, захворювань печінки, сімейна гіперхолестеринемія, ССЗ, різні ступені ниркової недостатності;
- будь-які важкі супутні ускладнення чи захворювання;
- вроджений гіпотиреоз, кретинізм;
- хронічне вживання токсичних речовин.

Усі дослідження проводились з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р. з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та згідно наданого висновку Комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2

від 25.02.2019 р. та протокол №6 від 24.06.2024 р.) порушень морально-етичних норм при виконанні дисертаційної роботи Москви Х.А. «Структурно-функціональний стан мікробіоти кишківника в патогенезі цукрового діабету 2-го типу за умови дисфункції щитоподібної залози» не виявлено

Отже назва нашого дослідження описується таким чином: рандомізоване, відкрите, контрольоване, паралельне клінічне дослідження хворих на цукровий діабет 2-го типу за умови дисфункції щитоподібної залози.

2.3. Загальна характеристика статистичної обробки отриманих результатів

Для статистичного аналізу даних використовувалися дві програми: “Microsoft Excel” з США та “STATISTICA” 6.0 від “Statsoft” також з США [361].

Для перевірки, чи розподіл параметричної змінної вибірки є нормальним, ми використовували тест Шапіро-Вілка. Цей тест дозволяє оцінити, наскільки дана змінна відповідає нормальному розподілу. Для порівняння змінних з нормальним розподілом, ми використовували t-тест для залежних змінних, який дозволяє провести порівняння показників до та після лікування або впливу в одній групі при рівній кількості випадків. Для усіх інших випадків, таких як порівняння між групами або при нерівній кількості спостережень, ми використовували t-тест для незалежних змінних. Цей підхід дозволяє отримати надійні результати і забезпечує об’єктивність порівнянь. Для обчислення даних з ненормальним розподілом використовували тест Хі-квадрат Пірсона, u-критерій Манна-Вітні та точний тест Фішера для порівняння незалежних змінних за наявності невеликої кількості досліджуваних зразків. Дані біохімічних показників відображені як середнє значення та стандартна похибка від середнього ($M \pm m$), результати молекулярно-генетичних досліджень представлені як медіана (Me) та її діапазон від першого до останнього квартилю ($Q1-Q3$).

Ми провели аналіз залежності між вимірюваними показниками, такими як біохімічні показники, гормональні показники і індекси ІР. Для цього розраховували коефіцієнт лінійної кореляції Спірмена (r) та його рівень значущості (p), що відображалось у відповідних таблицях або кореляційних матрицях. Коефіцієнт кореляції оцінювали як вірогідний у випадку коли $p < 0,05$. За допомогою коефіцієнта кореляції r ми можемо одночасно отримати інформацію про напрямок взаємозв'язку (пряма +, обернена -) та його силу зв'язку (від 0 до 1). Якщо $r=0$, вважають, що зв'язок відсутній. Якщо значення r знаходиться в проміжку від 0 до 0,3, це вказує на слабку кореляцію. Значення r в проміжку від 0,3 до 0,7 свідчить про середню силу асоціації, а значення r в проміжку від 0,7 до 1,0 означає сильний зв'язок. Метод Пірсона використовується для вимірювання точності кореляції.

Якщо значення коефіцієнта $p < 0,05$, то ми можемо вважати різницю між порівнюваними вибірками статистично вірогідною.

2.4. Визначення інсулінорезистентності за допомогою обчислення спеціальних індексів

Резистентність до інсуліну, визначається як знижена реакція в інсулінозалежних тканинах на високий фізіологічний рівень інсуліну і вважається патогенетичним драйвером багатьох захворювань сьогодення, включаючи метаболічний синдром, МАЖХП, атеросклероз і ЦД-2. Інсулінорезистентність передуює нефізіологічному підвищеному рівню глюкози в плазмі, що є основним клінічним симптомом ЦД-2. У предіабетичному стані рівень інсуліну збільшується в межах своїх референтних меж, щоб задовольнити надмірну потребу в інсуліні, що призводить до хронічної гіперінсулінемії, гіперглікемічно-індукованої β -клітинної недостатності та, зрештою, до ЦД-2 [228]. Гомеостатична модель оцінки (НОМА) — математична модель, спочатку розроблена Девідом Метьюзом та ін. у 1985 році. НОМА використовується для кількісної оцінки резистентності до інсуліну (НОМА1-IR), чутливості

(НОМА- %S) та функції β -клітин (НОМА- β). Він розраховується на основі концентрацій глюкози та інсуліну або С-пептиду натщесерце. Зв'язок глюкози натще з інсуліном натще відображає баланс між виробництвом глюкози в печінці та секрецією інсуліну, підтримується петлею зворотного зв'язку між бета-клітинами печінки і підшлункової залози. Первинна модель НОМА виражає глюкозо-інсуліновий баланс у простому нелінійному математичному рівнянні, яке не враховує периферичну або печінкову резистентність до інсуліну і добре корелює з глікемічним затискачем. Він розраховується на основі наступних формул:

Варіанти індексу НОМА обчислюють по різному [311].

Індекс ІР (НОМА-ІР) знаходять за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкМО/мл)}}{22,5}$$

(константа 22,5, як нормалізуючий фактор, формується із добутку нормального вмісту інсуліну натще, що становить 5 мкМО/мл та глюкози натще із рівнем 4,5 ммоль/л; у нормі НОМА-ІР не перевищує 2,77).

Коли НОМА-%S використовується для оцінки чутливості тканин до інсуліну, що є зворотним рівнянню НОМА-ІР, застосовують формулу:

$$\text{НОМА-\%S} = \frac{1}{\text{НОМА-ІР}}$$

Для оцінки функції бета-клітин підшлункової залози використовується індекс НОМА- β , розрахований на основі наступного рівняння:

$$\text{НОМА-\beta} = \frac{20 \times \text{інсулін натще (мкМО/мл)}}{\text{глюкоза натще (ммоль/л)} - 3,5}$$

(за ідеальних умов цей показник повинен дорівнювати 100 ум. од. або %; чим нижче його значення, тим менше β -клітини продукують інсулін і навпаки) [311].

Індекс Caro = глюкоза / інсулін

У нашій роботі було вирішено використати такі індекси для оцінки ІР: НОМА-ІР, НОМА- β , та Caro.

Отож, рекомендовані норми для індексів такі:

НОМА-ІР < 2,77 ум. од.

НОМА- β = 100 ум. од.

Індекс Caro > 0,33 ум. од.

2.5. Лабораторні методи дослідження

2.5.1. Визначення складу мікробної флори в фекальних зразках.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) є потужним інструментом, який широко використовується в генетичних дослідженнях. Цей метод дає змогу збільшувати копії конкретного фрагменту ДНК, що дозволяє виявити його наявність або визначити його послідовність. ПЛР була винайдена в 1983 році Кері Мюллісом і з тих пір стала необхідним інструментом для великої кількості досліджень в галузі генетики, медицини, археології та інших наукових дисциплін [17, 90].

Один із природних методів ампліфікації генів - це процес реплікації ДНК в клітині під час поділу. Цей процес дозволяє утворити додаткові копії генетичної інформації і забезпечує збереження даної інформації в популяції клітин. Щодо штучних методів ампліфікації генів, одним із найбільш поширених є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Цей метод дозволяє виробляти мільйони

копій певного фрагмента ДНК за допомогою додавання спеціальних реагентів та термоциклування [193].

Найчастіше використовують у дослідженнях штучну ампліфікацію ДНК, яку можна провести декількома методами:

- Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)
- Лігазна ланцюгова реакція (ЛЛР).
- Транскрипційно-опосередкована ампліфікація (ТОА)

Щоразу, коли клітина ділиться, вона повинна спочатку скопіювати свою ДНК – процес, називають реплікацією ДНК. ПЛР, базується на цьому природньому процесі. За своїм принципом це відносно простий і надійний спосіб багаторазової реплікації сфокусованого сегмента базової ДНК шляхом полімеризації нуклеотидів, концепція, яка застосовується до численних областей сучасної біології та суміжних наук [227].

У клітині багато білків працюють разом, щоб відтворити ДНК. Одним з ключових гравців є фермент під назвою ДНК-полімераза - той самий фермент, який використовується в ПЛР.

ДНК-полімераза не може почати будувати самостійно з нуля. Вона може лише приєднати нові нуклеотиди до уже існуючого ланцюжка нуклеотидів. Клітина та ПЛР мають різні способи початку поділу. У клітині фермент під назвою примаза будує праймер з РНК. Потім ДНК-полімераза розширює праймер, додаючи комплементарні нуклеотиди. При проведенні ПЛР запроєктовані людиною праймери направляють ДНК-полімеразу до потрібної цільової послідовності. Положення та орієнтація праймерів у реакції ПЛР дозволяють копіям збільшуватися експоненційно [169].

Принцип ПЛР в лабораторних умовах базується на необхідності створення багатьох копій базового фрагмента ДНК. Це досягається за допомогою трьох основних етапів: денатурації, аннігіляції і продуктивного синтезу нових ниток ДНК. Спочатку, дволанцюгова молекула ДНК піддається

нагріванню до високої температури, що призводить до її розпаду на окремі ланцюги (денатурація). Згодом, при охолодженні, праймери (короткі одноланцюгові регіони ДНК, які специфічно зв'язується з вихідною послідовністю) аннігілюються (зчіплюються) до відповідних послідовностей на розподілені ланцюги ДНК. На завершальному етапі проводиться продуктивний синтез нової нитки ДНК за допомогою ферменту, який називається термостабільна полімераза [209].

Однією з головних переваг ПЛР є його висока чутливість та специфічність. За допомогою ПЛР можна ампліфікувати дуже низькі концентрації ДНК, що дозволяє діагностувати різні генетичні захворювання, включаючи вірусні, бактеріальні та грибкові інфекції. Крім того, ПЛР може бути використана для виявлення генетичних змін, таких як мутації або поліморфізми, що дає змогу проводити детальне генетичне профілювання та ідентифікацію людей.

При підготовці матеріалу для ПЛР, важливо дотримуватися певних кроків, щоб уникнути забруднення і зберегти цілісність ДНК. Відбирання зразків є першим кроком і може варіюватися залежно від типу досліджуваного матеріалу. Наприклад, для діагностики генетичних захворювань зазвичай використовують біологічні рідини, такі як кров, слина або сеча, тоді як для аналізу мікробіологічних інфекцій зазвичай використовуються зразки з антигеном або ДНК мікроорганізму.

Однак, для ПЛР на основі екстракції ДНК з фекалій є свої особливості. Фекалії, або кал, містять різні типи ДНК, такі як ДНК меншості, що походить від мікроорганізмів, і ДНК господаря. При підготовці фекального зразку для ПЛР, важливо вилучити ДНК високої якості і виключити будь-яке забруднення, що може вплинути на результати. Для досягнення цієї мети можуть використовуватися різні протоколи, такі як комерційні кіти для екстракції ДНК з фекалій, які враховують різні методи підготовки та очищення зразків.

Дизайн праймера ключовий компонент для отримання максимально точних результатів ПЛР. Методика та критерії створення основного праймера була описана у науковій праці Д.Беста та К.Робертса “Pathobiology of human disease” (Патобіологія хвороб людини), 2014 року у розділі “In vitro amplification techniques” (Методи амплікації *in vitro*) [70].

Отже, олігонуклеотидні праймери визначають цільову область ПЛР, і їх конструкція має вирішальне значення для успішної амплікації. Добре розроблені ПЛР-праймери можуть допомогти забезпечити ефективне посилення зазначеного ланцюга базової ДНК при мінімізації генерації нецільових продуктів. Погано розроблені ПЛР-праймери можуть призвести до неспецифічного фонового посилення, дуплікації нецільових ланок базової ДНК, низького виходу передбачуваного продукту або навіть збою реакції. При проектуванні ПЛР-праймерів враховують такі пункти:

1. Локалізація: стратегічне розміщення олігонуклеотидних праймерів є ключем до досягнення надійної та специфічної амплікації ПЛР. Послідовності праймерів повинні бути обрані для унікального вибору для передбачуваної мішені базової ДНК. Слід уникати праймерів, які, ймовірно, можуть відпалитись в декількох місцях ДНК шаблону (наприклад, в районах з високою гомогенністю. Важливо також уникати послідовностей праймерів, які включають велику кількість одно- або муьтинуклеотидних повторів, адже, ці праймери часто неправильно гібридизуються з базовою ДНК. Якщо заплановано множинні амплікації, також рекомендовано уникати використання праймерів, які нашаровуються на одонуклеотидні поліморфізми (single-nucleotide polymorphisms - SNPs) що часто зустрічаються. SNPs які виникають у місцях зв'язування праймерів, можуть дестабілізувати гібридизацію олігонуклеотидів, що призводить до зниження ефективності ПЛР та збільшення ризику випадання алелей.

2. Довжина: ПЛР-праймери варіюють від 18 до 30 нуклеотидів у довжину, але найчастіше їх діапазон від 18 до 24 нуклеотидів; ідеальною довжиною

вважають 20 нуклеотидів. Праймери такого розміру досить довгі, щоб забезпечити необхідну специфіку послідовності, і досить короткі, щоб ефективно зв'язуватися з базовою ДНК.

3. Гуанін-цитозиновий вміст: для забезпечення стабільного зв'язування праймера з базовою ДНК відсоток основ гуаніну (Г) і цитозину (Ц) в кожному праймері в ідеалі повинен становити від 40% до 60%; однак, деякі праймери з менш ніж 40% вмістом Г-Ц зв'язків можуть бути досить ефективними базуючись на їхній специфікації. Оскільки, зв'язок основ Г-Ц є міцніший, адже базується на трьох водневих зв'язках, у той час як аденін – тимін лише на двох [218]; відповідно формування праймера, що зв'язується з основами Г-Ц дає більш стійкий та стабільний зв'язок праймер-базова ДНК для проведення ампліфікації ПЛР. У деяких випадках може виявитися неможливим спроектувати праймери з ідеальним вмістом Г-Ц зв'язків, що пов'язано з структурною складністю послідовностей в області ДНК у якій зацікавлений дослідник. У такій ситуації, допускається використання декількох праймерів з різними послідовностями для отримання оптимальної ампліфікації.

4. Температура плавлення: Температура плавлення (T_m) праймера визначається як температура, при якій 50% молекул праймера відпалюються до послідовності комплементованої ДНК. T_m праймера є індикатором дуплексної стабільності праймера/базової ДНК і може бути використана для оцінки відповідної температури для фази відпалу ПЛР. Температура плавлення праймера зростає як з довжиною, так і зі збільшенням вмісту Г-Ц. Ідеальної T_m праймера не існує, але ті із праймерів з температурою плавлення від 52 до 58 °С, як правило, дають хороші результати. Праймери, включені в одну і ту ж реакцію, повинні мати однакові температури плавлення, щоб при однаковій температурі процес відпалювання був ефективним; зазвичай рекомендується різниця < 5 °С, при цьому ідеальним вважається менше 2 °С.

5. Затискач Г-Ц: затискання Г-Ц полягає у включенні від одного до трьох нуклеотидів гуаніну або цитозину в межах останніх п'яти основ на 3' кінці

праймера. Завдяки більш сильному водневому зв'язку пар основ Г–Ц, цей “затискач Г–Ц” призводить до посиленого відпалу 3' кінця праймера (з якого буде відбуватися розширення) до базової ДНК. Слід уникати включення більше трьох нуклеотидів G або C в цю 3' область.

6. Вторинні структури: праймери, які утворюють вторинні структури, можуть призвести до зниження ефективності посилення або повної втрати утворення продукту. При розробці ПЛР-праймерів слід враховувати два типи вторинної структури – димери та шпильки. Димери праймерів утворюються, коли два праймери зв'язуються один з одним, а не з базовою ДНК, завдяки ділянкам комплементарності праймера. Щоб уникнути утворення димеру праймера, слід дотримуватися обережності щодо обмеження комплементарності серед парних праймерів ПЛР, особливо на їх 3' кінцях. Праймери з внутрішньомолекулярною комплементарністю можуть мати тенденцію до утворення стійких шпилькових петель, що призводить до зниження доступності праймера. В процесі проектування слід аналізувати послідовності ґрунтовок для визначення ймовірності утворення шпильки і прогнозованої стійкості таких структур.

Описані вище рекомендації, щодо дизайну праймеру є оптимальними параметрами яких слід дотримуватися, коли це можливо. Також необхідно взяти до уваги цільові властивості та обмеження, що інколи роблять практично неможливим дотриманням усіх цих вимог. За таких умов кожен окремий випадок проектування та використання праймера варто протестувати з контрольованою вибіркою та уже після цього використовувати для проведення ПЛР-дослідження у пацієнтів. Також в даному випадку буде виправданим використання декількох праймерів для отримання результату зі складними ланками базової ДНК. Для допомоги в цьому складному процесі було створено ряд різних програм для проектування праймерів, і кілька з них доступні безкоштовно в Інтернеті. Ці інструменти використовують багато концепцій дизайну, описаних раніше, разом

зі специфікаціями користувачів, щоб запропонувати пари праймерів у цільовій області, які, ймовірно, призведуть до ефективної ампліфікації ПЛР [68, 70].

Вважається, що використання двох праймерів у ПЛР є інноваційним та дає краще прилягання до базової ДНК, ефективніше відтворює цільову послідовність.

Так наприклад використання одного праймера дає можливість утворення лише однієї копії за раз. У той час як використання одномоментно двох праймерів дозволяє проводити приріст експотенційно з кожним наступним циклом. Одна копія стає двома, дві – чотирма, чотири – вісьмома і так далі. Саме таким чином наростає ланцюгова реакція – ПЛР.

Проте необхідно враховувати при використанні двох праймерів їхню орієнтацію. Два праймери повинні прикріпитися до протилежних ланцюгів ДНК, на обох кінцях цільової послідовності. ДНК-полімераза може копіювати ДНК тільки в одному напрямку (від 5-протих до 3-протих) - і праймери налаштовані на полімеразу так, щоб розтягнути їх відповідно один до одного.

Праймери розробляються вузькоспецифічно адже підлаштовані до певної конкретної послідовності ДНК. Тож для адекватного проектування та підбору праймера необхідно знати послідовність ДНК, що виступатиме базовою, та ампліфікація якої буде проводитися. Основним обмеженням виступає довжина, цілі, які працюють найкраще, мають довжину від ста до декількох тисяч нуклеотидів [386].

Після визначення праймера, що буде використовуватися для копіювання базової ДНК, проводиться безпосередньо ампліфікація. Процес ампліфікації ДНК полягає в повторенні циклів температурної денатурації ДНК, випаленні олігонуклеїнових праймерів з компліментарними частками ДНК і наступної добудови полінуклеотидних ланцюгів Таq-полімеразою.

Ампліфікація ДНК за допомогою Таq-полімерази є фундаментальним методом молекулярної біології, який дозволяє виявляти та кількісно визначати конкретні послідовності ДНК, присутні в фекальній речовині. Процес включає в себе ряд етапів нагрівання та охолодження. Отже полімераза, що буде використовуватись повинна витримувати ці перепади і не змінити своїх властивостей, в той час як базова ДНК під дією температур повинна розчепитися. Таq полімераза, отримана з термофільної бактерії *Thermus aquaticus*, є ферментом, який зазвичай використовується в ПЛР завдяки своїй здатності витримувати високі температури [236].

Ампліфікація ДНК із зразків калу за допомогою Таq-полімерази стала потужною методикою визначення стану мікробіоти кишківника. Нещодавно розроблено принцип типування бактеріальних колоній на засадах піросеквенування варіабельних ділянок V1 і V3 гена 16S рРНК. При цьому бактеріальна колонія поміщається безпосередньо в пробірку для ПЛР, яка здійснюється за допомогою двох універсальних праймерів, що фланкують варіабельну ділянку. У подальшому один із ПЛР-праймерів використовується як праймер для піросеквенування. Після секвенування за допомогою синтезу нуклеотидного ланцюжка з 10–60 основ проводиться пошук аналогічних послідовностей у загальнодоступних базах даних, де на даний момент каталогізовано тисячі послідовностей варіабельних ділянок гена 16S рРНК [254].

Умовно проведення обстеження мікробіому методом ПЛР ампліфікацією можна розділити на декілька етапів, що залежать від інструкції наданої виробником тест систем.

Вказуємо етапи, та деякі уточнення даних, згідно наукових даних щодо особливостей підготовки та проведення даного дослідження.

1. Відбір зразків (Для отримання оптимально точних даних необхідно провести максимально уніфікований відбір зразків досліджуваного матеріалу):

а. Отримати свіжі зразки калу від досліджуваних осіб. Оскільки, забір калу пацієнти проводили самостійно в домашніх умовах, для уникнення помилок

кожен пацієнт отримував листівку з інструкцією зображену на рис. 2.1 (надану лабораторією у якій проводилося дане дослідження). Дотримуючись певних передумов забору підготовки. Пацієнтам були надані інструкції попередньо підготовлені лабораторією, що проводила дані обстеження, для можливості отримання максимально однорідних результатів.

ІНСТРУКЦІЯ ПО ЗАБОРУ КАЛУ ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ



ДЛЯ ПАЦІЄНТА

Використовувати фекалії (кал) після природної дефекації, без застосування послаблюючих засобів. Збирати фекалії на чисту поверхню, в якості якої може бути використаний чистий новий лист з поліетилену або паперу. У немовлят проби фекалій забирати з підгузка. Невелику кількість 1,0-3,0 г (1,0-3,0 мл) забирати з 7-10 різних місць ложечкою, вмонтованою в кришку контейнера і помістити у стерильний контейнер. **Уникати контакту з водою та сечею! Ретельно закрити кришку.** Не рекомендується наповнювати контейнер до верху. Зразки відправити в лабораторію.

Для молекулярно-генетичних досліджень методом ПЛР:



- Збудники протозойних інфекцій
- Визначення ДНК гельмінтів
- Мікробіом кишечника
- *H. pylori*
- *C. difficile* та ін.

Для інших досліджень:



- Копрограма
- Кальпротектин



ДЛЯ ЛАБОРАТОРІЇ

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ І ТРАНСПОРТУВАННЯ ЗРАЗКІВ КАЛУ



+18 ... +22 °C



впродовж
6 годин



Біоматеріал надсилайте
Новою Поштою



+2 ... +8 °C



впродовж
3 діб



-20 °C



впродовж
1 місяця

після проведення забору
повідомте відповідального
дослідника

Рис.2.1. Інструкція по відбору зразків да учасників дослідження (адаптовано та доповнено автором з відкритих джерел)

Кожен пацієнт перед аналізом, протягом 2-4 днів, повинен був дотримуватися дієти з дозованою кількістю білків, жирів і вуглеводів за винятком продуктів, що важко перетравлюються, таких як копчене м'ясо, ковбаса або баранячий жир. Бажано було здавати біоматеріал до лікування або не раніше ніж через 14 днів після закінчення курсу антибактеріальної та антимікотичної терапії. Якщо матеріал здається під час прийому ліків – обов'язково вказати це в направленні. За 3-4 дні до дослідження уникати прийому препаратів, що посилюють перистальтику кишківника, або змінюють колір калу. Методика відбору калу: збирати кал для дослідження слід зранку. Якщо це важко, можна приготувати пробу заздалегідь, у цьому випадку зберігати пробу слід у холодильнику у морозильній камері (рівень охолодження нижче -20°C) у щільно закритому контейнері. Попередньо необхідно помочитися. Дефекацію робити в суху, чисту ємність – підкладне судно або нічний горщик. Потім перенести пробу об'ємом 3-5 см³ (приблизно з волоський горіх) у пластиковий контейнер з ложечкою (заповнювати контейнер слід не більше ніж на 1/3 об'єму), закрити кришкою, на етикетці написати ПІБ пацієнта та доставити до лабораторії.

в. Негайно перенести зразки в стерильні контейнери і зберігати їх при низькій температурі для збереження цілісності ДНК [166]. Оптимальні умови зберігання зразків залежать від тривалості зберігання. Якщо зразки підлягають негайній обробці, допустиме зберігання на льоду до 48 годин [408], або при температурі 4°C упродовж 24 годин [369] може бути достатніми для збереження зразків. Однак негайне заморожування зразків фекалій для пригнічення росту бактерій є оптимальною процедурою для більш тривалого зберігання. За спостереженнями виявлено, що тривале зберігання зразків фекалій при -80°C дає результати складу мікробіоти, подібний до мікробіоти свіжих зразків [349]. Зберігання зразків фекалій при -20°C також показало аналогічну ефективність збереження зразків у кількох дослідженнях [166]. Однак, при даних температурах є обмеження в часі, а саме в тривалості зберігання, адже деякі дослідження повідомляють про зміни таксонів протягом тривалого зберігання

при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, так при зберіганні понад тиждень, виявлено значні зміни в порівнянні з свіжими зразками концентрації *Bacteroides spp.* [261] і протягом понад 53-ох днів у співвідношенні *Firmicutes* до *Bacteroidetes* [64]. Зберігання при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ дає найбільш послідовні результати і, здається, є найпоширенішим методом збереження. Зазвичай зразки зберігалися при температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ або $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ тимчасово, поки зберігання при більш низьких температурах було не можливим при домашньому зборі [403].

2. Екстракція ДНК:

а. Розморожування заморожених зразків калу при кімнатній температурі та підготовка суспензії. Екстракцію ДНК бажано проводити з рідкого матеріалу, тому для виділення ДНК використовують кал рідкої консистенції або свіжоприготовлену фекальну суспензію. Для приготування калової кашки у кількість, відповідну зразкам мікроцентрифужної пробірки (об'ємом 1,5 мл) вносять 0,8 мл стерильного ізотонічного розчину хлориду натрію. Далі в кожному пробірку додається по 0,1 г калу окремим наконечником з аерозольним бар'єром (або одноразовими шпателями) і обережно ресуспендують на вортексі до утворення однорідної суспензії. Пробірки з суспензією (водянисті фекалії) центрифугують на максимальній швидкості протягом 30 секунд і використовують супернатант для виділення ДНК.

б. Виконати відповідний протокол вилучення ДНК, згідно інструкцій тест-наборів.

с. Забезпечити включення відповідних контрольних розчинів під час процедури вилучення для моніторингу забруднення та оцінки ефективності відновлення ДНК.

3. Кількісне визначення ДНК:

а. Вимірюють концентрацію витягнутої ДНК за допомогою спектрофотометра або флюорометра.

б. Відрегулювати концентрацію ДНК до стандартизованої концентрації для подальших етапів ампліфікації [295].

4. Дизайн праймера:

a. Використовуються засоби біоінформатики такі як Primer-BLAST або Primer3, що допоможуть розробити праймери, орієнтовані на конкретні області, що представляють інтерес в мікробній ДНК кишківника [295].

b. У розробці праймера враховуються такі фактори як специфічність праймерів, температура плавлення та розмір амплікона.

5. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) Ампліфікація:

a. Необхідно підготувати мастер-мікс, який містить наступні компоненти на одну реакцію: полімераза Taq, праймери, dNTPs, ПЛР-буфер і ДНК-шаблон [9].

b. Виконати ПЛР з використанням оптимальних умов термічного циклінгу для конкретних праймерів.

c. Оптимізувати параметри циклінгу, включаючи температуру циклування та час подовження, за необхідності [295].

6. Підтвердження ампліконів:

a. Необхідно візуалізувати продукти ПЛР за допомогою електрофорезу в агарозному гелі, з додаванням відповідних ДНК-маркерів.

b. Підтвердити наявність специфічних ампліконів потрібної величини.

7. Очищення ампліконів:

a. Обробка отриманого продукту ПЛР з використанням відповідних ферментних методів для видалення надлишку праймерів і dNTPs.

b. Очищення ампліконів за допомогою спеціалізованих комерційних наборів, як от NucleoSpin Gel, для видалення залишкового забруднення.

8. Визначення концентрації ДНК:

a. Вимірюється концентрація та якість очищених ампліконів за допомогою флуорометра або спектрофотометра.

b. Відповідно до потреб наступних застосувань, можливе додаткове коригування концентрації ДНК.

9. Підготовка бібліотеки для послідовного секвенування:

a. Рекомендовано використовувати очищені амплікони для підготовки бібліотеки.

в. Дотримуючись встановлених протоколів, наприклад, набору “Illumina TruSeq DNA PCR-Free Library Preparation Kit”, для отримання готових для секвенування бібліотек.

с. Під час підготовки бібліотеки включають відповідні контролю, щоб контролювати наявність забруднень та оцінювати складність бібліотеки.

10. Високопродуктивне послідовне секвенування:

а. Здійснюється секвенування на відповідній платформі, наприклад, Illumina MiSeq або Ion Torrent Ion PGM, відповідно до інструкцій виробника.

в. Необхідно забезпечити достатню глибину прочитання для захоплення різноманітності та кількості таксонів мікробіоти кишківнику. У таблиці 2.1 описаний склад набору реагентів “Формат 1”.

Таблиця 2.1.

Склад набору реагентів “Формат 1”

Компоненти набору	Опис	Об'єм, мкл	Кількість
Реагент L1 для екстракції ДНК	Прозора безколірна рідина	200	12 пробірок об'ємом 1,5 мл
Реагент L2 для екстракції ДНК	Прозора безколірна рідина	100	12 пробірок об'ємом 1,5 мл
Суміш для ампліфікації, запечатана воском	Прозора безколірна рідина	20	12 стрипів по 8 пробірок об'ємом 0,2 мл кожна
Розчин Таq-полімерази	Прозора безколірна рідина	300	4 пробірки об'ємом 0,5 мл
Мінеральна олія	Прозора безколірна рідина	2000	2 пробірки об'ємом 2 мл

Продовження таблиці 2.1.

Компоненти набору	Опис	Об'єм , мкл	Кількість
Позитивний контрольний зразок комплексний	Прозора безколірна рідина	100	1 пробірка об'ємом 0,5 мл
Негативний контрольний зразок	Прозора безколірна рідина	150	1 пробірка об'ємом 0,5 мл

Для отримання оптимальних результатів описуємо протокол вилучення ДНК, згідно інструкції виробника, що був використаний у нашому дослідженні. Набір реагентів випускається в двох форматах і в залежності від виявлених мікроорганізмів. Набір реагентів “Формат 1” (умовна назва) розрахований на 12 тестів, включаючи дослідження позитивних і негативних контрольних зразків. Набір виявляє 10 показників, включаючи 9 груп мікроорганізмів і загальне бактеріальне число.

Набір реагентів “Формат 2” (умовна назва) розрахований на 12 тестів, включаючи дослідження позитивних і негативних контрольних зразків. Набір розкриває 21 показник, включаючи 18 груп/видів мікроорганізмів, загальне бактеріальне число, а також наявність колій пагогенності, що визначають ентероінвазивні властивості кишкової палички. У таблиці 2.2 описаний склад набору реагентів “Формат 2”.

Таблиця 2.2.

Склад набору реагентів “Формат 1”

Компоненти набору	Опис	Об'єм, мкл	Кількість
Реагент L1 для екстракції ДНК	Прозора безколірна рідина	200	12 пробірок об'ємом 1,5 мл
Реагент L2 для екстракції ДНК	Прозора безколірна рідина	100	12 пробірок об'ємом 1,5 мл
Суміш для ампліфікації, запечатана воском	Прозора безколірна рідина	20	24 стрипи по 8 пробірок об'ємом 0,2 мл кожна
Розчин Таq-полімерази	Прозора безколірна рідина	300	8 пробірок об'ємом 0,5 мл
Мінеральна олія	Прозора безколірна рідина	2000	4 пробірки об'ємом 2 мл
Позитивний контрольний зразок, комплексний 1	Прозора безколірна рідина	100	1 пробірка об'ємом 0,5 мл
Позитивний контрольний зразок, комплексний 2	Прозора безколірна рідина	100	1 пробірка об'ємом 0,5 мл
Негативний контрольний зразок	Прозора безколірна рідина	150	1 пробірка об'ємом 0,5 мл

Для проведення реакції використовуються специфічні олігонуклеотидні праймери та мічені нуклеотидні зонди Таq-man. Для кількісного визначення специфічних ділянок бактерійної ДНК методом ПЛР-Rt застосовували набори реактивів “ДНК експрес” формату “ФЛУОРОПОЛ-РЧ” комплектації “Нерозкапанний”: коліпол (виявлення *E.coli*), бактопол (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*), протепол (*Proteus spp.*), ентеропол (*Enterobacter spp.* і *Klebsiella spp.*), сальмонели (*Salmonella spp.*), шигели (*Shigella spp.*). В присутності ферменту Таq-полімерази проходить гібридизація олігонуклеотидів

і зонду з компліментарною ділянкою ДНК-мішені. Формування специфічного продукту ампліфікації супроводжується відщепленням флуорисцентної мітки і появи наявного для дитекції флуоресцентного сигналу, реєстрація якого проводиться в режимі Real-time detection. Використовують для постановки даної полімеразної ланцюгової реакції “Амплификатор детектирующий ДТ-96”. Після завершення ампліфікації за показником порогового (індикаторного) циклу температури програмно вираховується загальне бактеріальне число, кількість кожного з досліджуваних мікроорганізмів та співвідношення окремих видів мікроорганізмів. Згідно отриманих результатів формується висновок про стан мікробіоценозу кишківника, наявності чи відсутності дисбіотичних порушень, а також умовно-патогенної мікрофлори. Водночас, слід взяти до уваги, що один із наборів реактивів, ентеропол, не здатний відрізнити *Enterobacter spp.* від *Citrobacter spp.* Такі ж труднощі щодо ідентифікації цих родів описані в науковій літературі. Відповідно, у нашій роботі отримані результати відображаються у такому вигляді – *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.*

Всі дослідження виконувалися відповідно до інструкцій виробника (“Лі-тех”, РФ). Результати ампліфікації аналізувалися за допомогою програми Bio-Rad CFX Manager 3.0 згідно з “Керівництвом по застосуванню наборів формату Флуоропол-РЧ”. Кількість ДНК мікробіому розраховували за допомогою набірспецифічного програмного забезпечення що обчислювалося за формулою:

$$C \text{ зразка} = C \text{ ПКО} * 2^{(Ct \text{ ПКО} - Ct \text{ зразка})}, \text{ де}$$

C – концентрація в геном-еквівалентах у мл (ГЕ/мл); Ct – цикл перетину кривої флуоресценції з пороговою лінією; ПКО – позитивний контрольний зразок з комплекту набору;

Одиниці вимірювання позначали як Показник кількості життєздатних мікроорганізмів в одиниці об’єму, наприклад, в 1 мл рідини геном-еквівалент в одному зразку (ГЕ/зразок)

Чутливість аналізу:

Lactobacillus spp. – 10^5 ГЕ/зразок

Bifidobacterium spp. – 10^5 ГЕ/зразок

Escherichia coli – 10^5 ГЕ/зразок

Bacteroides fragilis group – 10^5 ГЕ/зразок

Faecalibacterium prausnitzii – 10^4 ГЕ/зразок

Klebsiella pneumoniae; *Klebsiella oxytoca* – 10^5 ГЕ/зразок

Candida spp.; *Staphylococcus aureus* – 10^5 ГЕ/зразок

Escherichia coli enteropathogenic – 10^4 ГЕ/зразок

Enterococcus spp. – 10^5 ГЕ/зразок

Bacteroides thetaiotaomicron – 10^5 ГЕ/зразок

Clostridium difficile ; *Clostridium perfringens* – 10^5 ГЕ/зразок

Proteus spp. – 10^5 ГЕ/зразок

Enterobacter spp. і/або *Citrobacter spp.* – 10^5 ГЕ/зразок

Fusobacterium nucleatum – 10^5 ГЕ/зразок

Salmonella spp. ; *Shigella spp.* – 10^5 ГЕ/зразок

У нашій роботі для проведення ПЛР матеріалом дослідження служить ДНК, виділене із фекальних зразків. Визначення мікробіому (кількісне визначення *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis group*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella*

oxytoca, *Escherichia coli*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Enterococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Candida spp.*, якісне визначення *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Helicobacter pylori*) методом ПЛР (полімеразної ланцюгової реакції) складається з двох етапів 1) екстракція ДНК; 2) ампліфікація специфічних ділянок ДНК методом ПЛР з гібридизаційно-флуорисцентною детекцією продуктів ампліфікації в режимі реального часу (Real time detection – Rt) .

Можливість за допомогою ПЛР досліджувати мікробіоту кишківника одними із перших підхопили науковці, що працюють в напрямку вивчення захворювань з розділу гастроентерології адже дисбактеріоз кишківника є важливим фактором у розвитку різних захворювань ШКК. Зміна складу мікрофлори кишківника може призводити до збільшення проникності кишківнику, що дозволяє токсинам і бактеріям проникати у кровообіг і поширюватися по організму. Це має особливе значення в контексті захворювань печінки, таких як МАЖХП і неалкогольний стеатогепатит. Дисбактеріоз кишківника може сприяти запаленню печінки та переходу від МАЖХП до неалкогольного стеатогепатиту. Пацієнти з цими захворюваннями також можуть бути підвищеної ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми. Проте, наразі немає єдиної мікробної сигнатури, яка б могла прогнозувати перехід від МАЖХП до неалкогольного стеатогепатиту або гепатоцелюлярної карциноми. Дослідження в цьому напрямку ще тривають, і в майбутньому можуть бути розроблені нові методи для діагностики та прогнозування цих захворювань на основі аналізу мікробної метагеноміки та інших даних [73]. За допомогою секвенування 16S рРНК, багато досліджень показали, що пацієнти з МАЖХП / неалкогольним стеатогепатитом мають змінений склад мікроорганізмів у кишківнику. Вони мають підвищену кількість *Bacteroidetes* та змінений склад *Firmicutes*, що призводить до зменшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*. У них також спостерігається збільшена кількість мікроорганізмів, таких як *Clostridium*, *Anaerobacter*, *Streptococcus*, *Escherichia* та

Lactobacillus, тоді як інші мікроорганізми, такі як *Oscillibacter*, *Flavonifaractor*, *Odoribacter* та *Alistipes*, менше представлені. За деякими дослідженнями, у порівнянні зі здоровим контролем, пацієнти з неалкогольним стеатогепатитом мають більшу кількість протеобактерій, *Enterobacteriaceae* та *Escherichia*, тоді як *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila* зменшуються [мої статті + наступна]. Виявлення МАЖХП та неалкогольним стеатогепатитом у пацієнтів ускладнюється, оскільки склад мікробіоти кишківника значно відрізняється залежно від регіону проживання, групи населення і стадії хвороби. Це утрудняє визначення чіткого профілю мікробіоти у пацієнтів з МАЖХП [382] та іншими захворюваннями, що в даний час вивчаються через призму змін в композиції чи розподілі бактеріальних культур у кишківнику.

Встановлені референтні значення відштовхуються від пов'язаних змін у мікробіоті при певних патологіях та їхньої відсутності. Тож, референтні норми постійно уточнюються та корегуються по сьогоднішній день

Референтні значення для отриманих зразків, що були використані у нашому дослідженні, відображали як колонієутворюючі одиниці (КУО) – показник кількості життєздатних мікроорганізмів в одиниці об'єму в 1 мл рідини (см³) та рівноцінні значенню ГЕ/зразок:

Lactobacillus spp. – 10^7 10^8 ГЕ/зразок

Bifidobacterium spp. – 10^5 ГЕ/зразок

Escherichia coli – 10^5 ГЕ/зразок

Bacteroides fragilis group – 10^5 ГЕ/зразок

Faecalibacterium prausnitzii – 10^4 ГЕ/зразок

Klebsiella pneumoniae; *Klebsiella oxytoca* – 10^5 ГЕ/зразок

Candida spp.; *Staphylococcus aureus* – 10^5 ГЕ/зразок

Escherichia coli enteropathogenic – 10^4 ГЕ/зразок

Enterococcus spp. – 10^5 ГЕ/зразок

Bacteroides thetaiotaomicron – 10^5 ГЕ/зразок

Clostridium difficile ; *Clostridium perfringens* – 10^5 ГЕ/зразок

Proteus spp. – 10^5 ГЕ/зразок

Enterobacter spp. і/або *Citrobacter spp.* – 10^5 ГЕ/зразок

Fusobacterium nucleatum – 10^5 ГЕ/зразок

Salmonella spp.; *Shigella spp.* – 10^5 ГЕ/зразок

Результати секвенування калу відображалися на бланку, що складався з двох сторінок із зазначенням відповідної кількості КУО (рис. 2.1 та 2.2), надсилалися кожному учаснику на електронну пошту та зі згоди пацієнта – дублювалися для дослідника

МІКРОБІОМ КИШКІВНИКА (ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТОДОМ ПЛР)

Показники	Результат	Од. виміру	Реф. значення
ПОКАЗНИКИ ЕНТЕРОТИПУ			
Загальна бактеріальна маса	10 ¹³	КУО/см ³	<10 ¹²
Firmicutes	39,74	% від бактеріальної ДНК	20-60
Bacteroidetes	49,69	% від бактеріальної ДНК	15-40
Actinobacteria	4,18	% від бактеріальної ДНК	10 - 30
Інші групи	6,39	% від бактеріальної ДНК	<10
Firmicutes/Bacteroidetes (F/B ratio)	0,80	-	1 - 5
Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii	200	-	0,01-100
ОБЛІГАТНІ ПРЕДСТАВНИКИ МІКРОФЛОРИ			
Lactobacillus spp.	2*10 ⁷	КУО/см ³	10 ⁷ - 10 ⁸
Bifidobacterium spp.	8*10 ⁹	КУО/см ³	10 ⁹ - 10 ¹⁰
Escherichia coli	6*10 ⁷	КУО/см ³	10 ⁷ - 10 ⁸
Bacteroides fragilis group	6*10 ¹²	КУО/см ³	10 ⁹ - 10 ¹²
Bacteroides thetaiotaomicron	2*10 ⁹	КУО/см ³	10 ⁹ - 10 ¹²
Faecalibacterium prausnitzii	3*10 ¹⁰	КУО/см ³	10 ⁸ - 10 ¹¹
Akkermansia muciniphila	4*10 ¹⁰	КУО/см ³	<10 ¹¹
УМОВНО-ПАТОГЕННІ ПРЕДСТАВНИКИ МІКРОФЛОРИ			
Clostridium difficile	не виявлено	КУО/см ³	не виявлено
Clostridium perfringens	не виявлено	КУО/см ³	не виявлено
Klebsiella pneumonia	< 10 ⁴	КУО/см ³	< 10 ⁴
Klebsiella oxytoca	< 10 ⁴	КУО/см ³	< 10 ⁴
Fusobacterium nucleatum	не виявлено	КУО/см ³	не виявлено
Escherichia coli enteropathogenic	< 10 ⁴	КУО/см ³	< 10 ⁴
Enterococcus spp.	7*10 ⁵	КУО/см ³	< 10 ⁸
Shigella spp.	не виявлено	КУО/см ³	не виявлено

Рис. 2.2. Зразок отриманих результатів 1-ша сторінка.

На рис. 2.1. відмічено сірим кольором показники що перевищували межі референтних значень, та потребували уваги лікаря-дослідника. Наприклад: *Bacteroides fragilis group* отриманий результат у зразку 6×10^{12} КУО/см³, межі референтних значень $10^9 - 10^{12}$ КУО/см³. Висновок: у пацієнта надмірна кількість *Bacteroides fragilis group*.

Показники	Результат	Од. виміру	Реф. значення
Proteus spp.	не виявлено	КУО/см ³	< 10 ⁴
Enterobacter spp. /Citrobacter spp.	не виявлено	КУО/см ³	< 10 ⁴
Staphylococcus aureus	10 ⁶	КУО/см ³	< 10 ⁴
Salmonella spp.	не виявлено	КУО/см ³	не виявлено
Parvimonas micra	5*10 ⁵	КУО/см ³	не виявлено
НАЯВНІСТЬ ГРИБІВ РОДУ CANDIDA			
Candida spp.	< 10 ⁴	КУО/см ³	<10 ⁴
Candida albicans, якісне визначення	не виявлено	-	не виявлено
Candida glabrata, якісне визначення	не виявлено	-	не виявлено
Candida krusei, якісне визначення	не виявлено	-	не виявлено
НАЯВНІСТЬ ДНК H.PYLORI			
H. pylori, якісне визначення	не виявлено	-	не виявлено

Рис. 2.3. Зразок отриманих результатів (2-а сторінка).

2.5.2. Визначення вмісту інсуліну в сироватці крові.

Одержані дані про інсулін в крові були отримані зі зразків венозної крові за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA). ECLIA - це метод, який поєднує імунохімічну реакцію з електрохемілюмінесцентною детекцією. У цьому методі використовується спеціально розроблена тест-система, яка містить антитіла до інсуліну, яке реагує з ним у крові. Після реакції антитіл з інсуліном утворюється комплекс, який маркуються речовиною, що генерує світіння при взаємодії з електростатичним полем. Це світіння фіксується електрохемічним детектором, і його інтенсивність пропорційна концентрації інсуліну у крові.

Для проведення аналізу був використаний аналізатор Cobas Pro (e 601 модуль) та тест-системи від компанії Roche Diagnostics (Швейцарія). Аналізатор Cobas Pro (e 601 модуль) - це апарат, який використовується для автоматизованого вимірювання різних біомаркерів у крові. Він широко застосовується в клінічних лабораторіях та поліклініках для діагностики та

моніторингу різних захворювань. В даному випадку, Cobas Pro (с 601 модуль) використовувався з спеціальними тест-системами від Roche Diagnostics, що дозволяють визначити концентрацію інсуліну в крові методом ECLIA. Цей аналізатор має високу точність і надійність результатів, що робить його популярним в клінічній практиці.

Референтні показники лабораторії: 2,6–24,9 мкМО/мл.

2.5.3. Визначення вмісту глюкози в сироватці крові.

Глюкозу визначали у сироватці венозної крові за допомогою гексокіназного методу. У цьому методі гексокіназа та АТФ перетворюють глюкозу на глюкозо-6-фосфат, який згодом перетворюється на 6-фосфоглюконо-D-лактон за участю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Кількість звільненої НАДФ, яка є пропорційною кількості глюкози в розчині, визначається за допомогою світлопоглинання при довжині хвилі 340 нм. Дослідження проводили на аналізаторі Cobas Pro (с 501 модуль) з використанням тест-систем від Roche Diagnostics (Швейцарія).

Переваги гексокіназного методу на аналізаторі Cobas Pro включають:

1. Точність: Гексокіназний метод на Cobas Pro є автоматизованим і забезпечує високу точність результатів. Це особливо важливо при вимірюванні рівня глюкози в крові, оскільки мала похибка може мати серйозні наслідки для пацієнтів та статистичної оцінки результатів.

2. Швидкість: Аналізатор Cobas Pro дозволяє проводити аналізи швидко і ефективно. Це особливо важливо у випадках невідкладної медичної допомоги, де важливо отримати результати аналізу якомога швидше.

3. Зручність: Використання тест-систем від Roche Diagnostics забезпечує зручність вимірювань. Тест-системи легко використовувати і не потребують складного підготовчого процесу.

4. Широке застосування: Гексокіназний метод на Cobas Pro є широко використовуваним у клінічній практиці, оскільки він дозволяє точно визначати рівень глюкози в крові. Це допомагає у діагностиці цукрового діабету, контролі за хворобою та плануванні лікування. Дозволяє порівнювати результати з іншими даними у світовій практиці та науці.

Загалом, гексокіназний метод на аналізаторі Cobas Pro є надійним, швидким і зручним для визначення рівня глюкози в крові. Цей метод забезпечує точність і довіреність результатів, що є ключовими аспектами в клінічних дослідженнях.

Референтні значення лабораторії натще становили 4,11–6,05 ммоль/л.

2.5.4. Визначення вмісту глікованого гемоглобіну в гемолізаті крові.

HbA1c є об'єктивним постійним показником стану декомпенсації цукрового діабету. Окрім того, рівень HbA1c можна використовувати для визначення стадії предіабету. Поряд з іншими параметрами, HbA1c також може служити додатковим показником IP. Для проведення досліджень збирають венозну кров, яка потім гемолізується. За допомогою імунотурбідиметричного методу, що ґрунтується на формуванні комплексу антиген-антитіло в розчині, з використанням аналізатора Cobas Pro (с 501 модуль) компанії Roche Diagnostics (Швейцарія), вимірюється рівень HbA1c.

Доцільність та переваги обстеження на рівень HbA1c:

Оцінка довгострокового контролю глікемії: HbA1c відображає середній рівень глюкози в крові упродовж останніх 2-3 місяців. Це дає можливість отримати інформацію про стратегію лікування та досягнутого глікемічного контролю пацієнта протягом значного періоду часу.

Оцінка ризику розвитку ускладнень: Високий рівень HbA1c пов'язаний зі значним ризиком розвитку ускладнень діабету, таких як серцево-судинні захворювання, пошкодження нирок, невропатія та інші. Вимірний рівень HbA1c може служити показником ризику цих ускладнень і сприяти розробці плану лікування та профілактики ускладнень

Моніторинг ефективності лікування: Вимірювання рівня HbA1c може бути корисним в моніторингу результатів лікування цукрового діабету. Це дозволяє оцінити, наскільки ефективно лікарська терапія або зміни стилю життя націлені на досягнення та підтримання нормоглікемічного контролю.

Труднощі, які можуть виникати при проведенні обстеження на HbA1c, включають наступне:

1. Використання лабораторій: Для отримання точного результату HbA1c необхідно здати кров до лабораторії. Це може бути не зручним для пацієнтів, особливо якщо вони проживають далеко від місця знаходження лабораторії.

2. Чутливість до змін: Деякі фактори, такі як анемія, «пошкодження» гемоглобіну або інші медичні стани, можуть вплинути на точність результату HbA1c. Тому важливо взяти до уваги фактори, які можуть спотворити результати обстеження.

3. Інтерпретація результатів: Результати HbA1c можуть бути різними залежно від меж норми, встановлених лабораторією. Розуміння цих результатів і прийняття рішень щодо лікування вимагає професійного медичного досвіду.

Не зважаючи на ці складнощі, обстеження на рівень HbA1c є важливим інструментом для управління діабетом і може допомогти пацієнтам досягти та підтримувати глікемічний контроль. Для отримання максимально однорідних результатів та виключення похибки пов'язаної з відбором та оцінкою результатів усі пацієнти проходили обстеження на однакових тест-системах.

Референтні значення лабораторії для HbA1c коливались в межах 4,8–5,9 %.

2.5.5. Визначення вмісту тиреотропного гормону, вільного тироксину та вільного трийодтироніну в сироватці крові.

Тироксин (3,5,3',5'-тетрайодтиронін) гормоном, що продукується щитоподібною залозою. Він утворюється шляхом йодування тирозину та з'єднання двох молекул дийодотирозину з відщепленням аланіну. Цей процес відбувається в тілі шляхом окиснювального конденсації та включає в себе використання йоду. Рівень цих гормонів в крові контролюється за участі тиреотропного гормону (ТТГ), який виробляється передньою ділянкою гіпофізу у відповідь на стимуляцію тиреоліберинами що синтезуються в гіпоталамусі. Коли рівень Т3 і Т4 знижується, передня ділянка гіпофізу у відповідь на стимуляцію тиреоліберинами реагує на цей дефіцит і посилює продукцію ТТГ, що у свою чергу посилює синтез і виділення Т3 і Т4 щитоподібною залозою. Підвищений рівень цих гормонів в крові пригнічує продукцію ТТГ з передньої ділянки гіпофізу, утворюючи негативний зворотний зв'язок [62].

Таким чином, ця система зв'язку підтримує сталу концентрацію Т3 і Т4 в крові, що необхідно для нормальної функції організму. У разі порушень цієї

системи можуть виникнути різні захворювання, пов'язані з недостатнім або зайвим виробленням Т3 і Т4.

Тироксин і трийодтиронін є гормонами, що виробляються щитоподібною залозою. Вони утворюються з тиреоглобуліну, який є основною складовою колоїду фолікулів. Цей процес називається йодуванням і відбувається після надходження йоду в організм із їжею. Йод може бути у формі органічних сполук або у відновленому стані. Під час процесу травлення в шлунково-кишковому тракті йод перетворюється на йодид. Йодид легко всмоктується і потрапляє у кров. У щитоподібній залозі, йодид з'єднується з тирозином, амінокислотою, що міститься в тиреоглобуліні, за участю ферменту тиреопероксидази. Процес йодування приводить до формування молекул тироксину та трийодтироніну. Після утворення, тироксин і трийодтиронін зберігаються в колоїдах фолікулів щитоподібної залози. Залежно від потреб організму, колоїди можуть бути розщеплені і гормони можуть бути вивільнені у кров. Вони переносяться до різних тканин організму, де впливають на обмін речовин, ріст та розвиток [62].

Тироксин, що був утворений в щитоподібній залозі, може бути перетворений в неактивні сполуки в печінці. Ці сполуки, які з'єднуються з глюкуроною кислотою, не мають гормональної активності та виводяться з організму через органи травлення. Цей процес дезінтоксикації допомагає підтримувати нормальний рівень гормонів щитоподібної залози в крові, запобігаючи їх накопиченню та нездужанню.

Тироксин синтезується у фолікулярних клітинах щитоподібної залози наступним чином:

Симпортер йодиду натрію транспортує два іони натрію через базальну мембрану фолікулярних клітин разом з іоном йоду. Це вторинний активний транспортер, який використовує градієнт концентрації Na^+ для переміщення I^- проти його градієнта концентрації.

I^- переміщується через апікальну мембрану в колоїд фолікула.

Тиреопероксидаза окислює I^- з утворенням радикалу $I\cdot$.

Тиреопероксидаза йодує тирозильні залишки тиреоглобуліну в колоїді. Тиреоглобулін синтезується в ендоплазматичний ретикулум фолікулярної клітини і секретується в колоїд.

Тиреотропний гормон (ТТГ), який виділяється з передньої частки гіпофіза, зв'язує рецептор ТТГ (рецептор, пов'язаний з білком Gs) на базолатеральній мембрані клітини та стимулює ендоцитоз колоїду.

Ендоцитовані везикули зливаються з лізосомами фолікулярної клітини. Лізосомальні ферменти відщеплюють T_4 від йодованого тиреоглобуліну.

Потім ці везикули піддаються екзоцитозу, вивільняючи тиреоїдні гормони.

Тироксин і трийодтиронін взаємодіють з рецепторами гормонів щитоподібної залози в клітинах. Вони не можуть проникнути через клітинні мембрани самостійно і для цього потребують переносників йодтироніну. Коли гормони тироксин і трийодтиронін переносяться кров'ю, вони зв'язуються з білками плазми. Це дозволяє затримати гормони в крові, збільшуючи їх тривалість дії і сповільнюючи їх поглинання клітинами. Існують три головні білки, з якими гормони зв'язані - тироксинзв'язуючий глобулін, транстиретин і сироватковий альбумін. Кожен з цих білків має різну спорідненість з тироксином і трийодтироніном, що впливає на їх доступність і зв'язування з гормонами.

Гормони щитоподібної залози впливають на майже кожен клітину організму, збільшуючи швидкість метаболізму, регулюючи синтез білків і навіть ріст кісток, сприяють розвитку нервової системи (особливо у період ембріонального розвитку та раннього дитячого віку) та підвищуючи чутливість до катехоламінів. Вони важливі для розвитку і функціонування всіх клітин організму, контролюючи обмін білків, жирів, вуглеводів і використання клітинами енергії. Також вони впливають на вітамінний обмін. Численні фактори

можуть впливати на синтез тиреоїдних гормонів, включаючи фізіологічні і патологічні стимули. Так, наприклад, йодотиронін-дейодиназа, яка перетворює тироксин (Т4) на трийодтиронін (Т3), є важливим фактором в регуляції щитоподібної залози. Недостача цього ферменту у наслідок дефіциту йоду в організмі може привести до симптомів недостатнього рівня щитоподібних гормонів через недостатнє перетворення Т4 у Т3. Хоча Т3 присутній у меншій кількості, він є більш активним і відіграє ключову роль у регуляції багатьох процесів в організмі.

Якщо рівень тироксину у щитоподібній залозі нестабільний або синтезується недостатня кількість тиреотропного гормону, тоді люди можуть відчувати симптоми гіпотиреозу. У такому випадку хворі можуть зазнавати приросту ваги, появу набряків, сухості шкіри, занепокоєння, надмірну втому, втрату волосся і підвищену чутливість до холоду. Жінки скаржаться на порушення менструального циклу.

Як надлишок, так і дефіцит гормонів щитоподібної залози можуть спричинити серцево-судинні розлади, порушення метаболізму, погіршити наявні захворювання. Існує прямий зв'язок між надлишком і дефіцитом гормонів при таких станах, як аритмії, серцева недостатність, атеросклеротичні захворювання судин, порушення вуглеводного обміну.

Більша частина тироксину, що циркулює в крові, пов'язана з транспортними білками, і лише дуже мала частина є незв'язаною та біологічно активною. Тому вимірювання концентрації вільних гормонів щитоподібної залози є важливим для діагностики, тоді як вимірювання загального рівня може ввести в оману. Вільний тироксин складає 0,03-0,05% від загального Т4 і є біологічно активною фракцією.

Протягом дня максимальна концентрація тироксину спостерігається з 8-ї до 1другої години, мінімальна – з 2третьої до -ї години. Протягом року максимальні величини Т4 спостерігаються в період між вереснем і лютим,

мінімальні – в літній час. У жінок концентрація тироксину нижча, ніж у чоловіків.

Референтні значення для вТ3 становлять 2,5-4,3 пікограма на мілілітр крові. Цей показник вказує на рівень активного гормону вільного від білків трийодтироніну в сироватці крові та відображає стан щитоподібної залози. Для вТ4 референтні значення становлять 0,93-1,7 нанограма на децилітр крові. Цей гормон продукується тиреоцитами та складає найбільшу частку серед гормонів що синтезуються у щитоподібної залози, та в організмі людини виконує переважно функцію депо з наступним розпадом під впливом та допомагає за його значенням для контролю за функціонуванням організму та може бути використаний для виявлення патологічних станів, таких як гіпертиреоз або гіпотиреоз.

ТТГ - гормон, який контролює роботу щитоподібної залози, його референтні значення дорівнюють 0,27–4,2 мікроМО на мілілітр. Тиреотропний гормон синтезується базофільними клітинами гіпофізу передньої долі. Виділення його стимулюється тиреотропін-релізінг гормоном гіпоталамусу, який виробляється дрібними пептидоадренергічними нейросекреторними клітинами ядер середнього гіпоталамусу. Тиреотропний гормон також реагує на зміни концентрації вільного трийодтироніну та вільного тироксину за механізмом негативного зворотного зв'язку. Вчені Аллен і Сміт виявили тиреотропну речовину в гіпофізі ще у далекому 1916 році. Вимірювання рівня ТТГ допомагає з'ясувати чи правильно відбувається зв'язок гіпофіз-щитоподібна залоза та чи їхня взаємодія задовольняє потреби організму, оскільки, його занижений або підвищений вміст – відображає порушення здатності щитоподібної залози продукувати належні кількості Т3 та Т4.

Методика визначення рівня гормонів тиреоїдної панелі на аналізаторі Cobas Pro проводиться методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу “ECLIA” (модуль e 801) та включає наступні кроки:

1. Збір проби крові: Проба крові забирається із вени згідно зі стандартними процедурами для забору крові.

2. Підготовка проби: Проба крові (сироватка) розділяється від утворення елементів (червоні кров'яні тільця, білок тощо) шляхом центрифугування.

3. Сироватку переносять в аналізатор Cobas Pro, який використовує метод імунохемілюмінесценції (ІХЛ) для визначення рівня гормонів тиреоїдної панелі. Цей метод базується на реакції антитіл із відповідними аналітами у пробі. В аналізі Elecsys TSH використовуються моноклональні антитіла, специфічно спрямовані проти ТТГ людини. Антитіла, мічені комплексом рутенію (Трис(2,2'-біпіридил)-комплексрутенію(II)(Ru(bpy))), складаються з химерної конструкції з людських і специфічних для мишей компонентів. У результаті реакції інтерферуючі ефекти, спричинені НАМА (людські антимишачі антитіла), у значній мірі усунені.

Принцип проведення аналізу (згідно наданої інструкції виробником)

Принцип «сендвіча». Загальна тривалість аналізу: 18 хвилин.

- 1-а інкубація: Комплекс «сендвіча» утворюється шляхом реакції 30 мкл досліджуваного зразка з біотинільованим моноклональним специфічним антитілом до ТТГ та моноклональним специфічним антитілом до ТТГ, яке мітиться комплексом рутенію.

- 2-а інкубація: Утворений комплекс реагує з твердою фазою шляхом зв'язку біотину та стрептавідину, що присутні у мікрочастинках, які покривають цим реагентом. Це з'єднання дає можливість надійно утримувати комплекс на поверхні твердої фази завдяки високій специфічності та сильній притяжності між біотином та стрептавідином.

- У вимірювальній комірці розташована реакційна суміш, яка взаємодіє з електродом за допомогою магнітної сили, що спричиняє осідання мікрочастинок на поверхні електрода. Потім за допомогою ProCell II M вона

використовується для видалення незв'язаних речовин. Після цього, коли заряд прикладають до електрода, спостерігається випромінювання хемілюмінесценції, яке вимірюється за допомогою фотопомножувача.

- Результати вимірювань отримуються за допомогою калібрувальної кривої, яка створюється пристроєм шляхом налаштування на дві точки калібрування, а також завдяки використанню узагальненої кривої, яка надається через з'єднання Cobas link.

4. Реєстрація сигналу: Аналізатор Cobas Pro реєструє сигнал, що виникає після взаємодії антитіл з аналітом. Інтенсивність сигналу пропорційна концентрації гормону в пробі.

5. Обробка даних: Аналізатор обробляє дані, що отримані у результаті реєстрації сигналу, та розраховує концентрацію гормону в пробі. Результати видаються у лабораторному звіті [133].

Методи визначення рівнів вТ4 та вТ3 подібні, але є деякі відмінності. Існує багато способів оцінки рівня вільного гормону щитовидної залози. Для стандартизації вільних форм вТ4 і вТ3 найчастіше використовують метод прямого вимірювання за допомогою рівноважного діалізу або ультрафільтрації. Імунологічні методи використовуються в основному для звичайних діагностичних цілей. У нашому дослідженні використовували електрохімілюмінесцентний імунноаналіз "ECLIA" призначений для використання на імунохімічних аналізаторах Cobas з модулем e 801.

У тесті Elecsys FT4 (FT4) III використовується Т4-специфічне (Т3-специфічне) антитіло, мічене комплексом рутенію для визначення вільного тироксину.

Принцип проведення аналізу (згідно наданої інструкції виробником)

Конкурентний принцип. Загальна тривалість аналізу: 18 хвилин.

- 1-а інкубація: Для цього, 9 мкл досліджуваного зразка може бути змішаним з Т4-специфічним (або Т3-специфічним) антитілом, яке містить комплекс рутенію.
- 2-а інкубація: додавання біотинилуваного Т4 (або Т3), мікрочастинок та розривання дефіцитного мітка. Після цього, вільні ділянки міткованих антитіл займаються утворенням комплексу «антитіло-гаптен». Весь утворений комплекс зв'язується з твердою фазою за допомогою взаємодії біотину та стрептавідину.
- У вимірювальну комірку з реакційною сумішшю поміщають мікрочастинки, які залишаються на поверхні електрода завдяки магнітній притягуючій силі. Потім за допомогою ProCell II М видаляються незв'язані речовини з комірки. Наступним кроком є застосування напруги до електрода, що призводить до хемілюмінесцентного випромінювання, яке вимірюється за допомогою фотопомножувача.
- Точки калібрування, які використовуються для створення кривої калібрування, введені в прилад перед початком тестування. Ці точки мають відомі концентрації аналіту, який вимірюється. Через з'єднання Cobas link прилад зчитує сигнали з цих точок калібрування і використовує їх для створення кривої калібрування. Ця крива використовується для перетворення сигналів, отриманих з вимірювань зразків, в результати вимірювань [133, 134, 135].

В цілому, ця методика дозволяє швидко та точно визначити рівень гормонів тиреоїдної панелі в сироватці крові пацієнтів. Вона легко автоматизується та забезпечує надійні результати. Це важливо для визначення вірогідного стану щитоподібної залози, діагностики та моніторингу її захворювань.

Отже, для визначення рівнів гормонів тиреоїдної панелі, а саме: ТТГ, вТ3, вТ4 у сироватці обстежуваних проводили на аналізаторі Cobas Pro (е 801 модуль) за допомогою тест-системи компанії Roche Diagnostics (Швейцарія).

Референтні значення цих показників дають лікарям можливість оцінити нормальну функцію щитоподібної залози та виявити можливі відхилення в роботі цього важливого органу.

Референтні значення для вТЗ були 2,5–4,3 пг/мл, для вТ4 0,93–1,7 нг/дл, а у ТТГ 0,27–4,2 мкМО/мл.

2.5.6. Визначення титрів антитіл до щитоподібної залози

Найбільш поширеною причиною порушення балансу тиреоїдних гормонів є автоімунне ураження щитоподібної залози. Для підтвердження діагнозу автоімунний тиреоїдит є необхідним виявити підвищені ТА/ТПО та/або підвищення рівнів ТА/ТГ.

Антитіла до тиреопероксидази (ТПО) утворюються в організмі як відповідь на виявлення тиреопероксидази, ферменту, який бере участь у процесі виробництва гормонів щитоподібної залози. При патологічних умовах, таких як автоімунний тиреоїдит, імунна система виробляє антитіла проти ТПО. Ці антитіла взаємодіють з ТПО, що може завдати шкоди щитоподібній залозі і спричинити запалення та пошкодження тканини. Внаслідок цього, знижується функція щитоподібної залози, що може призвести до розвитку гіпотиреозу - стану, коли щитоподібна залоза не синтезує достатню кількість гормонів. Антитіла до ТПО також можуть активувати імунну систему, спричиняючи подальше посилення запалення і пошкодження щитоподібної залози. Вони можуть викликати зміни у структурі тканин, збільшення щитоподібної залози та утворення вузлів. Однак, варто зазначити, що причина утворення антитіл до ТПО і точні механізми їх шкідливого впливу на щитоподібну залозу ще не повністю зрозумілі. Дослідження в цій області продовжуються з метою більш глибокого розуміння ролі цих антитіл у патогенезі захворювань щитоподібної залози [406].

Антитіла до тиреоглобуліну (ТА/ТГ) – це власні антитіла, які спрямовані проти тиреоглобуліну, головного тиреоїдного протеїну, який виробляється

щитоподібною залозою. Тиреоглобулін є важливою частиною процесу синтезу і вивільнення тиреоїдних гормонів.

ТА/ТГ можуть мати пошкоджуючий вплив на щитоподібну залозу, призводячи до неправильного функціонування залози, заважати виробництву тиреоїдних гормонів або спричиняти їх збільшення (надпродукцію).

Однак важливо відзначити, що наявність ТА/ТГ самостійно не є причиною хвороби щитоподібної залози, проте може бути індикатором або прогностичним фактором для розвитку таких хвороб. При генеалогічному аналізі в осіб з підвищеним ризиком розвитку автоімунного тиреоїдиту (хвороби Гашімото) виявлено, що у близьких родичів із цим захворюванням виявлено підвищені рівні ТА/ТГ. Це свідчить про генетичну схильність до автоімунних захворювань щитоподібної залози і може бути корисною інформацією при оцінці ризику у осіб з сімейними автоімунними захворюваннями.

Титри антитіл до рецептора ТТГ (ТА/рТТГ) – досліджуються при дифдіагностиці гіпертиреозів та є патогномонічною ознакою розвитку хвороби Грейвса, яку в деяких джерелах ще називають дифузним токсичним зобом. Наявність ТА/рТТГ не є характерною для інших причин гіпертиреозу, таких як токсичний вузлуватий зоб, гранульоматозний тиреоїдит або введення екзогенного тироксину. У 85-100% пацієнтів з хворобою Грейвса виявляються стимулюючі ТА/рТТГ, що може служити діагностичним критерієм. Концентрація ТА/рТТГ відображає активність захворювання та пов'язана з важкістю офтальмопатії. Цей тест особливо важливий, коли захворювання має нетипові симптоми, такі як ознаки гіпертиреозу, невиразно пальпується зоб, офтальмопатія на тлі нормальних рівнів гормонів та одностороння офтальмопатія. При призначенні антитиреоїдних препаратів концентрація ТА/рТТГ зменшується, а висока швидкість зниження свідчить про ефективність лікування. Динаміка ТА/рТТГ може використовуватися для корекції терапії, включаючи повну відміну від антитиреоїдних препаратів. Для цієї патології

характерні підвищені рівні гормонів тироксину та трийодтироніну, а також різке зниження тиреотропіну через зворотний негативний зв'язок.

Отже, для визначення титрів антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну у сироватці обстежуваних проводили на аналізаторі Cobas Pro Pro (e 601 модуль) за допомогою тест-системи компанії Roche Diagnostics (Швейцарія).

Референтні значення для ТА/ТПО були < 34 МО/мл, діапазон вимірювань: 5,00 – 600,00 МО/мл; для ТА/ТГ були < 115 МО/мл, діапазон вимірювань: 10,0 – 4000 МО/мл; для ТА/рТТГ були < 1,75 МО/л, діапазон вимірювань: 0,8 – 40 МО/л.

2.5.7. Визначення показників ліпідограми в сироватці крові.

Для оцінки ліпідного профілю зазвичай вимірюють такі параметри: загальний холестерин (ЗХ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і тригліцериди (ТГ).

Відштовхуючись від отриманих результатів вираховують коефіцієнт атерогенності (КА).

Цей коефіцієнт обчислюється за формулою (всі значення в ммоль/л):

$$КА = (ЗХ - \text{холестерин ЛПВЩ}) / \text{холестерин ЛПВЩ}.$$

Ліпідний профіль визначали після 14-годинного періоду голодування за допомогою ферментативно-колориметричного методу на аналізаторі Cobas Pro (з використанням тест-систем від Roche Diagnostics, Швейцарія с 501 модуль).

Цей метод базується на взаємодії холестеролу з холестерол-естеразою та холестерол-оксидазою у присутності спеціальних реагентів. Спочатку, проба крові піддається підготовці на автоматичній системі аналізатора Cobas Pro, де вона розділяється на сироватку із цільовим компонентом, яким є холестерол.

Наступним до сироватки додаються реагенти, які містять холестерол-естеразу та холестерол-оксидазу. Ці ферменти здатні розщеплювати естери холестеролу (утворюється у печінці ферментом ацетил-КоА-холестеролацилтрансферазою) і перетворювати холестерол у перекис холестеролу. При розщепленні естерів холестеролу утворюється кислотна сполука, яка реагує з відповідним стабілізуючим реагентом, що містить барбітуратний кольоровий індикатор [3]. Цей індикатор змінює колір в присутності кислоти, тому змінюється і колір реакції. Аналізатор Cobas Pro здатний вимірювати зміни колірності реакції в окремих оптичних камерах. Зміна колірності порівнюється з калібрувальними стандартами, щоб визначити концентрацію холестеролу в пробі крові .

Результати визначення ЗХ вимірюються в мг/дл або ммоль/л, залежно від заводських налаштувань аналізатора Cobas Pro та країни, де проводиться аналіз.

Метод визначення тригліцеридів на аналізаторі Cobas Pro також використовує ферментативно-колориметричний підхід. Спочатку, проба крові піддається підготовці на автоматичній системі аналізатора Cobas Pro, де вона розділяється на сироватку із цільовим компонентом - тригліцедами. Потім до сироватки додаються реагенти, що містять гліцерол-фосфатоксидазу, гліцерол-кіназу та гліцерол-3-фосфатоксидазу. Ці ферменти здатні конвертувати тригліцедами в гліцерол та перексид. Наступною є реакція перексиду з фенолом та 4-аміноантипірином у присутності пероксидази, утворюючи сполуки, які мають кольорову реакцію. Кольорова інтенсивність сполук пропорційна концентрації тригліцеридів у пробі крові. Аналізатор Cobas Pro здатний проводити вимірювання зміни колірності у реакції у спеціальних оптичних камерах та порівнювати його з калібрувальними стандартами для визначення концентрації тригліцеридів у пробі крові.

Нормальні значення тригліцеридів не повинні перевищувати 2,3 ммоль/л. Рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) вважається безпечним при значеннях вище 1,68 ммоль/л для жінок та вище 1,45 ммоль/л для чоловіків. Рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) менше 2,59 ммоль/л для жінок і

чоловіків свідчить про низький ризик розвитку атеросклерозу. Інтервал 0,26-1,00 ммоль/л для ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) вважається референтною нормою. Загальний рівень холестерину повинен бути менше 5,2 ммоль/л, і коефіцієнт атерогенності (КА) не має перевищувати 3.

2.5.8. Визначення активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази в сироватці крові.

Для визначення концентрації аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) в крові людини застосовують аналізатор Cobas Pro з модулем С 501 та тест-системами від Roche Diagnostics.

Спрощено, процес визначення концентрації АЛТ базується на каталітичній реакції, в якій L-аланін перетворюється в пірамінову кислоту та піруват. Утворений піруват потім реагує з амінотрансферазою глутамату, утворюючи L-глутамат. При цьому використовується коензим НАД⁺, який при перебігу реакції окислюється до НАДН. Кількість утвореного НАДН, яке поглинає світло певної довжини хвилі, пропорційна концентрації АЛТ у крові. Подальше вимірювання поглинання світла дає змогу визначити концентрацію АЛТ.

Аналогічним чином, для визначення концентрації АСТ за допомогою аналізатора Cobas Pro. В основі визначення активності АСТ з динітрофенілгідрозином лежить метод Райтмана-Френкеля. АСТ у присутності а-кетоглутарата каталізує реакцію переамінування L-аспартата з утворенням пірувату.

АСТ

а-кетоглутарат + L-аспартат → L-глутамат + оксалацетат → піруват

Піруват з 2,4-динітрофенілгідрозином в лужному середовищі утворює динітрофенілгідрозон, інтенсивність забарвлення якого пропорційна активності АСТ і вимірюється на фотометрі.

Після забору венозної крові у хворих отримували сироватку. Для аналізу активності АЛТ у сироватці крові хворих застосовували кінетичний метод. АЛТ каталізує перенос аміно-групи від L-аланіну до α -оксоглутарату, у результаті чого утворюється піруват та L-глутамат. Отриманий піруват під час супряженої реакції, що каталізується лактатдегідрогеназою вступає в реакцію з НАДФН2. Використовували аналізатор Cobas Pro (с 501 модуль), та тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія).

Аналізатор Cobas Pro автоматично обробляє дані замірів та надає результати вимірювання, тобто концентрацію АЛТ та АСТ у крові людини. Цей метод є швидким, точним та надійним для визначення активності цих ферментів у крові. Референтні значення для чоловіків становлять до 41,0 МО/л, а для жінок < 31 МО/л.

2.5.9. Визначення вмісту сечової кислоти та креатиніну в сироватці крові.

Вимірювання вмісту сечової кислоти та креатиніну у сироватці крові є важливими методами аналізу. Для визначення їхньої концентрації в крові людини застосовують аналізатор Cobas 6000 (або Pro) з модулем с 501/502 та тест-системами від Roche Diagnostics (Німеччина). Отримані результати використовують як допоміжний засіб в діагностиці та лікуванні захворювань нирок та пуринового обміну, що пов'язані з високим або низьким рівнем даних показників.

Для визначення сечової кислоти описано методи на основі високоефективної рідинної хроматографії та використання фосфорновольфрамної кислоти (ФВК) або урикази. В даний час методи, що

базуються на ФВК, не широко застосовуються. Методи, що використовують уриказу для окиснення сечової кислоти, можуть бути використані в методиках, які передбачають вимірювання поглинання сечової кислоти за допомогою ультрафіолетового випромінювання або у поєднанні з іншими ферментами для колориметричного аналізу.

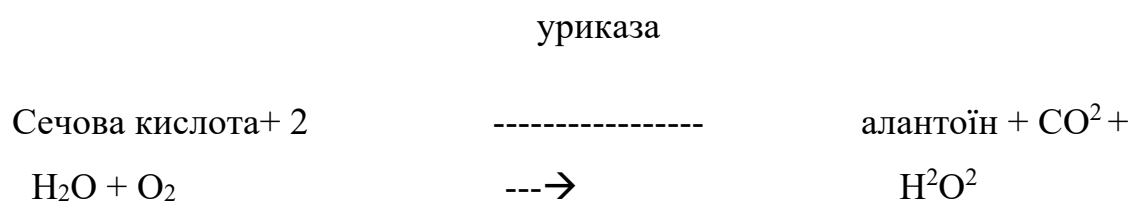
За основу взяли методи Lorentz K, Berndt W та Domagk GF, Schlicke HH [122, 243], де використовується колориметричний підхід. Спочатку зразок інкубується з реагентами, що містять аскорбатоксидазу та систему очищення. Важливо, щоб усю аскорбінову кислоту, яка присутня в зразку, було видалено перед подальшою реакцією, щоб уникнути повторних втручань під час взаємодії з пероксидазою (POD). Після додавання стартерного реагенту починається окиснення сечової кислоти уриказою.

У подальшому використовується колориметричний підхід. У цьому методі пероксид реагує з пероксидазою (POD), N-етил-N-(2-гідрокси-3-сульфопропіл)-3-метиланіліном (TOOS) та 4-амінофеназоном, утворюючи червоний барвник хінондіміну. Інтенсивність кольору залежить від концентрації сечової кислоти і вимірюється фотометрично.

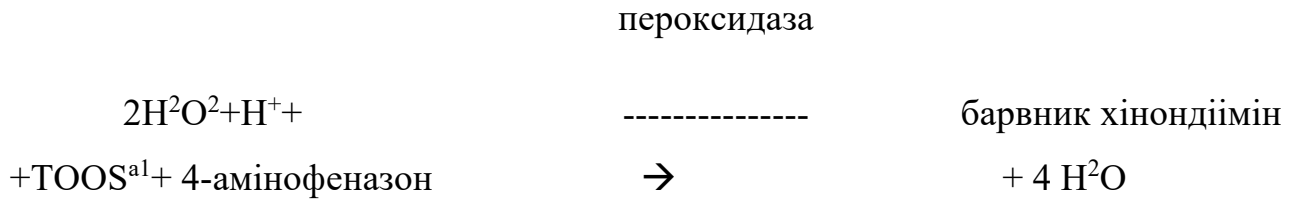
Принцип проведення аналізу

Ферментний колориметричний аналіз.

В уриказі розщеплюється сечова кислота, унаслідок чого утворюються алантоїн та перекис водню.



Наступною є реакція за присутності пероксидази де 4-амінофеназон окислюється перекисом водню до барвника хінондіаміну.



У залежності від інтенсивності забарвлення утвореного хінондііміну прямо пропорційна розраховується концентрація сечової кислоти і визначається шляхом вимірювання збільшення абсорбції [378].

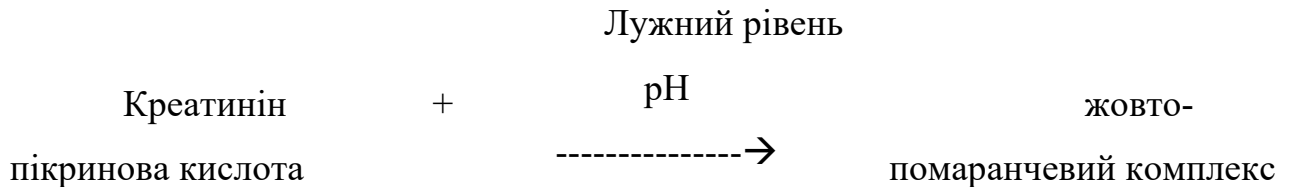
Отримані дані порівнюються з нормативними значеннями для оцінки рівня сечової кислоти. Вміст сечової кислоти у сироватці крові відображає обмін пуринових сполук в організмі. Цей показник може зростати при погіршеній функції нирок, при великих навантаженнях на м'язи або при підвищеному розпаді клітин, таких як пухлинні процеси або гострий міоліз.

Креатинін, який утворюється в організмі з креатинфосфату, є продуктом розпаду м'язової тканини. Він проходить вільно через ниркові клубочки і, при нормальних умовах, не реабсорбується назад у каналці. Невелика, проте вагома кількість креатиніну також активно виділяється. Таким чином, концентрація креатиніну в організмі залежить від швидкості клубочкової фільтрації крові через нирки.

Для проведення аналізу використовують кінетичний колориметричний аналіз що ґрунтується на методі Яффе. Аналіз вимагає вимірювання холостої проби з метою зменшення впливу білірубину та інших складників на точність визначення концентрації креатиніну в розчині. У лужному середовищі спостерігається формування жовто-помаранчевого комплексу креатиніну з пікратом. Інтенсивність забарвлення розчину залежить від концентрації креатиніну в аналізованому зразку. Для усунення впливу псевдокреатинінових хромогенів, які містяться в сироватці або плазмі крові, в тому числі білки та

¹ а) N-етил-N-(2-гідрокси-3-сульфопропіл)-3-метиланілін

кетони, рекомендується відкоригувати результати аналізу на величину -26 мкмоль/л (-0.3 мг/дл) при застосуванні системи Cobas c. Отримані дані порівнюються з референтними діапазонами для оцінки функції нирок і діагностики будь-яких можливих аномалій [98].



Оцінка вмісту сечової кислоти та креатиніну у сироватці крові дозволяє визначити функціональний стан нирок, виявити наявність хвороби і появи ускладнень, а також відстежити ефективність лікування. Аналізатор Cobas Pro автоматично обробляє дані замірів та надає результати вимірювання креатиніну та сечовини у кількісному числовому вигляді. Цей метод є швидким, точним та надійним для визначення активності цих ферментів у крові.

Референтні значення сечової кислоти для чоловіків становлять до 202.3-416.5 мкмоль/л, а для жінок 142.8-339.2 мкмоль/л, нижня межа чутливості та діапазон вимірювання 11.9-1487 мкмоль/л. Референтні межі креатиніну для чоловіків становлять до 62–106 мкмоль/л, а для жінок 44–80 мкмоль/л, нижня межа чутливості та діапазон вимірювання 15-2200 мкмоль/л.

РОЗДІЛ 3.
**ПОРІВНЯННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ СТРУКТУРНО-
 ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА МІЖ
 КОНТРОЛЬНОЮ ГРУПОЮ ТА ПАЦІЄНТАМИ**

**3.1. Зміни узагальнених показників мікробіоти кишківника усіх
 пацієнтів порівняно з контрольною групою**

На початку, після проведення усіх вище згаданих досліджень, ми порівняли узагальнені показники МК отримані у 24 осіб групи контролю з 78 хворими усіх груп. Результати відображені у таблиці. 3.1 у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону (Q1–Q3).

Таблиця 3.1

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

Показник мікробіоти кишківника	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
<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
<i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i> , ум. од.	0,96 (0,34–1,37)	0,67 (0,41–1,23)	0,27

Продовження таблиці 3.1.

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Ме (Q1–Q3)	Загалом усі пацієнти, Ме (Q1–Q3)	<i>p</i>
<i>B. fragilis</i> / <i>F. Prausnitzii</i> , ум.од.	90,0 (25,00–500,00)	146,50 (62,53–300,0)	0,74

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Між узагальненими показниками МК контрольної групи та обстежених хворих не виявлено вірогідних відмінностей. Хоча значення медіани бактеріальних колоній візуально відрізнялися, їхній розподіл був надто широким і не давав змоги виявити значимі відмінності між групами порівняння.

Під час порівняння пацієнтів за віковими групами до 35 та після 35 років виявлено вірогідну відмінність ($p = 0,028$) за кількістю загальної бактеріальної маси, яка була вищою у осіб понад 35 років сягнувши рівня $4,00 \times 10^{11}$ ($2,00 \times 10^{11}$ – $2,00 \times 10^{12}$) КУО/см³ тоді як у молодших осіб лише $3,00 \times 10^{11}$ ($7,75 \times 10^{10}$ – $9,25 \times 10^{11}$) КУО/см³. Не зафіксовано жодних вірогідних змін складових МК зі статтю.

3.2. Зміна кількості облигатних представників мікробіоти кишківника досліджуваних пацієнтів порівняно з контрольною групою

У подальшому було проведено порівняння облигатних представників МК усіх обстежених пацієнтів та осіб групи контролю. Набір облигатних представників репрезентує бактерії, що зазвичай вважають маркерами здоров'я. Однак, серед них є види бактерій, які сукупно з іншими, подолавши межі референтних значень, вказують на перехід у протилежну якість, а саме – шкідливих для здоров'я людини.

У таблиці 3.2 подається порівняння результатів мультиплексного піросеквенування гена 16S рРНК калу у когортах пацієнтів та осіб групи контролю у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону (Q1–Q3).

Таблиця 3.2

**Порівняння кількості облигатних представників мікробіоти
кишківника між контрольною групою та усіх пацієнтів загалом**

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Me (Q1–Q3)	Загалом усі пацієнти, Me (Q1–Q3)	<i>p</i>
<i>Lactobacillus spp.</i>	6,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –6,00x10 ⁶)	8,00x10 ⁵ (1,0x10 ⁵ –4,25x10 ⁶)	0,35
<i>Bifidobacterium spp.</i>	6,00x10 ⁹ (3,00x10 ⁸ –3,00x10 ¹⁰)	6,00x10 ⁸ (1,00x10 ⁸ –3,00x10 ⁹)	0,33
<i>Escherichia coli</i>	4,00x10 ⁶ (9,00x10 ⁵ –1,00x10 ⁷)	2,00x10 ⁷ * (3,00x10 ⁶ –1,25x10 ⁸)	0,02
<i>Bacteroides fragilis</i>	2,00x10 ¹¹ (9,00x10 ¹⁰ –9,00x10 ¹¹)	3,00x10 ¹¹ (7,75x10 ¹⁰ –1,00x10 ¹²)	0,48
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –9,00x10 ⁷)	1,50x10 ⁷ * (1,00x10 ⁵ –4,25x10 ⁸)	0,01
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	1,00x10 ⁹ (3,00x10 ⁷ –2,00x10 ¹⁰)	3,00x10 ⁹ (3,00x10 ⁸ –1,00x10 ¹⁰)	0,33
<i>Akkermansia muciniphila</i>	2,00x10 ⁶ (2,00x10 ⁶ –1,00x10 ¹⁰)	2,00x10 ⁶ (2,00x10 ⁶ –1,00x10 ⁹)	0,49

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Особливістю отриманих результатів була поява вірогідної відмінності між групою контролю та загальною кількістю пацієнтів за медіанами *Escherichia*

coli. Так в осіб групи контролю медіана знаходилась на рівні $4,00 \times 10^6$, а її діапазон між нижнім та верхнім квантилем становив розмах від $9,00 \times 10^5$ до $1,00 \times 10^7$. Натомість в усіх досліджуваних пацієнтів даний показник був суттєво вищим – $2,00 \times 10^7$ (нижній квантиль $3,00 \times 10^6$, а верхній $1,25 \times 10^8$; $p=0,02$). Згідно даних літератури, наростання *Escherichia coli* асоціюють з появою хвороби Паркінсона та нейродегенеративних захворювань [74], однак у досліджуваних нами пацієнтів не було встановлено таких діагнозів. Водночас руйнівний вплив порушень вуглеводного обміну, а саме гіперглікемії та ІР на нервові волокна, широко відоме, зокрема щодо їх демієлінізації. Усі ці явища – патогенетичні складові не лише проявів хвороби Паркінсона чи нейродегенеративних захворювань, але й таких патологій як ЦД-2, що виникає на тлі ожиріння або є коморбідним гіпотиреозу.

Серед облигатних представників при порівнянні контрольної групи та усіх пацієнтів загалом виявлено ще одну вірогідну відмінність. Медіана *Bacteroides thetaiotaomicron* в обстежених пацієнтів становила – $1,50 \times 10^7$ з розмахом від нижнього квантиля $1,00 \times 10^5$ до $4,25 \times 10^8$ верхнього квантиля та виявлена у вірогідно вищих рівнях ($p=0,01$) ніж в осіб групи контролю – $1,00 \times 10^5$ ($1,00 \times 10^5$ – $9,00 \times 10^7$). Серед наукових джерел щодо надмірної кількості колоній даного виду бактерій, згадується їхня асоціація з порушенням мозкової діяльності у мишей та труднощів проходження лабіринту Морріса [46], як також здатність активно розмножуватися, а за наявності 20% жовчі – розчепляти крохмаль. Відштовхуючись від отриманих даних можемо припустити, що у дієті досліджуваних пацієнтів переважали продукти з великим вмістом жирів та крохмалю.

Отримані результати дають змогу стверджувати, що поява клінічних скарг та симптомів хвороби йдуть слідом за ранніми змінами МК, як складовими патогенезу. Головно це стосується *Escherichia coli* та *Bacteroides thetaiotaomicron*, які у досліджуваних нами пацієнтів виказували виразне зростання ще до появи неврологічних ознак.

3.3. Зміна частоти появи умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника, що виходить за межі референтних значень у досліджуваних пацієнтів порівняно з контрольною групою

У таблиці 3.3 відображено порівняння частоти появи у відсотках (%) умовно патогенних представників МК, що виходять за межі референтних значень між усіма пацієнтами загалом та групою контролю зокрема.

Таблиця 3.3

Порівняння частоти появи умовно патогенних представників мікробіоти кишківника за межі референтних значень між контрольною групою та усіма пацієнтами загалом

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	Загалом усі пацієнти, частота появи у %
<i>Clostridium difficile</i>	4,0	6,41
<i>Clostridium perfringens</i>	4,0	3,85
<i>Klebsiella pneumonia</i>	8,0	17,95
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	11,54
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	4,0	5,13
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	0	1,28
<i>Enterococcus spp.</i>	4,0	23,08
<i>Shigella spp</i>	4,0	5,13
<i>Proteus spp.</i>	0	5,13
<i>Enterobacter spp. і/або Citrobacter spp.</i>	12,0	25,64
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	6,41

Продовження таблиці 3.3.

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	Загалом усі пацієнти, частота появи у %
<i>Salmonella spp.</i>	0	2,56
<i>Parvimonas micra</i>	0	7,69

Отримані результати виявили низку бактеріальних колоній лише в обстежених пацієнтів. Щодо типу *Proteobacteria*, у 11,54 % пацієнтів виявлено *Klebsiella oxytoca*, у 1,28 % – *Escherichia coli enteropathogenic*, у 5,13 % – *Proteus spp.* Окрім цього, в усіх хворих, включених у дослідження, виявлено декілька видів умовно-патогенних бактерій, що належать до типу *Firmicutes*, а саме: частка з надмірним значенням *Staphylococcus aureus* становила 6,41 %, а *Parvimonas micra* – 7,69 % осіб. Жодного представника із перерахованих видів в осіб групи контролю виявлено не було. Частота появи *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.*, *Klebsiella pneumonia* та видів роду *Salmonella* зросла майже вдвічі у порівнянні з контролем від 12,0 до 25,64 %, від 8 до 17,95 %, а також від 0 до 2,56 %. відповідно. Однак найвищим у пацієнтів був приріст *Enterococcus spp.* у порівнянні з контролем – від 4 до 23,08 %.

3.4. Зміна кількості досліджуваних грибів роду *Candida*, а також ДНК *Helicobacter pylori* у мікробіоті кишківника досліджуваних пацієнтів порівняно з контрольною групою

Останнім в цьому блоці статистичного аналізу було дослідження кількісної характеристики та частоти появи колоній грибів роду *Candida* й ДНК *H.pylori* в обстежених пацієнтів. Отримані результати відображені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Порівняння кількості грибів роду *Candida* у складі мікробіоти кишківника контрольної групи та усіх пацієнтів загалом

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Ме (Q1–Q3)	Загалом усі пацієнти, Ме (Q1–Q3)	<i>p</i>
<i>Candida spp.</i>	1,00x10 ⁴ (1,00x10 ⁴ –1,00x10 ⁴)	1,00x10 ⁴ (1,00x10 ⁴ –1,00x10 ⁴)	0,26

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

H.pylori не був присутнім у товстому кишківнику у вигляді колоній, а лише у слідовій якості, тобто як ДНК *H.pylori*. Медіана (Me) та міжквартильний діапазон (Q1–Q3) стосувався лише грибів роду *Candida*. За даними грибів роду *Candida* медіана обох досліджуваних сукупностей (групи контролю та усіх пацієнтів загалом) не відрізнялися, як і частота появи в обох сукупностях не відображала яскравих відмінностей.

У таблиці 3.5. зображено частоту появи грибів роду *Candida* й ДНК *H.pylori*.

Таблиця 3.5

Порівняння частоти появи видів роду *Candida* й ДНК *H.pylori* мікробіоти кишківника контрольної групи та усіх пацієнтів загалом

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	Загалом усі пацієнти, частота появи у %
<i>Candida albicans</i>	4,0	1,28
<i>Candida glabrata</i>	0	0
<i>Candida krusei</i>	8,0	14,10
<i>Helicobacter pylori</i>	4,0	8,97

Прогностично хорошою особливістю була абсолютна відсутність грибів виду *Candida glabrata* в усіх обстежених. Наростання грибів роду *Candida* характерне для пацієнтів зі зниженим імунітетом, після антибіотикотерапії, а також з порушенням вуглеводного обміну аж до розвитку ЦД-1 [161]. Як відомо, саме *Candida glabrata* віднесена Центром з контролю та профілактики захворювань в США у групу надзвичайно небезпечних резистентних до лікування грибних інфекцій [325].

Частота появи *Candida albicans* у контрольній групі була вищою ніж у всіх пацієнтів сумарно, вказуючи на той факт, що група контролю не була зразковою, про що дізналися у процесі дослідження. А щодо *Candida krusei* та *Helicobacter pylori*, то вони, навпаки, демонстрували підвищення частоти появи у пацієнтів.

На основі проведеного дослідження і аналізу даних можна зробити такі **проміжні висновки:**

- Отримані нами результати порівняння МК осіб групи контролю та обстежених пацієнтів показали значно меншу кількість вірогідних відмінностей ніж сподівалися на початку нашої наукової роботи. При опрацюванні матеріалів неочікуваним відкриттям було те, що за відсутності клінічних скарг чи встановлених діагнозів у кожного зі здорових осіб включених у контрольну групу було виявлено від 30 % до 50 % показників що виходили за межі референтних значень. Отримані результати нашої роботи вказують на висновок, що наразі не маємо критеріїв визначення “здорова мікробіота кишківника”. Водночас, МК осіб групи контролю і хворих з ендокринопатіями, характеризувалися як певними відмінностями так і мали багато спільного.

- Непередбаченим виявилось і те, що при порівнянні провідних типів МК, (за даними лабораторії об’єднувалися під назвою “ентеротип”) здорових осіб групи контролю та пацієнтів не виявлено жодних вірогідних відмінностей. Після опрацювання літературних джерел, дійшли висновку, що відсутність виразних відмінностей зафіксована через те що досліджувані нами особи

проживають на території Львівщини, мають схожі харчові та національні традиції та перебувають у спільному йододефіцитному, харчовому, національному, традиційному полі. Досліджувані нами типи і роди бактерій можемо схарактеризувати як базові грубі ознаки, що мало піддаються змінам. Водночас вважаємо, що не відкрита достатня кількість чутливих й водночас стійких маркерів МК, які б за наявності спільних умов проживання і середовища свідчили б за відмінності на їх тлі.

- У процесі подальшого вивчення і статистичного аналізу представників МК (32 показники) нам таки вдалося виявити низку чутливих маркерів, про які мова піде далі.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у таких наукових працях автора: 13,21,26,237.

РОЗДІЛ 4.
МІСЦЕ І РОЛЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ
МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА В ПАТОГЕНЕЗІ ОЖИРІННЯ У
ПОЄДНАННІ З ЕНДЕМІЧНИМ ЗОБОМ

4.1. Зміни показників основних типів мікробіоти кишківника у
пацієнтів першої групи з ожирінням і супутнім ендемічним зобом
порівняно з контрольною групою

МК пацієнтів першої групи ($n=15$) віком $37,92 \pm 3,32$ роки з встановленими діагнозами ожиріння й ендемічним зобом порівнювали з групою контролю, середній вік яких становив $33,20 \pm 2,67$ років. Пацієнти першої групи згідно антропометричних даних мали обчислений ІМТ середнє значення якого становило $34,59 \pm 1,61$ кг/м². Отримані результати показників основних типів МК у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону (Q1–Q3) зображені у таблиці. 4.1.

Таблиця 4.1

Порівняння узагальнених показників мікробіоти кишківника
контрольної та першої групи пацієнтів

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Me (Q1–Q3)	Перша група, Me (Q1–Q3)	<i>p</i>
Загальна бактеріальна маса, КУО/см ³	8,00x10 ¹¹ (2,00x10 ¹¹ –2,00 x10 ¹²)	5,06x10 ¹¹ (2,00x10 ¹¹ –1,00x10 ¹²)	0,22
<i>Firmicutes</i> , %	31,60 (19,06–47,68)	33,54 (21,19–32,93) #	0,07
<i>Bacteroidetes</i> , %	42,90 (35,54–58,57)	52,69 (51,47–56,54) #	0,08
<i>Actinobacteria</i> , %	4,56 (3,41–7,95)	4,19 (3,75–4,34)	0,45

Продовження таблиці 4.1.

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Ме (Q1–Q3)	Перша група, Ме (Q1–Q3)	<i>p</i>
Інші, %	10,88 (9,43–14,62)	9,89 (8,97–11,38)	0,56
<i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i> , ум. од.	0,96 (0,34–1,37)	0,62 (0,33–0,63)	0,14
<i>B. fragilis</i> / <i>F. prausnitzii</i> , ум. од.	90,0 (25,00–500,00)	667,00 (500,00–1000,0)	0,20

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

При проведенні порівняльного аналізу між основними бактеріальними типами контрольної групи та обстежуваних хворих першої групи не виявлено вірогідної відмінності щодо їх кількісного вмісту. Однак, виявлена тенденція до вірогідної відмінності ($p = 0,07$) між значеннями *Firmicutes* у контрольній групі де медіана була нижча та становила 31,60 (19,06–47,68) % у порівнянні з даними першої групи з медіаною 33,54 (21,19–32,93) %. Схожі результати виявлені також при аналізі рівнів *Bacteroidetes*. У контрольній групі рівень медіани був нижчим та становив 42,90 (35,54–58,57) % у порівнянні з медіаною першої групі – 52,69 (51,47–56,54) %, досягаючи тенденції до вірогідної різниці зі значенням 0,08 для *p*. Отримані результати засвідчують особливість МК у пацієнтів з ожирінням та ендемічним зобом. Для таких хворих характерне одночасне наростання загального числа бактерій типу *Firmicutes* та *Bacteroidetes*, не призводячи до значних змін співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*. Вважаємо, що більша вибірка пацієнтів засвідчила б вірогідні відмінності змін у таких пацієнтів.

Звертаючись до літературних даних, виявимо, що типи *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, займають понад 90 % (згідно окремих даних майже 97%) від загальної спільноти бактерій кишківника [114]. Оскільки наразі ці типи вивчені

краще, були намагання виявити їхню дотичність до ожиріння. В одному великому метааналізі за показником ІМТ, ожиріння асоціювали з типом *Firmicutes* [307], а інші автори пов'язували його з типом *Bacteroidetes* [241]. У подальшому зусилля вчених зосередились на ідентифікації певних таксонів вище згаданих типів бактерій, які могли б виявитися бактеріальними маркерами ожиріння. Однак, таких не знайдено і питання залишається відкритим.

Нам вдалось відшукати лише одне дослідження в якому обидва типи бактерій (*Firmicutes* та *Bacteroidetes*) в асоціації з масою тіла виявляли вірогідно значущі зміни [63]. У нашій роботі ми вперше виявили таку одночасну залежність у пацієнтів не лише з ожирінням, але з коморбідністю у вигляді ендемічного зоба. З патогенетичної точки зору, це можна роз'яснити тим, що на тлі ендемії внаслідок недостатнього поступлення йодиду в організм людини, знижується синтез гормонів щитоподібної залози і розвиваються ранні прояви субклінічного гіпотиреозу. Останній, як самостійний фактор, характеризується схильністю до набору ваги. У пацієнтів з ожирінням і ендемічним зобом відбувається підсилення двох складових, що й може відобразитися в одночасному напруженні двох типів бактерій.

4.2. Зміна кількості облигатних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів першої групи з ожирінням і супутнім ендемічним зобом порівняно з контрольною групою

Наступним етапом було порівняння облигатних представників МК обстежених пацієнтів першої групи та осіб з групи контролю. Ми проаналізували низку бактерій, яких вважають індикаторами здоров'я. У цю групу входять і такі, що за умов виходу за межі референтних значень втрачають таку цінну властивість, вказуючи на появу умовно-патогенних чи патогенних штамів. Зокрема це стосується *Escherichia coli*. Наприклад, за перші години життя кишківник активно колонізується непатогенними штамми ешеріхій, що

досягають 1 % від усієї маси МК. До патогенних штамів зачисляють більш як 700 антигенних підтипів ешерихій, що викликають ешерихіоз.

У таблиці 4.2 подається порівняння показників МК пацієнтів першої групи та групи контролю після мультиплексного піросеквенування гена 16S рРНК.

Таблиця 4.2

Порівняння кількості облигатних представників мікробіоти кишківника контрольної та першої групи пацієнтів

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Ме (Q1–Q3)	Перша група, Ме (Q1–Q3)	<i>p</i>
<i>Lactobacillus spp.</i>	6,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –6,00x10 ⁶)	1,00x10 ⁵ (1,0x10 ⁵ –3,00x10 ⁶)	0,35
<i>Bifidobacterium spp.</i>	6,00x10 ⁹ (3,00x10 ⁸ –3,00x10 ¹⁰)	2,00x10 ⁸ (2,00x10 ⁸ –7,00x10 ⁹)	0,26
<i>Escherichia coli</i>	4,00x10 ⁶ (9,00x10 ⁵ –1,00x10 ⁷)	4,00x10 ⁷ (4,00x10 ⁶ –5,00x10 ⁸)	0,34
<i>Bacteroides fragilis</i>	2,00x10 ¹¹ (9,00x10 ¹⁰ –9,00x10 ¹¹)	4,74x10 ¹¹ (2,00x10 ¹¹ –1,00x10 ¹²)	0,33
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –9,00x10 ⁷)	5,00x10 ⁷ (1,00x10 ⁵ –1,30x10 ⁸)	0,20
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	1,00x10 ⁹ (3,00x10 ⁷ –2,00x10 ¹⁰)	1,00x10 ⁹ (5,00x10 ⁸ –6,80x10 ⁹)	0,32
<i>Akkermansia muciniphila</i>	2,00x10 ⁶ (2,00x10 ⁶ –1,00x10 ¹⁰)	1,00x10 ⁸ (4,00x10 ⁷ –9,00x10 ⁸)	0,99

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Отримані результати відображають відсутність відмінностей між двома групами порівняння, що можемо розцінити як відсутність маркерів, які б вказували на ожиріння.

4.3. Зміна частоти появи умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів першої групи з ожирінням і супутнім ендемічним зобом порівняно з контрольною групою

У таблиці 4.3 відображено зміну частоти появи умовно патогенних представників мікробіоти кишківника у хворих першої групи та групи контролю де загальну кількість пацієнтів у групі взяли за 100 %.

Таблиця 4.3

Порівняння частоти появи умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника пацієнтів першої групи та групи контролю

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	Перша група, частота появи у %	<i>p</i>
<i>Clostridium difficile</i>	4,0	7,14	0,67
<i>Clostridium perfringens</i>	4,0	0	0,45
<i>Klebsiella pneumonia</i>	8,0	21,43	0,23
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	14,29*	0,05
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	4,0	0	0,45
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	0	0	–
<i>Enterococcus spp.</i>	4,0	14,29	0,25
<i>Shigella spp.</i>	4,0	7,14	0,67
<i>Proteus spp.</i>	0	7,14	0,18

Продовження таблиці 4.3.

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	Перша група, частота появи у %	<i>p</i>
<i>Enterobacter spp.</i> і/або <i>Citrobacter spp.</i>	12,0	14,29	0,84
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	7,14	0,18
<i>Salmonella spp.</i>	0	7,14	0,18
<i>Parvimonas micra</i>	0	21,43*	0,02

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Отримані результати виявили появу низки бактеріальних колоній лише у пацієнтів першої групи. Серед типу *Proteobacteria*, у 14,29 % пацієнтів виявлено *Klebsiella oxytoca* ($p=0,05$). У 21,43 % осіб виявили надмірну кількість *Parvimonas micra* ($p=0,02$), що було найвищим рівнем серед усіх шести груп пацієнтів. З цього приводу важливим спостереженням поділилися Kiramira D. та дослідники. Автори публікації з'ясували, що висока концентрація *Parvimonas micra* характерна для пацієнтів, що страждають на пародонтит [207]. За умов пародонтиту, ця бактерія здатна мігрувати з пародонту в ШКК. Підвищена присутність *Parvimonas micra* у кишківнику асоціюється з колоректальним раком [93]. Знаково, що у контрольній групі вище згаданих бактерій не виявили. Натомість зафіксували зворотну ситуацію: у першій групі пацієнтів не було виявлено *Clostridium perfringens* та *Fusobacterium nucleatum*, а в контрольній групі – по 4,00 % випадків для кожної з них.

4.4. Зміна загальної кількості *Candida spp.*, частоти появи видів роду *Candida*, ДНК *Helicobacter pylori* у складі мікробіоти кишківника пацієнтів

**першої групи з ожирінням і супутнім ендемічним зобом порівняно з
контрольною групою**

Отримані результати видів *Candida spp.* у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону (Q1–Q3) зображені у таблиці. 4.4.

Таблиця 4.4.

**Порівняння кількості грибів роду *Candida* у складі мікробіоти
кишківника контрольної та першої групи пацієнтів**

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Me (Q1–Q3)	Перша група, Me (Q1–Q3)
<i>Candida spp.</i>	1,00x10 ⁴ (1,00x10 ⁴ –1,00x10 ⁴)	1,00x10 ⁴ (1,00x10 ⁴ –1,00x10 ⁴)

Виявлено, що медіана обох досліджуваних груп не виходила за межі референтних значень норми. При проведенні порівняльного аналізу кількості видів *Candida spp.* контрольної групи та першої групи хворих не виявлено вірогідної відмінності щодо їх кількості.

У таблиці 4.5 подається порівняння видів *Candida spp.* та ДНК *Helicobacter pylori* у мікробіоті кишківника контрольної та першої групи пацієнтів щодо частоти їх появи.

Таблиця 4.5

**Порівняння частоти появи видів роду *Candida* та ДНК *H.pylori* у
складі мікробіоти кишківника контрольної та першої групи пацієнтів**

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	Перша група, частота появи у %	<i>p</i>
<i>Candida albicans</i>	4,0	0	0,45
<i>Candida glabrata</i>	0	0	–
<i>Candida krusei</i>	8,0	7,14	0,92

Продовження таблиці 4.5

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	Перша група, частота появи у %	<i>p</i>
<i>Helicobacter pylori</i>	4,0	0	0,45

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Частота виявлення окремих видів грибів та *Helicobacter pylori* у контрольній групі візуально була вищою за пацієнтів першої групи, але без статистичної вірогідності. Це стосувалося виду *Candida albicans* і *Helicobacter pylori* з частотою появи по 4,0 % для кожного мікроорганізму. *Candida krusei* у пацієнтів з ожирінням та ендемічним зобом була виявлена у 7,14 %, а в групі контролю – у 8,0 % випадків.

4.5. Зміни біохімічних та імуноферментних лабораторних показників у пацієнтів першої групи з ожирінням і ендемічним зобом порівняно з контрольною групою

У пацієнтів з ожирінням часто фіксують порушення харчової поведінки, появу закрепів, дисліпідемію, ІР. Останні роки у пацієнтів з даною патологією почали активно вивчати МК, оскільки, бактерії що заселяють кишківник здатні впливати на гомеостаз та харчові звички “господаря” [54].

Таблиця 4.6.

Порівняння біохімічних та імуноферментних лабораторних показників пацієнтів першої групи та групи контролю

Лабораторні показники	Контрольна група	Досліджувана перша група	<i>p</i>
ТТГ, мМО/л	1,82±0,18	3,26±1,28	0,289

Продовження таблиці 4.6.

Лабораторні показники	Контрольна група	Досліджувана перша група	<i>p</i>
Вільний Т4, нг/дл	1,23±0,06	1,30±0,13	0,647
Вільний Т3, пг/мл	3,32±0,26	2,87±0,22	0,196
ТА/рТТГ, МО/л	0,61±0,18	0,51±0,08	0,650
ТА/ТГ, МО/мл	29,03±17,02	19,71±6,15	0,617
ТА/ТПО, МО/мл	13,28±1,85	14,09±1,20	0,732
Глюкоза натще, ммоль/л	5,36±0,13	5,21±0,13	0,417
НьА1с, %	5,19±0,10	5,33±0,11	0,365
Інсулін, мМО/л	9,77±1,14	14,49±1,68*	0,032
НОМА-IR, ум. од.	2,32±0,26	3,38±0,43*	0,049
НОМА-β, ум. од.	111,79±15,94	178,74 ± 24,43*	0,034
Індекс Саго, ум. од.	0,63±0,09	0,42±0,05#	0,073
Загальний холестерин, ммоль/л	4,75±0,30	5,17±0,33	0,365
ЛПВЩ, ммоль/л	1,57±0,18	1,41±0,10	0,438
ЛПНЩ, ммоль/л	2,46±0,30	3,36±0,31#	0,052
КА, ум. од.	2,30±0,34	2,88±0,37	0,261
Тригліцериди, ммоль/л	0,97±0,20	1,46±0,23	0,127
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,66±0,31	0,79±0,17	0,636
АЛТ, МО/л	17,11±3,75	27,46±3,17*	0,050
АСТ, МО/л	18,94±3,52	23,05±1,16	0,294
Креатинін, ммоль/л	72,79±3,50	74,16±4,74	0,819
Сечова кислота, мкмоль/л	244,12±18,20	315,98±24,04*	0,028

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Тож ми провели порівняння низки лабораторних показників, включно з гормональними та біохімічними, першої групи хворих, що страждали на

ожиріння і ендемічний зоб та контрольної групи. Отримані результати відображені у таблиці 4.6.

Порівняно з контрольною групою у пацієнтів першої групи з ожирінням та ендемічним зобом, що отримували лікування ліраглутидом та калій йодидом виявлено вірогідно вищі рівні інсуліну ($9,77 \pm 1,14$ до $14,49 \pm 1,68$ мМО/л, $p=0,032$), що відобразилися в наявності також і вірогідної відмінності між показниками індексу НОМА-IR ($2,32 \pm 0,26$ до $3,38 \pm 0,43$ ум.од., $p=0,049$), який вказує на зростання ІР. Індекс НОМА- β за ідеальних умов не повинен перевищувати 100 ум. од. або %, бо його підвищення свідчить про надмірну продукцію інсуліну, що в подальшому призводить до виснаження β -клітин. У першій групі НОМА- β відрізнявся від групи контролю і свідчив за надмірну інсулінопродукуючу функцію ($111,79 \pm 15,94$ до $178,74 \pm 24,43$ ум.од., $p=0,034$). Вміст АЛТ осіб групи контролю був нижчим $17,11 \pm 3,75$ МО/л у порівнянні до значень у хворих осіб першої групи $27,46 \pm 3,17$ МО/л ($p=0,050$). Зростання АЛТ вказує на появу печінкової ІР, що характерна для пацієнтів з ожирінням, коли поступово з'являється ІР в усіх інсулінозалежних тканинах, а саме в м'язах, печінці й жировій тканині. У групі хворих з ожирінням також було виявлено зміни за даними УЗД характерні для метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. У літературі часто зустрічається обговорення цього взаємно пошкоджувального зв'язку: вуглеводний обмін – ожиріння – гепатопатія [13].

Зростання сечової кислоти у першій групі пацієнтів порівняно з контрольною групою ($244,12 \pm 18,20$ до $315,98 \pm 24,04$ мкмоль/л, $p < 0,05$) вказує на низку відхилень у групі хворих. Зростання сечової свідчить за порушення пуринового обміну (може призвести до розвитку подагри), що найчастіше виникає через надмірне вживання білків, головно тваринного походження. Окрім цього підвищений вміст сечової кислоти характерний для ІР, метаболічного синдрому. Водночас гіперурикемія може вказувати на небезпеку розвитку гіпертонічної хвороби, сечо-кам'яної хвороби (через збільшення вмісту уратів у сечі), ниркової недостатності тощо.

Під час порівняння лабораторних даних зафіксовано тенденцію до вірогідної відмінності за даними індексу Саго ($0,63 \pm 0,09$ до $0,42 \pm 0,05$ ум. од., $p=0,073$). Індекс Саго визначається як частка від вмісту глюкози до інсуліну і в нормі має бути вищою за $0,33$ ум. од. Попри те, що середнє значення індексу Саго перебуває в межах норми, все ж виявлено тенденцію до зниження у групі пацієнтів, що нами була зафіксована. Ця знахідка декларує поступове зростання рівня інсуліну (навіть якщо він перебуває в межах референтних значень) на тлі нормального вмісту глюкози, вказуючи на ранні прояви ІР коли для забезпечення нормоглікемії β -клітини змушені продукувати більше інсуліну.

Тенденція до вірогідного зростання ЛПНЩ ($2,46 \pm 0,30$ до $3,36 \pm 0,31$ ммоль/л, $p=0,052$) свідчить за початкові порушення в ліпідограмі щодо атерогенезу, адже до первинних проявів розвитку атеросклерозу зараховують зміни ліпідного профілю.

На основі проведеного дослідження і аналізу даних можна зробити такі **проміжні висновки:**

- Отримані нами результати МК осіб з групи контролю у порівнянні з пацієнтами першої групи з ожирінням та ендемічним зобом, засвідчують певні особливості. Зокрема, зафіксовано одночасне зростання кількості бактерій типу *Firmicutes* та *Bacteroidetes*, що не позначилося на співвідношенні *Firmicutes/Bacteroidetes*.
- У пацієнтів першої групи виявлено також високу частоту появи надмірної кількості *Parvimonas micra*. Найчастіше даний вид фігурує в стоматологічній практиці, оскільки він асоціюється з пародонтитом і вважається його маркером. Водночас за останні роки з'явилися повідомлення про зв'язок цієї бактерії з колоректальною аденокарциномою [93]. Хочемо зауважити що, оскільки, широкий перелік онкологічних захворювань асоціюють з наявністю ожиріння, особливо для осіб жіночої статі, припускаємо, що *Parvimonas micra*

може виявитися маркером небезпеки чи ризику розвитку онкопроцесу в пацієнтів з ожирінням.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у таких наукових працях автора: 13,25,275,277.

РОЗДІЛ 5.
МІСЦЕ І РОЛЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ
МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА В ПАТОГЕНЕЗІ ПРЕДІАБЕТУ ІЗ
СУПУТНІМ ЕНДЕМІЧНИМ ЗОБОМ

5.1. Зміни показників основних типів мікробіоти кишківника у
пацієнтів другої групи з предіабетом і ендемічним зобом порівняно з
контрольною групою

Аналіз узагальнених показників МК пацієнтів другої групи із предіабетом та ендемічним зобом зображено в таблиці 5.1. До другої групи включили 15 хворих, віком $43,00 \pm 3,75$ років, яких порівнювали з групою контролю, середній вік яких складав $33,20 \pm 2,67$ роки. Пацієнтам другої групи, згідно антропометричних даних, обчислено ІМТ, середнє значення якого становило $28,01 \pm 1,48$ кг/м².

Результати отриманих даних МК відображені у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону (Q1–Q3).

Таблиця 5.1

Порівняння узагальнених показників мікробіоти кишківника
контрольної та другої групи пацієнтів

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Me (Q1–Q3)	Друга група, Me (Q1–Q3)	<i>p</i>
Загальна бактеріальна маса, КУО/см ³	$8,00 \times 10^{11}$ ($2,00 \times 10^{11}$ – $2,00 \times 10^{12}$)	$4,00 \times 10^{10}$ ($1,00 \times 10^{10}$ – $5,06 \times 10^{11}$)	0,51
<i>Firmicutes</i> , %	31,60 (19,06–47,68)	46,30 (40,92–56,88)	0,61
<i>Bacteroidetes</i> , %	42,90 (35,54–58,57)	39,97 (22,21–43,15)	0,63
<i>Actinobacteria</i> , %	4,56 (3,41–7,95)	5,82 (4,23–7,08)	0,63

Продовження таблиці 5.1.

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Me (Q1–Q3)	Друга група, Me (Q1–Q3)	<i>p</i>
Інші, %	10,88 (9,43–14,62)	10,80 (9,89–13,25)	0,71
<i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i> , ум.од.	0,96 (0,34–1,37)	1,11 (1,02–2,72)	0,43
<i>B. fragilis</i> / <i>F. prausnitzii</i> , ум. од.	90,0 (25,00–500,00)	100,0 (100,00–286,0)	0,30

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Під час проведення порівняльного аналізу між основними бактеріальними типами контрольної групи та хворих другої групи не виявлено вірогідних відмінностей. Відсутність змін за даними основних груп МК був очікуваний, оскільки стан предіабету і ендемічні зміни ледь помітні не лише щодо скарг чи стану пацієнта, тобто суб'єктивно, але й згідно об'єктивних лабораторних досліджень, які зазвичай вказують на граничні показники норми. Крім того на відміну від пацієнтів першої групи, де ІМТ становив $34,59 \pm 1,61$ кг/м², а тому спостерігали тенденцію до вірогідних змін щодо зростання типів *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, у другій групі з ІМТ $28,01 \pm 1,48$ кг/м² подібних особливостей не виявлено.

5.2. Зміна кількості облигатних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів другої групи з предіабетом і супутнім ендемічним зобом порівняно з контрольною групою

На цьому етапі роботи проведено порівняльний аналіз МК пацієнтів другої групи і осіб з групи контролю щодо наявності облигатних представників. Для цього дослідження виокремлено певні бактерії, що визнаються ключовими

індикаторами здоров'я. Залучили й такі, що у випадку надмірного вмісту можуть завдати суттєвих порушень, але перебувати у референтних границях норми, свідчать за здоров'я господаря. Порівняння даних після мультиплексного піросеквенування гена 16S рРНК калу між пацієнтами другої групи і групи контролю наведені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

**Порівняння кількості облигатних представників мікробіоти
кишківника контрольної та другої групи пацієнтів**

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Ме (Q1–Q3)	Друга група, Ме (Q1–Q3)	<i>p</i>
<i>Lactobacillus spp.</i>	6,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –6,00x10 ⁶)	1,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –9,00x10 ⁵)	0,35
<i>Bifidobacterium spp.</i>	6,00x10 ⁹ (3,00x10 ⁸ –3,00x10 ¹⁰)	1,00x10 ⁸ (3,00x10 ⁷ –3,00x10 ⁸)	0,54
<i>Escherichia coli</i>	4,00x10 ⁶ (9,00x10 ⁵ –1,00x10 ⁷)	3,00x10 ⁶ (9,00x10 ⁵ –1,00x10 ⁷)	0,95
<i>Bacteroides fragilis</i>	2,00x10 ¹¹ (9,00x10 ¹⁰ –9,00x10 ¹¹)	3,00x10 ¹⁰ (1,00x10 ¹⁰ –4,74x10 ¹¹)	0,33
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –9,00x10 ⁷)	1,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –1,00x10 ⁵)	0,14
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	1,00x10 ⁹ (3,00x10 ⁷ –2,00x10 ¹⁰)	1,00x10 ⁹ (7,00x10 ⁷ –6,00x10 ⁹)	0,38
<i>Akkermansia muciniphila</i>	2,00x10 ⁶ (2,00x10 ⁶ –1,00x10 ¹⁰)	2,00x10 ⁶ (2,00x10 ⁶ –2,00x10 ⁶)	0,37

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Отримані результати не виявили жодних відмінностей між цими двома когортами обстежених осіб за даними облігатних представників МК, що можемо трактувати як відсутність маркерів характерних для предіабету у пацієнтів з наявним ендемічним зобом. Отже, той набір видів бактерій МК, що на сьогоднішній день можна виконати у спеціалізованих лабораторних умовах за допомогою мультиплексного піросеквенування гена 16S рРНК калу, недостатній для спостереження за делікатними змінами в патогенезі предіабету з наявним ендемічним зобом в умовах йодної недостатності.

5.3. Зміна частоти появи умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів другої групи з предіабетом і супутнім ендемічним зобом порівняно з контрольною групою

У таблиці 5.3 відображено порівняння умовно патогенних представників МК у вигляді порівняння частоти появи у пацієнтів другої групи та контрольної, де загальну кількість пацієнтів у групі було взято за 100 %.

Таблиця 5.3

Порівняння частоти появи умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника пацієнтів другої групи та групи контролю

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	Друга група, частота появи у %	<i>P</i>
<i>Clostridium difficile</i>	4,0	14,29	0,25
<i>Clostridium perfringens</i>	4,0	7,14	0,67
<i>Klebsiella pneumonia</i>	8,0	21,43	0,18
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	7,14	0,33
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	4,0	0	0,45
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	0	0	–
<i>Enterococcus spp.</i>	4,0	21,43 #	0,09

Продовження таблиці 5.3.

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	Друга група, частота появи у %	<i>p</i>
<i>Shigella spp.</i>	4,0	0	0,45
<i>Proteus spp.</i>	0	0	–
<i>Enterobacter spp.</i> і/або <i>Citrobacter spp.</i>	12,0	35,71 *	0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	7,14	0,33
<i>Salmonella spp.</i>	0	0	–
<i>Parvimonas micra</i>	0	7,14	0,33

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Отримані результати засвідчили появу низки бактеріальних колоній саме у пацієнтів. Серед типу *Firmicutes* у 21,43 % хворих виявлено види *Enterococcus spp.*, ($p=0,09$) тоді як у групі контролю їх вміст становив лише 4,0 %. У літературних джерелах подибуємо згадку про один з видів роду *Enterococcus*, а саме штам *Enterococcus faecalis*, що підвищує активність інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту, характеризується антигіперглікемічним і протиінсулінорезистентним ефектами в експериментальному дослідженні на щурах із загальним позитивним впливом на стан метаболічного синдрому [232]. Можемо припустити, що поява у пацієнтів з предіабетом та ендемічним зобом підвищеної кількості *Enterococcus spp.* є одним із адаптаційних та компенсаторних механізмів МК у напрямі відновлення гомеостазу в організмі господаря. У пацієнтів другої групи частота появи *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* у групі хворих теж перевищувала своє значення у групі контролю, вірогідно зростаючи від 12,0 до 35,71 % ($p=0,05$). Натомість у МК пацієнтів другої групи зникли два представники, що були

присутні у групі контролю. Це стосується *Shigella spp.* та виду *Fusobacterium nucleatum* які діагностувалися у контрольній групі по 4,00 % випадків для кожної.

5.4. Зміна загальної кількості *Candida spp.*, частоти появи видів роду *Candida*, ДНК *Helicobacter pylori* у складі мікробіоти кишківника пацієнтів другої групи з предіабетом і супутнім ендемічним зобом порівняно з контрольною групою

При аналізі отриманих результатів виявлено, що медіана кількісного вмісту *Candida spp.* обох досліджуваних груп не виходила за межі референтних значень норми, що відображено у таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Порівняння кількості грибів роду *Candida* у складі мікробіоти кишківника контрольної та другої групи пацієнтів

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Me (Q1–Q3)	Друга група, Me (Q1–Q3)
<i>Candida spp.</i>	1,00x10 ⁴ (1,00x10 ⁴ –1,00x10 ⁴)	1,00x10 ⁴ (1,00x10 ⁴ –1,00x10 ⁴)

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Проте частота виявлення окремих видів грибів, а саме *Candida albicans* і *Candida krusei* мікробіоти, обстеженої групи хворих з предіабетом і супутнім ендемічним зобом у порівнянні з контрольною групою відрізнялася (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Порівняння частоти появи видів роду *Candida* та ДНК *H.pylori* у складі мікробіоти кишківника контрольної та другої групи пацієнтів

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	Друга група частота появи у %	<i>p</i>
<i>Candida albicans</i>	4,0	0	0,45
<i>Candida glabrata</i>	0	0	–
<i>Candida krusei</i>	8,0	21,43	0,18
<i>Helicobacter pylori</i>	4,0	0	0,45

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Частота появи виду *Candida albicans* становила 4,0 % для групи контролю і не діагностувалася в групі хворих, тоді як частота появи *Candida krusei* у хворих досягала значення 23,08 %, однак без вірогідної відмінності в порівнянні з групою контролю. Вид *Candida glabrata* не фіксувався в жодній із груп. Спіралеподібну паличкоподібну *Helicobacter pylori*, яку тривалий час вважали нездатною виживати в умовах кислого середовища шлунку, виявлено у групі контролю з частотою появи 4,0 %. Це ще один доказ того, що група контролю, яка формувалася зі здорових осіб, була інфікована цією грамнегативною бактерією з типу *Proteobacteria*.

5.5. Зміни біохімічних та імуноферментних лабораторних показників у пацієнтів другої групи з предіабетом і ендемічним зобом порівняно з контрольною групою

Пацієнтів з предіабетом доволі важко виявити, допоки їхні лабораторні показники не почнуть, на стійкій основі, потрапляти у відповідний

діагностичний діапазон. Проте не епізодичні, а ретельні, неодноразові лабораторні обстеження за умов, зокрема профілактичного огляду, мають змогу виявити приховані порушення вуглеводного обміну у вигляді ІР, дисліпідемії, набору ваги, чи появи кардіологічної, неврологічної, гастроентерологічної чи іншої симптоматики. Предіабет – серйозна медична проблема не лише щодо його трансформації у ЦД-2, але й як патогенетичне підґрунтя для розвитку інфаркту міокарда, інсульту, гангрени нижніх кінцівок, сліпоти тощо. Для розширення уяви щодо можливих метаболічних зсувів у той чи інший напрям, пацієнтам другої групи з предіабетом і ендемічним зобом на тлі прийому метформіну та йодиду калію було проведено низку біохімічних та імуноферментних досліджень, що відображені у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6.

Порівняння біохімічних та імуноферментних лабораторних показників пацієнтів другої групи та групи контролю

Лабораторні показники	Контрольна група	Досліджувана друга група	<i>p</i>
ТТГ, мМО/л	1,82±0,18	1,84±0,28	0,952
Вільний Т4, нг/дл	1,23±0,06	1,20±0,06	0,753
Вільний Т3, пг/мл	3,32±0,26	2,96±0,22	0,295
ТА/рТТГ, МО/л	0,61±0,18	0,65±0,09	0,846
ТА/ТГ, МО/мл	29,03±17,02	27,96±11,90	0,960
ТА/ТПО, МО/мл	13,28±1,85	22,55±11,40	0,456
Глюкоза натще, ммоль/л	5,36±0,13	5,63±0,15	0,185
НbA1c, %	5,19±0,10	5,68±0,15*	0,014
Інсулін, мМО/л	9,77±1,14	16,85±1,77*	0,003
НОМА-ІR, ум. од.	2,32±0,26	4,22±0,47*	0,002

Продовження таблиці 5.6.

Лабораторні показники	Контрольна група	Досліджувана друга група	<i>P</i>
НОМА-β, ум. од.	111,79±15,94	170,94±21,97*	0,042
Індекс Саго, ум. од.	0,63±0,09	0,42±0,08	0,104
Загальний холестерин, ммоль/л	4,75±0,30	5,23±0,35	0,311
ЛПВЩ, ммоль/л	1,57±0,18	1,29±0,11	0,213
ЛПНЩ, ммоль/л	2,46±0,30	3,15±0,31	0,129
КА, ум. од.	2,30±0,34	3,36±0,45#	0,075
Тригліцериди, ммоль/л	0,97±0,20	1,78±0,31*	0,040
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,66±0,31	0,77±0,14	0,762
АЛТ, МО/л	17,11±3,75	34,60±4,34*	0,006
АСТ, МО/л	18,94±3,52	24,75±1,87	0,170
Креатинін, ммоль/л	72,79±3,50	74,46±1,89	0,681
Сечова кислота, мкмоль/л	244,12±18,20	337,82±23,97*	0,005

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

У пацієнтів другої групи з предіабетом та ендемічним зобом у порівнянні з особами групи контролю, виявлено вірогідно вищі рівні HbA1c ($5,19 \pm 0,10\%$ до $5,68 \pm 0,15\%$, $p = 0,014$) та інсуліну ($9,77 \pm 1,14$ до $16,85 \pm 1,77$ мМО/л, $p = 0,003$), що за внутрішньою логікою відобразилися в наявності вірогідної відмінності між показниками індексу НОМА-IR ($2,32 \pm 0,26$ до $3,38 \pm 0,43$ ум.од., $p = 0,002$) та індексу НОМА-β ($111,79 \pm 15,94$ до $170,94 \pm 21,97$ ум.од., $p = 0,042$). Отримані дані підтверджують думку про те, що у пацієнтів з предіабетом периферійна

нечутливість до інсуліну з одночасно підвищеною готовністю β -клітин острівців Лангерганса виділяти більше інсуліну аж до виснаження є провідними і ранніми патогенетичними факторами. Вміст АЛТ в осіб групи контролю був нижчим $17,11 \pm 3,75$ МО/л у порівнянні з хворими другої групи $34,60 \pm 4,34$ МО/л ($p=0,006$), засвідчуючи печінкову ІР, як найбільш ранній маркер сукупної ІР. У другій групі пацієнтів, зрештою як і в першій групі, звертає на себе увагу вірогідно вище значення сечової кислоти порівняно з контрольною групою від $337,82 \pm 23,97$ мкмоль/л до рівня $244,12 \pm 18,20$ мкмоль/л ($p=0,005$), відповідно. Концентрація ТГ у крові контрольної групи становила $0,97 \pm 0,20$ ммоль/л, тоді як у пацієнтів з предіабетом та ендемічним зобом була вірогідно вищою та досягала значень $1,78 \pm 0,31$ ммоль/л ($p=0,040$). Щодо порушень ліпідограми, крім високого вмісту ТГ, спостерігали тенденцію до вірогідної відмінності за даними КА від $2,30 \pm 0,34$ до $3,36 \pm 0,45$ ум. од. ($p=0,075$). Зростання рівнів НbA1c, інсуліну, ТГ, КА, сечової кислоти, АЛТ поруч з підвищенням індексів НОМА-IR і НОМА- β без гіперглікемії – характерні для предіабету, як ранні стадії патогенезу і на жаль були присутні в пацієнтів другої групи незважаючи на лікування.

На основі проведеного дослідження і аналізу даних можна зробити такі **проміжні висновки:**

- Отримані нами результати МК пацієнтами другої групи осіб порівняно з контрольною групою, вказують на нову особливість, а саме наявність у цієї категорії пацієнтів вищої кількості *Staphylococcus aureus*, *Parvimonas micra*, та *Enterococcus spp.* Оскільки схожі особливості виявлені також у пацієнтів з ожирінням та ендемічним зобом першої групи, можемо припустити, що зазначені вище бактерії можуть виступати патогенетичним маркером набору ваги з усіма наслідковими проявами у вигляді ІР, дисліпідемії, зростання НbA1c тощо. Щоб з'ясувати чи ці бактерії можуть служити маркерами прогнозу схильності до ожиріння, слід провести дослідження з більшою кількістю учасників.

- Окремо мусимо наголосити на результатах щодо видів роду *Enterococcus*. Відомо, що пацієнти з порушеним вуглеводним обміном зазвичай страждають на урогенітальні інфекції, які часто перебігають безсимптомно та діагностуються випадково при профілактичному аналізі сечі. *Enterococcus* це рід грам-позитивних коків, що виділяють як збудники інфекцій сечовивідних шляхів. Вважаємо, що підвищена кількість *Enterococcus spp.* у пацієнтів з предіабетом та ендемічним зобом є сигналом для додаткового обстеження сечостатевої системи. Проте у цьому ряді також присутній штам *Enterococcus faecalis*, що здатний підвищувати активність і-АПФ, діяти як антигіперглікемічний і протиінсулінорезистентний агент, засвідчуючи протективний нормотензивний ефект і захист від порушень вуглеводного обміну

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у таких наукових працях автора: 13, 14, 21, 279, 282, 286.

РОЗДІЛ 6.

МІСЦЕ І РОЛЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ

МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА В ПАТОГЕНЕЗІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

2-го ТИПУ З ЕНДЕМІЧНИМ ЗОБОМ

6.1. Зміни показників основних типів мікробіоти кишківника у

пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та ендемічним зобом порівняно з

контрольною групою

Отримані результати показників основних типів МК пацієнтів з встановленим ЦД-2 та ендемічним зобом (досліджувана третя група, $n=14$) у віці $55,33 \pm 3,02$ роки ми порівняли з групою контролю, середній вік яких становив $33,20 \pm 2,67$ роки. Пацієнтам третьої групи згідно антропометричних даних обчислено ІМТ, середнє значення якого становило $33,94 \pm 2,45$ кг/м².

Результати отриманих даних мікробіоти відображені у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону (Q1–Q3) у таблиці 6.1.

Таблиця 6.1.

Порівняння узагальнених показників мікробіоти кишківника

контрольної та третьої групи пацієнтів

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Me (Q1–Q3)	Третя група, 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 (2,00x10 ¹¹ –3,00x10 ¹²)	0,27
<i>Firmicutes</i> , %	31,60 (19,06–47,68)	26,49 (19,06–35,54)	0,77
<i>Bacteroidetes</i> , %	42,90 (35,54–58,57)	55,56 (38,36–59,27)	0,97
<i>Actinobacteria</i> , %	4,56 (3,41–7,95)	4,05 (2,70–6,85)	0,74
Інші, %	10,88 (9,43–14,62)	13,65 (8,71–16,98)	0,64

Продовження таблиці 6.1.

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Ме (Q1–Q3)	Третя група, Ме (Q1–Q3)	<i>p</i>
<i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i> , ум. од.	0,96 (0,34–1,37)	0,49 (0,34–0,93)	0,71
<i>B. fragilis</i> / <i>F. prausnitzii</i> , ум. од.	8,00x10 ¹¹ (2,00x10 ¹¹ –2,00 x10 ¹²)	4,00x10 ¹¹ (2,00x10 ¹¹ –3,00x10 ¹²)	0,27

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

У процесі порівняльного аналізу між основними бактеріальними типами обстежених хворих третьої групи та групи контролю не було виявлено статистично значущих відмінностей. На відміну від пацієнтів першої групи, де ІМТ становив $34,59 \pm 1,61$ кг/м², а тому, як вважали, виникла тенденція до вірогідних змін щодо зростання типів *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, у другій групі з ІМТ $28,01 \pm 1,48$ кг/м² подібного не спостерігали, як і в третій групі, хоча ІМТ досягав значення $33,94 \pm 2,45$ кг/м². Можемо припустити, що виразні порушення вуглеводного обміну з гіперглікемією змінюють структурно-функціональний стан МК щодо вмісту *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, незважаючи на наявність ожиріння. Згідно останніх даних у пацієнтів з ЦД-2 співвідношення *Firmicutes* до *Bacteroidetes* зростало через збільшення кількості *Firmicutes*, [63] тоді як при ЦД-1 співвідношення *Firmicutes* до *Bacteroidetes*, навпаки знижувалося, вказуючи на зсув до зростання *Bacteroidetes* [114]. Оскільки в патогенезі ЦД-2 відбувається поступове виснаження β-клітин острівців Лангерганса, уподібнюючись до браку інсулінової дії при ЦД-1, вважаємо, що перші ознаки такого перехідного періоду віддзеркалилися на МК досліджуваних нами пацієнтів третьої групи. Окрім зазначеного вище, у пацієнтів третьої групи був діагностований ендемічний зоб, що безумовно накладає свій додатковий

відбиток на функціонування МК. Так, наприклад, гіпертиреоз корелював зі зниженням *Bacteroidetes*, а гіпотиреоз і наростанням цього типу [241].

6.2. Зміна кількості облигатних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів третьої групи з цукровим діабетом 2-го типу та ендемічним зобом порівняно з контрольною групою

У процесі порівняльного аналізу було оцінено структурно-функціональний склад представників облигатного мікробіому кишківника хворих третьої групи з ЦД-2 та ендемічним зобом, що отримували трискладову терапію (метформін, емпагліфлозин, піоглітазон) та дані контрольної групи. Результати порівняння мультиплексного піросеквенування гена 16S рРНК калу між пацієнтами третьої групи та осіб контрольної групи наведені в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2.

Порівняння кількості облигатних представників мікробіоти кишківника контрольної та третьої групи пацієнтів

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Ме (Q1–Q3)	Третя група, Ме (Q1–Q3)	<i>p</i>
<i>Lactobacillus spp.</i>	6,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –6,00x10 ⁶)	1,00x10 ⁶ (8,0x10 ⁵ –5,00x10 ⁶)	0,35
<i>Bifidobacterium spp.</i>	6,00x10 ⁹ (3,00x10 ⁸ –3,00x10 ¹⁰)	7,00x10 ⁸ (4,00x10 ⁸ –1,00x10 ⁹)	0,25
<i>Escherichia coli</i>	4,00x10 ⁶ (9,00x10 ⁵ –1,00x10 ⁷)	3,00x10 ⁷ (3,00x10 ⁶ –7,00x10 ⁷)	0,42
<i>Bacteroides fragilis</i>	2,00x10 ¹¹ (9,00x10 ¹⁰ –9,00x10 ¹¹)	3,00x10 ¹¹ (2,00x10 ¹¹ –3,00x10 ¹²)	0,42

Продовження таблиці 6.2.

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Ме (Q1–Q3)	Третя група, Ме (Q1–Q3)	<i>p</i>
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –9,00x10 ⁷)	1,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –1,00x10 ⁸)	0,28
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	1,00x10 ⁹ (3,00x10 ⁷ –2,00x10 ¹⁰)	4,00x10 ⁸ (3,00x10 ⁸ –3,00x10 ⁹)	0,32
<i>Akkermansia muciniphila</i>	2,00x10 ⁶ (2,00x10 ⁶ –1,00x10 ¹⁰)	2,00x10 ⁶ (2,00x10 ⁶ –2,00x10 ⁶)	0,56

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Згідно статистичного аналізу облігатних представників третьої групи і групи контролю не виявили вірогідних відмінностей, що свідчить за відсутність маркерів характерних для ЦД-2 та ендемічного зоба серед у даному переліку бактерій. Отже, для планування подальших досліджень перелік облігатної мікрофлори слід було б розширити. У нашому випадку це було неможливим, оскільки єдина спеціалізована лабораторія на території України надавала можливість визначення лише цього переліку бактерій. З іншого боку відсутність вірогідності за цим списком слугуватиме базою для порівняння у майбутньому.

6.3. Зміна частоти появи умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів третьої групи з цукровим діабетом 2-го типу і супутнім ендемічним зобом порівняно з контрольною групою

У таблиці 6.3 відображено відмінності у частоті появи умовно патогенних представників МК пацієнтів третьої та контрольної груп, де їх загальна частота

прийнята за 100 %, а 0 % вказує на те, що вони не виходили за межі референтних значень.

Таблиця 6.3.

**Порівняння частоти появи умовно-патогенних представників
мікробіоти кишківника пацієнтів третьої групи та групи контролю**

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	Третя група, частота появи у %	<i>p</i>
<i>Clostridium difficile</i>	4,0	0	0,46
<i>Clostridium perfringens</i>	4,0	0	0,46
<i>Klebsiella pneumonia</i>	8,0	15,38	0,42
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	7,69	0,31
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	4,0	0	0,46
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	0	0	–
<i>Enterococcus spp.</i>	4,0	30,77 *	0,02
<i>Shigella spp.</i>	4,0	7,69	0,63
<i>Proteus spp.</i>	0	15,38 #	0,09
<i>Enterobacter spp.</i> і/або <i>Citrobacter spp.</i>	12,0	38,46 *	0,03
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	15,38 #	0,09
<i>Salmonella spp.</i>	0	7,69	0,31
<i>Parvimonas micra</i>	0	0	–

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

У пацієнтів третьої групи занотували появу низки бактеріальних колоній. Це стосується представників типу *Proteobacteria*. Види роду *Proteus* зафіксовані з тенденцією до вірогідності у 15,38 % ($p = 0,09$). Роди, що належать до умовно-патогенних бактерій типу *Firmicutes* зафіксовано на прикладі наростання

значення *Staphylococcus aureus* до 15,38 % ($p=0,09$), частоти появи *Enterococcus spp.* від 4,00 до 30,77 % ($p=0,02$) випадків обстежених пацієнтів, у той час як у групі контролю становив лише 4,0 %.

Варто наголосити на відсутності *Clostridium difficile* та *Clostridium perfringens* у пацієнтів третьої групи хоча у представників контрольної групи їх виявляли у 4,0 % випадків. Серед іншого, ми звернули увагу на підвищену частоту появи *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* від 12,0 до 38,46 %, що пізніше підтвердилося високим рівнем вірогідності ($p=0,03$). Опрацьовуючи наукову літератури натрапили на одне дослідження, де після введення вільним від мікробів, мишам *Enterobacter cloacae* (асоціюють з ожирінням) отримали набір ваги, порушення толерантності до глюкози, зниження вмісту адипонектину і зростання ліпополісахариду [142]. До певної міри бачимо подібний профіль досліджуваних показників і симптомів у пацієнтів третьої групи із ЦД-2 та підвищеним ІМТ, що вказує на ожиріння.

6.4. Зміна загальної кількості *Candida spp.*, частоти появи видів роду *Candida*, ДНК *Helicobacter pylori* у складі мікробіоти кишківника пацієнтів третьої групи з цукровим діабетом 2-го типу і супутнім ендемічним зобом порівняно з контрольною групою

Медіана (Me) та міжквартильний діапазон (Q1–Q3), отриманих результатів за даними видів роду *Candida* зображені у таблиці. 6.4.

Таблиця 6.4

Порівняння кількості грибів роду *Candida* у складі мікробіоти кишківника контрольної та третьої групи пацієнтів

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Me (Q1–Q3)	Третя група, Me (Q1–Q3)
<i>Candida spp.</i>	1,00x10 ⁴ (1,00x10 ⁴ –1,00x10 ⁴)	1,00x10 ⁴ (1,00x10 ⁴ –1,00x10 ⁴)

Аналіз отриманих результатів виявив, що медіана *Candida spp.* обох досліджуваних груп не виходила за межі референтних значень. Детальніший опис змін мікробіоти та *Helicobacter pylori* зображено в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5.

Порівняння частоти появи видів роду *Candida* та ДНК *H.pylori* у складі мікробіоти кишківника контрольної та третьої групи пацієнтів

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	Третя група, частота появи у %	<i>p</i>
<i>Candida albicans</i>	4,0	0	0,46
<i>Candida glabrata</i>	0	0	–
<i>Candida krusei</i>	8,0	23,08	0,15
<i>Helicobacter pylori</i>	4,0	7,69	0,63

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Дарма, що візуально частота появи виду *Candida krusei* і *Helicobacter pylori* у пацієнтів з ЦД-2 та ендемічним зобом виглядала вищою, вірогідної різниці між ними не було виявлено. *Candida albicans* не була діагностована в групі пацієнтів, на відміну від групи контролю.

6.5. Зміни біохімічних та імуноферментних лабораторних показників у пацієнтів третьої групи з цукровим діабетом 2-го типу та ендемічним зобом порівняно з контрольною групою

У багатьох дослідженнях вказується, що дисбіоз кишківника внаслідок порушення його бар'єрної функції може стати причиною дисрегуляції імунної системи. Через "дірявий кишківник", як його називають в літературних джерелах, ліпополісахариди, як ендотоксини, потрапляють у системний кровообіг та індукують імунні відповіді. Попри збурення імунної системи в крові нарастають маркери запалення, поступово з'являється нечутливість до дії низки гормонів, провідним з яких є ІР. Для розширення знань і пошуку зв'язків між ланками патогенезу ЦД-2 та ендемічного зобу попри аналіз представників МК, проведено низку біохімічних і імуноферментних досліджень у пацієнтів третьої групи на тлі прийому трискладового лікування (таблиця 6.6).

Таблиця 6.6.

Порівняння біохімічних та імуноферментних лабораторних показників пацієнтів третьої групи та групи контролю

Лабораторні показники	Контрольна група	Досліджувана третя група	<i>p</i>
ТТГ, мМО/л	1,82±0,18	2,72±0,42 #	0,072
Вільний Т4, нг/дл	1,23±0,06	1,11±0,06	0,215
Вільний Т3, пг/мл	3,32±0,26	2,82±0,14	0,110
ТА/рТТГ, МО/л	0,61±0,18	0,70±0,09	0,637
ТА/ТГ, МО/мл	29,03±17,02	44,644±11,67	0,463
ТА/ТПО, МО/мл	13,28±1,85	41,241±20,09	0,203
Глюкоза натще, ммоль/л)	5,36±0,13	7,77±0,72*	0,010
НьА1с, %	5,19±0,10	7,67±0,73*	0,010
Інсулін, мМО/л	9,77±1,14	17,62±1,23*	0,000
НОМА-ІR, ум. од.	2,32±0,26	6,06±0,76*	0,001
НОМА-β, ум. од.	111,79±15,94	117,41±29,30	0,868
Індекс Саго, ум. од.	0,63±0,09	0,40±0,07	0,177
Загальний холестерин, ммоль/л	4,75±0,30	4,94±0,46	0,690

Продовження таблиці 6.6.

Лабораторні показники	Контрольна група	Досліджувана третя група	<i>p</i>
ЛПНЩ, ммоль/л	2,46±0,30	3,13±0,50	0,241
ЛПВЩ, ммоль/л	1,57±0,18	1,31±0,10	0,302
КА, ум. од.	2,30±0,34	3,03±0,64	0,320
Тригліцериди, ммоль/л	0,97±0,20	1,21±0,16	0,254
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,66±0,31	0,40±0,08	0,567
АЛТ, МО/л	17,11±3,75	25,83±2,27#	0,068
АСТ, МО/л	18,94±3,52	24,32±2,24	0,215
Креатинін, ммоль/л	72,79±3,50	72,87±4,06	0,999
Сечова кислота, мкмоль/л	244,12±18,20	275,74±21,27	0,276

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Отримані дані підтверджують загальноприйняті твердження та спостереження щодо лабораторно-біохімічних рівнів у пацієнтів з ЦД-2 а саме: підвищені вірогідні рівні глюкози у порівнянні з групою контролю – $7,77 \pm 0,72$ ммоль/л ($p = 0,010$), інсуліну – $17,62 \pm 1,23$ мМО/л ($p = 0,000$), HbA1c – $7,67 \pm 0,73$ %, ($p = 0,010$), та обчисленого індексу НОМА-IR – $6,06 \pm 0,76$, ($p = 0,001$). Варто зазначити, що індекс НОМА- β не виявив змін, які спостерігали у третій групі. Відсутність зростання НОМА- β свідчить за нижчий рівень гормонопродукуючої функції β -клітин у порівнянні з 3-ю групою, де пацієнти мали предіабет з вираженою ІР. На етапах патогенетичного розвитку ЦД-2, здатність синтезувати інсулін в острівцях Лангерганса втрачається першою, тоді як ІР утримується значно довше. Саме таку патогенетичну картину спостерігаємо у третій групі.

Також слід відмітити що хоча рівні ТТГ у третій групі не виходили за межі референтних норм ($2,72 \pm 0,42$ мМО/л), все ж вони виявляли тенденцію до вірогідної відмінності ($p=0,072$) у порівнянні з контрольною групою ($1,71 \pm 0,19$ мМО/л). Засвідчено тенденцію до вірогідних змін за даними АЛТ (від $17,11 \pm 3,75$ до $25,83 \pm 2,27$ Мо/л, $p=0,068$), що як і в другій групі зростав, засвідчуючи печінкову ІР. Тенденцію до змін ТТГ, що перебував в межах референтних значень, відносимо до проявів ендемічного зоба.

На основі проведеного дослідження і аналізу даних можна зробити такі **проміжні висновки:**

- Під впливом цукрознижувальної терапії, яку обрали на підставі міжнародних рекомендацій відповідно до діагностованих порушень вуглеводного обміну і стану щитоподібної залози у пацієнтів з ЦД-2 та ендемічним зобом, зафіксовано зміни у структурно-функціональному складі МК. Встановлено підвищену частоту виявлення кількості *Klebsiella oxytoca*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*

- Отримані результати дещо перекликаються з відображеними у першій та другій групах, що дає змогу припустити, перелічена низка бактерій може використовуватися як нові прогностичні маркери розвитку та погіршення метаболічних захворювань пов'язаних з вуглеводним обміном у пацієнтів з ендемічним зобом. Водночас подальші дослідження з розширенням вибірки для пацієнтів з ЦД-2, а також порівняння ролі кожного лікарського засобу зокрема (метформіну, емпагліфлозину, піоглітазону) допоможе більш прецизійно віднайти різницю між впливом захворювання і препарату.

- Уточнення особливостей впливу цукрознижувальних препаратів на культури МК – складне і важливе завдання, що очевидно більш імовірно провести в умовах експерименту, оскільки пацієнти зазвичай потребують

комплексної терапії вже на початку захворювання. А в умовах коморбідностей набір терапевтичних засобів зростає до десяти й більше.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у таких наукових працях автора: 11, 12, 26, 286.

РОЗДІЛ 7.

**МІСЦЕ І РОЛЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ
МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА В ПАТОГЕНЕЗІ АВТОІМУННОГО
ТИРЕОЇДИТУ З ІНСУЛІНОВОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ**

**7.1. Зміни показників основних типів мікробіоти кишківника у
пацієнтів четвертої групи з аутоімунним тиреоїдитом та інсуліновою
резистентністю порівняно з контрольною групою**

Узагальнені показники МК у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом та наявною ІР (четверта група, $n=15$) відображені у таблиці 7.1, де результати отриманих даних мікробіоти відображені у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону (Q1-Q3). Середній вік обстежених пацієнтів становив $31,58 \pm 2,62$ роки. Кількісна оцінка вмісту узагальнених показників пацієнтів четвертої групи порівнювали з особами контрольної групи середнім віком $33,20 \pm 2,67$ роки. ІМТ у пацієнтів четвертої групи згідно антропометричних даних становив $20,58 \pm 0,97$ кг/м².

Таблиця 7.1.

**Порівняння узагальнених показників мікробіоти кишківника
контрольної та четвертої групи пацієнтів**

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Me (Q1–Q3)	Четверта група, Me (Q1–Q3)	<i>p</i>
Загальна бактеріальна маса	$8,00 \times 10^{11}$ $2,00 \times 10^{11} - 2,00 \times 10^{12}$)	$8,00 \times 10^{11}$ $(3,75 \times 10^{11} - 3,25 \times 10^{12})$	0,56
<i>Firmicutes</i> , %	31,60 (19,06–47,68)	37,33 (25,20–49,69)	0,62
<i>Bacteroidetes</i> , %	42,90 (35,54–58,57)	50,58 (36,58–54,34)	0,74
<i>Actinobacteria</i> , %	4,56 (3,41–7,95)	4,40 (3,03–6,94)	0,67
Інші, %	10,88 (9,43–14,62)	9,71 (9,13–11,38)	0,27

Продовження таблиці 7.1.

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Ме (Q1–Q3)	Четверта група, Ме (Q1–Q3)	<i>p</i>
<i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i> , ум. од.	0,96 (0,34–1,37)	0,74 (0,45–1,42)	0,52
<i>B. fragilis</i> / <i>F. prausnitzii</i> , ум. од.	90,0 (25,00–500,00)	116,50 (22,75–200,0)	0,17

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Між узагальненими показниками основних бактеріальних типів контрольної групи та обстежених хворих четвертої групи не було виявлено статистично значущих відмінностей під час здійснення порівняльного аналізу.

7.2. Зміна кількості облигатних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів четвертої групи з аутоімунним тиреоїдитом та інсуліновою резистентністю порівняно з контрольною групою

Під час порівняльного аналізу оцінено склад МК учасників четвертої групи з діагнозом АІТ і наявною ІР. Результати порівняння секвенування калу між пацієнтами четвертої групи та осіб групи контролю наведені у таблиці 7.2.

Таблиця 7.2.

Порівняння кількості облигатних представників мікробіоти кишківника контрольної та четвертої групи пацієнтів

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Ме (Q1–Q3)	Четверта група, Ме (Q1–Q3)	<i>p</i>
<i>Lactobacillus spp.</i>	$6,00 \times 10^5$ ($1,00 \times 10^5$ – $6,00 \times 10^6$)	$3,00 \times 10^6$ ($6,25 \times 10^5$ – $7,25 \times 10^6$)	0,35

Продовження таблиці 7.2.

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Ме (Q1–Q3)	Четверта група, Ме (Q1–Q3)	<i>p</i>
<i>Bifidobacterium spp.</i>	6,00x10 ⁹ (3,00x10 ⁸ –3,00x10 ¹⁰)	4,00x10 ⁹ (2,75x10 ⁹ –9,25x10 ⁹)	0,32
<i>Escherichia coli</i>	4,00x10 ⁶ (9,00x10 ⁵ –1,00x10 ⁷)	8,00x10 ^{7*} (4,75x10 ⁷ –3,00x10 ⁹)	0,05
<i>Bacteroides fragilis</i>	2,00x10 ¹¹ (9,00x10 ¹⁰ –9,00x10 ¹¹)	5,50x10 ¹¹ (1,00x10 ¹¹ –2,00x10 ¹²)	0,80
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –9,00x10 ⁷)	5,50x10 ^{7*} (4,53x10 ⁶ –2,00x10 ⁹)	0,05
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	1,00x10 ⁹ (3,00x10 ⁷ –2,00x10 ¹⁰)	1,75x10 ¹⁰ (2,50x10 ⁹ –5,75x10 ¹⁰)	0,33
<i>Akkermansia muciniphila</i>	2,00x10 ⁶ (2,00x10 ⁶ –1,00x10 ¹⁰)	2,50x10 ⁸ (2,00x10 ⁶ –4,75x10 ⁹)	0,40

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Серед отриманих результатів звертає на себе увагу поява вірогідної відмінності між медіанами *Escherichia coli* у досліджуваній четвертій групі у порівнянні з контролем. Даний показник був суттєво вищим – 8,00x10⁷ (нижній кuartиль 4,75x10⁷, а верхній 3,00x10⁹; $p = 0,05$), на відміну від осіб контрольної групи де медіана знаходилась на рівні 4,00x10⁶ а її діапазон між нижнім та верхнім кuartилем становив розмах від 9,00x10⁵ до 1,00x10⁷. У науковій літературі асоціюють наростання *Escherichia coli* з появою різного типу нейродегенеративних захворювань [74].

Недостатність йоду на ендемічних територіях пов'язана з розвитком кретинізму, як найкритичніша форма розумового відставання у розвитку. Висловлюється версія, що *Escherichia coli* має невідому досі дотичність до роботи нервової системи. Вище ми припускали її зв'язок з демієлінізацією нервових волокон, а у випадку підвищення в умовах АІТ – зі зменшеною кількістю робочих синапсів у головному мозку. На підтвердження наших

роздумів, виявили дослідження, що засвідчило наявність в *Escherichia coli* шігатоксину, який попри пошкодження нирок, через послаблення гематоенцефалічного бар'єру здатний уражати ЦНС з характерними гіпоксично-ішемічним ефектом аж до розвитку паралічу й смерті [308].

При порівнянні контрольної та досліджуваної четвертої групи виявлено ще одну вірогідну відмінність серед облігатних представників. Медіана *Bacteroides thetaiotaomicron* у обстежених пацієнтів становила – $5,50 \times 10^7$ ($4,53 \times 10^6$ – $2,00 \times 10^9$), що досягало вірогідно вищого рівня ($p=0,05$) ніж в осіб контрольної групи – $1,00 \times 10^5$ ($1,00 \times 10^5$ – $9,00 \times 10^7$). Серед наукових джерел про надмірну кількість колоній даного типу бактерій згадується їхня асоціація з порушеннями мозкової діяльності у мишей та труднощі із проходження ускладнених лабіринтів [46]. Окрім цього *Bacteroides thetaiotaomicron* може активно розмножуватися за наявності жовчі, крохмалю та інших комфортних умов, а також може еволюціонувати чи навіть змінюватися та пристосовуватися до змін у життєдіяльності господаря [404]. Відштовхуючись від отриманих даних, вважаємо, що у дієті досліджуваної групи переважали продукти з великим вмістом жирів та вуглеводів.

Отримані результати дозволяють припустити, що поява клінічних скарг чи ознак порушень йдуть наступними, тоді як зміни МК, а саме наростання *Escherichia coli* та *Bacteroides thetaiotaomicron* у досліджуваних нами пацієнтів можуть бути розцінені як одні з перших патогенетичних ланок що йдуть у парі з автоімунним захворюванням щитоподібної залози.

7.3. Зміна частоти появи умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів четвертої групи з автоімунним тиреоїдитом та інсуліновою резистентністю порівняно з контрольною групою

У таблиці 7.3 відображено відмінності умовно патогенних представників МК у вигляді порівняння частоти появи перевищення референтних значень

показників обстежених осіб четвертої групи та групи контролю де загальну кількість пацієнтів у групах прийнято за 100 %.

Таблиця 7.3.

Порівняння частоти появи умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника пацієнтів четвертої групи та групи контролю

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	Четверта група, частота появи у %	<i>p</i>
<i>Clostridium difficile</i>	4,0	0	0,46
<i>Clostridium perfringens</i>	4,0	0	0,46
<i>Klebsiella pneumonia</i>	8,0	15,38	0,42
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	15,38 #	0,09
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	4,0 %	15,38	0,22
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	0	7,69	0,31
<i>Enterococcus spp.</i>	4,0	23,08 #	0,07
<i>Shigella spp.</i>	4,0	0	0,46
<i>Proteus spp.</i>	0	0	–
<i>Enterobacter spp. i/або Citrobacter spp.</i>	12,0	15,38	0,71
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	–
<i>Salmonella spp.</i>	0	0	–
<i>Parvimonas micra</i>	0	15,38 #	0,09

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

У пацієнтів четвертої групи, як і в першій групі, серед представників типу *Proteobacteria* знову було виявлено зростання частоти появи *Klebsiella oxytoca* у 15,38 % пацієнтів однак вже з тенденцією до вірогідної відмінності ($p = 0,09$).

Серед іншого у пацієнтів четвертої групи, виявлено підвищення *Parvimonas micra* у 15,38 % з тенденцією до вірогідної різниці ($p=0,09$) припускаємо, що *Parvimonas micra* може мати пряме чи опосередковане відношення до автоімунних процесів. У дослідженні Conde-Pérez з колегами було виявлено *Parvimonas micra* у складі пухлини колоректального раку, [93] а одна із теорій щодо виникнення певних видів онкологічних процесів базується власне на ідеї автоімунному пошкодженню. Отже виключати ймовірність потенційної ролі *Parvimonas micra* в запуску аутоантитіл не варто.

Показник частота появи *Enterococcus spp.* у четвертій групі, як і в попередніх двох, другій і третій, демонструє зростання до 23,08 % з тенденцією до вірогідності у порівнянні з 4,0 % групи контролю ($p=0,07$). Також звертає на себе увагу, що як і у пацієнтів з ЦД-2 та ендемічним зобом у пацієнтів четвертої групи з встановленим АІТ не виявлено *Clostridium difficile* та *Clostridium perfringens* хоча у представників контрольної групи їх виявляли у 4,0 % випадків.

7.4. Зміна загальної кількості *Candida spp.*, частоти появи видів роду *Candida*, ДНК *Helicobacter pylori* у складі мікробіоти кишківника пацієнтів четвертої групи з автоімунним тиреоїдитом та інсуліновою резистентністю порівняно з контрольною групою

При аналізі отриманих результатів підтверджено, що медіана видів *Candida spp.* обох досліджуваних груп не виходила за межі референтних значень норми. Отримані результати відображені у таблиці 7.4.

Таблиця 7.4.

Порівняння кількості грибів роду *Candida* у складі мікробіоти кишківника контрольної та четвертої групи пацієнтів

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Ме (Q1–Q3)	Четверта група, Ме (Q1–Q3)
<i>Candida spp.</i>	1,00x10 ⁴ (1,00x10 ⁴ –1,00x10 ⁴)	1,00x10 ⁴ (1,00x10 ⁴ –1,00x10 ⁴)

У табл. 7.5 подається порівняння частоти появи видів роду *Candida* та ДНК *Helicobacter pylori* у МК пацієнтів четвертої групи дослідження.

Частота виявлення *Helicobacter pylori* у групі з АІТ та ІР була у 7 разів вищою у порівнянні з контрольною групою (4 %) і становила 30,77 %, характеризуючись високим рівнем вірогідності ($p=0,02$).

Таблиця 7.5.

Порівняння частоти появи видів роду *Candida* та ДНК *H.pylori* у складі мікробіоти кишківника контрольної та четвертої групи пацієнтів

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	Четверта група, частота появи у %	<i>p</i>
<i>Candida albicans</i>	4,0	0	0,46
<i>Candida glabrata</i>	0	0	–
<i>Candida krusei</i>	8,0	7,69	0,97
<i>Helicobacter pylori</i>	4,0	30,77 *	0,02

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p<0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05<p<0,1$).

Одним із пояснень появи *H. pylori* у зразках калу пацієнтів вважається високий ступінь колонізації цими бактеріями ШКК, та появою ризиків хвороб що асоційовані з надмірним бактеріальним ростом цих представників МК. Подібно до *Parvimonas micra*, теорія прогресування та колонізації цією бактерією ШКК господаря серед іншого базується і на порушенні імунної відповіді [54] що співзвучне з отриманими результатами.

7.5. Зміни біохімічних та імуноферментних лабораторних показників у пацієнтів четвертої групи з аутоімунним тиреоїдитом та інсуліновою резистентністю порівняно з контрольною групою

Щоб з'ясувати які біохімічні та імуноферментні показники асоціюються з бактеріями МК на етапах патогенезу АІТ із супутньою ІР, проведено низку лабораторних досліджень, результати яких зображені у таблиці 7.5 як порівняння пацієнтів четвертої групи та групи контролю з відповідною вказівкою на значення *p*.

Таблиця 7.6.

Порівняння біохімічних та імуноферментних лабораторних показників пацієнтів четвертої групи та групи контролю

Лабораторні показники	Контрольна група	Досліджувана четверта група	<i>p</i>
ТТГ, мМО/л	1,82±0,18	2,52±0,38	0,119
Вільний Т4, нг/дл	1,23±0,06	1,51±0,20	0,372
Вільний Т3, пг/мл	3,32±0,26	2,87±0,50	0,154
ТА/рТТГ, МО/л	0,61±0,18	0,48±0,09	0,281
ТА/ТГ, МО/мл	29,03±17,02	172,83±39,72*	0,005
ТА/ТПО, МО/мл	13,28±1,85	167,22±60,28*	0,027
Глюкоза натще, ммоль/л	5,36±0,13	5,02±0,11	0,104
НbA1c, %	5,19±0,10	5,16±0,08	0,875
Інсулін, мМО/л	9,77±1,14	14,89±2,34#	0,068
НОМА-IR, ум. од.	2,32±0,26	3,25±0,48	0,107
НОМА-β, ум. од.	111,79±15,94	217,82±41,39*	0,031
Індекс Саго, ум. од.	0,63±0,09	0,53±0,12	0,542
Загальний холестерин, ммоль/л	4,75±0,30	4,89±0,23	0,725
ЛПВЩ, ммоль/л	1,57±0,18	1,39±0,12	0,425
ЛПНЩ, ммоль/л	2,46±0,30	2,78±0,16	0,360
КА, ум. од.	2,30±0,34	2,82±0,41	0,341
Тригліцериди, ммоль/л	0,97±0,20	1,22±0,25	0,445
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,66±0,31	0,70±0,14	0,913
АЛТ, МО/л	17,11±3,75	19,22±1,79	0,622

Продовження таблиці 7.6.

Лабораторні показники	Контрольна група	Досліджувана четверта група	<i>p</i>
АСТ, МО/л	18,94±3,52	23,82±2,09	0,254
Креатинін, ммоль/л	72,79±3,50	69,67±3,39	0,529
Сечова кислота, мкмоль/л	244,12±18,20	282,08±25,77	0,259

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).# - тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Отримані дані засвідчили, що у пацієнтів четвертої групи вірогідно підвищені титри антитіл до тиреопероксидази ($167,22 \pm 60,28$ МО/мл, $p = 0,027$) та тиреоглобуліну ($172,83 \pm 39,72$ МО/мл, $p = 0,005$) у порівнянні з контрольною групою від $13,28 \pm 1,85$ МО/мл та від $29,03 \pm 17,02$ МО/мл, відповідно, підтверджуючи діагноз АІТ. Попри це у четвертій групі виявлено вірогідне підвищення ($p = 0,031$) індексу НОМА- β до значень ум.од. $217,82 \pm 41,39$ у порівнянні з контролем ($111,79 \pm 15,94$ ум.од.). Відзначено також тенденцію до вірогідної відмінності за даними інсуліну ($9,77 \pm 1,14$ до $14,89 \pm 2,34$ мМО/л, $p = 0,068$), що поруч з індексом НОМА- β підтверджує надмірну продукцію інсуліну та ІР.

На основі проведеного дослідження і аналізу даних можна зробити такі **проміжні висновки:**

- Оскільки в обстежених пацієнтів четвертої групи виявлена висока частота появи *Parvimonas micra* та *Helicobacter pylori*, а за даними літературних джерел вони можуть мати відношення до автоімунного процесу.
- Слід розглянути *Parvimonas micra* та *Helicobacter pylori* як маркери АІТ.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у таких наукових працях автора: 23,24,28.

РОЗДІЛ 8.

**МІСЦЕ І РОЛЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ
МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА В ПАТОГЕНЕЗІ ГІПОТИРЕОЗУ З
НАЯВНОЮ ІНСУЛІНОВОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ**

**8.1. Зміни показників основних типів мікробіоти кишківника у
пацієнтів п'ятої групи з гіпотиреозом та інсуліновою резистентністю
порівняно з контрольною групою**

В таблиці 8.1. відображені результати у пацієнтів з гіпотиреозом та ІР (досліджувана п'ята група, $n=16$) щодо основних типів МК. Середній вік пацієнтів, що були обстежені, становив $38,73 \pm 2,90$ років, а їхні результати порівнювали зі здоровими особами (контрольна група) віком $33,20 \pm 2,67$ років. Згідно з антропометричними даними, ІМТ пацієнтів п'ятої групи складав $26,29 \pm 2,04$ кг/м². Результати отриманих даних мікробіоти відображені у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону (Q1-Q3).

Таблиця 8.1.

**Порівняння узагальнених показників мікробіоти кишківника
контрольної та п'ятої групи пацієнтів**

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Me (Q1–Q3)	П'ята група, Me (Q1–Q3)	<i>p</i>
Загальна бактеріальна маса, КУО/см ³	8,00x10 ¹¹ (2,00x10 ¹¹ –2,00 x10 ¹²)	3,00x10 ¹¹ (2,00x10 ¹¹ –7,00x10 ¹¹)	0,18
<i>Firmicutes</i> , %	31,60 (19,06–47,68)	32,35 (26,22–44,19)	0,89
<i>Bacteroidetes</i> , %	42,90 (35,54–58,57)	52,38 (38,83–57,22)	0,83
<i>Actinobacteria</i> , %	4,56 (3,41–7,95)	4,30 (3,26–5,44)	0,25

Продовження таблиці 8.1.

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Me (Q1–Q3)	П'ята група, Me (Q1–Q3)	<i>p</i>
Інші, %	10,88 (9,43–14,62)	11,94 (9,27–13,64)	0,63
<i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i> , ум.од.	0,96 (0,34–1,37)	0,67 (0,47–1,15)	0,92
<i>B. fragilis</i> / <i>F. prausnitzii</i> , ум.од.	90,0 (25,00–500,00)	250,0 (65,00–600,0)	0,78

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

При проведенні порівняльного аналізу між основними бактеріальними типами обстежених хворих п'ятої групи та групи контролю вірогідних відмінностей не виявлено, хоча візуально між значеннями медіан *Bacteroidetes* спостерігаємо вищі цифри у досліджуваних пацієнтів. Однак під час статистичного аналізу виявилось, що цієї різниці було недостатньо для досягнення вірогідності.

8.2. Зміна кількості облигатних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів п'ятої групи з гіпотиреозом та інсуліновою резистентністю порівняно з контрольною групою

Під час порівняльного аналізу було оцінено структурний склад МК учасників групи із встановленим діагнозом гіпотиреозу та наявною ІР, отримували лікування левотироксином за індивідуально підбраною дозою від 25 мкг до 150 мкг на добу. Результати порівняння піросеквенування гена 16S рРНК калу між пацієнтами п'ятої групи та здоровими учасниками подаються у таблиці 8.2.

Таблиця 8.2.

**Порівняння кількості облигатних представників мікробіоти
кишківника контрольної та п'ятої групи пацієнтів**

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Ме (Q1–Q3)	П'ята група, Ме (Q1–Q3)	<i>p</i>
<i>Lactobacillus spp.</i> , КУО/см ³	6,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –6,00x10 ⁶)	7,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –2,50x10 ⁶)	0,36
<i>Bifidobacterium spp.</i> , КУО/см ³	6,00x10 ⁹ (3,00x10 ⁸ –3,00x10 ¹⁰)	3,00x10 ⁸ (1,00x10 ⁷ –3,50x10 ⁹)	0,33
<i>Escherichia coli</i> , КУО/см ³	4,00x10 ⁶ (9,00x10 ⁵ –1,00x10 ⁷)	8,00x10 ⁶ (7,00x10 ⁵ –6,00x10 ⁷)	0,40
<i>Bacteroides fragilis</i> , КУО/см ³	2,00x10 ¹¹ (9,00x10 ¹⁰ –9,00x10 ¹¹)	4,00x10 ¹¹ (2,00x10 ¹¹ –8,00x10 ¹¹)	0,25
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , КУО/см ³	1,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –9,00x10 ⁷)	1,00x10 ⁷ (1,00x10 ⁵ –1,30x10 ⁸)	0,54
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , КУО/см ³	1,00x10 ⁹ (3,00x10 ⁷ –2,00x10 ¹⁰)	3,00x10 ⁹ (5,50x10 ⁸ –5,00x10 ⁹)	0,31
<i>Akkermansia muciniphila</i> , КУО/см ³	2,00x10 ⁶ (2,00x10 ⁶ –1,00x10 ¹⁰)	2,00x10 ⁶ (2,00x10 ⁶ –2,50x10 ⁶)	0,34

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Отримані результати відображають відсутність відмінностей між цими двома групами обстежених осіб, що підштовхує до думки про пошук інших засобів контролю і аналізу, зокрема кореляції та необхідності збільшити кількість спостережень у майбутньому.

8.3. Зміна частоти появи умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів п'ятої групи з гіпотиреозом та інсуліновою резистентністю порівняно з контрольною групою

Для зручності відображення отриманих результатів, загальну кількість обстежених (пацієнтів і осіб контрольної групи) взяли за 100%. Частота появи умовно-патогенних представників МК, що перевищують референтні значення у кожній із груп, подаються у таблиці 8.3.

Таблиця 8.3.

Порівняння частоти появи умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника пацієнтів п'ятої групи та групи контролю

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	Досліджувана група 5, частота появи у %	<i>p</i>
<i>Clostridium difficile</i>	4,0	13,33	0,28
<i>Clostridium perfringens</i>	4,0	6,67	0,71
<i>Klebsiella pneumonia</i>	8,0	26,67#	0,08
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	20,00*	0,04
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	4,0	13,33	0,28
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	0	0	—
<i>Enterococcus spp.</i>	4,0	26,67*	0,04
<i>Shigella spp</i>	4,0	13,33	0,28
<i>Proteus spp.</i>	0	6,67	0,35
<i>Enterobacter spp</i> і/або <i>Citrobacter spp.</i>	12,0	33,33 #	0,07
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	6,67	0,35
<i>Salmonella spp.</i>	0	0	—

Продовження таблиці 8.3.

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	Досліджувана група 5, частота появи у %	<i>p</i>
<i>Parvimonas micra</i>	0	0	–

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Згідно вище наведеної таблиці виявлено, що у 20,00 % пацієнтів з вірогідною відмінністю ($p=0,04$) зростає частота появи бактерій виду *Klebsiella oxytoca* з роду *Proteobacteria*. Подібну особливість зафіксовано у четвертій групі дослідження де пацієнти страждали на АІТ з низькою чутливістю до інсуліну. Бактерія навколишнього середовища *Klebsiella oxytoca* демонструє тривожне зростання стійких до антибіотиків штамів, які часто викликають спалахи у відділеннях інтенсивної терапії. Окрім того, зазначається що *K. oxytoca* здебільшого є видовим комплексом, ніж окремим штамом, що включає як мінімум шість близькоспоріднених видів, створюючи труднощі для ідентифікації [102]. Незважаючи на складність діагностики, можемо припустити, що зниження здатності імунної системи протистояти розростанню даної бактерії пов'язане з характерним для гіпотиреозу зниженням усіх метаболічних процесів. Певні види умовно-патогенних бактерій, що належать до типу *Firmicutes*, наприклад *Enterococcus spp.*, демонстрували підвищену частоту появи до значення 26,67 % випадків ($p=0,04$), тоді як у здорових осіб частота виявлення не перевищувала 4,0 %. Звернули увагу і на тенденцію до зростання частоти появи *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* до рівня 33,33 % ($p=0,07$), що було більш ніж вдвічі частіше у порівнянні з контрольною групою (12,00 %). Згадували вище про дослідження де *Enterobacter cloacae*, яку пов'язують з ожирінням, асоціювалася з такими проявами як набір ваги, порушення толерантності до глюкози, зниження вмісту адипонектину, зростання ліпополісахариду тощо

[142]. Ці дані цілком узгоджують з патогенетичними особливостями розвитку гіпотиреозу, коли внаслідок зниження рівня гормонів щитоподібної залози сповільнюються процеси обміну, зокрема, калоригенез, синтез і катаболізм білків, жирів, вуглеводів, порушується ліпідний профіль, з'являється порушення глікози натще, ІР, знижується рівень адипонектину, тощо. Проте слід зазначити, що у зв'язку з особливістю лабораторного визначення (*Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.*, не можемо стверджувати беззаперечно про роль цієї бактерії у досліджуваній групі.

У п'ятій групі пацієнтів також вперше фіксуємо тенденцію до вірогідної відмінності ($p=0,08$) за даними *Klebsiella pneumonia* до рівня частоти появи 26,67 % у порівнянні з контролем 8,0 %. В одному із досліджень було висіяно *Klebsiella pneumonia* у пацієнта з ЦД та газоутворюючим гнійним абсцесом печінки [410]. Інший клінічний випадок описує пацієнтку з хворобою Грейвса і ЦД, у якої розвинувся гострий гнійний тиреоїдит, викликаний *Klebsiella pneumonia*. Автори зазначають, що тиреотоксикоз міг бути спричинений не тільки руйнуванням тканини щитовидної залози через гострий тиреоїдит, але внаслідок посилення автоімунної активності. Оскільки при ЦД порушується хемотаксис і фагоцитоз, така патогенетична основа могла слугувати несприятливим тлом для зараження нехарактерною інфекцією, як вирішили дослідники [230].

8.4. Зміна загальної кількості *Candida spp.*, частоти появи видів роду *Candida*, ДНК *Helicobacter pylori* у складі мікробіоти кишківника пацієнтів п'ятої групи з гіпотиреозом та інсуліновою резистентністю порівняно з контрольною групою

Черговим у цьому блоці статистичного аналізу було дослідження якісної, у вигляді частоти появи, і кількісної характеристик колоній грибів роду *Candida* та ДНК *H.pylori* в обстежених пацієнтів п'ятої групи.

При аналізі отриманих результатів з'ясували, що медіана обох досліджуваних сукупностей (групи контролю та пацієнтів п'ятої групи) щодо *Candida spp.* не відрізнялися. Отримані результати відображені у таблиці 8.4.

Таблиця 8.4.

Порівняння кількості грибів роду *Candida* у складі мікробіоти кишківника контрольної та п'ятої групи пацієнтів

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Ме (Q1–Q3)	Досліджувана група 5, Ме (Q1–Q3)	<i>p</i>
<i>Candida spp.</i>	1,00x10 ⁴ (1,00x10 ⁴ –1,00x10 ⁴)	1,00x10 ⁴ (1,00x10 ⁴ –1,00x10 ⁴)	0,26

У подальшому порівняли результати (таблиці 8.5) стосовно якісного виявлення мікробіоти кишківника, а саме грибів роду *Candida*, а також ДНК *H.pylori* у пацієнтів з гіпотиреозом та ІР.

Таблиця 8.5.

Порівняння частоти появи видів роду *Candida* та ДНК *H.pylori* у складі мікробіоти кишківника контрольної та п'ятої групи пацієнтів

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	П'ята група, частота появи у %	<i>p</i>
<i>Candida albicans</i>	4,0	6,67	0,71
<i>Candida glabrata</i>	0	0	–
<i>Candida krusei</i>	8,0	6,67	0,85
<i>Helicobacter pylori</i>	4,0	6,67	0,71

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Під час аналізу отриманих результатів з'ясували, що у пацієнтів п'ятої групи не виявилось жодних відмінностей, вірогідних чи з тенденцією до вірогідності, за даними трьох видів роду *Candida*, як також за показником *Helicobacter pylori*. Зрештою, візуальний профіль це підтверджував: для *Candida albicans* і *Helicobacter pylori* розбіг даних становив від 4 до 6,67%, а для *Candida krusei* – від 8 до 6,67%.

8.5. Зміни біохімічних та імуноферментних лабораторних показників у пацієнтів п'ятої групи з гіпотиреозом та інсуліновою резистентністю порівняно з контрольною групою

Первинний гіпотиреоз, як поширена світова тиреопатія, у своїй патогенетичній основі є гормональним дисбалансом, що спровокований зниженням продукції тироксину та трийодтироніну щитоподібною залозою. Дефіцит йоду в навколишньому середовищі становить провідну причину багатьох захворювань щитоподібною залози, починаючи від ендемічного зоба, АІТ та завершуючи гіпотиреозом. Гіпотиреоз зазвичай має поступовий початок і прихований перебіг розвитку, що ускладнює його діагностику. Для гіпотиреозу характерна невиразна клінічна картина з багатьма так званими масками. До них включають такі: неврологічну, кардіологічну, психоемоційну тощо. Згідно з дослідженням поширеності даного захворювання, проведеним в Європі, стверджують що приблизно 5% населення страждає на гіпотиреоз, а ще 5% потенційно можуть бути недіагностовані. Небезпека даного захворювання також і в появі різноманітних ускладнень, таких як хвороби серця, вторинне чи первинне безпліддя, порушення розвитку мозку у дітей, порушення вуглеводного обміну, жовче-кам'яна хвороба. На сьогоднішній час підхід до лікування гіпотиреозу передбачає полегшення симптомів і мінімізацію ускладнень шляхом призначення замісної терапії левотироксином. Однак це захворювання накладає значний тягар як на економіку, так і на якість життя окремих пацієнтів та їхніх рідних [350]. У зв'язку з цим пошук та ретельне

вивчення патогенетичних особливостей, та нових альтернативних методів діагностики є життєво важливими

Упродовж тривалого часу вивчають зв'язок ІР та гіпотиреозу, що найчастіше розвивається на тлі автоімунного тиреоїдиту. Оскільки, гіпо- та гіпертиреоїдизм часто має автоімунне походження, виникає питання актуальності тонкокишкового надмірного бактеріального росту та відповідних змін у складі МК, які впливають на важкість і перебіг цих захворювань [26]. Для з'ясування взаємозв'язків між загальнодоступними лабораторними показниками, зокрема біохімічними та імуноферментними, та показників МК проведено дослідження, що відображено у таблиці 8.6.

Таблиця 8.6.

Порівняння біохімічних та імуноферментних лабораторних показників пацієнтів п'ятої групи та групи контролю

Лабораторні показники	Контрольна група	Досліджувана п'ята група	<i>p</i>
ТТГ, мМО/л	1,82±0,18	12,74±5,42*	0,048
Вільний Т4, нг/дл	1,23±0,06	1,06±0,05*	0,050
Вільний Т3, пг/мл	3,32±0,26	2,70±0,19#	0,064
ТА/рТТГ, МО/л	0,61±0,18	0,97±0,20	0,181
ТА/ТГ, МО/мл	29,03±17,02	112,75±29,34*	0,017
ТА/ТПО, МО/мл	13,28±1,85	322,86±80,15*	0,001
Глюкоза натще, ммоль/л	5,36±0,13	5,72±0,18	0,105
НьА1с, %	5,19±0,10	5,43±0,14	0,148
Інсулін, мМО/л	9,77±1,14	18,42±2,01*	0,001
НОМА-IR, ум. од.	2,32±0,26	4,82±0,62*	0,001
НОМА-β, ум. од.	111,79±15,94	167,24±15,22*	0,018

Продовження таблиці 8.6.

Лабораторні показники	Контрольна група	Досліджувана п'ята група	<i>p</i>
Індекс Саго, ум. од.	0,63±0,09	0,36±0,04*	0,024
Загальний холестерин, ммоль/л	4,75±0,30	4,67±0,37	0,858
ЛПВЩ, ммоль/л	1,57±0,18	1,54±0,19	0,895
ЛПНЩ, ммоль/л	2,46±0,30	2,70±0,35	0,592
КА, ум. од.	2,30±0,34	2,41±0,39	0,826
Тригліцериди, ммоль/л	0,97±0,20	1,12±0,17	0,571
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,66±0,31	0,45±0,07	0,516
АЛТ, МО/л	17,11±3,75	32,27±2,58*	0,004
АСТ, МО/л	18,94±3,52	29,44±2,65*	0,027
Креатинін, ммоль/л	72,79±3,50	71,04±2,54	0,685
Сечова кислота, мкмоль/л	244,12±18,20	289,35±13,03#	0,056

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

За даними п'ятої групи виявлено значну кількість вірогідних відмінностей. Щодо тиреоїдної панелі це стосується ТТГ (мМО/л) від 1,82±0,18 до 12,74±5,42 ($p=0,048$), вільного Т4 (нг/дл) від 1,23±0,06 до 1,06±0,05 ($p=0,050$), ТА/ТГ (МО/мл) і ТА/ТПО (МО/мл) від 29,03±17,02 до 112,75±29,34 ($p=0,017$), а також від 13,28±1,85 до 322,86±80,15 ($p=0,001$). Тенденція до вірогідної відмінності зафіксована для вільного Т3 (пг/мл) від 3,32±0,26 до 2,70±0,19 ($p=0,064$). Перелічені вище результати дослідження вказують на автоімунний тиреоїдит та первинний гіпотиреоз пацієнтів п'ятої групи.

У цієї групи пацієнтів встановили також вірогідні відмінності щодо індексів вуглеводного обміну та інсуліну. Індекс НОМА-IR (ум. од.) змінився від рівня $2,32 \pm 0,26$ до $4,82 \pm 0,62$ ($p=0,001$), індекс НОМА- β , (ум. од.) від значень $111,79 \pm 15,94$ до $167,24 \pm 15,22$ ($p=0,018$), індекс Саго (ум. од.) від $0,63 \pm 0,09$ до $0,36 \pm 0,04$ ($p=0,024$), інсулін (мМО/л) від $9,77 \pm 1,14$ до $18,42 \pm 2,01$ ($p=0,001$). Отримані дані свідчать за виразну ІР (індекс НОМА-IR, індекс Саго), гіперінсулінемію (інсулін, індекс Саго, індекс НОМА- β), що в подальшому призведе до виснаження інсулярного апарату (індекс НОМА- β). Як і в попередніх групах виявлено зростання АЛТ, що вказує на печінкову ІР від $17,11 \pm 3,75$ МО/л до $32,27 \pm 2,58$ МО/л ($p=0,004$). Водночас зростання АСТ (від $18,94 \pm 3,52$ до $29,44 \pm 2,65$ МО/л, $p=0,027$) поруч з АЛТ може вказувати на іншу природу процесу в печінці, а саме розвиток метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. Тенденція до вірогідної відмінності за даними сечової кислоти (від $244,12 \pm 18,20$ до $289,35 \pm 13,03$ мкмоль/л, $p=0,056$) свідчить за порушення пуринового обміну з розвитком подагри, ІР, а також за появу низки ризиків, зокрема раптової серцево-судинної катастрофи.

На основі проведеного дослідження і аналізу даних можна зробити такі **проміжні висновки:**

- У пацієнтів п'ятої групи з гіпотиреозом та інсуліновою резистентністю не спостерігали зв'язку з облігатною МК, видами грибів, а лише з умовно-патогенною на прикладі *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.*
- Для *Klebsiella pneumonia* такий зв'язок виявлено вперше, тоді як перелічені вище види бактерій асоціювалися з пацієнтами інших груп, включених у дисертаційну роботу. Нам вдалося знайти дві наукові праці, що вказують на причетність *Klebsiella pneumonia* до розвитку гострих гнійних процесів при ЦД та дифузному-токсичному зобі. В одному випадку це стосувалося абсцесу печінки [410], а в іншому щитоподібної залози у вигляді гострого гнійного бактеріального тиреоїдиту [230].

- Вірогідне збільшення *Klebsiella pneumoniae* в МК пацієнтів п'ятої групи з гіпотиреозом та ІР може вказувати на ризик розвитку важкої бактеріальної інфекції за умови ослаблення захисних систем у вигляді хемотаксису і фагоцитозу на тлі порушення вуглеводного обміну.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у таких наукових працях автора: 24,26,28,286.

РОЗДІЛ 9.

**МІСЦЕ І РОЛЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ
МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА В ПАТОГЕНЕЗІ ХВОРОБИ ГРЕЙВСА**

**9.1. Зміни показників основних типів мікробіоти кишківника у
пацієнтів шостої групи з хворобою Грейвса порівняно з контрольною
групою**

В таблиці 9.1. відображені результати у пацієнтів з хворобою Грейвса (досліджувана шоста група, $n=11$) щодо основних типів МК. Середній вік пацієнтів, що були обстежені, становив $28,45 \pm 3,18$ років, а їхні результати порівнювали з учасниками контрольної групи середнім віком $33,20 \pm 2,67$ років. Згідно з антропометричними даними, ІМТ пацієнтів шостої групи становив $25,3 \pm 4,48$ кг/м², тоді як у контрольній групі – $21,7 \pm 1,77$ кг/м². Результати отриманих даних мікробіоти відображені у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону (Q1-Q3).

Таблиця 9.1.

**Порівняння узагальнених показників мікробіоти кишківника
контрольної та шостої групи пацієнтів**

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Me (Q1–Q3)	Шоста група, Me (Q1–Q3)	<i>p</i>
Загальна бактеріальна маса, КУО/см ³	8,00x10 ¹¹ (2,00x10 ¹¹ –2,00 x10 ¹²)	3,00x10 ¹¹ (2,00x10 ¹¹ –3,00x10 ¹¹)	0,26
<i>Firmicutes</i> , %	31,60 (19,06–47,68)	31,41 (22,41–33,64)	0,36
<i>Bacteroidetes</i> , %	42,90 (35,54–58,57)	56,54 (53,32–58,23)	0,16
<i>Actinobacteria</i> , %	4,56 (3,41–7,95)	4,30 (3,26–5,19)	0,29
Інші, %	10,88 (9,43–14,62)	11,77 (9,45–12,30)	0,20

Продовження таблиці 9.1.

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Ме (Q1–Q3)	Шоста група, Ме (Q1–Q3)	<i>p</i>
<i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i> , ум.од.	0,96 (0,34–1,37)	0,57 (0,39–0,63)#	0,07
<i>B. fragilis</i> / <i>F. prausnitzii</i> , ум.од.	90,0 (25,00–500,00)	500,0 (250,0–1350,0)	0,64

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

При проведенні порівняльного аналізу між основними бактеріальними типами контрольної групи та обстежуваних хворих шостої групи з хворобою Грейвса не виявлено вірогідних відмінностей окрім співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*, що змінилося від значень Ме 0,96 з міжквартильним діапазоном (0,34–1,37) до Ме 0,57 та міжквартильного діапазону (0,39–0,63) з тенденцією до вірогідних змін ($p = 0,07$). Зниження співвідношення свідчить за зростання *Bacteroidetes* і/або зниження *Firmicutes*. Загалом відомо, що *Firmicutes/Bacteroidetes* співвідношення знижується з віком у приблизній конфігурації 0,4–10,9–0,6 для немовлят, дорослих і людей старшого віку, відповідно [257]. Лише в єдиній статті на цю тему (дослідження пацієнтів з хворобою Грейвса) також зафіксовано зниження співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* [136]. В іншому дослідженні МК при хворобі Грейвса виявили зниження *Firmicutes* та зростання *Bacteroidetes*, а після лікування спостерігали протилежну тенденцію – *Firmicutes* зростали, а *Bacteroidetes* зменшувалися [189], що опосередковано підтверджує зниження співвідношення під час маніфестації хвороби Грейвса.

**9.2. Зміна кількості облигатних представників мікробіоти
кишківника у пацієнтів шостої групи з хворобою Грейвса порівняно з
контрольною групою**

Під час порівняльного аналізу було оцінено склад МК пацієнтів шостої групи які мали хворобу Грейвса й отримували лікування тіамазолом за індивідуально підбраною дозою від 10 мг до 30 мг на добу. Результати порівняння піросеквенування гена 16S рРНК калу між пацієнтами шостої групи та учасниками контрольної групи наведені у таблиці 9.2.

Таблиця 9.2.

**Порівняння кількості облигатних представників мікробіоти
кишківника контрольної та шостої групи пацієнтів**

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Me (Q1–Q3)	Шоста група, Me (Q1–Q3)	<i>p</i>
<i>Lactobacilus spp.</i> , КУО/см ³	6,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –6,00x10 ⁶)	1,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –4,00x10 ⁵)	0,35
<i>Bifidobacterium spp.</i> , КУО/см ³	6,00x10 ⁹ (3,00x10 ⁸ –3,00x10 ¹⁰)	1,00x10 ⁷ (9,50x10 ⁶ –3,00x10 ⁸)	0,26
<i>Escherichia coli</i> , КУО/см ³	4,00x10 ⁶ (9,00x10 ⁵ –1,00x10 ⁷)	4,00x10 ⁶ (3,00x10 ⁵ –1,50x10 ⁷)	0,71
<i>Bacteroides fragilis</i> , КУО/см ³	2,00x10 ¹¹ (9,00x10 ¹⁰ –9,00x10 ¹¹)	3,00x10 ¹¹ (2,0x10 ¹¹ –5,00x10 ¹¹)	0,35
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , КУО/см ³	1,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –9,00x10 ⁷)	1,00x10 ⁵ (1,00x10 ⁵ –4,00x10 ⁷)	0,21
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , КУО/см ³	1,00x10 ⁹ (3,00x10 ⁷ –2,00x10 ¹⁰)	5,00x10 ⁸ (6,50x10 ⁷ –8,00x10 ⁸)	0,31

Продовження таблиці 9.2.

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Me (Q1–Q3)	Шоста група, Me (Q1–Q3)	<i>p</i>
<i>Akkermansia muciniphila</i> , КУО/см ³	2,00x10 ⁶ (2,00x10 ⁶ –1,00x10 ¹⁰)	2,00x10 ⁶ (2,00x10 ⁶ –2,00x10 ⁶)	0,29

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).# - тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Отримані результати відображають відсутність відмінностей між цими двома групами обстеження, що спонукає до подальшого пошуку більш чутливих маркерів змін в МК при хворобі Грейвса. Зрештою відсутність вірогідних змін чи тенденції до змін за багатьма показниками МК була зафіксована і в дослідженні низки авторів, що спостерігали за бактеріальним складом кишківника до та в процесі лікування хвороби Грейвса. Зокрема було виявлено знижену альфа-різноманітність у пацієнтів до початку терапії, яка поступово збільшилася після призначення антитиреоїдної терапії [189].

9.3. Зміна частоти появи умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника у пацієнтів шостої групи з хворобою Грейвса порівняно з контрольною групою

Для зручності сприйняття отриманих результатів, загальна кількість обстежених пацієнтів і осіб з контрольною групою взята за 100 %. У таблиці 9.3. відображено інформацію про частоту появи умовно-патогенних представників МК, що перевищують референтні значення у кожній із груп спостереження.

Таблиця 9.3.

**Порівняння частоти появи умовно-патогенних
представників мікробіоти кишківника пацієнтів шостої групи та групи
контролю**

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	Шоста група, частота появи у %	<i>p</i>
<i>Clostridium difficile</i>	4,0	0	0,54
<i>Clostridium perfringens</i>	4,0	27,27 #	0,09
<i>Klebsiella pneumonia</i>	8,0	0	0,22
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	–
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	4,0	0	0,54
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	0	0	–
<i>Enterococcus spp.</i>	4,0	45,45 *	0,00
<i>Shigella spp.</i>	4,0	0 %	0,54
<i>Proteus spp.</i>	0	0 %	–
<i>Enterobacter spp</i> і/або <i>Citrobacter spp.</i>	12,0	45,45 *	0,02
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	–
<i>Salmonella spp.</i>	0	0	–
<i>Parvimonas micra</i>	0	0	–

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Отримані результати засвідчили тенденцію до вірогідної відмінності за даними *Clostridium perfringens* від рівня 4 % до 22,22 % у порівнянні з контрольною групою ($p = 0,09$). У науковій літературі виявлено вражаючі можливості *Clostridium perfringens*, яка здатна виділяти особливий ентеротоксин,

що забезпечує специфічне націлювання на рецептори, що експресуються на поверхні ракових клітин щитоподібної залози. Ентеротоксин вставляється у мембрану, утворює цитотоксичні пори, через які відбувається швидкий приплив Ca^{2+} , призводячи до загибелі ракової клітини [309]. Припускаємо, що зростання *Clostridium perfringens* може мати компенсаторний (модулюючий) і захисний характер, оберігаючи тканину щитоподібної залози від пошкодження в умовах порушень структури і функції цього важливого органу.

Частота появи видів *Enterococcus spp.* також зросла з дуже високим рівнем вірогідності від значень 4 % у контрольній групі до 45,45 % у пацієнтів з хворобою Грейвса ($p=0,00$). Зростання *Enterococcus spp.* занотовано в усіх групах (у другій групі хворих з предіабетом та ендемічним зобом, у третій групі хворих з ЦД-2 і ендемічним зобом, у четвертій групі хворих на АІТ з ІР, а також у п'ятій групі хворих на гіпотиреоз та ІР і в шостій групі хворих з хворобою Грейвса) крім першої з ожирінням і ендемічним зобом. У шостій групі, а також в усіх перелічених, крім першої, була присутня патологія щитоподібної залози. Аналізуючи літературні дані щодо цієї особливості, подибуємо дослідження португальських науковців, які вивчали фактори, що провокують розвиток інфекцій сечовивідних шляхів у пацієнтів з нирковою недостатністю [96]. До супутніх факторів ризику з високим ступенем вірогідності ($p<0,001$) зачисляли ЦД, АГ, ССЗ, новоутворення, тиреопатології та автоімунні захворювання. Більшість мікроорганізмів, що виділили у сечі належали до грамнегативних і включали *Escherichia coli* (50,70 %), *Klebsiella pneumoniae* (23,1 %) і *Enterococcus spp.* (9,7 %). Відома низка робіт про транслокацію бактерій з кишківника до сечовивідних шляхів. Зокрема це стосується перелічених вище мікроорганізмів. Тому вважаємо, що вірогідне збільшення частоти появи *Enterococcus spp.* може вказувати на ослаблення механізмів захисту, що ґрунтуються на порушенні функції щитоподібної залози у вигляді гіпо- чи гіпертиреозу, як також на зростанні титрів антитіл.

У контрольній групі частота появи *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* не перевищувала значень 12 %, тоді як у групі пацієнтів з хворобою Грейвса вона

досягла вірогідної відмінності з показником 45,45 % ($p=0,02$). *Enterobacter cloacae*, як одного з видів роду *Enterobacter* характеризує асоціація з ожирінням, набором ваги, порушенням толерантності до глюкози, зниженням вмісту адипонектину, зростанням ліпополісахариду [142]. Цю особливість ми використовували під час опису змін у пацієнтів попередніх груп, але у шостій групі немає ні порушень вуглеводного обміну, ані набору ваги. Окрім згаданого вище, слід зазначити, що специфіка даного лабораторного показника (*Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.*) містить не лише *Enterobacter* але й *Citrobacter*, що ускладнює аналіз цих показників. З літературних джерел відомо також, що на тлі лікування антибіотиками, такими як амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, цефалоспорини, ліпополіглікопептиди, макроліди, кетоліди, кліндаміцин, тайгециклін, хінолони та фосфоміцин збільшують чисельність родини *Enterobacteriaceae* (переважно *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* і *Klebsiella spp.*). Але, наприклад макроліди та доксициклін зменшували чисельність *Enterococcus spp.* [432]. Тому можна також припустити, що призначення антитиреоїдних препаратів, подібно до певних антибіотиків, збільшують кількість умовно-патогенної мікрофлори. Необхідні подальші дослідження для з'ясування причини збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів в МК пацієнтів з хворобою Грейвса на тлі лікування тирозолом.

9.4. Зміна загальної кількості *Candida spp.*, частоти появи видів роду *Candida*, ДНК *Helicobacter pylori* у складі мікробіоти кишківника пацієнтів шостої групи з хворобою Грейвса порівняно з контрольною групою

У цьому підрозділі здійснили статистичний аналіз частоти появи (якісної характеристики) і кількісної характеристики грибів роду *Candida* й ДНК *H.pylori* в пацієнтів шостої групи.

Було з'ясовано, що медіана обох досліджуваних сукупностей – $1,00 \times 10^4$ ($1,00 \times 10^4 - 1,00 \times 10^4$), а саме групи контролю та шостої групи пацієнтів

щодо видів *Candida spp.* не відрізнялися. Результати дослідження відображені у таблиці 9.4.

Таблиця 9.4.

Порівняння кількості грибів роду *Candida* у складі мікробіоти кишківника контрольної та шостої групи пацієнтів

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Ме (Q1–Q3)	Шоста група, Ме (Q1–Q3)	<i>p</i>
<i>Candida spp.</i>	1,00x10 ⁴ (1,00x10 ⁴ –1,00x10 ⁴)	1,00x10 ⁴ (1,00x10 ⁴ –1,00x10 ⁴)	0,26

Результатів якісного виявлення МК у вигляді частоти появи, а саме видів грибів роду *Candida* й ДНК *H.pylori* у пацієнтів із хворобою Грейвса відображені у таблиці 9.5.

Таблиця 9.5.

Порівняння частоти появи видів роду *Candida* та ДНК *H.pylori* у складі мікробіоти кишківника контрольної та шостої групи пацієнтів

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, частота появи у %	Шоста група, частота появи у %	<i>p</i>
<i>Candida albicans</i>	4,0	0	0,54
<i>Candida glabrata</i>	0	0	–
<i>Candida krusei</i>	8,0	45,45*	0,01
<i>Helicobacter pylori</i>	4,0	27,27#	0,04

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

При аналізі отриманих результатів з'ясували, що у пацієнтів шостої групи виявлено вірогідне підвищення від значення для контрольної групи 8,0 % до 45,45 % ($p=0,01$), а також вірогідну відмінність між частотою виявлення в групі контролю 4,0% до 27,27 % для пацієнтів шостої групи за даними *Helicobacter pylori* ($p=0,04$). Ми схильні вважати, що зростання частоти появи цих двох мікроорганізмів пов'язане з важкістю хвороби Грейвса і/або з призначенням антитиреоїдним препаратом. Вид *Candida krusei* вказує на виразний автоімунний процес, якщо братимемо до уваги наукові дані [182].

9.5. Зміни біохімічних та імуноферментних лабораторних показників у пацієнтів шостої групи з хворобою Грейвса порівняно з контрольною групою

Хвороба Грейвса, за патогенезом, – автоімунне захворювання щитоподібної залози, яке визнають одним із найпоширеніших органоспецифічних автоімунних розладів у світі. Однак, ні етіологія, ні патогенез досі до кінця не з'ясовані. Водночас кількість досліджень, що свідчать за кореляційний зв'язок МК і хвороби Грейвса, з'являється щораз більше. Зважаючи на ці дані, автори однієї із публікацій, роблять висновок, що саме дисбактеріоз МК є причиною розвитку хвороби шляхом модуляції імунної системи. Вважають, що метаболіти діють як посередники або модулятори між МК та щитоподібною залозою [239]. Проблеми функціональної здатності щитоподібної залози безпосередньо впливають на енергетичний обмін в організмі людини, але й зміни в роботі МК також мають зв'язок з енергетичним обміном, бо бактерії кишківника допомагають отримати енергію з їжі, забезпечують енергією клітини самого кишківника, а також через енергетичний пул допомагають мікроорганізмам синтезувати низку потрібних речовин для організму загалом. МК та метаболіти здатні індукувати вироблення хелперних Т-клітин хелперів і регуляторних Т-клітин, які сприяють дозріванню

адаптивного та вродженого імунітету господаря. Є дані про те, що коли пацієнт худне при хворобі Грейвса то тип *Bacteroidetes* зростає. Це відповідає спостереженням за пацієнтами з ожирінням, у яких рівень *Bacteroidetes* знижується, даючи приріст типу *Firmicutes*. Існують навіть доволі революційні дані про те, що три роди кишкових бактерій, а саме *Bacteroides*, *Prevotella*, та *Alistipes*, які можуть з точністю до 85 % відрізнити пацієнтів із хворобою Грейвса від здорових осіб [362]. Однак дискусія триває, а тому потрібно більше досліджень, щоб з'ясувати багато невідомого. Низка робіт виявила кореляцію між гормонами щитоподібної залози та МК, зокрема, що *Prevotella* та *Bacteroides* позитивно корелюють з ТА/рТТГ [351].

Також відомо про наявність у пацієнтів з тиреотоксикозом більшої подразливості нервової системи яка проявляється дратівливістю, тривожністю та наявністю стресу загалом. Стрес, що його вперше описав Ганс Сельє майже 80 років тому – неспецифічна загальна реакція організму на будь-який шкідливий вплив який зрештою порушує гомеостаз організму, виявляється симптомами тривоги, депресії, болем голови тощо і, як з'ясувалося в останні десятиліття, чинить безросередній вплив на МК [270]. Сельє належить також відкриття гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі в опосередкуванні біологічних наслідків стресу, а Волтеру Кеннону – фраза “бийся або тікай”.

На відміну від швидких змін на стрес у МК, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь є повільною й адаптивною, охоплюючи мережу анатомічних складників, розташованих як у ЦНС, так і на периферії. Її ключовими компонентами є паравентрикулярне ядро гіпоталамуса, передня частка гіпофіза і надниркова залоза. Гіпоталамус вивільняє кортикотропін-релізинг-гормон у портальну систему кровообігу гіпофіза, звідки той прямує до передньої частки гіпофіза, зв'язується з відповідним рецептором, після чого виробляється проопіомеланокортин. Згодом його розщеплюють кортикотропи гіпофіза з утворенням адренкортикотропного гормону, що потрапляє в системний кровоплин діє на кору надниркових залоз, які зрештою виробляють

глюкокортикоїди (кортизол у людей і кортикостерон у щурів і мишей). Глюкокортикоїди є кінцевими основними ефекторними молекулами гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що зв'язуються зі своїми внутрішньоклітинними рецепторами і модулюють багат шарову фізіологічну відповідь на стрес [271]. Водночас проопіомеланокортин із агутіподібним пептидом належать до центральних регуляторів харчової поведінки та енергетичного балансу організму. Проопіомеланокортин пригнічує апетит, а агутіподібний пептид його стимулює. В експерименті доведено, що дисбаланс між ними призводить до появи метаболічного синдрому й ожиріння [4], а МК безпосередньо регулює експресію орексигенних/анорексигенних нейропептидів гіпоталамуса та заднього мозку [163].

Водночас МК вважають мінливою екосистемою, яка постійно зазнає впливу багатьох змінних, включаючи чинники довкілля (наприклад, висота над рівнем моря), фізичні вправи, дієту, температурні умови, токсичні / забруднювальні речовини [156] і навіть шум [200]. Усе перелічене вище – лише мала частка чинників, які мікробіота може розцінювати як стрес, причому ще під час внутрішньоутробного розвитку.

У експериментальних дослідженнях на щурах пренатальний стрес спричиняв зміни МК, внутрішньоутробну дисфункцію у вигляді порушення концентрації нейротропного фактора мозку BDNF у плаценті, зростання маркерів запалення в матці, а також тривалі зміни в когнітивних функціях і складі мікробіома народженого потомства це, на думку авторів дослідження вказує на те, що МК є зв'язком між гострим і хронічним впливом стресу [160].

У розлогії статті С. Gubert із колегами наводять приклад двох варіантів стресового харчування у вигляді надміру солодкої або жирної їжі з наслідковими змінами в МК. У разі вигодовування сахарозою зростала кількість *Lactobacillales* (особливо *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*), а в групі споживання жирної їжі збільшувався вміст *Erysipelotrichales*. У обох групах підвищувалася концентрація *Clostridiales* і знижувалася – *Bacteroidales* [156].

R. Moloney зі співавторами підсумовують, що стрес має глибокий вплив на ШКК, включаючи, але не обмежуючись змінами в кишковій моториці, транспорті слизової оболонки, бар'єрній функції кишківника, вісцеральній чутливості, а також на МК через вісь кишківник – мозок [271].

Зважаючи на згадані повідомлення нами було вирішено включити в нашу роботу біохімічні та імуноферментні лабораторні дослідження пацієнтів з хворобою Грейвса, щоб скласти свою думку щодо цих та багатьох інших питань. Отримані результати зображені у таблиці 9.6.

Таблиця 9.6.

Порівняння біохімічних та імуноферментних лабораторних показників пацієнтів шостої групи та групи контролю

Лабораторні показники	Контрольна група	Досліджувана група №6	<i>p</i>
ТТГ, мМО/л	1,82±0,18	0,004±0,000*	0,000
Вільний Т4, нг/дл	1,23±0,06	2,50±0,09*	0,000
Вільний Т3, пг/мл	3,32±0,26	6,34±0,32*	0,000
ТА/рТТГ, МО/л	0,61±0,18	9,85±1,35*	0,005
ТА/ТГ, МО/мл	29,03±17,02	270,67±66,46*	0,039
ТА/ТПО, МО/мл	13,28±1,85	81,37±24,91*	0,041
Глюкоза натще, ммоль/л	5,36±0,13	5,04±0,24	0,884
НbA1c, %	5,19±0,10	4,76±0,16	0,208
Інсулін, мМО/л	9,77±1,14	9,45±1,12	0,841
НОМА-IR, ум. од.	2,32±0,26	2,16±0,33	0,853
НОМА-β, ум. од.	111,79±15,94	140,27±15,97	0,636

Продовження таблиці 9.6.

Лабораторні показники	Контрольна група	Досліджувана група №6	<i>p</i>
Індекс Саго, ум. од.	0,63±0,09	0,60±0,09	0,884
Загальний холестерин, ммоль/л	4,75±0,30	4,29±0,22#	0,099
ЛПВЩ, ммоль/л	1,57±0,18	1,36±0,13	0,145
ЛПНЩ, ммоль/л	2,46±0,30	2,42±0,09	0,892
КА, ум. од.	2,30±0,34	2,30±0,23	0,599
Тригліцериди, ммоль/л	0,97±0,20	1,22±0,13	0,133
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,66±0,31	0,50±0,12	0,422
АЛТ, МО/л	17,11±3,75	23,20±0,21	0,134
АСТ, МО/л	18,94±3,52	24,00±0,76	0,187
Креатинін, ммоль/л	72,79±3,50	77,00±1,04	0,378
Сечова кислота, мкмоль/л	244,12±18,20	237,20±7,28	0,575

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

З'ясували, що всі показники тиреоїдної панелі мали вірогідні відмінності порівняно з контрольною групою. З високим рівнем вірогідності знижувався вміст ТТГ від $1,82 \pm 0,18$ мМО/л до $0,004 \pm 0,000$ мМО/л ($p = 0,000$), зростали рівні вільного Т4 від $1,23 \pm 0,06$ нг/дл до $2,50 \pm 0,09$ нг/дл ($p = 0,000$), вільного Т3 від показників $3,32 \pm 0,26$ пг/мл до $6,34 \pm 0,32$ пг/мл ($p = 0,000$), а також концентрація ТА/рТТГ від $0,61 \pm 0,18$ МО/л до $9,85 \pm 1,35$ МО/л ($p = 0,005$). Зафіксовано також вірогідні зміни титрів антитіл: ТА/ТГ (МО/мл) від $29,03 \pm 17,02$ до $270,67 \pm 66,46$ ($p = 0,039$), ТА/ТПО (МО/мл) від $13,28 \pm 1,85$ до $81,37 \pm 24,91$ ($p = 0,041$). Описаний

лабораторний профіль гормональної активності відповідає класичним проявам хвороби Грейвса. Щодо інших показників, виявили тенденцію до зниження вмісту ЗХ від $4,75 \pm 0,30$ ммоль/л до $4,29 \pm 0,22$ ммоль/л ($p=0,099$), що також доволі часто є патогенетичною складовою хвороби.

На основі проведеного дослідження і аналізу даних можна зробити такі **проміжні висновки:**

У пацієнтів шостої групи що характеризувалися високим ступенем аутоімунного процесу, виявлено зниження співвідношення *Firmicutes* до *Bacteroidetes*, що підтверджується єдиним науковим джерелом на цю тему [136]. Висловлена думка про те, що більш високі рівні *Bacteroides* при хворобі Грейвса, порушуючи кишковий бар'єр, індукують запальні реакції через підвищення концентрації факторів запалення та змінюють імунний статус, що провокує виникнення аутоімунних захворювань [190].

Нами вперше виявлено підвищений вміст *Helicobacter pylori* та *Candida krusei*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.*, *Clostridium perfringens*, що, як вважаємо, може вказувати на збіднення α -різноманітності (зокрема, внаслідок важкості хвороби і/або призначеного лікування) з посиленням ростом умовно-патогенної мікрофлори. Нам вдалось знайти лише інформацію про один з видів роду *Enterobacter*, *Enterobacter hormaechei*, що знижувався під час успішного лікування метімазолом (інша назва тіамазол) з пребіотиком [165]. Щодо *Clostridium perfringens* виникло припущення стосовно її захисної чи навіть модулюючої дії, оскільки відомий її згубний вплив на ракові клітини в щитоподібній залозі.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у таких наукових працях автора: 7,9,15,16,22,237.

РОЗДІЛ 10.

АНАЛІЗ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ДИСФУНКЦІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

10.1. Спосіб визначення кореляційних зв'язків

Оцінку нормальності розподілу параметричної змінної у вибірці проводили за допомогою тесту Шапіро-Вілکا. Для порівняння змінних з нормальним розподілом використовували t-критерій для залежних (порівняння показників до і після лікування (експозиції) в одній групі, припускаючи рівну кількість випадків) і незалежних змінних для всіх інших випадків (порівняння між групами, при неоднаковій кількості спостережень тощо).

Проведено кореляційний аналіз між досліджуваними параметрами (біохімічними та гормональними показниками, індексами ІР). Розраховано коефіцієнт лінійної кореляції (r) та її надійність (p), що відповідним чином зазначено в таблицях (кореляційних матрицях). Коефіцієнт кореляції був оцінений як значущий в тому випадку, коли $p < 0,05$.

Різниця між вибірками, що порівнювалися за відповідним параметром була оцінена як вірогідна в тому випадку, коли $p < 0,05$. У роботі для опису отриманих результатів також використовувалися ступені надійності $p < 0,01$ і $p < 0,001$ і тенденція до вірогідної відмінності – $0,05 < p < 0,1$ [289].

Використовуючи коефіцієнт кореляції r , ми одночасно отримуємо інформацію про напрямок взаємодії (прямий +, обернений -) і силу зв'язку (від 0 до 1). Якщо $r = 0$ вважається неспорідненим, то діапазон від 0 до 0,3 вказує на слабку кореляцію, інтервал від 0,3 до 0,7 свідчить за асоціацію середньої сили, а діапазон від 0,7 до 1,0 підтверджує сильну кореляцію. Метод Пірсона визнаний найбільш точним щодо вивчення кореляції.

10.2. Визначення кореляційних зв'язків мікробіоти кишківника з віком та індексом маси тіла обстежених хворих

При порівнянні кореляційних зв'язків усіх хворих між їхнім віком, ІМТ та показниками основних типів МК, виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок між групою “Інші” ($r=0,268$; $p=0,046$) та ІМТ та відсутність кореляційних зв'язків з віком пацієнтів. Оскільки в групу “Інші”, входять зокрема такі типи як *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria* й *Fusobacteriota*, з'являється перспектива виявлення конкретного представника у вигляді роду чи виду, що демонструє такий взаємозв'язок.

Перелік інших кореляційних зв'язків та ступінь їхньої кореляції відображено у таблиці 10.1.

Таблиця 10.1.

Кореляційні зв'язки між показниками основних типів мікробіоти кишківника, віком та ІМТ в обстежених пацієнтів

Показник	Ступінь кореляції, r	
	Вік	ІМТ
Загальна бактеріальна маса	-0,072	-0,139
	$p=0,601$	$p=0,306$
<i>Firmicutes</i>	-0,076	-0,011
	$p=0,580$	$p=0,934$
<i>Bacteroidetes</i>	0,020	-0,062
	$p=0,881$	$p=0,650$
<i>Actinobacteria</i>	0,088	0,057
	$p=0,517$	$p=0,675$
Інші	0,120	0,268*
	$p=0,380$	$p=0,046$
<i>Firmicutes/</i> <i>Bacteroidetes</i>	-0,050	0,197
	$p=0,715$	$p=0,145$

Продовження таблиці 10.1.

Показник	Ступінь кореляції, <i>r</i>	
	Вік	ІМТ
<i>B. fragilis/F. prausnitzii</i>	0,101	0,094
	<i>p</i> =0,457	<i>p</i> =0,489

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Цікаво звернути увагу, що виявлено вірогідну відмінність ($p = 0,028$) за кількістю загальної бактеріальної маси при порівнянні пацієнтів вікових груп яка була вищою у осіб понад 35 років та становила $4,00 \times 10^{11}$ ($2,00 \times 10^{11} - 2,00 \times 10^{12}$) КУО/см³ тоді як у молодших осіб $3,00 \times 10^{11}$ ($7,75 \times 10^{10} - 9,25 \times 10^{11}$) КУО/см³. Слід зауважити, що це єдина вірогідна відмінність серед усіх досліджуваних нами показників МК виявлена при порівнянні між пацієнтами цих вікових груп.

Звертаємо увагу на те, що згідно наших даних не зафіксовано взаємозв'язку між *Firmicutes* і/або *Bacteroidetes* з ІМТ. У найновішому опублікованому метааналізі 22 досліджень зроблено висновок, що у шести дослідженнях виявлено значно вищі асоціації ІМТ з типом *Firmicutes* і незначно нижчі з типом *Bacteroidetes*, що не дозволяє дати чіткі відповіді [307]. Отже, пошук недвозначного маркера ожиріння за ІМТ продовжується.

Таблиця 10.2.

Кореляційні зв'язки між облігатними представниками мікробіоти кишківника, віком та ІМТ в обстежених пацієнтів

Показник	Ступінь кореляції, <i>r</i>	
	Вік	ІМТ
<i>Lactobacillus spp.</i>	-0,084	-0,167
	<i>p</i> =0,539	<i>p</i> =0,219

Продовження таблиці 10.2.

Показник	Ступінь кореляції, <i>r</i>	
	Вік	ІМТ
<i>Bifidobacterium spp.</i>	-0,153	-0,284*
	<i>p</i> =0,260	<i>p</i> =0,034
<i>Escherichia coli</i>	-0,179	-0,294*
	<i>p</i> =0,188	<i>p</i> =0,028
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,076	-0,049
	<i>p</i> =0,576	<i>p</i> =0,718
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	-0,100	0,237 [#]
	<i>p</i> =0,464	<i>p</i> =0,079
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	-0,082	-0,244 [#]
	<i>p</i> =0,547	<i>p</i> =0,070
<i>Akkermansia muciniphila</i>	-0,001	0,005
	<i>p</i> =0,992	<i>p</i> =0,972

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Не зафіксовано кореляційних зв'язків основних типів МК і з віком. Проте виявлено вірогідні кореляції представників облигатної МК з рівнями ІМТ (табл. 10.2).

Отримані результати нашої роботи свідчать про те, що співвідношення ваги пацієнта до його зросту має більший вплив на облигатну МК ніж його вік. Загалом відомо, що зростання ІМТ негативно впливає на кількість бактерій у сторону зменшення тих її родів, що зараховують до маркерів здоров'я. Наші результати частково узгоджуються з даними літератури, де встановлено, що МК містить функціональні маркери, які корелюють з індивідуальними особливостями, такими як ІМТ та вік, однак не є специфічними для нації чи

континенту. Науковці виявили, що дванадцять геномів вірогідно корелювали з віком, а три – з ІМТ [57].

У нашій роботі виявлено слабкий вірогідний обернений зв'язок між ІМТ та *Bifidobacterium spp.* ($r=-0,284$; $p=0,034$), що підтверджується даними літератури [302]. Зворотна асоціація ІМТ з *Escherichia coli* ($r=-0,294$; $p=0,028$) виявлена вперше, оскільки щодо цих двох показників зафіксовано пряму кореляцію згідно даних літератури [113]. Подибуємо також спостереження про те, що у пацієнтів з ЦД-2 (за умов підвищених ІМТ, НbA1c) на тлі призначення інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, емплагліфлозину чи дапагліфлозину (пацієнти третьої групи власне отримували емплагліфлозин), урогенітальна інфекція зустрічалася значно частіше. У сечі переважно знаходили *Escherichia coli* і меншою мірою *Klebsiella pneumoniae* (ефект транслокації МК до сечовивідних шляхів не слід відкидати) [368]. Тут важливим був той факт, що препарати з групи інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу діють на патогенетичні складові ЦД-2, знижуючи вагу, посилюючи діурез і, як наслідок, збільшують виведення *Escherichia coli*.

Звертає на себе увагу також наявність тенденції до вірогідної відмінності щодо кореляцій з ІМТ, а саме: прямої з *Bacteroides thetaiotaomicron* ($r=0,237$; $p=0,079$) та оберненої з *Faecalibacterium prausnitzii* ($r=-0,244$; $p=0,070$). Щодо *Faecalibacterium prausnitzii* знаходимо підтвердження її негативної кореляції за даними ваги тіла, загальним вмістом жиру та вісцеральним жиром на прикладі харчування групи веганів [195]. Цю логіку подій підтверджує інше дослідження, де *Faecalibacterium prausnitzii*, що посилено синтезує КЛЖК, бутират, виявляє прямий зв'язок з індексом скелетних м'язів [249].

Пряма кореляція *Bacteroides thetaiotaomicron* з ІМТ виявлена вперше і є дискусійною, як вже згадувалося раніше, оскільки одні дослідники асоціюють ІМТ з підвищенням типу *Firmicutes*, а інші з *Bacteroidetes*. Зокрема є спостереження 72 дорослих китайських волонтерів, що під впливом періодичного голодування вид *Bacteroides thetaiotaomicron* сприяє зниженню ожиріння (виявляв обернену кореляцію) через виробництво сукцинату і гама-

аміномасляної кислоти [176]. Тому дослідження в цьому напрямі із залученням більшої кількості пацієнтів та здорових європеоїдів вкрай важливі, оскільки, наприклад частота повільних чи швидких метаболізаторів, що вивчає фармакогенетика, серед європеоїдів і монголоїдів (куди відноситься і китайська етнічна група) відрізняються у декілька разів [344].

Аналіз кореляції умовно-патогенних бактерій з віком пацієнтів не виявив появи вірогідних зв'язків чи тенденцій, що відображено у таблиці 10.3.

При оцінці кореляції між умовно-патогенними представниками МК в обстежених пацієнтів виявлено прямий слабкий вірогідний зв'язок ІМТ із *Shigella spp.* ($r=0,285$, $p=0,033$), *Staphylococcus aureus* ($r=0,275$, $p=0,040$), прямий слабкий з тенденцією до вірогідності із *Salmonella spp.* ($r=0,250$, $p=0,063$).

Таблиця 10.3.

Кореляційні зв'язки між умовно-патогенними представниками мікробіоти кишківника, віком та ІМТ в обстежених пацієнтів

Показник	Ступінь кореляції, r	
	Вік	ІМТ
<i>Clostridium difficile</i>	0,033	-0,013
	$p=0,812$	$p=0,925$
<i>Clostridium perfringens</i>	-0,087	-0,185
	$p=0,525$	$p=0,171$
<i>Klebsiella pneumonia</i>	0,018	0,022
	$p=0,896$	$p=0,871$
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-0,096	-0,168
	$p=0,480$	$p=0,216$
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	-0,162	-0,217
	$p=0,232$	$p=0,108$
<i>Escherichia coli</i>	-0,129	-0,178
	$p=0,343$	$p=0,191$

Продовження таблиці 10.3.

Показник	Ступінь кореляції, r	
	Вік	ІМТ
<i>Enterococcus spp.</i>	0,089	-0,056
	$p=0,514$	$p=0,684$
<i>Shigella spp.</i>	0,196	0,285*
	$p=0,148$	$p=0,033$
<i>Proteus spp.</i>	0,030	0,046
	$p=0,828$	$p=0,738$
<i>Enterobacter spp.</i> і/або <i>Citrobacter spp.</i>	-0,108	-0,203
	$p=0,430$	$p=0,134$
<i>Staphylococcus aureus</i>	-0,069	0,275*
	$p=0,616$	$p=0,040$
<i>Salmonella spp.</i>	0,162	0,250 [#]
	$p=0,234$	$p=0,063$
<i>Parvimonas micra</i>	-0,092	0,030
	$p=0,501$	$p=0,827$

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p<0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05<p<0,1$).

Ми з'ясували, що лише стосовно *Staphylococcus aureus* опубліковані спостереження щодо їх підвищення при ожирінні [318]. Інші згадані вище асоціації виявлено вперше. Водночас відкриті асоціації, *Shigella spp.* та *Salmonella spp.* з ІМТ, можуть виявитися предикторами і/або маркерами розвитку гастроентериту і колоректального раку [420], що при ожирінні зустрічається частіше.

У таблиці 10.4 відображено кореляційні зв'язки грибів роду *Candida*, ДНК *H.pylori* у МК з віком та ІМТ.

Таблиця 10.4.

**Кореляційні зв'язки між виявленими грибами роду
Candida, а також ДНК *H.pylori* у мікробіоті кишківника з віком та ІМТ в
обстежених пацієнтів**

Показник	Ступінь кореляції, <i>r</i>	
	Вік	ІМТ
<i>Candida spp.</i>	-0,275*	-0,233 [#]
	<i>p</i> =0,040	<i>p</i> =0,085
<i>Candida albicans</i>	--	--
	<i>p</i> = ---	<i>p</i> = ---
<i>Candida glabrata</i>	--	--
	<i>p</i> = ---	<i>p</i> = ---
<i>Candida krusei</i>	0,086	0,001
	<i>p</i> =0,528	<i>p</i> =0,997
<i>Helicobacter pylori</i>	-0,085	-0,318*
	<i>p</i> =0,532	<i>p</i> =0,017

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Здійснюючи аналіз кореляції віку та ІМТ з грибами роду *Candida*, а також із ДНК *Helicobacter pylori* у МК виявлено низку зв'язків. Занотували зворотній вірогідний зв'язок *Helicobacter pylori* з ІМТ ($r = -0,318$; $p = 0,017$) та кореляції з тенденцією до вірогідності оберненого зв'язку між ІМТ та *Candida spp.* ($r = -0,233$; $p = 0,085$). Питання кореляції грибів *Candida spp.* з віком доволі суперечливе. Наприклад у великому дослідженні, у якому ідентифікували та схарактеризували чотири енетротипи мікобіому (не мікробіому), використовуючи ITS-профілювання 3363 зразків із 16 когорт, встановили прямий зв'язок між аеробним диханням роду *Candida* та віком. Попри це

підтвердили, що посилення процесів запалення пов'язане з енетротипом *Candida* і може бути частково опосередковане мутуалістичними взаємодіями між *Candida spp.* та різними бактеріальними патогенами, такими як *Escherichia coli* та *Clostridium difficile* [219]. Водночас автори цього дослідження відзначили, що мікобіом європейської популяції характеризувався розширенням грибів родів *Saccharomyces* і *Penicillium*, але виснаженням роду *Candida*, тоді як мікобіом популяцій з Азії містив відносно більшу кількість *Candida* та меншу кількість *Saccharomyces*. Європейська популяція, за даними цих дослідників, демонструє відносно нижчу різноманітність грибів загалом порівняно з населенням інших континентів. У нашому дослідженні, де було залучено 111 зразків виключно європеїдів (мешканців України), вік обернено вірогідно корелював (хоча й слабого ступеня) з видами роду *Candida* ($r=-0,275$; $p=0,040$). По перше, це може бути пов'язано з особливістю харчування осіб середнього віку, а точніше із вживанням молочних продуктів, а по-друге – з різноманітністю МК. На підтвердження цього припущення свідчать дані аналізу, що включило 1244 учасника [353]. Підбиваючи підсумки свого дослідження, науковці виявили позитивний зв'язок між бактеріальною α -різноманітністю МК і *Saccharomyces* та негативний – з родом *Candida*. Тотожний взаємозв'язок був зафіксований і для факту споживання молочних продуктів, що як вважають автори, сприяє здоровішому харчуванню з точки зору “екоздоров'я кишківника, змінюючи взаємозв'язки кишкових мікробів”. Попри описані вище закономірності знову можемо звернути увагу на відмінності складу мікобіому та МК у різних етнічних групах (расах).

10.3. Визначення кореляційних зв'язків мікробіоти кишківника з біохімічними показниками щитоподібної залози обстежених хворих

В обстежених нами пацієнтів зафіксовано низку кореляцій з високим рівнем вірогідності: ТТГ–вТ4 ($r=-0,711$; $p<0,001$), ТТГ–вТ3 ($r=-0,708$; $p<0,001$), fТ4–fТ3 ($r=0,413$; $p<0,001$). Подібні результати отримано і щодо кореляції рівнів вТ3 з ТА/рТТГ ($r=0,620$; $p<0,001$), вТ4 з ТА/рТТГ ($r=0,538$; $p<0,001$), та вТ3 з

ТА/ТГ ($r=0,300$; $p<0,05$). Рівні ТА/ТГ з ТА/рТТГ також демонстрували пряму вірогідну кореляцію ($r=0,454$; $p<0,001$). Слід зазначити, що характер отриманих кореляційних взаємозв'язків відображає реальну клінічну практику.

При аналізі кореляції МК з біохімічними показниками щитоподібної залози, що відображено в таблиці 10.5 виявили низку особливих взаємозалежностей.

Таблиця 10.5.

Кореляційні зв'язки між показниками основних типів мікробіоти кишківника та параметрами щитоподібної залози в обстежених пацієнтів

Показник	Ступінь кореляції, r					
	ТТГ	вТ4	вТ3	ТА/рТТГ	ТА/ТГ	ТА/ТПО
Загальна	-0,092	-0,117	0,003	0,018	0,017	-0,012
бактеріальна маса	$p=0,501$	$p=0,390$	$p=0,983$	$p=0,893$	$p=0,899$	$p=0,933$
<i>Firmicutes</i>	-0,029	0,062	-0,277*	-0,142	-0,250 [#]	0,169
	$p=0,832$	$p=0,648$	$p=0,039$	$p=0,296$	$p=0,063$	$p=0,212$
<i>Bacteroidetes</i>	0,063	0,003	0,264*	0,171	0,298*	-0,140
	$p=0,645$	$p=0,982$	$p=0,049$	$p=0,207$	$p=0,026$	$p=0,305$
<i>Actinobacteria</i>	-0,096	0,061	-0,033	-0,068	-0,225 [#]	-0,054
	$p=0,483$	$p=0,655$	$p=0,807$	$p=0,619$	$p=0,095$	$p=0,693$
Інші	-0,045	-0,300*	-0,056	-0,116	-0,150	0,033
	$p=0,740$	$p=0,024$	$p=0,681$	$p=0,396$	$p=0,271$	$p=0,808$
<i>Firmicutes/</i>	-0,073	0,024	-0,068	-0,103	-0,195	-0,001
<i>Bacteroidetes</i>	$p=0,591$	$p=0,861$	$p=0,617$	$p=0,448$	$p=0,149$	$p=0,997$
<i>B. fragilis/</i>	0,034	-0,021	-0,047	-0,037	-0,085	-0,090
<i>F. prausnitzii</i>	$p=0,804$	$p=0,879$	$p=0,733$	$p=0,785$	$p=0,534$	$p=0,512$

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p<0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05<p<0,1$).

Звертає на себе увагу відсутність кореляції рівня ТТГ з показниками основних типів МК проте виявлено декілька вірогідних кореляцій з гормонами щитоподібної залози. Зокрема, з'ясували, що існує обернена взаємодія вТ4 з групою “Інші” ($r=-0,300$; $p=0,024$), а також вТ3 з *Firmicutes* ($r=-0,277$; $p=0,039$) і пряма вірогідна кореляція вТ3 з *Bacteroidetes* ($r=0,264$; $p=0,049$).

На початку цього розділу була помічена пряма асоціація ІМТ з групою “Інші” (табл. 10.1), а на даному етапі – зворотна кореляція ІМТ з вТ4, що може вказувати на таку патогенетичну логіку подій – зростання ваги відбувається при недостатності гормонів щитоподібної залози. Зважаючи на те, що у групу “Інші” входять такі типи як *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria* й *Fusobacteriota*, у наступних дослідженнях слід віднайти з яким із цих представників виникає саме така кореляція.

Зворотна кореляція вТ3 з *Firmicutes* і пряма з *Bacteroidetes* головню засвідчує зростання *Firmicutes* і зниження *Bacteroidetes* при гіпотиреозі коли метаболізм сповільнюється, збільшується ІМТ та протилежну картину при гіпертиреозі коли пацієнти худнуть.

Щодо титрів антитіл не виявлено вірогідних зв'язків між показниками основних типів МК з ТА/рТТГ і з ТА/ТПО, хоча була помічена пряма та вірогідна кореляція між ТА/ТГ та *Bacteroidetes* ($r=0,298$; $p=0,026$), як і низка тенденцій до вірогідності щодо *Firmicutes* ($r=-0,250$; $p=0,063$) та *Actinobacteria* ($r=-0,225$; $p=0,095$) за принципом оберненого зв'язку. Лише в одній із наукових робіт на цю тему виявлено зниження одного з видів типу *Bacteroidetes*, *Bacteroides massiliensis*, у вагітних із субклінічним гіпотиреозом та підвищеним ТА/ТПО [409]. Повідомляється також, що при явному гіпотиреозі відбувається надмірний ріст бактерій у тонкій кишці, однак ідентифікувати ці бактерії поки що не вдалося.

Опрацьовуючи зібрані дані з метою пошуку кореляційних зв'язків між облігатними представниками МК та параметрами щитоподібної залози досліджуваних пацієнтів, не виявлено жодних асоціацій з тенденцією до вірогідності чи вірогідних, що відображено у таблиці 10.6.

Таблиця 10.6.

Кореляційні зв'язки між облігатними представниками мікробіоти кишківника та параметрами щитоподібної залози в обстежених пацієнтів

Показник	Ступінь кореляції, <i>r</i>					
	ТТГ	вТ4	вТ3	ТА/рТТГ	ТА/ТГ	ТА/ТПО
<i>Lactobacillus spp.</i>	0,009	0,034	-0,005	-0,027	-0,098	-0,032
	<i>p</i> =0,948	<i>p</i> =0,802	<i>p</i> =0,974	<i>p</i> =0,842	<i>p</i> =0,471	<i>p</i> =0,813
<i>Bifidobacterium spp.</i>	-0,032	0,200	-0,066	0,000	-0,043	0,020
	<i>p</i> =0,818	<i>p</i> =0,140	<i>p</i> =0,629	<i>p</i> =1,00	<i>p</i> =0,756	<i>p</i> =0,885
<i>Escherichia coli</i>	-0,076	0,053	0,076	-0,040	-0,086	0,143
	<i>p</i> =0,576	<i>p</i> =0,697	<i>p</i> =0,577	<i>p</i> =0,770	<i>p</i> =0,530	<i>p</i> =0,292
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,071	-0,159	-0,133	-0,030	0,077	0,039
	<i>p</i> =0,603	<i>p</i> =0,243	<i>p</i> =0,327	<i>p</i> =0,825	<i>p</i> =0,575	<i>p</i> =0,775
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	-0,066	-0,008	0,039	0,041	-0,022	-0,060
	<i>p</i> =0,629	<i>p</i> =0,953	<i>p</i> =0,778	<i>p</i> =0,767	<i>p</i> =0,871	<i>p</i> =0,661
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	-0,067	0,032	-0,113	-0,078	-0,078	-0,047
	<i>p</i> =0,625	<i>p</i> =0,815	<i>p</i> =0,408	<i>p</i> =0,568	<i>p</i> =0,570	<i>p</i> =0,730
<i>Akkermansia muciniphila</i>	-0,063	-0,039	-0,083	-0,031	-0,115	-0,055
	<i>p</i> =0,645	<i>p</i> =0,777	<i>p</i> =0,544	<i>p</i> =0,820	<i>p</i> =0,397	<i>p</i> =0,688

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Вважаємо, що отриманий результат пов'язаний з особливістю вибірки хворих, адже усі пацієнти на момент збору МК вже отримували лікування. Тож дослідження сироватки крові не могли містити критичних порушень які б забезпечили маніфестацію виразних кореляційних взаємодій із представниками облігатної МК. Попри це вважаємо, що кількість пацієнтів у вибірках для вивчення зв'язку між показниками імуноферментного аналізу щитоподібної

залози та облігатними представниками МК була недостатньою і передбачає подальші дослідження у цьому напрямі.

Натомість зафіксовано низку вірогідних кореляційних зв'язків між умовно-патогенними представниками мікробіоти кишківника та параметрами щитоподібної залози обстежених пацієнтів, що відображено у таблиці 10.7.

Таблиця 10.7.

Кореляційні зв'язки між умовно-патогенними представниками мікробіоти кишківника та параметрами щитоподібної залози в обстежених пацієнтів

Показник	Ступінь кореляції, <i>r</i>					
	ТТГ	вТ4	вТ3	ТА/рТТГ	ТА/ТГ	ТА/ТПО
<i>Clostridium difficile</i>	-0,040	-0,016	0,055	-0,042	-0,091	0,005
	<i>p</i> =0,768	<i>p</i> =0,905	<i>p</i> =0,690	<i>p</i> =0,757	<i>p</i> =0,505	<i>p</i> =0,969
<i>Clostridium perfringens</i>	-0,060	0,389*	0,479*	0,823*	0,503*	-0,051
	<i>p</i> =0,658	<i>p</i> =0,003	<i>p</i> =0,000	<i>p</i> =0,000	<i>p</i> =0,000	<i>p</i> =0,708
<i>Klebsiella pneumonia</i>	0,118	-0,006	0,048	-0,056	-0,068	-0,094
	<i>p</i> =0,386	<i>p</i> =0,964	<i>p</i> =0,727	<i>p</i> =0,684	<i>p</i> =0,620	<i>p</i> =0,489
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-0,029	-0,020	-0,069	-0,046	0,244 [#]	-0,072
	<i>p</i> =0,831	<i>p</i> =0,883	<i>p</i> =0,615	<i>p</i> =0,738	<i>p</i> =0,070	<i>p</i> =0,596
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0,082	-0,008	0,052	-0,030	-0,088	0,439*
	<i>p</i> =0,547	<i>p</i> =0,952	<i>p</i> =0,703	<i>p</i> =0,824	<i>p</i> =0,518	<i>p</i> =0,001
<i>Escherichia coli</i>	-0,032	-0,073	-0,019	-0,052	-0,079	0,151
	<i>p</i> =0,817	<i>p</i> =0,591	<i>p</i> =0,891	<i>p</i> =0,706	<i>p</i> =0,563	<i>p</i> =0,266
<i>Enterococcus spp.</i>	-0,084	0,011	0,132	0,021	-0,048	-0,097
	<i>p</i> =0,540	<i>p</i> =0,935	<i>p</i> =0,334	<i>p</i> =0,877	<i>p</i> =0,724	<i>p</i> =0,479
<i>Shigella spp.</i>	-0,009	-0,114	-0,022	-0,051	-0,059	-0,041
	<i>p</i> =0,946	<i>p</i> =0,404	<i>p</i> =0,873	<i>p</i> =0,709	<i>p</i> =0,666	<i>p</i> =0,762

Продовження таблиці 10.7.

Показник	Ступінь кореляції, r					
	ТТГ	вТ4	вТ3	ТА/рТТГ	ТА/ТГ	ТА/ТПО
<i>Proteus spp.</i>	-0,044	-0,088	-0,113	-0,043	-0,089	-0,062
	$p=0,747$	$p=0,518$	$p=0,406$	$p=0,754$	$p=0,512$	$p=0,652$
<i>Enterobacter spp.</i> і/або <i>Citrobacter spp.</i>	-0,030	-0,077	-0,026	-0,059	-0,090	-0,065
	$p=0,829$	$p=0,571$	$p=0,852$	$p=0,664$	$p=0,510$	$p=0,635$
<i>Staphylococcus aureus</i>	-0,051	-0,069	0,090	-0,023	-0,075	-0,104
	$p=0,712$	$p=0,615$	$p=0,511$	$p=0,867$	$p=0,585$	$p=0,445$
<i>Salmonella spp.</i>	-0,023	-0,082	0,018	-0,052	-0,081	-0,064
	$p=0,866$	$p=0,550$	$p=0,893$	$p=0,706$	$p=0,551$	$p=0,639$
<i>Parvimonas micra</i>	-0,070	-0,046	-0,084	-0,041	-0,110	-0,101
	$p=0,607$	$p=0,739$	$p=0,536$	$p=0,764$	$p=0,419$	$p=0,458$

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p<0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05<p<0,1$).

Як відображено у таблиці 10.7, виразним виявився прямий вірогідний зв'язок *Clostridium perfringens* з показниками тиреоїдної панелі, а саме з такими її складовими: вТ4 ($r=0,389$; $p=0,003$), вТ3 ($r=0,479$; $p=0,000$), ТА/рТТГ ($r=0,823$; $p=0,000$), ТА/ТГ ($r=0,503$; $p=0,000$). Подібні дані подибуємо в новому дослідженні зв'язку хвороби Грейвса з МК [77]. Дослідники відвели роду *Anaerofilum* (на даний час цей рід бактерій мало вивчений) та виду *Clostridium innocuum* роль маркерів у патогенезі хвороби Грейвса. Початок захворювання характеризувався зростанням роду *Anaerofilum* і зниженням відносної чисельності роду *Clostridium innocuum*. Наші дослідження підтверджують цю конфігурацію взаємодії, оскільки при хвороби Грейвса зростають показники ТА/рТТГ, вТ4, вТ3 та титри антитіл. Однак новим у нашій роботі є те, що цю ж

кореляцію ми знайшли з іншим видом типу *Clostridium* – *Clostridium perfringens*. Вище згадували про відкриті нещодавно потужні можливості *Clostridium perfringens*, щодо експресії особливого ентеротоксину, який забезпечує специфічне зв'язування з рецепторами на поверхні ракових клітин щитоподібної залози. Через такого роду взаємодію відбувається накопичення Ca^{2+} з подальшою загибеллю ракової клітини [309].

Також слід зауважити, що ТА/ТГ виявив тенденцію до вірогідного прямого зв'язку з *Klebsiella oxytoca* ($r=0,244$; $p=0,070$). Серед літературних джерел натрапили на ретроспективний аналіз (за 10-річний період) клінічних та мікробіологічних аспектів бактеріємії *Klebsiella oxytoca*. Автори наукового аналізу стверджують, що бактеріємія *Klebsiella oxytoca* найчастіше асоціювалася з інфекцією жовчних шляхів [59]. Відомо, що при гіпотиреозі, що може виникати на тлі автоімунного тиреоїдиту розвиваються різного роду ускладнення з боку жовчовивідних шляхів, як, наприклад зниження дезінтоксикаційної та синтетичної функції печінки, дискінезія жовчних шляхів по гіпомоторному типу. Ослаблення тонусу і моторики жовчовивідних шляхів призводить до порушення жовчовидільної функції печінки, застою жовчі, спричиняє розвиток жовчнокам'яної хвороби. Тому вперше виявлена асоціація *Klebsiella oxytoca* з ТА/ТГ може бути складовою патогенетичного розвитку гіпотиреозу на тлі АІТ.

Водночас ТА/ТПО проявив прямий вірогідний зв'язок з *Fusobacterium nucleatum* ($r=0,439$; $p=0,001$), що також спостерігали вперше. *Fusobacterium nucleatum* завжди вважали патобіонтом, а пізніше онкобіонтом порожнини рота, що бере участь в розвитку пародонтиту. Однак, за останні роки *Fusobacterium nucleatum* визнано фактором ризику колоректального раку, раннім маркером його появи, прогнозу захворювання, а також мішенню для профілактики та лікування [396]. Значна кількість цієї бактерії виявляють у злоякісних пухлинах підшлункової залози, стравоходу, молочної залози тощо. Її також вважають причетною до хвороби Альцгеймера, абсцесу мозку, ССЗ, викиднів, запальних захворювань кишківника. Найновіші дані стосуються впливу *Fusobacterium*

nucleatum на імунітет господаря, зокрема щодо пригнічення пухлинного імунного мікрооточення [52].

За наявності таких різноманітних взаємозв'язків між групою умовно-патогенних бактерій та показниками гормонів щитоподібної залози і антитіл тиреоїдної панелі, не помічено жодної кореляції з гіпофізарним тиреотропним гормоном.

Пошук кореляцій між біохімічними параметрами щитоподібної залози і грибами роду *Candida* а також з ДНК *H.pylori* зафіксував залежності, які відображені в таблиці 10.8.

Таблиця 10.8.

Кореляційні зв'язки між грибами роду *Candida* а також ДНК *H.pylori* у мікробіоті кишківника та параметрами щитоподібної залози в обстежених пацієнтів

Показник	Ступінь кореляції, <i>r</i>					
	ТТГ	вТ4	вТ3	ТА/рТТГ	ТА/ТГ	ТА/ТПО
<i>Candida spp.</i>	-0,008	0,139	0,175	0,036	-0,028	-0,302*
	<i>p</i> =0,956	<i>p</i> =0,307	<i>p</i> =0,197	<i>p</i> =0,790	<i>p</i> =0,835	<i>p</i> =0,024
<i>Candida albicans</i>	--	--	--	--	--	--
	<i>p</i> = ---	<i>p</i> = ---	<i>p</i> = ---	<i>p</i> = ---	<i>p</i> = ---	<i>p</i> = ---
<i>Candida glabrata</i>	--	--	--	--	--	--
	<i>p</i> = ---	<i>p</i> = ---	<i>p</i> = ---	<i>p</i> = ---	<i>p</i> = ---	<i>p</i> = ---
<i>Candida krusei</i>	-0,125	0,146	0,249 [#]	0,359*	0,076	-0,138
	<i>p</i> =0,360	<i>p</i> =0,282	<i>p</i> =0,065	<i>p</i> =0,007	<i>p</i> =0,579	<i>p</i> =0,311
<i>Helicobacter pylori</i>	-0,081	0,165	0,160	0,292*	0,463*	-0,096
	<i>p</i> =0,554	<i>p</i> =0,224	<i>p</i> =0,240	<i>p</i> =0,029	<i>p</i> =0,000	<i>p</i> =0,480

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

При аналізі отриманих результатів виявлено відсутність кореляційних зв'язків ТТГ та вТ4 з досліджуваними грибами роду *Candida* та *Helicobacter pylori*. Виразним виявився результат ТА/рТТГ з *Candida krusei* ($r=0,359$; $p=0,007$) та з *Helicobacter pylori* ($r=0,292$; $p=0,029$), що показали прямий вірогідний зв'язок. Прямий вірогідний зв'язок установили і між ТА/ТГ та *Helicobacter pylori* ($r=0,463$; $p=0,000$). А ось щодо оберненого вірогідного зв'язку то його засвідчили між ТА/ТПО та *Candida spp.* ($r=-0,302$, $p=0,024$). Тенденцію до вірогідного слабкого зв'язку зафіксовано між вТ3 та *Candida krusei* ($r=0,249$; $p=0,065$).

Helicobacter pylori подібно до *Fusobacterium nucleatum* вважають причетним до онкопатології, зокрема раку шлунку [343]. Ми вперше виявили її асоціацію з ТА/рТТГ, що може вказувати на її зв'язок з автоімунними порушеннями. А ось пряма кореляція ТА/рТТГ з *Candida krusei*, хоча й не описана в літературі, вид *Candida krusei* асоціюють з розвитком розсіяного склерозу, що також має автоімунну природу [101]. Водночас зворотна кореляція видів роду *Candida* загалом з ТА/рТТГ передбачає проведення більш ретельних досліджень для ідентифікації причетних видів до цієї взаємодії.

Отримані результати дають змогу зробити висновок, що автоімунна реакція спрямована проти щитоподібної залози корелює з наростанням колоній *Candida krusei*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium perfringens* та *Fusobacterium nucleatum*.

10.4. Визначення кореляційних зв'язків мікробіоти кишківника з показниками вуглеводного обміну обстежених хворих

Наступним етапом аналізу кореляційних зв'язків була оцінка кореляції МК та вуглеводного обміну. Насамперед було проаналізовано взаємозв'язок основних типів МК у хворих з їхніми лабораторними результатами глюкози, НbA1c, інсуліну, а також обчисленими індексами НОМА-IR, НОМА- β та Саго. Отримані результати відображені в таблиці 10.9.

Таблиця 10.9.

**Кореляційні зв'язки між показниками основних типів
мікробіоти кишківника та параметрами вуглеводного обміну в обстежених
пацієнтів**

Показник	Ступінь кореляції, <i>r</i>					
	глюкоза	НbA1c	інсулін	НОМА-IR	НОМА-β	Саго
Загальна	0,165	-0,011	-0,196	-0,078	-0,232 [#]	0,349*
бактеріальна маса	<i>p</i> =0,225	<i>p</i> =0,935	<i>p</i> =0,148	<i>p</i> =0,566	<i>p</i> =0,086	<i>p</i> =0,008
<i>Firmicutes</i>	-0,121	0,041	0,003	-0,040	0,107	-0,010
	<i>p</i> =0,375	<i>p</i> =0,763	<i>p</i> =0,981	<i>p</i> =0,768	<i>p</i> =0,434	<i>p</i> =0,943
<i>Bacteroidetes</i>	0,037	-0,177	-0,030	-0,011	-0,062	-0,041
	<i>p</i> =0,786	<i>p</i> =0,191	<i>p</i> =0,827	<i>p</i> =0,936	<i>p</i> =0,652	<i>p</i> =0,767
<i>Actinobacteria</i>	0,067	0,427*	0,185	0,152	0,093	-0,073
	<i>p</i> =0,625	<i>p</i> =0,001	<i>p</i> =0,173	<i>p</i> =0,264	<i>p</i> =0,494	<i>p</i> =0,595
Інші	0,242 [#]	0,132	-0,044	0,071	-0,218	0,240 [#]
	<i>p</i> =0,072	<i>p</i> =0,331	<i>p</i> =0,749	<i>p</i> =0,606	<i>p</i> =0,106	<i>p</i> =0,074
<i>Firmicutes/</i>	-0,010	0,121	0,174	0,117	0,107	-0,053
<i>Bacteroidetes</i>	<i>p</i> =0,940	<i>p</i> =0,376	<i>p</i> =0,200	<i>p</i> =0,390	<i>p</i> =0,433	<i>p</i> =0,697
<i>B. fragilis/</i>	-0,103	-0,057	0,114	0,012	0,275*	-0,159
<i>F. prausnitzii</i>	<i>p</i> =0,449	<i>p</i> =0,678	<i>p</i> =0,402	<i>p</i> =0,932	<i>p</i> =0,041	<i>p</i> =0,242

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Попри відсутню вірогідну відмінність між показниками основних типів та глюкози, виявлено тенденцію, що прямує до вірогідних змін слабкої сили з групою “Інші” ($r=0,242$; $p=0,072$), зафіксовано пряму кореляцію із високим ступенем вірогідності ($r=0,427$; $p=0,001$) середньої сили між НbA1c та

Actinobacteria. Для порівняння отриманих нами результатів з даними літератури виявили, що вміст *Actinobacteria* на тлі лікування метформіном в монотерапії та в комбінованій терапії з екзенатидом пацієнтів із синдромом полікістозних яєчників, ожирінням та ІР відрізнявся. У першому випадку спостерігали його зростання, а в другому – зниження [146]. Вчені висловили припущення, що *Actinobacteria*, особливо її вид біфідобактерій відіграють ключову роль у розщепленні органічних речовин, які широко використовуються як пробіотики в МК людини і що на тлі метформіну ці його властивості активізувалися. Інші спостереження засвідчують зростання *Actinobacteria* з набором ваги, що здебільшого супроводжується ІР, а також із глюкозою [240], що до певної міри підтверджує наші дані щодо асоціації *Actinobacteria* з HbA1c.

Також відмічено, що за відсутності кореляційних зв'язків основних типів МК та інсуліну, виявлено кореляції з індексами ІР. Так індекс НОМА- β проявив прямий кореляційний зв'язок зі співвідношенням *B. fragilis/F. prausnitzii* ($r=0,275$; $p=0,041$) та тенденцію до вірогідної відмінності, з негативним знаком слабкої сили із загальною бактеріальною масою ($r=-0,232$; $p=0,086$). Нам вдалося відшукати лише одну наукову роботу де у пацієнтів з метаболічним синдромом та ІР досліджували вплив середземноморської дієти на низку бактеріальних типів, серед яких була *Faecalibacterium prausnitzii*. Після дворічного застосування цієї дієти кількість *Faecalibacterium prausnitzii* зросла [167]. Отже маємо знову непряме підтвердження наших даних про те, що зниження цієї бактерії спричиняє зростання співвідношення *B. fragilis/F. prausnitzii* та вказує на ІР з гіперінсулінемією, що в подальшому може призвести до виснаження β -клітин острівців Лангерганса. Індекс Caro показав прямий вірогідний зв'язок середньої сили із загальною бактеріальною масою ($r=0,349$; $p=0,008$) та схожу тенденцію до вірогідних змін із групою “Інші” ($r=0,240$; $p=0,074$) як і у випадку з глюкозою, що згадували вище.

Щодо прямого кореляційного зв'язку індексу Caro із загальною бактеріальною масою припускаємо, що надмірний бактеріальний ріст, що може спостерігатися в тонкому кишківнику поєднується з порушенням вуглеводного

обміну, а саме із зростанням вмісту глюкози в крові та зниженням рівня інсуліну на етапах заавансованого ЦД-2. Як вже згадувалося, надмірний бактеріальний ріст, що впливає на показник загальної бактеріальної маси, виникає при вегетативній діабетичній полінейропатії або за відсутності нормального рівня тиреоїдних гормонів при гіпотиреозі коли знижується моторика кишківника [131].

Згідно літературних даних, існує кореляція між МК, що здатна розкласти полісахариди і калоріями, які господар отримує зі свого раціону. Зокрема, під час аналізу двох популяцій дітей молодшого та дошкільного віку сільської місцевості Африки та міської популяції Італії виявлено відмінності щодо ключових показників основних типів мікробіоти. *Actinobacteria* і *Bacteroidetes* кількісно переважали в африканських, а *Firmicutes* і *Proteobacteria* – в європейських дітей. Висунуто припущення, що мікробіом африканських дітей еволюціонував разом з їх дієтою, сприяючи накопиченню енергії та виробляючи високий рівень КЛЖК [104]. У нашому дослідженні не виявлено підтвердження цієї гіпотези. Кореляції, що спостерігалися між показниками вуглеводного обміну оминули *Firmicutes* та *Bacteroidetes*, проте заявили про себе щодо індексів ІР.

У таблиці 10.10 подаються рівні та сила кореляційних зв'язків між представниками облигатної МК та параметрами вуглеводного обміну.

Таблиця 10.10.

Кореляційні зв'язки між облигатними представниками мікробіоти кишківника та параметрами вуглеводного обміну в обстежених пацієнтів

Показник	Ступінь кореляції, r					
	глюкоза	HbA1c	інсулін	НОМА-IR	НОМА- β	Саго
<i>Lactobacillus</i>	0,016	0,012	0,139	0,105	0,124	-0,092
<i>spp.</i>	$p=0,907$	$p=0,932$	$p=0,308$	$p=0,443$	$p=0,363$	$p=0,499$

Продовження таблиці 10.10.

Показник	Ступінь кореляції, r					
	глюкоза	HbA1c	інсулін	НОМА-IR	НОМА- β	Саго
<i>Bifidobacterium</i> <i>spp.</i>	-0,092 $p=0,501$	-0,065 $p=0,636$	0,002 $p=0,986$	-0,068 $p=0,620$	0,119 $p=0,381$	0,009 $p=0,950$
<i>Escherichia coli</i>	0,016 $p=0,907$	-0,049 $p=0,722$	-0,052 $p=0,702$	-0,074 $p=0,586$	0,024 $p=0,862$	0,023 $p=0,866$
<i>Bacteroides</i> <i>fragilis</i>	0,052 $p=0,703$	-0,013 $p=0,926$	0,092 $p=0,500$	0,089 $p=0,516$	-0,019 $p=0,888$	-0,054 $p=0,694$
<i>Bacteroides</i> <i>thetaiotaomicron</i> <i>n</i>	0,085 $p=0,532$	-0,026 $p=0,848$	-0,069 $p=0,613$	-0,034 $p=0,802$	-0,085 $p=0,534$	0,068 $p=0,617$
<i>Faecalibacteriu</i> <i>m prausnitzii</i>	0,052 $p=0,701$	-0,027 $p=0,846$	-0,300* $p=0,025$	-0,221 $p=0,101$	-0,271* $p=0,043$	0,477* $p=0,000$
<i>Akkermansia</i> <i>tuciniphila</i>	0,096 $p=0,480$	0,029 $p=0,830$	-0,082 $p=0,549$	-0,026 $p=0,850$	-0,099 $p=0,469$	0,071 $p=0,604$

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).# - тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

У таблиці 10.10 спостерігаємо відсутність кореляції між глюкозою і HbA1c з представниками облигатної мікробіоти кишківника, хоча обернений вірогідний зв'язок середньої сили між інсуліном та *Faecalibacterium prausnitzii* простежується ($r = -0,300$; $p = 0,025$). Цікаво, що зв'язок з цією ж бактерією також проявився вірогідною але вже у вигляді слабкої оберненої кореляції з індексом НОМА- β ($r = -0,271$; $p = 0,043$), а також з високим ступенем вірогідності з індексом Саго ($r = 0,477$; $p = 0,000$) як прямий зв'язок середньої сили.

Отримані кореляційні зв'язки щодо *Faecalibacterium prausnitzii* у даному випадку узгоджуються з нашими попередніми спостереженнями

(обговорюються вище і подаються в таблиці 10.9), де зафіксували пряму кореляцію НОМА- β із співвідношенням *B. fragilis*/*F. prausnitzii*. Прямий зв'язок *Faecalibacterium prausnitzii* з індексом Caro, який обчислюється як відношення глюкози до інсуліну, також свідчить за ту ж динаміку взаємодії. Отже коли зростає *Faecalibacterium prausnitzii* знижується рівень інсуліну та підвищується вміст глюкози, а підвищення вмісту *Bacteroides fragilis* у співвідношенні асоціюється із гіперінсулінемією.

У наступній таблиці 10.11 відображено кореляційні асоціації між умовно-патогенними представниками МК та параметрами вуглеводного обміну в обстежених нами пацієнтів.

Таблиця 10.11.

Кореляційні зв'язки між умовно-патогенними представниками мікробіоти кишківника та параметрами вуглеводного обміну в обстежених пацієнтів

Показник	Ступінь кореляції, <i>r</i>					
	глюкоза	HbA1c	інсулін	НОМА-IR	НОМА- β	Caro
<i>Clostridium difficile</i>	0,053	0,034	-0,089	-0,058	-0,133	0,070
	<i>p</i> =0,696	<i>p</i> =0,803	<i>p</i> =0,517	<i>p</i> =0,673	<i>p</i> =0,328	<i>p</i> =0,610
<i>Clostridium perfringens</i>	-0,053	-0,076	-0,086	-0,093	-0,026	0,009
	<i>p</i> =0,699	<i>p</i> =0,580	<i>p</i> =0,528	<i>p</i> =0,494	<i>p</i> =0,851	<i>p</i> =0,946
<i>Klebsiella pneumonia</i>	-0,068	-0,054	-0,041	-0,070	0,045	-0,028
	<i>p</i> =0,621	<i>p</i> =0,693	<i>p</i> =0,765	<i>p</i> =0,609	<i>p</i> =0,742	<i>p</i> =0,837
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-0,050	-0,036	-0,191	-0,166	-0,130	0,203
	<i>p</i> =0,717	<i>p</i> =0,794	<i>p</i> =0,159	<i>p</i> =0,222	<i>p</i> =0,338	<i>p</i> =0,133
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	-0,224 [#]	-0,168	-0,121	-0,140	-0,025	-0,047
	<i>p</i> =0,097	<i>p</i> =0,217	<i>p</i> =0,373	<i>p</i> =0,305	<i>p</i> =0,856	<i>p</i> =0,729

Продовження таблиці 10.11.

Показник	Ступінь кореляції, <i>r</i>					
	глюкоза	HbA1c	інсулін	НОМА-IR	НОМА-β	Саго
<i>Escherichia coli</i>	-0,064	-0,039	-0,144	-0,135	-0,069	0,083
<i>Enterococcus spp.</i>	<i>p</i> =0,641	<i>p</i> =0,774	<i>p</i> =0,291	<i>p</i> =0,320	<i>p</i> =0,614	<i>p</i> =0,541
<i>Shigella spp.</i>	<i>p</i> =0,003	<i>p</i> =0,173	<i>p</i> =0,249	<i>p</i> =0,997	<i>p</i> =0,036	<i>p</i> =0,009
	<i>p</i> =0,001	<i>p</i> =0,195	<i>p</i> =0,237	<i>p</i> =0,003	<i>p</i> =0,315	<i>p</i> =0,900
<i>Proteus spp.</i>	-0,049	-0,074	0,071	0,015	0,121	-0,092
	<i>p</i> =0,723	<i>p</i> =0,590	<i>p</i> =0,602	<i>p</i> =0,912	<i>p</i> =0,373	<i>p</i> =0,500
<i>Enterobacter spp.</i> і/або <i>Citrobacter spp.</i>	0,018	-0,032	-0,214	-0,168	-0,191	0,410*
	<i>p</i> =0,896	<i>p</i> =0,813	<i>p</i> =0,113	<i>p</i> =0,216	<i>p</i> =0,158	<i>p</i> =0,002
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,102	0,014	0,028	0,038	-0,029	-0,004
	<i>p</i> =0,457	<i>p</i> =0,921	<i>p</i> =0,837	<i>p</i> =0,779	<i>p</i> =0,832	<i>p</i> =0,976
<i>Salmonella spp.</i>	0,457*	0,191	0,103	0,354*	-0,169	0,055
	<i>p</i> =0,000	<i>p</i> =0,158	<i>p</i> =0,449	<i>p</i> =0,007	<i>p</i> =0,213	<i>p</i> =0,688
<i>Parvimonas micra</i>	-0,074	-0,019	-0,125	-0,138	-0,039	0,042
	<i>p</i> =0,588	<i>p</i> =0,890	<i>p</i> =0,358	<i>p</i> =0,311	<i>p</i> =0,774	<i>p</i> =0,761

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

У таблиці 10.11 відображено як корелював рівень глюкози, проявляючи прямий вірогідний зв'язок середньої сили з *Enterococcus spp.* ($r=0,388$; $p=0,004$), з *Shigella spp.* ($r=0,463$; $p=0,001$) та *Salmonella spp.* ($r=0,461$; $p=0,0001$). Прямую асоціацію *Enterococcus spp.* з глюкозою виявлено в експерименті під час вигодовування мишей сахарозою [156], а такого ж напряму зв'язок *Shigella spp.* та *Salmonella spp.* з глюкозою опосередковано може бути підтверджений

клінічними спостереженнями де ці бактерії корелювали з аліментарним ожирінням [420].

У нашій роботі виявлено обернену кореляцію слабкої сили з тенденцією до вірогідності між глюкозою та *Fusobacterium nucleatum* ($r=-0,224$; $p=0,097$). Подальший бібліографічний аналіз світових даних привів нас до наукового спостереження, що розширює роль і значення цього оберненого зв'язку. Виявилось, що *Fusobacterium nucleatum* корелювала з посиленням метаболізмом глюкози у пацієнтів з колоректальним раком, а на локальному рівні підтримувала канцерогенез через підвищення метаболізму глюкози у вигляді гліколізу (переважав навіть за аеробних умов) в ракових клітинах [174]. Попри це *Fusobacterium nucleatum* асоціювалася із зростанням глюкозного транспортера Glut 1 [430], що експресується всіма клітинами організму людини для забезпечення бодай мінімального потоку глюкози, а тому вважається базовим.

Відомо, що при ЦД-2 частота розвитку онкопатології зростає вдвічі. А після нашого відкриття, можемо стверджувати, що збільшення кількості *Fusobacterium nucleatum* в МК може слугувати маркером високого ризику колоректального раку (або інших варіантів онкопатології) у пацієнтів тих категорій, що були включені в дослідження, через особливу здатність цієї бактерії забезпечувати ракові клітини енергією, отриманої з глюкози.

Звертає на себе увагу відсутність кореляції між інсуліном і HbA1c з умовно-патогенною групою бактерій МК. Проте з'являються кореляційні зв'язки з індексами IP. Так, індекс НОМА-IR корелював лише з двома бактеріями: із *Shigella spp.* ($r=0,389$; $p=0,004$) та з *Salmonella spp.* ($r=0,361$; $p=0,006$), проявляючи прямий вірогідний зв'язок середньої сили, що уподібнювався до їх кореляцій з глюкозою у нашому дослідженні та з ожирінням за даними літератури [420], вибудовуючи логічну картину. Отже *Shigella spp.* та *Salmonella spp.* асоціюються з IP за даними індексу НОМА-IR, ожирінням та гіперглікемією.

Водночас індекс НОМА- β корелював лише з однією умовно патогенною бактерією *Enterococcus spp.* ($r=-0,281$; $p=0,036$), виявляючи обернений вірогідний зв'язок слабкої сили, що був протилежним до зв'язку цієї ж бактерії з

глюкозою. Індекс Caro також проявив зв'язок з *Enterococcus spp.* ($r=0,345$; $p=0,009$) як пряма вірогідна кореляція середньої сили, що характеризує її як маркер гіперглікемії на тлі зниження вмісту інсуліну через виснаження β -клітин острівців на прикладі індексу НОМА- β .

Очікуваною була й поява прямої вірогідної кореляції середньої сили індексу Caro з *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* ($r=0,410$; $p=0,002$), оскільки за даними літератури в експерименті *Enterobacter cloacae* асоціюють з ожирінням, порушенням толерантності до глюкози, зниження вмісту адипонектину і зростання ліпополісахариду [142]. Водночас не спостерігали кореляції між цими бактеріями з глюкозою чи інсуліном.

Таблиця 10.12.

Кореляційні зв'язки між виявленими грибами роду *Candida* а також ДНК *H.pylori* у мікробіоті кишківника та параметрами вуглеводного обміну в обстежених пацієнтів

Показник	Ступінь кореляції, r					
	глюкоза	НbA1c	інсулін	НОМА-IR	НОМА- β	Caro
<i>Candida spp.</i>	-0,180	-0,071	-0,232 [#]	-0,288*	0,067	0,096
	$p=0,184$	$p=0,603$	$p=0,085$	$p=0,031$	$p=0,624$	$p=0,482$
<i>Candida albicans</i>	--	--	--	--	--	--
	$p=---$	$p=---$	$p=---$	$p=---$	$p=---$	$p=---$
<i>Candida glabrata</i>	--	--	--	--	--	--
	$p=---$	$p=---$	$p=---$	$p=---$	$p=---$	$p=---$
<i>Candida krusei</i>	0,128	0,292*	0,033	0,098	-0,069	0,050
	$p=0,349$	$p=0,029$	$p=0,808$	$p=0,475$	$p=0,615$	$p=0,712$
<i>Helicobacter pylori</i>	0,035	0,025	-0,110	-0,026	-0,106	0,198
	$p=0,797$	$p=0,853$	$p=0,418$	$p=0,852$	$p=0,435$	$p=0,143$

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p<0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05<p<0,1$).

Останнім у пошуку кореляційних зв'язків між вуглеводним обміном та МК був аналіз залежностей з виявленими грибами роду *Candida* а також ДНК *H.pylori*. (табл. 10.12.) Звертає на себе увагу те, що за відсутності кореляцій грибів *Candida* з глюкозою, виявлений прямий вірогідний зв'язок слабкої сили HbA1c з *Candida krusei* ($r=0,292$; $p=0,029$). Загалом відомо, що види умовно-патогенних грибів роду *Candida* асоціюються зі зростанням HbA1c [303]. Зокрема виявлено, що у патогенезі кандидозу ротової порожнини має місце адгезія *Candida* до її епітеліальних поверхонь через наявність глюкози [310]. У розділі обговорення, автори статті дійшли висновку, що часте споживання вуглеводів, таких як сахароза, глюкоза, мальтоза або фруктоза є фактором ризику розвитку кандидозу ротової порожнини. Водночас, інші вчені, вивчаючи вплив вуглеводів на розвиток грибкової інфекції, стверджують, що споживання фруктози попереджає розвиток кандидозу, наприклад, через інгібування росту *Candida albicans*, особливо небезпечної грибкової інфекції, що здатна викликати як поверхневі так і системні захворювання [324]. Загалом для появи грибкової інфекції характерне функціонування біоплівки, яка проходить через послідовні чотири фази розвитку. На початку гриби прилипають до поверхні (1–3 год), під час проміжної фази (11–14 год) формується біоплівка, відтак триває фаза її дозрівання (20–48 год) коли полімерна матриця проникає в усі шари клітин, і завершується дисперсією (через 24 год), коли найбільш поверхневі клітини залишають біоплівку та колонізують ділянки, що оточують поверхню [83].

Такими, що логічно випливають із наших попередніх спостережень і виявлені вперше, були такі кореляції: з тенденцією до вірогідності, обернена, слабкої сили між інсуліном та *Candida spp.* ($r=-0,232$; $p=0,085$), а також вірогідна зворотна такої ж сили з індексом НОМА-IR ($r= -0,288$; $p=0,031$), засвідчуючи зв'язок загалом роду *Candida* з IP, гіперінсулінемією та гіперглікемією.

10.5. Визначення кореляційних зв'язків мікробіоти кишківника з показниками ліпідного обміну обстежених хворих

Наступним блоком пошуку кореляційних зв'язків розглянуто ліпідний профіль та МК. У таблиці 10.13 зображено аналіз взаємозалежностей основних типів МК та показників ліпідограми. Виявлено кореляції певних типів МК з ЛПНЩ, ЛПДНЩ, вмістом ЗХ та рівнем атерогенності.

Таблиця 10.13.

Кореляційні зв'язки між показниками основних типів мікробіоти кишківника та параметрами ліпідного обміну в обстежених пацієнтів

Показник	Ступінь кореляції, r					
	Загальний холестерин	ЛПВЩ	ЛПНЩ	КА	ТГ	ЛПДНЩ
Загальна бактеріальна маса	0,056 $p=0,681$	0,071 $p=0,602$	0,157 $p=0,249$	-0,001 $p=0,994$	0,008 $p=0,955$	-0,282* $p=0,035$
<i>Firmicutes</i>	0,132 $p=0,333$	-0,046 $p=0,738$	0,082 $p=0,550$	0,064 $p=0,639$	-0,075 $p=0,583$	0,148 $p=0,276$
<i>Bacteroidetes</i>	-0,073 $p=0,593$	-0,046 $p=0,739$	0,000 $p=1,00$	0,043 $p=0,754$	0,118 $p=0,388$	-0,118 $p=0,387$
<i>Actinobacteria</i>	0,000 $p=1,00$	0,124 $p=0,364$	-0,066 $p=0,627$	-0,130 $p=0,338$	-0,048 $p=0,724$	0,032 $p=0,814$
Інші	-0,154 $p=0,258$	0,219 $p=0,105$	-0,199 $p=0,141$	-0,250 [#] $p=0,063$	-0,148 $p=0,277$	-0,088 $p=0,518$

Продовження таблиці 10.13.

Показник	Ступінь кореляції, r					
	Загальний холестерин	ЛПВЩ	ЛПНЩ	КА	ТГ	ЛПДНЩ
<i>Firmicutes/</i>	-0,016	0,030	-0,080	-0,076	0,014	0,095
<i>Bacteroidetes</i>	$p=0,910$	$p=0,828$	$p=0,556$	$p=0,577$	$p=0,921$	$p=0,485$
<i>B. fragilis/</i>	0,246 [#]	-0,167	0,290*	0,303*	0,178	0,036
<i>F. prausnitzii</i>	$p=0,068$	$p=0,218$	$p=0,030$	$p=0,023$	$p=0,191$	$p=0,791$

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Загальна бактеріальна маса вірогідно корелювала з оберненою слабкою силою із ЛПДНЩ ($r = -0,282$; $p = 0,035$), не виказуючи жодних додаткових зв'язків з іншими маркерами ліпідограми, що загалом може свідчити за невідомий досі зв'язок певного роду чи виду мікроорганізмів, збільшення яких покращує ліпідний профіль через зниження ЛПДНЩ. Між групою “Інші” та КА встановлено обернену кореляцію слабкої сили ($r = -0,250$; $p = 0,063$). У цьому випадку також виявляємо невідому складову МК, яка здатна нормалізувати КА. Оскільки КА обчислюється через співвідношення атерогенних (ЛПНЩ) до антиатерогенних ліпідів (ЛПВЩ), то цей нез'ясований представник МК, маючи безпосередній вплив на два ключових ліпопротеїди, визначає рівень ризику до розвитку атеросклерозу або свідчить про його наявність. А тому подальший науковий пошук у цьому напрямі є вкрай важливий.

Водночас співвідношення *B. fragilis/F. prausnitzii* засвідчило вірогідну кореляцію прямої слабкої сили з ЛПНЩ ($r = 0,290$; $p = 0,030$), з КА – прямої середньої сили ($r = 0,303$; $p = 0,023$) і тенденцію до вірогідної відмінності прямої слабкої сили – з рівнями ЗХ ($r = 0,246$; $p = 0,068$). Встановлення раніше невідомих асоціацій між співвідношенням *B. fragilis/F. prausnitzii* та складовими ліпідограми, особливо з коефіцієнтом атерогенності, може розглядатися як

ранній маркер атерогенезу в пацієнтів з ендокринопатіями, особливо зважаючи на попередньо виявлену пряму кореляцію з НОМА- β . Співвідношення *B. fragilis*/*F. prausnitzii* все частіше залучають до вивчення різних патологічних станів, оскільки в науковій літературі з'являється щораз більше доказів на користь його чутливості. Зокрема, це співвідношення зростає при целиакії, вказуючи на кишковий дисбіоз [107]. Вчені дійшли висновку, що рівень бактерій *Faecalibacterium prausnitzii* (виробляють бутират), які діють як перша лінія захисту щодо нейтралізації шкідливих антигенів і патогенів (вкриті IgA) у пацієнтів на целиакію, знижений. Крім виду *Faecalibacterium prausnitzii*, до таких захисних агентів зарахували рід *Bifidobacterium*, а також види *Clostridium histolyticum* і *Clostridium lituseburense*. Попри інші властивості, описані вище, щоро *Bacteroides fragilis* відомо те, що це мікроорганізм, який подібно до *Akkermansia muciniphila*, розчиняє слиз.

Firmicutes, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* та співвідношенням *Firmicutes*/*Bacteroidetes* не виявили взаємозалежностей з жодним із ліпідних показників що було видно і у відсутності кореляцій зі.

У таблиці 10.14 зображено кореляційні взаємодії облігатної мікрофлори з представниками МК.

Таблиця 10.14.

**Кореляційні зв'язки між облігатними представниками
мікробіоти кишківника та параметрами ліпідного обміну в обстежених
пацієнтів**

Показник	Ступінь кореляції, <i>r</i>					
	Загальний холестерин	ЛПВЩ	ЛПНЩ	КА	ТГ	ЛПДНЩ
<i>Lactobacillus spp.</i>	-0,143	0,034	-0,120	-0,132	-0,165	-0,048
	<i>p</i> =0,294	<i>p</i> =0,804	<i>p</i> =0,378	<i>p</i> =0,333	<i>p</i> =0,225	<i>p</i> =0,724

Продовження таблиці 10.14.

Показник	Ступінь кореляції, r					
	Загальний холестерин	ЛПВЩ	ЛПНЩ	КА	ТГ	ЛПДНЩ
<i>Bifidobacterium spp.</i>	-0,149 $p=0,273$	0,123 $p=0,368$	-0,150 $p=0,271$	-0,209 $p=0,122$	-0,244 [#] $p=0,070$	-0,070 $p=0,608$
<i>Escherichia coli</i>	-0,133 $p=0,328$	-0,049 $p=0,720$	-0,066 $p=0,629$	-0,059 $p=0,663$	-0,179 $p=0,187$	-0,074 $p=0,586$
<i>Bacteroides fragilis</i>	-0,134 $p=0,323$	-0,139 $p=0,306$	-0,069 $p=0,613$	0,020 $p=0,882$	0,018 $p=0,894$	-0,028 $p=0,839$
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	-0,153 $p=0,261$	-0,047 $p=0,729$	0,292* $p=0,029$	-0,098 $p=0,474$	-0,065 $p=0,634$	-0,703* $p=0,000$
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,092 $p=0,502$	0,209 $p=0,121$	0,014 $p=0,918$	-0,118 $p=0,386$	-0,088 $p=0,518$	-0,085 $p=0,533$
<i>Akkermansia muciniphila</i>	-0,093 $p=0,496$	-0,061 $p=0,654$	-0,020 $p=0,883$	-0,032 $p=0,817$	-0,130 $p=0,341$	-0,062 $p=0,652$

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

- тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Відтак з'ясували наявність вірогідного зв'язку у вигляді сильної оберненої кореляції з високим ступенем вірогідності ($r = -0,703$; $p = 0,000$) між *Bacteroides thetaiotaomicron* та ЛПДНЩ та вірогідної прямої кореляції слабкої сили з ЛПНЩ ($r = 0,292$; $p = 0,029$). Попри інші особливості, у таблиці 10.14 відображено наявність тенденції до вірогідності слабкої сили оберненої кореляції *Bifidobacterium spp.* з ТГ ($r = -0,244$; $p = 0,070$). Позитивну асоціацію *Bifidobacterium spp.* з ТГ спостерігали у клінічному дослідженні дітей з ожирінням [47], а також в експериментальному дослідженні, де попри покращення інших показників (наприклад, через преципітацію й асиміляцію холестерину), знижувався вміст ТГ [55].

Кореляції з умовно патогенними представниками МК та маркерами холестеринового ряду представлені у таблиці 10.15.

Можемо звернути увагу на присутність високовірогідного сильного оберненого зв'язку *Staphylococcus aureus* та ЛПДНЩ ($r=-0,705$; $p=0,000$), а також середньої сили прямого вірогідного зв'язку з ЛПНЩ ($r=0,368$; $p=0,005$). Аналогічну картину взаємодії спостерігали з *Bacteroides thetaiotaomicron* і як у першому так і в другому випадку такі кореляції виявлені вперше. ЛПНЩ формуються з ЛПДНЩ, але їх відрізняє вміст ТГ і білка. Більша концентрація ТГ і менший рівень білка міститься в попередниках ЛПНЩ, ЛПДНЩ і, очевидно, саме їх склад диктує протилежну з ними кореляцію на прикладі обох бактерій.

Таблиця 10.15.

**Кореляційні зв'язки між умовно-патогенними
представниками мікробіоти кишківника та параметрами ліпідного
обміну в обстежених пацієнтів**

Показник	Ступінь кореляції, r					
	Загальний холестерин	ЛПВЩ	ЛПНЩ	КА	ТГ	ЛПДНЩ
<i>Clostridium difficile</i>	0,103	-0,073	0,124	0,106	0,102	0,021
	$p=0,450$	$p=0,592$	$p=0,364$	$p=0,435$	$p=0,456$	$p=0,880$
<i>Clostridium perfringens</i>	-0,144	-0,051	-0,095	-0,080	-0,026	-0,055
	$p=0,291$	$p=0,708$	$p=0,489$	$p=0,560$	$p=0,850$	$p=0,686$
<i>Klebsiella pneumonia</i>	-0,027	0,195	-0,104	-0,150	-0,149	-0,006
	$p=0,842$	$p=0,149$	$p=0,445$	$p=0,269$	$p=0,274$	$p=0,968$
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,123	0,109	0,002	-0,041	-0,170	0,133
	$p=0,365$	$p=0,425$	$p=0,987$	$p=0,764$	$p=0,210$	$p=0,330$
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	-0,172	0,004	-0,105	-0,142	-0,163	-0,080
	$p=0,206$	$p=0,980$	$p=0,443$	$p=0,295$	$p=0,229$	$p=0,559$
<i>Escherichia coli</i>	0,031	0,197	-0,034	-0,122	-0,126	-0,024
	$p=0,823$	$p=0,146$	$p=0,804$	$p=0,369$	$p=0,354$	$p=0,862$

Продовження таблиці 10.15.

Показник	Ступінь кореляції, <i>r</i>					
	Загальний холестерин	ЛПВЩ	ЛПНЩ	КА	ТГ	ЛПДНЩ
<i>Enterococcus spp.</i>	0,172	-0,006	0,165	0,097	0,088	0,001
	<i>p</i> =0,204	<i>p</i> =0,965	<i>p</i> =0,224	<i>p</i> =0,475	<i>p</i> =0,521	<i>p</i> =0,992
<i>Shigella spp</i>	0,085	-0,117	0,180	0,144	0,028	-0,078
	<i>p</i> =0,532	<i>p</i> =0,391	<i>p</i> =0,185	<i>p</i> =0,291	<i>p</i> =0,840	<i>p</i> =0,569
<i>Proteus spp.</i>	0,129	0,178	0,055	-0,075	-0,027	0,009
	<i>p</i> =0,342	<i>p</i> =0,189	<i>p</i> =0,685	<i>p</i> =0,583	<i>p</i> =0,843	<i>p</i> =0,948
<i>Enterobacter spp. i/або Citrobacter spp.</i>	0,127	0,264*	0,025	-0,112	-0,040	-0,105
	<i>p</i> =0,351	<i>p</i> =0,049	<i>p</i> =0,855	<i>p</i> =0,410	<i>p</i> =0,769	<i>p</i> =0,441
<i>Staphylococcus aureus</i>	-0,067	-0,036	0,368*	-0,039	-0,001	-0,705*
	<i>p</i> =0,625	<i>p</i> =0,791	<i>p</i> =0,005	<i>p</i> =0,773	<i>p</i> =0,995	<i>p</i> =0,000
<i>Salmonella spp.</i>	0,025	-0,104	0,118	0,099	-0,005	-0,086
	<i>p</i> =0,855	<i>p</i> =0,447	<i>p</i> =0,386	<i>p</i> =0,469	<i>p</i> =0,970	<i>p</i> =0,527
<i>Parvimonas micra</i>	-0,083	-0,167	-0,004	0,081	-0,074	0,000
	<i>p</i> =0,542	<i>p</i> =0,220	<i>p</i> =0,974	<i>p</i> =0,552	<i>p</i> =0,586	<i>p</i> =1,00

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).# - тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Аналізуючи літературні джерела нам вдалося знайти пояснення нашої гіпотезі. З'ясувалося, що в патогенезі інфекційного процесу *Staphylococcus aureus* включає екзогенні ЖК із ЛПНЩ у свій фосфоліпідний подвійний шар. ЛПНЩ, як пишуть автори публікації, – особливо багате джерело ЖК, а тому *Staphylococcus aureus*, уникаючи хімічного і генетичного пригнічення синтезу ТГ, отримує їх із тканин, які колонізує та включає у свою мембрану [112]. Однак

Продовження таблиці 10.16.

Показник	Ступінь кореляції, r					
	Загальний холестерин	ЛПВЩ	ЛПНЩ	КА	ТГ	ЛПДНЩ
<i>Candida</i>	-0,054	-0,082	-0,015	0,009	0,084	-0,045
<i>krusei</i>	$p=0,692$	$p=0,549$	$p=0,911$	$p=0,949$	$p=0,539$	$p=0,740$
<i>Helicobacter</i>	-0,059	-0,015	-0,110	-0,079	-0,203	0,095
<i>pylori</i>	$p=0,664$	$p=0,913$	$p=0,421$	$p=0,561$	$p=0,134$	$p=0,486$

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p<0,05$).# - тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05<p<0,1$).

Звертає на себе увагу поява вірогідних зв'язків видів *Candida spp.* з рівнями ЗХ ($r=0,392$; $p=0,003$) та ЛПНЩ ($r=0,358$; $p=0,007$), ТГ ($r=0,306$; $p=0,022$) як прямі кореляції середньої сили. Відповідно до наявності зазначених взаємозв'язків, види *Candida spp.* засвідчили прямий вірогідний зв'язок середньої сили з КА ($r=0,320$; $p=0,016$).

Оскільки гриби роду *Candida* чітко асоціюються з показниками ліпідного профілю (ЗХ, ЛПНЩ, ТГ), можемо припустити їхню причетність до атерогенезу. Наше бачення підтверджується даними однієї експериментальної наукової роботи де *Candida albicans* позитивно корелювала із плазмовими рівнями ЗХ, ЛПНЩ і, за висновком авторів, посилювала прогресування атеросклерозу через керамідний шлях, індукований гіпоксією у мишей [398].

10.6. Визначення кореляційних зв'язків мікробіоти кишківника з трансаміазами, креатиніном і сечовою кислотою у обстежених хворих

Подальшим етапом пошуку кореляційних зв'язків був аналіз паралелей між печінковими і нирковими маркерами з основними типами МК (таблиця 10.17).

Загальна бактеріальна маса виявила тенденцію до вірогідних змін в оберненому кореляційному зв'язку слабкої сили з двома трансаміазами: АЛТ ($r=-0,256$; $p=0,057$) та АСТ ($r=-0,236$; $p=0,080$). Аналіз літературних джерел виявив, що зростання виду *Ruminococcus gnavus* має найбільшу спорідненість з трансаміазами у МК людей [191] і, очевидно, саме з цими представниками із загальної бактеріальної маси обернено асоціювалися трансаміази у нашому дослідженні. Для підтвердження цього припущення необхідно провести подальші ретельні вивчення.

Таблиця 10.17.

Кореляційні зв'язки між показниками основних типів мікробіоти кишківника, трансаміазами та нирковими маркерами в обстежених пацієнтів

Показник	Ступінь кореляції, r			
	АЛТ	АСТ	Креатинін	Сечова кислота
Загальна бактеріальна маса	-0,256 [#] $p=0,057$	-0,236 [#] $p=0,080$	0,099 $p=0,467$	-0,009 $p=0,949$
<i>Firmicutes</i>	0,156 $p=0,250$	0,044 $p=0,747$	0,185 $p=0,173$	0,007 $p=0,960$
<i>Bacteroides</i>	-0,219 $p=0,105$	-0,053 $p=0,696$	-0,200 $p=0,140$	-0,072 $p=0,599$

Продовження таблиці 10.17.

Показник	Ступінь кореляції, <i>r</i>			
	АЛТ	АСТ	Креатинін	Сечова кислота
<i>Actinobacteria</i>	0,204	0,037	0,056	-0,084
	<i>p</i> =0,131	<i>p</i> =0,784	<i>p</i> =0,681	<i>p</i> =0,538
Інші	0,152	0,079	0,130	0,293*
	<i>p</i> =0,265	<i>p</i> =0,562	<i>p</i> =0,338	<i>p</i> =0,029
<i>Firmicutes/</i> <i>Bacteroidetes</i>	0,253 [#]	0,062	0,232 [#]	0,125
	<i>p</i> =0,060	<i>p</i> =0,650	<i>p</i> =0,086	<i>p</i> =0,361
<i>B. fragilis/</i> <i>F. prausnitzii</i>	0,146	-0,092	0,001	0,081
	<i>p</i> =0,283	<i>p</i> =0,502	<i>p</i> =0,997	<i>p</i> =0,551

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).# - тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Сечова кислота проявила пряму вірогідну кореляційну взаємодію слабкої сили з групою “Інші” ($r=0,293$; $p=0,029$). Гіперурикемія – ключовий маркер подагри, а її прямий зв’язок з групою “Інші” передбачає подальші дослідження і цьому напрямі. Згідно даних літератури, відносна кількість *Prevotella*, *Fusobacterium* і *Bacteroides* у пацієнтів з подагрою збільшується [399], а тому саме серед цих родів слід шукати маркерних представників розвитку подагри.

Між співвідношенням *Firmicutes/Bacteroidetes* та АЛТ виявлено тенденцію до вірогідності прямої слабкої сили ($r=0,253$; $p=0,060$). В одному із експериментальних досліджень було виявлено зростання співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* поруч із АЛТ у мишей з індукованою неалкогольною жировою хворобою печінки, а після призначення антоціанів чорниці в нормувалися [288].

Назагал, неалкогольна жирова хвороба печінки, або згідно сучасної термінології, МАЖХП, тісно пов'язана з ЦД-2 та ожирінням. Обидва стани навзаєм сприяють прогресуванню один одного до більш важких станів, зокрема і до підвищення вмісту креатиніну, як маркера розвитку ниркової недостатності. Саме тому, окрім асоціації *Firmicutes/Bacteroidetes* з АЛТ, фіксуємо пряму взаємодію слабкої сили з тенденцією до вірогідності між співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* з креатиніном ($r=0,232$; $p=0,086$).

Механізми, які керують накопиченням ліпідів у печінці та схильністю до запалення й фіброзу, досі не вивчені, але вказують на складну взаємодію між метаболічними клітинами-мішенями (жировими, імунними, запальними). Ожиріння печінки поступово трансформується у МАЖХП, а далі в стеатогепатит. На жаль не існує узгодженого лікування МАЖХП, але інсулінові сенситайзери, такі як піоглітазон, і антиоксиданти, зокрема вітамін Е, можуть зарадити. А тому включення у наше дослідження пацієнтів з коморбідною патологією дало змогу вивчити значно більший спектр патологічних станів для з'ясування їх асоціацій з представниками МК.

Наступна таблиця 10.18 стосується кореляцій облігатної МК з трансаміазами та маркерами функції нирок.

Таблиця 10.18.

**Кореляційні зв'язки між облігатними представниками
мікробіоти кишківника, трансаміазами та нирковими маркерами в
обстежених пацієнтів**

Показник	Ступінь кореляції, r			
	АЛТ	АСТ	Креатинін	Сечова кислота
<i>Lactobacilus spp.</i>	0,054	-0,168	-0,035	-0,080
	$p=0,694$	$p=0,217$	$p=0,797$	$p=0,559$
<i>Bifidobacterium spp.</i>	-0,014	-0,059	0,151	-0,204
	$p=0,916$	$p=0,665$	$p=0,267$	$p=0,132$

Продовження таблиці 10.18.

Показник	Ступінь кореляції, r			
	АЛТ	АСТ	Креатинін	Сечова кислота
<i>Escherichia coli</i>	-0,098	-0,177	-0,048	-0,107
	$p=0,473$	$p=0,193$	$p=0,724$	$p=0,434$
<i>Bacteroides fragilis</i>	-0,043	-0,138	0,032	0,006
	$p=0,755$	$p=0,311$	$p=0,813$	$p=0,968$
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	-0,042	-0,130	-0,009	-0,173
	$p=0,759$	$p=0,340$	$p=0,945$	$p=0,202$
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	-0,214	-0,110	0,316*	-0,130
	$p=0,114$	$p=0,419$	$p=0,018$	$p=0,338$
<i>Akkermansia muciniphila</i>	-0,010	-0,013	0,429*	-0,055
	$p=0,939$	$p=0,927$	$p=0,001$	$p=0,686$

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p<0,05$).# - тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05<p<0,1$).

Щодо зв'язків з облігатними представниками мікробіоти (табл. 10.18), на перший план виходить креатинін, проявляючи прямий вірогідний кореляційний зв'язок середньої сили з *Faecalibacterium prausnitzii* ($r=0,316$; $p=0,018$), а також тотожний зв'язок того ж напрямку і сили з *Akkermansia muciniphila* ($r=0,429$; $p=0,001$). В одному із досліджень було виявлено, що МК кишківника (наприклад, у пацієнтів із хронічною хворобою нирок) може змінитися раніше, ніж рівень креатиніну в сироватці крові [393]. У цьому ж дослідженні, у хворих із нирковою недостатністю зафіксували негативний зв'язок *Faecalibacterium prausnitzii* з креатиніном крові, а іншому спостереженні, на прикладі нелікованих хворих з міастенією спостерігали позитивну кореляцію між цими параметрами [119].

Щодо *Akkermansia muciniphila*, вважається, що ця бактерія споживаючи муцин, метаболізує його до ацетату та пропіонату, тобто до утворення КЛЖК, які є поживними речовинами для ентероцитів господаря та відіграють важливу роль, по-перше, у підтримці цілісності слизового бар'єру кишківника, а по-друге, проявляють протизапальні властивості. Що більше, *Akkermansia muciniphila* запускає позитивну петлю зворотного зв'язку, яка стимулює подальшу секрецію муцину. Оскільки *Akkermansia muciniphila* зменшує ендотоксемію, регулює метаболізм жирової тканини та гомеостаз глюкози, її вважають біомаркером здорового стану кишківника. Однак є дані про те, що її рівень зменшується коли в раціоні переважають харчові волокна, що досі не пояснено.

Щодо креатиніну, в експериментальному дослідженні у щурів із хронічною хворобою нирок її вміст був високим до лікування і ще більше зростав після початку лікування цитратом заліза [224]. А в іншій науковій роботі з'ясували, що у пацієнтів з метаболічним синдромом після ціленапрявленого дієтичного коригування, попри зменшення співвідношення *Prevotella/Bacteroides*, спостерігали збільшення чисельності *Akkermansia muciniphila* та *Faecalibacterium prausnitzii* [157].

Збільшення кількості *Akkermansia muciniphila* пов'язують з підвищеною чутливістю до інсуліну, зниженням ІР. Подібні властивості приписують і *Faecalibacterium prausnitzii*, яка у пацієнтів з ЦД-2 та мікросудинними ускладненнями виявляє обернену кореляцію з HbA1c, глюкозою [147].

Підвищення вмісту креатиніну відображає ступінь руйнації нирок, що особливо важливо моніторувати у пацієнтів з ЦД. Виявлена нами кореляція дозволяє припустити, що збільшення вмісту згаданих вище бактерій не лише вказують на ураження нирок за даними креатиніну (зокрема при неправильному харчуванні зі значною кількістю білків тваринного походження), але й можуть розглядатися маркерами важкості на етапах такого ураження. Однак, зважаючи на цілковито протилежні кореляції, що виявляємо під час аналізу наукової літератури, вважаємо за необхідне продовжити вивчення цього питання, як в експериментальних умовах так і в клініці.

Ступені кореляції усіх інших бактерій з групи облігатних представників, не виказували статистично значущих ознак.

У таблиці 10.19 відображено отримані кореляційні зв'язки між умовно-патогенними бактеріями та печінковими й нирковими маркерами.

Вперше зафіксували прямий вірогідний кореляційний зв'язок середньої сили між креатиніном і такими бактеріями: *Shigella spp.* ($r=0,330$; $p=0,013$), *Salmonella spp.* ($r=0,319$; $p=0,017$), *Parvimonas micra* ($r=0,362$; $p=0,006$).

Таблиця 10.19

Кореляційні зв'язки між умовно-патогенними представниками мікробіоти кишківника, трансаміазами та нирковими маркерами в обстежених пацієнтів

Показник	Ступінь кореляції, r			
	АЛТ	АСТ	Креатинін	Сечова кислота
<i>Clostridium difficile</i>	0,162	0,092	0,063	0,090
	$p=0,234$	$p=0,499$	$p=0,644$	$p=0,512$
<i>Clostridium perfringens</i>	-0,058	-0,070	0,020	-0,144
	$p=0,672$	$p=0,606$	$p=0,884$	$p=0,290$
<i>Klebsiella pneumonia</i>	-0,118	0,002	-0,122	-0,181
	$p=0,386$	$p=0,991$	$p=0,369$	$p=0,181$
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-0,084	0,060	-0,219	-0,058
	$p=0,536$	$p=0,660$	$p=0,106$	$p=0,673$
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0,002	-0,097	-0,161	-0,106
	$p=0,987$	$p=0,476$	$p=0,236$	$p=0,435$
<i>Escherichia coli</i>	-0,145	-0,214	0,066	-0,151
	$p=0,287$	$p=0,113$	$p=0,627$	$p=0,267$
<i>Enterococcus spp.</i>	0,064	0,009	-0,014	-0,073
	$p=0,640$	$p=0,946$	$p=0,920$	$p=0,592$

Продовження таблиці 10.19.

Показник	Ступінь кореляції, r			
	АЛТ	АСТ	Креатинін	Сечова кислота
<i>Shigella spp.</i>	0,058	0,262 [#]	0,330*	0,144
	$p=0,674$	$p=0,051$	$p=0,013$	$p=0,290$
<i>Proteus spp.</i>	0,101	0,030	0,043	-0,007
	$p=0,459$	$p=0,825$	$p=0,751$	$p=0,960$
<i>Enterobacter spp.</i> і/або <i>Citrobacter spp.</i>	-0,198	-0,180	0,135	-0,044
	$p=0,144$	$p=0,185$	$p=0,320$	$p=0,747$
<i>Staphylococcus aureus</i>	-0,005	-0,163	-0,203	-0,070
	$p=0,972$	$p=0,231$	$p=0,133$	$p=0,610$
<i>Salmonella spp.</i>	0,019	0,257 [#]	0,319*	0,138
	$p=0,893$	$p=0,056$	$p=0,017$	$p=0,310$
<i>Parvimonas micra</i>	0,026	-0,084	0,362*	0,055
	$p=0,852$	$p=0,537$	$p=0,006$	$p=0,690$

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p<0,05$).# - тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05<p<0,1$).

Щодо зв'язків умовно-патогенних бактерій з печінковими маркерами, то виявлено пряму асоціацію слабкої сили з тенденцією до вірогідності між АСТ і *Shigella spp.* ($r=0,262$; $p=0,051$), а також із *Salmonella spp.* ($r=0,257$; $p=0,056$).

Отже, з одного боку, АСТ – внутрішньоклітинний фермент, невелика частина якого, в нормі, потрапляє у кров'яне русло. За умов цитолізу його концентрація зростає. Це відбувається не лише при пошкодженні печінки (гепатит, цироз), але й міокарда (інфаркт міокарда). З іншого боку, інфікування кишківника видами *Shigella spp.* або *Salmonella spp.*, через системний процес

запалення, спричиняє негативний вплив на серцево-судинну систему, печінку, нирки та інші системи організму. Виникає гіпотонія, систолічний шум на верхівці, тахікардія. При сальмонельозі, у порівнянні з шигельозом, ураження печінки зустрічається частіше, зокрема у вигляді гепатомегалії та зниження активності цитохрому Р-450. Однак в обох випадках, при важких станах, відбувається ослаблення імунного захисту, розвивається ниркова недостатність. Вважаємо, що власне тому фіксуємо пряму кореляцію *Shigella spp.* та *Salmonella spp.* не лише з АСТ, але й з креатиніном.

Для пошуку логічного пояснення згаданих вище зв'язків, ми розглянули крайні варіанти розвитку подій у вигляді важких форм шигельозу та сальмонельозу. Водночас важливо проаналізувати й інші варіанти, як наприклад, у нашій науковій роботі, коли не було зафіксовано жодних проявів цих важких інфекційних захворювань. З цією метою, насамперед, слід взяти до уваги бактеріоносійство. Щодо сальмонельозу, виділяють транзиторне бактеріоносійство без клінічних ознак і позитивних серологічних реакцій з одноразовим виділенням сальмонел з випорожненнями. При шигельозі описують стертий перебіг захворювання або субклінічний, що не супроводжується інтоксикацією, дисфункцією кишківника чи будь-якими патоморфологічними змінами слизової оболонки. Як при сальмонельозі, коли його діагностують під час планового обстеження, зокрема, у працівників харчової промисловості, шигелли теж можуть діагностувати за умов ціленапрявленого пошуку або випадково. Під час нашої роботи з пацієнтами, після виявлення підвищеного рівня *Shigella spp.* і/або *Salmonella spp.* у МК, рекомендували звернутися до інфекціоніста та гастроентеролога для подальшого вирішення питання щодо тактики лікування та профілактики.

Інший варіант, що слід розглянути у цьому контексті проблеми, стосується суті таких кореляційних взаємодій. Опрацьовуючи літературні джерела, нам вдалося віднайти часткове пояснення стосовно прямого зв'язку між *Shigella spp.* та АСТ. В одному із експериментальних досліджень, де мишей годували дієтою з високим вмістом жиру, виявили зростання типів *Proteobacteria*

та *Firmicutes*, роду *Bacteroides* і штамів, що належать до родини *Enterobacteriaceae*, а саме *Escherichia*, *Klebsiella* та *Shigella*. Водночас, у цих експериментальних тварин порушувалася робота печінки із наростанням рівнів АСТ і АЛТ [356]. Зрозуміло, що не можливо у повній мірі екстраполювати експериментальні дослідження на клінічні моделі розвитку захворювань, однак відтворення, а потім вивчення патологічних станів на тваринах допомагають розгледіти певні алгоритми і закономірності, що зазвичай у більш складному патогенетичному вигляді перебігають у людській популяції.

Враховуючи зазначені вище особливості кореляційної взаємодії *Shigella spp.* та *Salmonella spp.* з АСТ і креатиніном припускаємо, що вони можуть відігравати роль не лише маркерів ураження печінки, серця чи нирок, але й вказувати на особливості харчових звичок, що провокують появу небажаних патологічних процесів, зокрема у печінці.

Щодо кореляційного зв'язку *Parvimonas micra* з креатиніном, нам не вдалося знайти подібного прототипу серед наукових праць, а тому можемо стверджувати, що таку асоціацію виявлено вперше.

У наступній таблиці, 10.20 зображено кореляційні зв'язки між виявленими грибами роду *Candida* а також ДНК бактерії *Helicobacter pylori* у МК з трансаміазами та нирковими маркерами.

Таблиця 10.20.

**Кореляційні зв'язки між виявленими грибами
роду *Candida* а також ДНК *H.pylori* у мікробіоті кишківника з
трансаміазами та нирковими маркерами в обстежених пацієнтів**

Показник	Ступінь кореляції, <i>r</i>			
	АЛТ	АСТ	Креатинін	Сечова кислота
<i>Candida spp.</i>	-0,023	-0,133	-0,104	-0,028
	<i>p</i> =0,867	<i>p</i> =0,329	<i>p</i> =0,445	<i>p</i> =0,839

Продовження таблиці 10.20.

Показник	Ступінь кореляції, <i>r</i>			
	АЛТ	АСТ	Креатинін	Сечова кислота
<i>Candida albicans</i>	--	--	--	--
	<i>p</i> = ---	<i>p</i> = ---	<i>p</i> = ---	<i>p</i> = ---
<i>Candida glabrata</i>	--	--	--	--
	<i>p</i> = ---	<i>p</i> = ---	<i>p</i> = ---	<i>p</i> = ---
<i>Candida krusei</i>	-0,173	-0,198	0,167	-0,171
	<i>p</i> =0,201	<i>p</i> =0,144	<i>p</i> =0,219	<i>p</i> =0,209
<i>Helicobacter pylori</i>	-0,150	-0,031	0,012	-0,257 [#]
	<i>p</i> =0,270	<i>p</i> =0,819	<i>p</i> =0,928	<i>p</i> =0,056

Примітки:

* - вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).# - тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Пошук кореляційних взаємодій між грибами роду *Candida* і ДНК *H.pylori* у МК засвідчив лише одну обернену кореляцію з тенденцією до вірогідності слабкої сили між сечовою кислотою і *Helicobacter pylori* ($r = -0,257$; $p = 0,056$). Працюючи над літературними джерелами, виявили, що *Helicobacter pylori* асоціюється із залізодефіцитною анемією, а з останньою корелює сечова кислота [392].

На основі проведеного дослідження і аналізу даних можна зробити такі **проміжні висновки**:

- Виявлено обернену кореляцію грибів роду *Candida* з віком при відсутності вірогідної відмінності між віковими групами до 35 та понад 35 років. Види *Candida spp.* обернено корелювали з ТА/ТПО та індексом НОМА-IR, але

мали пряму взаємодію із ЗХ, ЛПНЩ, ТГ та КА. Лише один вид, *Candida krusei*, характеризувався прямою кореляцією з ТА/рТТГ та HbA1c.

- ІМТ прямо корелював з групою “Інші”, *Shigella spp.*, *Staphylococcus aureus* та обернено – з *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli* та *Helicobacter pylori*. Водночас представники групи “Інші” прямо корелювали з умістом сечової кислоти та обернено – з рівнем вТ4.

- Індекс Caro продемонстрував пряму кореляцію із загальною бактеріальною масою, *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.*, *Enterococcus spp.* та *Faecalibacterium prausnitzii*.

- Індекс НОМА-IR виказував обернений зв'язок з *Faecalibacterium prausnitzii*, *Enterococcus spp.*, і прямий – із співвідношенням *Bacteroides fragilis group* / *Faecalibacterium prausnitzii*, а також із видами *Shigella spp.* та *Salmonella spp.*

- Спостерігали пряму асоціацію ЛПНЩ із співвідношенням *Bacteroides fragilis group* / *Faecalibacterium prausnitzii*, *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*. Із ЛПДНЩ у зворотному напрямі корелювала загальна бактеріальна маса, *Staphylococcus aureus*, а також *Bacteroides thetaiotaomicron*. Занотували лише одну пряму кореляцію ЛПВЩ із *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.*, а також одну між КА та співвідношенням *Bacteroides fragilis group* / *Faecalibacterium prausnitzii*

- Гормон щитоподібної залози, вТ3, обернено корелював з представниками типу *Firmicutes*, прямо – з *Bacteroidetes* і видом *Clostridium perfringens*. З останнім у прямому кореляційному зв'язку перебував не лише прогормон, вТ4, але й антитіла до рецепторів ТТГ, та тиреоглобуліну. *Helicobacter pylori* також прямо корелювала з цими антитілами. З ТА/ТГ прямо корелював тип *Bacteroidetes*, а із ТА/ПО – лише один вид, *Fusobacterium nucleatum*.

- Засвідчили прямий зв'язок креатиніну з *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, *Parvimonas micra*, а також видами *Shigella spp.* і *Salmonella spp.*

- Глюкоза прямо корелювала з *Enterococcus spp.*, *Shigella spp.* і *Salmonella spp.*, HbA1c – з типом *Actinobacteria*, інсулін – обернено з *Faecalibacterium prausnitzii*.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у таких наукових працях автора: 13, 20, 26, 237, 282, 284.

РОЗДІЛ 11. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

11.1. Аналіз структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника у досліджуваних пацієнтів.

В останніх наукових дослідженнях виявлено, що МК може відігравати важливу роль у розвитку різних ендокринних захворювань, зокрема тих, що стосуються вуглеводного обміну та тиреоїдної дисфункції через залучення імунної системи, запального процесу та інших систем, що підтверджується появою імуноглобулінів, антитіл, зростанням рівня маркерів запальних реакцій та багатьох інших проявів. Встановлено тісний зв'язок між МК та розвитком таких захворювань, як ЦД-1, ЦД-2, хвороба Грейвса, гіпотиреоз, АІТ, атеросклероз, ССЗ, онкологічні захворювання, хронічна хвороба нирок, пошкодження кісткової тканини, депресія тощо.

За науковими даними, в кишківнику проживає 100 трильйонів бактерій, що перевищує загальну кількість клітин людини в 10 разів. Вага цих бактерій коливається від 2,5 до 3 кг, а їх склад налічує близько 1000 різних видів, більшість з яких неможливо культивувати в лабораторних умовах. Новітній метод визначення структурного складу МК через застосування мультиплексного піросеквенування гена 16S рРНК калу дає змогу виявити не лише ті мікроорганізми, які не культивуються в лабораторних умовах, але й такі, що раніше були невідомі. Генетична інформація в метагеномі, тобто сукупному геномі бактерій, настільки об'ємна, що перевершує геном людини в 150 разів.

МК визнають другим мозком, не лише тому, що виробляє речовини, які синтезують в головному мозку, але й тому, що виробляє р низку біологічно активних речовин, серед яких такі: КЛЖК, триметиламін, норадреналін, серотонін, допамін, ацетилхолін, γ -аміномасляна кислота, вазоактивний інтестинальний пептид, гістамін тощо [255, 400].

Часто шлях зв'язку кишківника з метаболічними процесами обґрунтовують саме діяльністю мікробіоти, що так само як і печінка, впливає на синтез жирних кислот через рецептор FXR, який регулює фактор росту фібробластів 15 (ФРФ-15). ФРФ-15 переноситься в печінку через порталну систему і впливає на синтез ЖК. Жирні кислоти, у свою чергу, зв'язуються з рецепторами TGR5, які знаходяться в жировій тканині і скелетних м'язах. Це збільшує рівень циклічного аденозинмонофосфата (цАМФ), що активує дейодиназну активність 2-го типу, фермент, який перетворює тироксин в трийодтиронін. Дослідники оцінюють, що приблизно 5-та частина сироваткового ТЗ має походження з кишківника [389]. Особливо в умовах йодної недостатності, успішне засвоєння мікроелементів МК, зокрема йоду і селену, які вкрай важливі для синтезу тиреоїдних гормонів, є надзвичайно актуальним.

З іншого боку кишківник наділений складною нервовою системою, що містить більш як 600 млн. нейронів і гліальних клітин. Кишкова нервова система, яку ще називають “другим головним мозком”, відповідає за бар'єрну, транспортну, секреторну функції, місцевий кровообіг, перистальтику, що безпосередньо впливають на абсорбцію глюкози, автоімунні, алергічні реакції, запальні процеси тощо.

З метою з'ясувати закономірності змін структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника на етапах патогенезу ЦД-2 з гормональною дисфункцією щитоподібної залози використовувались такі методи дослідження: біохімічні, імуноферментні, молекулярно-генетичні (мультиплексне піросеквенування гена 16S рРНК калу), статистичні.

Для оцінки структурно-функціонального стану МК, за допомогою мультиплексного піросеквенування гена 16S рРНК калу отримали таких тридцять два показники мікробіоти: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides fragilis group*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Enterococcus spp.*,

Proteus spp., *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Candida spp.*, група “Інші”, та якісного аналізу наявності *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Helicobacter pylori*, а також два індекси *Firmicutes/Bacteroidetes*, *Bacteroides fragilis/ Faecalibacterium prausnitzii*, що зображені на рис. 11.1.

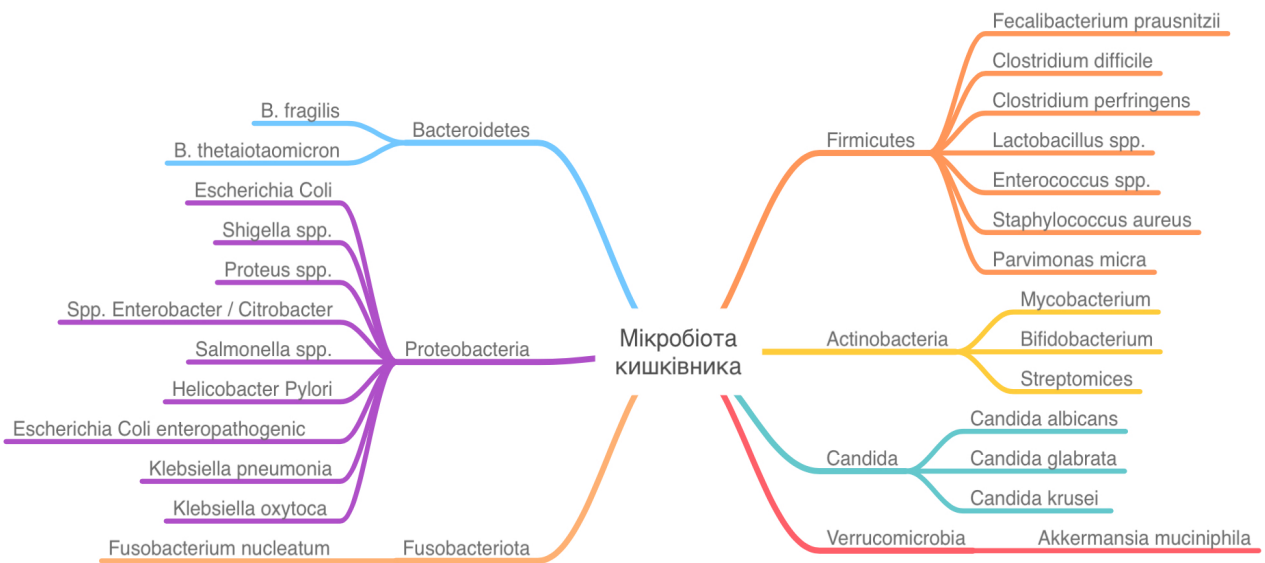


Рис. 11.1. Схема обстеженої нами мікробіоти кишківника, погрупованої за типами із зазначенням родів і видів

До переліку біохімічних аналізів залучили такі: глюкоза, ЗХ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцериди, АЛТ, АСТ, креатинін, сечова кислота, індекс атерогенності, НbA1c, а до імуноферментного аналізу – ТТГ, вільний Т4, вільний Т3, ТА/рТТГ, ТА/ТГ, ТА/ТПО, інсулін. Між інсуліном та глюкозою обчислювали такі три індекси: НОМА-IR, НОМА-β, Caro.

Щоб з'ясувати роль і місце тридцяти двох показників МК та їх взаємозв'язок з імуноферментними та біохімічними показниками в патогенезі досліджуваних ендокринопатій, було сформовано сім груп осіб, з яких шість включали хворих і одну групу контролю.

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 ввійшли 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 [263]. 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. На підтвердження наших припущень, подибуємо наукову роботу Meijnikman A.S. з колегами, що були приголомшені тим, що дві здорові людини можуть мати різні МК і що це залежить від способу народження (фізіологічного чи цесарського), методу вигодовування (грудного чи молочними сумішами), місця проживання, наявності стресу, захворювань, освіти, статі й безлічі інших факторів [263].

Водночас, відсутність виразних відмінностей між контрольною групою і групами пацієнтів ми пов’язуємо з особливістю відбору контрольної групи та груп дослідження хворих. Знаходимо тлумачення цього феномену у низки вчених, які звернули увагу на те, що для осіб які проживають на одній території, мають схожі харчові й національні традиції, перебувають у відносно однорідному матеріальному прошарку, процентний розподіл основних типів МК буде схожий [116]. Саме це спостерігаємо у нашому випадку – усі учасники дослідження проживають на території Львівщини, перебувають у спільних природних умовах йододефіциту, в однорідному харчовому, національному, традиційному полі, а тому їхні основні типи МК також будуть схожими, не виказуючи вірогідної відмінності при порівнянні між загальною групою хворих та здорових (група контролю).

Вище наведені спостереження слід використати для пояснення відсутності вірогідних відмінностей, що було зафіксоване в нашій роботі при порівнянні основних типів МК осіб контрольної групи з пацієнтами шести груп загалом. Оскільки виявилось, що такий результат – приклад загальної практики, ми зосередили більше уваги на можливості порівняння окремих видів, а не родів чи типів МК. Ми також застосували більш тонкі й чутливі методи статистичної оцінки, які використовують у таких випадках на прикладі багатьох клінічних

досліджень згідно даних світової наукової літератури. До таких статистичних методів оцінки зокрема відносяться такі: точний критерій Фішера (F-критерій, F-тест), z-тест тощо.

Наступний етап передбачав порівняння отриманих результатів кожної групи з контрольною групою. Порівняння результатів, отриманих від пацієнтів першої групи з ожирінням та ендемічним зобом, та МК людей із контрольною групи засвідчують певні особливості. Зокрема, зафіксовано одночасне зростання кількості бактерій типу *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, що відповідно не віддзеркалювалося на співвідношенні *Firmicutes* / *Bacteroidetes*.

У пацієнтів першої групи виявлено також високу частоту появи надмірної кількості *Parvimonas micra*. Найчастіше цей вид фігурує у стоматологічній практиці, оскільки асоціюється із пародонтитом і вважається його маркером. Водночас за останні роки з'явилися повідомлення про зв'язок цієї бактерії з колоректальною аденокарциномою [93]. Оскільки широкий перелік онкологічних захворювань асоціюють із наявністю ожиріння, особливо серед жінок, припускаємо, що *Parvimonas micra* може виявитися маркером небезпеки чи ризику розвитку онкопроцесу в пацієнтів із ожирінням.

Порівняння пацієнтів першої групи з ожирінням і ендемічним зобом із контрольною групою засвідчило такі зміни: вірогідно вищі рівні інсуліну ($9,77 \pm 1,14$ до $14,49 \pm 1,68$ мМО/л, $p=0,032$), відповідне зростання індексу НОМА-IR ($2,32 \pm 0,26$ до $3,38 \pm 0,43$ ум.од., $p=0,049$), який вказує на зростання IR, а також індексу НОМА- β ($111,79 \pm 15,94$ до $178,74 \pm 24,43$ ум.од., $p=0,034$), що підтверджує гіперінсулінемію за рахунок посиленої відповіді β -клітин на стимуляцію глюкозою. Вміст АЛТ збільшувався від $17,11 \pm 3,75$ до $27,46 \pm 3,17$ МО/л ($p=0,050$), вказуючи на печінкову IR, що характерна для людей з ожирінням. Зокрема, дієта з високим вмістом жирів, згідно з експериментальними дослідженнями, провокує надмірний ріст певних кишкових бактерій, дефіциту холіну, вироблення етанолу та порушення щільного з'єднання кишківника, що зрештою призводить до вторгнення мікробних продуктів, таких як ліпополісахариди, триметиламін та етанол, у печінку [340]. Отже, дисбактеріоз кишкового

мікробіома, спричинений дієтою з високим вмістом жирів, вважається важливим аспектом наростання важкості НАЖХП.

Зростання сечової кислоти ($244,12 \pm 18,20$ до $315,98 \pm 24,04$ мкмоль/л, $p < 0,05$) вказувало на порушення пуринового обміну (може спровокувати подагру), що зазвичай супроводжує ІР, метаболічний синдром. Водночас гіперурикемія може сигналізувати про небезпеку розвитку гіпертонічної хвороби, сечокам'яної хвороби (через збільшення вмісту уратів у сечі), ниркової недостатності тощо – ускладнень, що характерні для людей із ожирінням і метаболічним синдромом. У пацієнтів цієї групи спостерігали тенденцію до вірогідного зростання ЛПНЩ ($2,46 \pm 0,30$ до $3,36 \pm 0,31$ ммоль/л, $p = 0,052$), що може бути передвісником атеросклерозу, який прискорено розвивається на тлі порушень вуглеводного обміну та ІР. Ці спостереження підтвердилися і визначенням індексу Саго ($0,63 \pm 0,09$ до $0,42 \pm 0,05$ ум. од., $p = 0,073$). Виявлення тенденції до його зниження декларує поступове зростання рівня інсуліну (навіть якщо він перебуває в межах референтних значень) на тлі нормального вмісту глюкози, засвідчуючи перші ознаки переходу ожиріння з ІР до предіабету.

Аналіз узагальнених показників МК пацієнтів другої групи із предіабетом і ендемічним зобом висвітлив характерні особливості. Серед типу *Firmicutes* у 21,43 % хворих виявлено види *Enterococcus spp.*, ($p = 0,09$) тоді як у контрольній групі їхній вміст становив лише 4,0 %. Один із видів роду *Enterococcus*, а саме штам *Enterococcus faecalis*, згідно з даними літератури, підвищує активність інгібітора ангіотензин перетворюючого ферменту і характеризується антигіперглікемічним і протиінсулінорезистентним ефектами в експериментальному дослідженні на щурах із загальним позитивним впливом на стан метаболічного синдрому [232].

Вважаємо, що поява у пацієнтів із предіабетом та ендемічним зобом збільшеної кількості видів *Enterococcus spp.* може свідчити на користь компенсаторного явища щодо відновлення гомеостазу в організмі господаря. Частота появи *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* у хворих другої групи була вищою, ніж у контрольній групі, вірогідно зростаючи від 12,0 до 35,71 %

($p=0,05$). Водночас у МК пацієнтів другої групи не зафіксовано двох бактеріальних видів (*Shigella spp.*, *Fusobacterium nucleatum*), які виявлено у контрольній групі

Щодо біохімічних та імуноферментних показників з'ясовано, що пацієнти другої групи з предіабетом і ендемічним зобом порівняно з контрольною групою, мали вищі рівні НbA1c ($5,19\pm 0,10$ до $5,68\pm 0,15$ %, $p=0,014$) та інсуліну ($9,77\pm 1,14$ до $16,85\pm 1,77$ мМО/л, $p=0,003$), індексу НОМА-IR ($2,32\pm 0,26$ до $3,38\pm 0,43$ ум.од., $p=0,002$) та індексу НОМА- β ($111,79\pm 15,94$ до $170,94\pm 21,97$ ум.од., $p=0,042$). Отже, підтверджено, що пацієнти з предіабетом мають периферійну нечутливість до інсуліну з одночасною гіперінсулінемією, що є підґрунтям до наступного розвитку ЦД-2. Як і в попередній групі, зафіксовано зростання АЛТ з рівня $17,11\pm 3,75$ МО/л до $34,60\pm 4,34$ МО/л ($p=0,006$), засвідчило печінкову ІР, як складник загальної ІР. Вірогідно вище значення сечової кислоти порівняно з контролем ($337,82\pm 23,97$ мкмоль/л до рівня $244,12\pm 18,20$ мкмоль/л, $p=0,005$) також не виходило за межі патогенетичної картини розвитку ЦД-2, ураження нирок, порушення пуринового обміну, ІР. Щодо порушень ліпидограми, крім високого вмісту тригліцеридів у крові пацієнтів з предіабетом та ендемічним зобом що була вірогідно вищою та досягала значень $1,78\pm 0,31$ ммоль/л ($p=0,042$) ніж в контрольній групі ($0,97\pm 0,20$ ммоль/л), спостерігали також тенденцію до вірогідної відмінності за даними КА від $2,30\pm 0,34$ до $3,36\pm 0,45$ ум. од. ($p=0,075$). Поєднання усіх перелічених вище змін за даними НbA1c, інсуліну, тригліцеридів, КА, сечової кислоти, АЛТ, індексів НОМА-IR і НОМА- β – характерні ознаки предіабету, а тому вивчення взаємозв'язку цих показників з МК відкрило нові можливості.

Ми з'ясували, що на тлі згаданих вище змін біохімічного й імуноферментного аналізу з'являється більша кількість *Staphylococcus aureus*, *Parvimonas micra*, *Enterococcus spp.* Оскільки такі ознаки спостерігали й у пацієнтів із ожирінням та ендемічним зобом першої групи, вважаємо, що зазначені вище бактерії є патогенетичними маркерами збільшення маси з усіма наслідковими проявами у вигляді ІР, дисліпідемії, зростання НbA1c. Ще однією

новою знахідкою стало виявлення підвищеної кількості *Enterococcus spp.* у пацієнтів із предіабетом і ендемічним зобом, що, як вважаємо, може служити сигналом для додаткового обстеження щодо інфекцій сечовивідних шляхів. Загальновідомо, що пацієнти з порушенням вуглеводного обміну, а найбільше з переддіабетом і ЦД-2 часто хворіють на хронічний пієлонефрит.

Подальше порівняння хворих на ЦД-2 з ендемічним зобом (третя група) із контрольною групою після ретельного аналізу з використанням спеціальних статистичних методів виявило низку характерних ознак.

Насамперед це стосувалося зростання частоти появи типу *Proteobacteria* з тенденцією до вірогідності у 15,38 % хворих ($p=0,09$), родів типу *Firmicutes*, що належать до умовно-патогенних бактерій, щодо вмісту *Staphylococcus aureus* до 15,38 % ($p=0,09$), а також вірогідних змін за даними *Enterococcus spp.* до 30,77 % ($p=0,02$) й *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* до 38,46 % ($p=0,03$). Перелічені особливості збігалися з відповідними біохімічними та імуноферментними дослідженнями крові хворих з ЦД-2 та ендемічним зобом. Зафіксовано підвищені вірогідні рівні глюкози у порівнянні з контрольною групою – $7,77 \pm 0,72$ ммоль/л ($p=0,010$), інсуліну – $17,62 \pm 1,23$ мМО/л ($p=0,000$), HbA1c – $7,67 \pm 0,73$ % ($p=0,010$), індексу НОМА-IR – $6,06 \pm 0,76$ ($p=0,001$) без змін індексу НОМА- β , що свідчив за послаблення гормонопродукувальної функції β -клітин.

На початках ЦД-2 зазвичай спостерігаємо гіперінсулінемію з ІР, а далі картина патогенезу зсувається в бік гіперглікемії з нормо- або гіпоінсулінемією. Оскільки пацієнти мали ендемічний зоб, рівні ТТГ, не виходячи за межі референтних норм ($2,72 \pm 0,42$ мМО/л), виявляли тенденцію до вірогідної відмінності ($p=0,072$) у порівняно з контрольною групою ($1,71 \pm 0,19$ мМО/л). Тенденцію до вірогідних змін зафіксували й за даними АЛТ (від $17,11 \pm 3,75$ до $25,83 \pm 2,27$ МО/л, $p=0,068$), що як і в другій групі зростав, вказуючи на печінкову ІР.

Наступні три групи, як згадували вище, включали пацієнтів, де провідною ознакою було захворювання ЩЗ. Отже, у четвертій групі хворих із АІТ та ІР порівняно з контролем зафіксовано вірогідну відмінність між медіанами

Escherichia coli, оскільки у хворих кількість КУО була суттєво вища – $8,00 \times 10^7$ (нижній квантиль $4,75 \times 10^7$, а верхній $3,00 \times 10^9$; $p=0,05$), ніж у контрольній групі, де медіана була на рівні $4,00 \times 10^6$, а її діапазон між нижнім і верхнім квантилями становив розмах від $9,00 \times 10^5$ до $1,00 \times 10^7$. Згідно з науковими джерелами, зростання *Escherichia coli* асоціюють із нейродегенеративними захворюваннями [74]. Проте слід згадати, що йодна недостатність пов'язана з важкими ураженнями нервової системи аж до вродженого кретинізму. Отже, на нашу думку, ця бактерія причетно до певного роду нейропатологій, оскільки за даними літератури, *Escherichia coli* виділяє шигатоксин, який попри пошкодження нирок, через послаблення гемато-енцефалічного бар'єра здатний уражати ЦНС з характерними гіпоксично-ішемічними змінами аж до паралічу й смерті [308].

Ще однією новою ознакою, згідно з нашим дослідженням, була вірогідна відмінність за даними облигатного представника МК, а саме, *Bacteroides thetaiotaomicron*. Його медіана становила $5,50 \times 10^7$ ($4,53 \times 10^6$ – $2,00 \times 10^9$), що досягало вірогідно вищого рівня ($p=0,05$), ніж у контрольній групі – $1,00 \times 10^5$ ($1,00 \times 10^5$ – $9,00 \times 10^7$). Ця бактеріальна культура також вказує на порушення мозкової діяльності за результатами експериментальних досліджень (Abraham D. et al., 2019). Тому ми розцінюємо наростання *Escherichia coli* та *Bacteroides thetaiotaomicron* у досліджуваних нами хворих як ранні патогенетичні ознаки й ланки на етапах подальших ускладнень АІТ.

Четверта група хворих виявилася багатою і на низку інших нових спостережень. Серед представників типу *Proteobacteria*, як і в першій групі, виявлено зростання частоти появи *Klebsiella oxytoca* у 15,38 % хворих ($p=0,09$), а також підвищення *Parvimonas micra* у 15,38 % з тенденцією до вірогідної різниці ($p=0,09$). Як уже згадувалося, у дослідженні К. Conde-Pérez із колегами виявили *Parvimonas micra* у складі пухлини колоректального раку [93], а одна з теорій щодо виникнення певних видів онкологічних процесів базується власне на ідеї автоімунного ушкодження. Крім цього, відомо, що вразі порушення вуглеводного обміну, зокрема при ЦД, онкопатологія виникає значно частіше. А тому зростання такого маркера як *Parvimonas micra* у хворих із АІТ та ІР не

випадкове. Особливо виразною (у 7 разів більше порівняно з контролем від 4 до 30,77 % з високим рівнем вірогідності, $p=0,02$) була частота появи *Helicobacter pylori*. Найвірогіднішим поясненням цієї особливості, згідно з джерелами літератури [54], вважаємо причетність цієї бактерії до порушень імунної відповіді, що узгоджується з отриманими результатами. Отже, виявлена в нашій роботі висока частота появи *Parvimonas micra* та *Helicobacter pylori* має відношення до аутоімунного процесу, які слід розглянути як маркери АІТ.

Біохімічні та імуноферментні лабораторні дослідження у хворих четвертої групи порівняно з контролем виявили вірогідно підвищені титри антитіл до тиреопероксидази ($13,28 \pm 1,85$ до $167,22 \pm 60,28$ МО/мл, $p=0,027$) і тиреоглобуліну (від $29,03 \pm 17,02$ до $172,83 \pm 39,72$ МО/мл, $p=0,005$), підтверджуючи діагноз АІТ. А оскільки фіксували вірогідне підвищення ($p=0,031$) індексу НОМА- β до значень $217,82 \pm 41,39$ ум.од. порівняно з контролем ($111,79 \pm 15,94$ ум.од.), а також тенденцію до вірогідної відмінності за даними інсуліну ($9,77 \pm 1,14$ до $14,89 \pm 2,34$ мМО/л, $p=0,068$), очевидно, що пацієнти страждали на ІР.

Частота появи *Enterococcus spp.* у хворих четвертої групи (зростання до 23,08 % з тенденцією до вірогідності порівняно з 4,0 % у контрольній групі, $p=0,07$) також вказує на певну закономірність. Згідно з нашим аналізом та даними літератури, види роду *Enterococcus spp.* можуть мати різну спрямованість. *Enterococcus faecalis* підвищує активність і-АПФ і характеризується антигіперглікемічним і протиінсулінорезистентним ефектами; інші види можуть виступати патогенетичними маркерами збільшення маси з усіма наслідковими проявами у вигляді ІР, дисліпідемії, зростання HbA1c, або вказувати на небезпеку приєднання інфекції сечовивідних шляхів. Це вимагає продовження досліджень для диференціальної діагностики цієї групи бактерій, що як показує наша робота, мають важливе значення.

Під час порівняння даних хворих п'ятої групи з гіпотиреозом та ІР із контролем виявили низку характерних ознак. У 20,00 % хворих з вірогідною відмінністю ($p=0,04$) зростає частота появи виду *Klebsiella oxytoca* роду

Proteobacteria. Подібну особливість зафіксовано у четвертій групі дослідження, пацієнти якої страждали на АІТ з низькою чутливістю до інсуліну. Припускаємо, що зниження здатності імунної системи протистояти розростанню цієї бактерії пов'язане з характерним для гіпотиреозу зниженням усіх метаболічних процесів. Підвищену частоту появи до 26,67 % випадків ($p=0,04$) демонстрували *Enterococcus spp.* тоді як у здорових людей частота виявлення не перевищувала 4,0 %, *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* також зростав до частоти появи 33,33 % ($p=0,07$), що більш ніж у двічі частіше порівняно з контрольною групою (12,00 %). *Enterobacter cloacae*, яку пов'язують із ожирінням, асоціювалася з такими проявами як збільшення маси, порушення толерантності до глюкози, зменшення вмісту адипонектину, зростання ліпополісахариду [142]. Ці дані цілком узгоджуються з особливостями патогенетичного розвитку гіпотиреозу, коли внаслідок зниження рівня гормонів ЩЗ сповільнюються процеси обміну, зокрема, калоригенез, синтез і катаболізм білків, жирів, вуглеводів, порушується ліпідний профіль, з'являється порушення глюкози натще, ІР, знижується рівень адипонектину, тощо.

У п'ятій групі хворих із гіпотиреозом уперше зафіксовано зростання частоти появи до 26,67 % за даними *Klebsiella pneumonia* ($p=0,08$) порівняно з 8,0 % для контролю. У джерелах літератури подибуємо причетність цієї бактерії до гнійних уражень, зокрема до гострого тиреоїдиту [230]. Поява такої бактерії в МК вказує на серйозну небезпеку для пацієнта, зокрема, на ризик розвитку важкої бактеріальної інфекції за умови послаблення захисних систем у вигляді хемотаксису, фагоцитозу, низького рівня тиреоїдних гормонів.

Як і очікувалося, у хворих п'ятої групи з гіпотиреозом та ІР виявлено зростання ТТГ від $1,82 \pm 0,18$ до $12,74 \pm 5,42$ мМО/л ($p=0,048$), зниження вТ4 від $1,23 \pm 0,06$ до $1,06 \pm 0,05$ нг/дл ($p=0,050$), підвищення титрів антитіл, таких як ТА/ТГ від $29,03 \pm 17,02$ до $112,75 \pm 29,34$ МО/мл ($p=0,017$), а також ТА/ТПО від $13,28 \pm 1,85$ до $322,86 \pm 80,15$ МО/мл ($p=0,001$). Тенденцію до вірогідної відмінності щодо зниження зафіксовано для вТ3 від $3,32 \pm 0,26$ до $2,70 \pm 0,19$ пг/мл ($p=0,064$). У хворих також підтвердили виразну ІР, гіперінсулінемію, поступове

виснаження інсулярного апарату за даними індексу НОМА-IR, що змінився від рівня $2,32 \pm 0,26$ до $4,82 \pm 0,62$ ум. од. ($p=0,001$), індексу НОМА- β , від значень $111,79 \pm 15,94$ до $167,24 \pm 15,22$ ум. од. ($p=0,018$), індексу Саго від $0,63 \pm 0,09$ до $0,36 \pm 0,04$ ум. од. ($p=0,024$), інсуліну від $9,77 \pm 1,14$ до $18,42 \pm 2,01$ мМО/л ($p=0,001$). У цій, як і в попередніх групах виявлено зростання АЛТ, що вказує на печінкову IP від $17,11 \pm 3,75$ до $32,27 \pm 2,58$ МО/л ($p=0,004$). Проте у хворих цієї групи зафіксували додаткове зростання АСТ (від $18,94 \pm 3,52$ до $29,44 \pm 2,65$ МО/л, $p=0,027$) поряд із АЛТ, що вказує на розвиток метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. Тенденція до вірогідної відмінності за даними сечової кислоти (від $244,12 \pm 18,20$ до $289,35 \pm 13,03$ мкмоль/л, $p=0,056$), як і в попередніх групах, свідчить про порушення пуринового обміну, IP.

Пацієнти шостої групи, що страждали на хворобу Грейвса, мали відмінні й декілька спільних ознак. Уперше виявлено тенденцію до вірогідних змін щодо співвідношення *Firmicutes* / *Bacteroidetes*, що змінилося від значень Me 0,96 із міжквартильним діапазоном (0,34–1,37) до Me 0,57 і міжквартильного діапазону (0,39–0,63) з $p=0,07$. В одному з досліджень МК при хворобі Грейвса теж фіксували зниження *Firmicutes* і зростання *Bacteroidetes*, а після лікування спостерігали протилежну тенденцію – *Firmicutes* зростали, а *Bacteroidetes* зменшувалися [189]. Отже, ми не лише підтвердили дані літератури щодо провідних типів МК, й уперше виявили зміну співвідношення між ними.

Як нову особливість виявлено тенденцію до вірогідної відмінності за даними *Clostridium perfringens* від 4 до 22,22 % порівняно з контрольною групою ($p=0,09$). Згідно з науковими даними, *Clostridium perfringens* здатна виділяти особливий ентеротоксин, що забезпечує специфічне націлювання на рецептори, які експресуються на поверхні ракових клітин і призводять до їхньої загибелі [309]. Не маючи інших даних, обережно припускаємо, що зростання *Clostridium perfringens* оберігає тканину ЩЗ від клітинного ушкодження в умовах порушень її структури та функції.

Щодо подібностей, як і у всіх попередніх групах, крім першої, у шостій групі порівняно з контролем зростала частота появи видів *Enterococcus spp.* від

значень 4 % у контрольній групі до 45,45 % ($p=0,00$). Оскільки зростання *Enterococcus spp.* занотовано у другій групі хворих із предіабетом і ендемічним зобом, у третій групі хворих на ЦД-2 з ендемічним зобом, у четвертій групі хворих на АІТ з ІР, у п'ятій групі хворих на гіпотиреоз та ІР, а також у шостій групі з хворобою Грейвса, це може вказувати за зв'язок бактерії із захворюваннями ЩЗ незалежно від функції (евтиреоз, гіпотиреоз чи гіпертиреоз). При цьому не відкидаємо й можливі впливи, згадані вище, зокрема, щодо транслокації цих бактерій і появи інфекцій сечовивідних шляхів, що справді часто фіксують у ослаблених хворих із аутоімунними захворюваннями чи за умов порушення вуглеводного обміну. Збільшення частоти появи *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* від значень контролю на рівні 12 % до 45,45 % ($p=0,02$) у пацієнтів із хворобою Грейвса, як вважаємо, вказує на те, що призначення антитиреоїдних лікарських засобів, подібно до деяких антибіотиків, збільшує кількість умовно-патогенної мікрофлори. Необхідні подальші клінічні дослідження для з'ясування причини збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів у МК пацієнтів з хворобою Грейвса на тлі лікування тирозолом. Наше припущення підтверджується вірогідним підвищенням *Candida krusei* від значення для контрольної групи 8,0 % до 45,45 % ($p=0,01$), а вірогідна відмінність між частотою виявлення в контрольній групі 4,0 % до 27,27 % для хворих шостої групи за даними *H.pylori* ($p=0,04$) про дисрегуляцію імунної системи. Адже подібне потужне зростання *H.pylori* спостерігали у хворих з АІТ у четвертій групі.

Дані біохімічних і імуноферментних аналізів підтверджували діагноз хвороби Грейвса. Усі показники тиреоїдної панелі мали вірогідні відмінності порівняно з контрольною групою щодо зменшення вмісту ТТГ від $1,82 \pm 0,18$ до $0,004 \pm 0,000$ мМО/л ($p=0,000$), підвищення рівнів вТ4 від $1,23 \pm 0,06$ до $2,50 \pm 0,09$ нг/дл ($p=0,000$), вТ3 від $3,32 \pm 0,26$ до $6,34 \pm 0,32$ пг/мл ($p=0,000$), а також зростання концентрації ТА/рТТГ від $0,61 \pm 0,18$ до $9,85 \pm 1,35$ МО/л ($p=0,005$), високі ТА/ТГ від $29,03 \pm 17,02$ до $270,67 \pm 66,46$ МО/мл ($p=0,039$), і до ТА/ТПО – від $13,28 \pm 1,85$ до $81,37 \pm 24,91$ МО/л ($p=0,041$).

Після порівняльного аналізу усіх хворих і кожної групи зокрема з контролем, маємо змогу порівняти їх між собою для з'ясування міжгрупових особливостей. Групи дослідження були сформовані так, щоб у перших трьох відтворити патогенетичну послідовність процесів від ожиріння через предіабет до ЦД-2 (на кожному етапі з наявним ендемічним зобом та ІР), у наступних двох групах – від АІТ з ІР до гіпотиреозу з ІР, а 6-у групу, куди включили пацієнтів з хворобою Грейвса, використати як протиставлення щодо функціонального стану (гіпертиреоз на протипагу гіпотиреозу п'ятої групи з відсутньою ІР), однак з наявними автоімунними порушеннями. Для вивчення по групах основних типів МК, що окреслювали певний енетротип, застосували відсотковий аналіз, де загальну бактеріальну масу взяли за 100 %, а для кожного з типів визначали відповідну до нього відсоткову частку (%). Водночас, співвідношення *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, що обчислювали для кожного пацієнта, також залучили до аналізу відмінностей між групами. Завдяки наведеному способу оцінювання, отримали змогу порівняти результати нашого дослідження з даними наукової літератури.

На рис. 11.2 відображено компоненти, що були взяті до уваги при аналізі енетротипу МК.

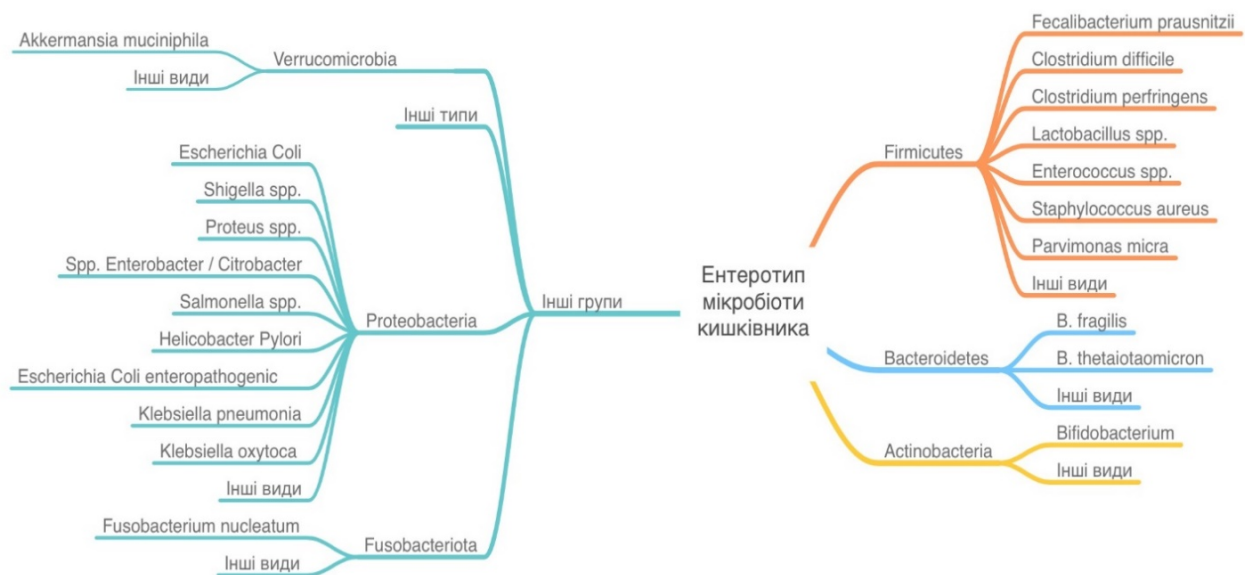


Рис. 11.2. Карта мікробіоти кишківника при аналізі енетротипу

Слід звернути увагу, що до групи “Інші” включено типи, роди й види бактерій, які не належали до згаданих уже типів, бо саме так це подавалося на бланку аналізу на МК. На рисунку вони зображені під назвою “Інші групи”.

Порівнюючи досліджувані групи хворих із використанням значення p , виявили низку вірогідних відмінностей, що відображено в таблиці 11.1.

Таблиця 11.1.

**Значення ступеня відмінності основних показників мікробіоти
кишківника між досліджуваними групами**

Порівняння однієї групи / з іншою, № / №	Загальна бактеріальна маса, p	<i>Firmicutes</i> , p	<i>Bacteroidetes</i> , p	<i>Actinobacteria</i> , p	Інші, p
1 / 2	0,162	0,012*	0,027*	0,269	0,328
1 / 3	0,568	0,028*	0,129	0,879	0,304
1 / 4	0,114	0,173	0,131	0,284	0,459
1 / 6	0,659	0,015*	0,011*	0,153	0,399
1 / 5	0,542	0,044*	0,039*	0,131	0,865
2 / 3	0,295	0,821	0,657	0,585	0,896
2 / 4	0,894	0,293	0,501	0,937	0,139
2 / 5	0,087#	0,443	0,753	0,479	0,369
2 / 6	0,298	0,740	0,373	0,589	0,125
3 / 4	0,220	0,419	0,880	0,604	0,145
3 / 5	0,232	0,627	0,831	0,437	0,340
3 / 6	0,956	0,592	0,253	0,463	0,129
4 / 5	0,059#	0,666	0,669	0,401	0,327
4 / 6	0,228	0,195	0,161	0,514	0,852

Продовження таблиці 11.1.

Порівняння однієї групи / з іншою, № / №	Загальна бактеріальна маса, <i>p</i>	<i>Firmicutes</i> , <i>p</i>	<i>Bacteroidetes</i> , <i>p</i>	<i>Actinobacteria</i> , <i>p</i>	Інші, <i>p</i>
5 / 6	0,395	0,290	0,238	0,863	0,300

Примітки:

* – вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

– тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Отримані результати відображають найбільшу кількість вірогідних відмінностей при порівнянні основних типів МК у групі із ожирінням і ендемічним зобом за показниками *Firmicutes*, *Bacteroidetes*. При порівнянні значень із пацієнтами з предіабетом та ендемічним зобом (друга група) виявлено, що у них вищі значення *Firmicutes* та нижчі *Bacteroidetes*. З'ясовано також, що у хворих на ЦД-2 з ендемічним зобом (третья група) *Firmicutes* були вірогідно нижчими, ніж у пацієнтів із ожирінням та ендемічним зобом. Важливо, що у хворих із гіпотиреозом та ІР, а також у хворих на хворобу Грейвса також нижчі рівні *Firmicutes* і вищі рівні *Bacteroidetes* ніж у пацієнтів першої групи.

Отримані результати підштовхують до висновку що серед основних типів бактерій МК у хворих із автоімунними процесами та ІР переважають *Bacteroidetes* і знижуються рівні *Firmicutes*.

Для розуміння які саме бактеріальні роди та види здатні виявити зв'язок із досліджуваними нами ендокринопатіями обрали види таких родів бактерій: *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis group*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*. На рис. 11.3 схематично зображено перелік типів, родів і видів, до яких вони належать.

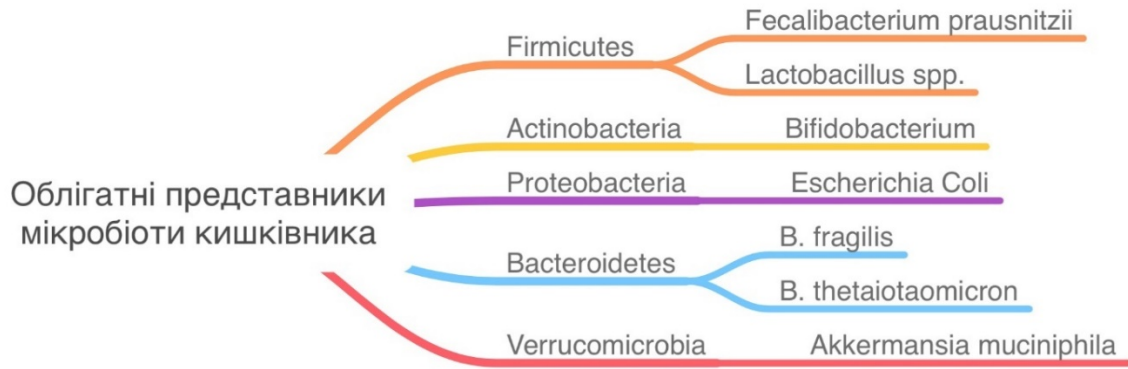


Рис. 11.3. Перелік родів та видів з вказівкою їхньої приналежності до типів при аналізі облігатних представників мікробіоти кишківника

Порівнюючи групи з використанням значення p , виявили скупий ряд вірогідних відмінностей, що відображені в таблиці 11.2.

Таблиця 11.2

Значення ступеня відмінності облігатних представників мікробіоти кишківника між досліджуваними групами

Порівняння однієї групи / з іншою, № / №	<i>Bifidobacterium spp.</i> , p	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , p
1 / 2	0,363	0,284
1 / 3	0,462	0,856
1 / 4	0,141	0,485
1 / 5	0,371	0,470
1 / 6	0,943	0,371
2 / 3	0,322	0,251
2 / 4	0,507	0,384
2 / 5	0,532	0,197

Продовження таблиці 11.2.

Порівняння однієї групи / з іншою, № / №	<i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>p</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>p</i>
2 / 6	0,358	0,182
3 / 4	0,024*	0,234
3 / 5	0,226	0,353
3 / 6	0,541	0,221
4 / 5	0,942	0,043*
4 / 6	0,131	0,027*
5 / 6	0,350	0,527

Примітки:

* – вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

– тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Отримані результати вказують на вірогідну різницю у значеннях *Bifidobacterium spp.* між групами хворих на ЦД-2 з ендемічним зобом (третя група) та пацієнтами з четвертої групи (АІТ й ІР) з переважанням цієї бактерії саме у хворих із АІТ. Оскільки *Bifidobacterium spp.* належить до маркерів здоров'я, можемо дійти висновку, що у хворих на ЦД-2 з ендемічним зобом зниження цієї бактерії здатне призводити до наростання важкості й появи численних ускладнень і може виступати маркером ризиків їхньої появи.

На рис. 11.4 схематично зображено перелік умовно-патогенних штамів і типи бактерій, до яких вони належать, що були нами проаналізовані для оцінки структурно-функціонального стану кишківника.

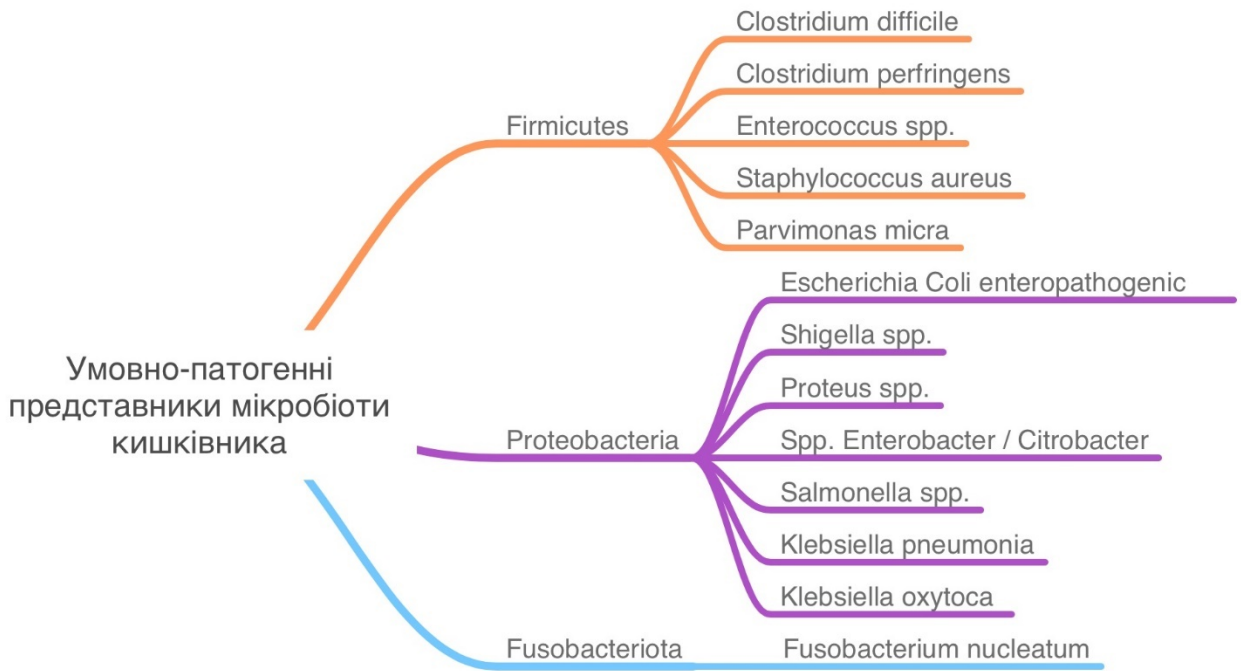


Рис. 11.4. Перелік класів та їхня приналежність до типів при аналізі умовно-патогенних представників мікробіоти кишківника

Порівняння умовно-патогенних бактерій у обстежуваних групах проводили за принципом частоти перевищення референтних меж і виявили низку важливих особливостей. У кожного четвертого обстеженого нами пацієнта з ожирінням виявлено збільшену кількість *Parvimonas micra*. Як відомо, це грампозитивний анаеробний кок. У одному з досліджень 2024 року D. Kiramira та співавтори вказують, що *Parvimonas micra* часто виділяють із зубного нальоту у хворих із хронічним пародонтитом. А в іншому, вітчизняному дослідженні простежується зв'язок між ожирінням і пародонтитом. Констатовано, що у хворих із ожирінням і дисбалансом вуглеводного обміну частіше трапляються хронічні генералізовані пародонтити, спровоковані гіперглікемією та гіперінсулінемією. Ці процеси посилюють продукцію прозапальних цитокінів і призводять до наростання важкості захворювань пародонта [18].

З іншого боку дослідження К. Conde-Pérez припускає, що *Parvimonas micra* здатна змінювати свій ареал проживання, можливо, зв'язуючись з іншими

патобіонтами ротової порожнини, такими як *Fusobacterium*, з ясеневі борозни ротової порожнини мігруючи у товсту кишку, можливо, через кровоносну систему, окреслюючи вісь ротова порожнина-кишківник. Як зазначає дослідник, у цій новій ніші *Parvimonas micra* має адаптуватися, щоб вижити, зазнаючи геномних і транскриптомічних перебудов, а також нових моделей експресії та можливо навіть виступаючи частиною патогенетичної причини розвитку колоректального раку [87]. Можемо припустити що *Parvimonas micra* у хворих із ожирінням треба розглядати як прогностичний маркер вагоміших порушень вуглеводного обміну та появи пародонтитів у майбутньому, не випускаючи з уваги онкологічні ризики.

У літературі вкрай мало описано якості та здатність *Bacteroides thetaiotaomicron* впливати на організм господаря, проте подибуємо окремі вказівки про погіршення когнітивних властивостей у мишей із надмірною кількістю цих бактерій. Отримані нами дані порівняння медіани між особами контрольної групи та досліджуваної групи дають змогу віднести підвищення рівнів цієї бактерії до ранніх проявів порушень неврологічного статусу у хворих на ЦД-2 з дисфункцією ЩЗ. Попри це, з'ясувалося, що *Bacteroides thetaiotaomicron* має більше глікозилгідролаз, ніж будь-який секвенований прокариот, а тому здатний ефективніше утилізувати полісахариди, адже розщеплює більшість глікозидних зв'язків, які трапляються у природі. Концентрація бактерії збільшується тоді, коли є потреба розщепляти полісахариди рослинного походження [404].

Нещодавні геномні та протеомні дослідження значно розширили нашу уяву щодо унікальної адаптивної природи видів типу *Bacteroidetes*. У 2003 році завершився проект секвенування *Bacteroides thetaiotaomicron* [415], а в 2005 році – щодо *Bacteroides fragilis*. Подальші протеомні аналізи в цьому напрямі очікуються, особливо стосовно пошуку пояснень високої адаптивної здатності цих бактерій до проживання в кишківнику людини. Здатність цієї бактерії активно розмножуватися в жовчі та розщепляти крохмаль, забезпечуючи інші підвиди *Bacteroides* “харчуванням”, а також адаптовуватися до змін у харчуванні

господаря і навіть бути резистентним до вагової частини антибактеріальних агентів вкрай важлива [336].

Отримані нами результати відображають особливості харчової поведінки і традицій, характерних для регіону, та переважання у дієті великої кількості крохмалистих продуктів. Оскільки пацієнти, включені у наше дослідження, мали переважно порушення вуглеводного обміну, що найчастіше виникало внаслідок аліментарного збільшення маси, можемо припустити що в їхній дієті, незважаючи на рекомендації дотримуватись правил здорового харчування, все ж переважала надмірна кількість крохмалистих продуктів порівняно з контролем.

Особливістю цього дослідження було й те, що при порівнянні груп між собою у обстежених нами групах найчастіше траплялася лише *Candida krusei* а найбільше – у шостій групі. Можемо припустити, що антитіла до рецептора ТТГ, які патогномонічні для хвороби Грейвса, якоюсь мірою пов'язані з *Candida krusei*. Тиреотоксичні захворювання характеризуються схудненням і появою частих проносів, що є наслідком гіперпродукції тиреоїдних гормонів.

Отже вважаємо, що постійний процес вимивання здорової флори з кишківника створює сприятливі умови для росту *Candida krusei*, яка врешті-решт захоплює більшу кількість локацій у ШКК, перешкоджаючи відновленню попереднього балансу МК, попри терапевтичний ефект медикаментозного лікування.

На рис. 11.5 схематично зображено перелік видів грибів роду *Candida*, взятих до уваги при аналізі структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника.

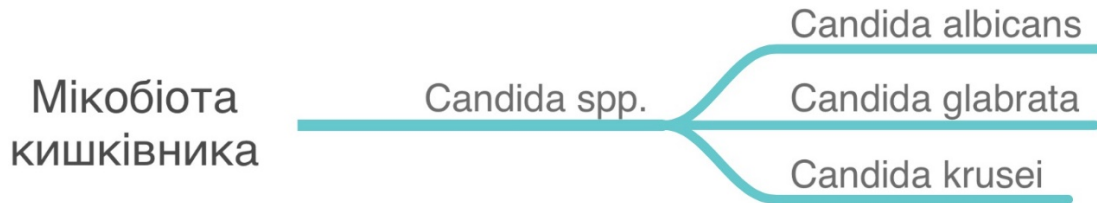


Рис. 11.5. Перелік видів грибів роду *Candida* взятих до уваги при аналізі мікробіоти кишківника

Аналіз контрольної групи допоміг змінити підхід до аналізу хворих з відхиленнями МК. А саме, змінити парадигму від звичного статистичного аналізу t-критерію Стьюдента (чи u-критерію Манна-Вітні) в напрямі більшої уваги щодо комплексного, складнішого та чутливішого аналізу кореляційних взаємозв'язків саме для цієї групи показників. Однак жоден із варіантів статистичного аналізу не можна розглядати самотійно, а лише в комплексі.

Під час планування нашої наукової роботи передбачали здійснювати рН метрію калу, проте в процесі роботи з'ясували, що показники змінювались протягом тижня від кислого до лужного показника залежно від дієтичних уподобань пацієнта, тому не вдалось виявити зв'язку між обстежуваними показниками.

Наступним етапом наукової роботи стало визначення кореляційних зв'язків між досліджуваними параметрами (біохімічними, імуноферментними, показниками мультиплексного піросеквенування гена 16S рРНК калу, досліджуваними індексами та співвідношеннями). Обчислювали коефіцієнт лінійної кореляції (r) та її надійність (p).

Отже, щодо ІМТ спостерігали прямий кореляційний зв'язок із групою “Інші” ($r=0,268$; $p=0,046$). До групи “Інші” входять, зокрема, типи *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria* й *Fusobacteriota*, а тому слід продовжити пошук, щоб з'ясувати з якими представниками МК виявляється така асоціація. Виявлено

вірогідну відмінність ($p=0,028$) між віковими групами і загальною бактеріальною масою. В осіб віком понад 35 років загальна бактеріальна маса становила $4,00 \times 10^{11}$ ($2,00 \times 10^{11} - 2,00 \times 10^{12}$) КУО/см³, а у молодших людей лише $3,00 \times 10^{11}$ ($7,75 \times 10^{10} - 9,25 \times 10^{11}$) КУО/см³.

Дискутабельним є питання взаємозв'язку основних і переважаючих складових МК, а саме *Firmicutes* і *Bacteroidetes* з ІМТ. В одному з метааналізів (включено 22 дослідження) зроблено висновок, що у шести дослідженнях виявлено значно вищі асоціації ІМТ з типом *Firmicutes* і незначно нижчі з типом *Bacteroidetes* [307]. Наше дослідження теж не дало відповіді на цей запит, однак аналіз багатьох складових МК нашою думкою, що такого роду асоціацію слід шукати не загалом за типами чи, навіть родами, а видами.

Дискусійним є питання взаємозв'язку основних і переважаючих складників МК, а саме *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, з ІМТ. Наприклад, виявлено пряму кореляцію ІМТ з *Bacteroides thetaiotaomicron* ($r=0,237$; $p=0,079$) та обернену з *Faecalibacterium prausnitzii* ($r=-0,244$; $p=0,070$). Пряму кореляцію *Bacteroides thetaiotaomicron* з ІМТ фіксували вперше. У джерелах літератури подибуємо спостереження 72 дорослих китайських волонтерів, у яких під впливом періодичного голодування вид *Bacteroides thetaiotaomicron*, на відміну від нашого дослідження, виявляв обернену кореляцію з ожирінням [176]. Щодо *Faecalibacterium prausnitzii* знаходимо підтвердження її негативної кореляції за даними маси тіла, загальним вмістом жиру та вісцеральним жиром [195] і прямий зв'язок з індексом скелетних м'язів [249].

Ми виявили також, що ІМТ чинить більший вплив на облігатну МК, ніж вік, хоча є дослідження, де підтверджено, що 12 геномів корелювали з віком, а 3 – з ІМТ [57]. Водночас, відомо, що зростання ІМТ, як самостійного чинника, вказує на зменшення кількості бактеріальних маркерів здоров'я. Беручи до уваги ці розбіжності, вважаємо, що для усунення протиріч слід розглядати облігатну й умовно-патогенну МК не сукупно, а окремо щодо їхнього зв'язку з віком і статтю. Зокрема, до сприятливих бактерій відносять види *Bifidobacterium spp.* які, за нашими даними, виявили вірогідний обернений зв'язок із ІМТ ($r=-0,284$;

$p=0,034$), що підтверджується даними літератури [302]. Водночас зворотну асоціацію ІМТ з *Escherichia coli* ($r=-0,294$; $p=0,028$) виявлено вперше, оскільки щодо цих двох показників, за даними літератури, фіксували пряму кореляцію [113]. Однак у одній клінічній роботі під впливом призначення інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, емпагліфлозину, [368] на тлі зниження ІМТ фіксували збільшення виведення *Escherichia coli* з сечею. Пацієнти третьої групи з ЦД-2 також отримували емпагліфлозин, а тому важливо продовжити дослідження у напрямі підтвердження або спростування впливу цього лікарського засобу, як проміжної ланки між ІМТ і зменшенням концентрації *Escherichia coli* у калі.

ІМТ корелював також із представниками умовно-патогенної МК, а саме, із *Shigella spp.* ($r=0,285$, $p=0,033$), *Staphylococcus aureus* ($r=0,275$, $p=0,040$), *Salmonella spp.* ($r=0,250$, $p=0,063$). Лише стосовно *Staphylococcus aureus* опубліковано спостереження щодо підвищення при ожирінні [318]. Вважаємо, що вперше виявлені асоціації, *Shigella spp.* і *Salmonella spp.* з ІМТ, слід розглядати як предиктори і/або маркери розвитку гастроентериту й колоректального раку [420], що при ожирінні трапляється частіше. А рід *Candida* і вид *Helicobacter pylori* обернено корелювали з ІМТ ($r=-0,233$; $p=0,085$ і $r=-0,318$; $p=0,017$ відповідно).

У нашому дослідженні, до якого залучили 111 осіб і їх зразків мікробіому, вік обернено корелював із видами роду *Candida* ($r=-0,275$; $p=0,040$), що не завжди збігається з даними інших авторів. Вважаємо, що це може бути пов'язане із вживанням молочних продуктів, а також із різноманітністю МК. На підтвердження цього припущення взяли до уваги аналіз, що включав 1244 зразки [353]. Науковці виявили негативний зв'язок між бактеріальною різноманітністю МК і родом *Candida*, також добре відомий факт зменшення різноманітності МК з віком.

Зворотні кореляції між ТТГ і вільними тиреоїдними гормонами віддзеркалюють фізіологічний процес негативного зворотного зв'язку: ТТГ–вТ4 ($r=-0,711$; $p<0,001$), ТТГ–вТ3 ($r=-0,708$; $p<0,001$), а між гормонами ЩЗ процес

перетворення прогормону на гормон – вТ4–вТ3 ($r=0,413$; $p<0,001$). Інші види корелятивної взаємодії підтверджують клінічні варіанти поєднання автоімунних процесів до розвитку гіпертиреозу або гіпертиреозу: вТ3 з ТА/рТТГ ($r=0,620$; $p<0,001$), вТ4 з ТА/рТТГ ($r=0,538$; $p<0,001$) та вТ3 з ТА/ТГ ($r=0,300$; $p<0,05$); ТА/ТГ з ТА/рТТГ ($r=0,454$; $p<0,001$). Наведені вище кореляції не лише підтверджують напрями взаємодії активних елементів у межах нормальної чи патологічної фізіології людини, а й служать мірилом чи, інакше кажучи, підтверджують валідність інших взаємодій, що виявлені у нашій роботі.

Отже, ми зафіксували обернену взаємодію вТ4 з групою “Інші” ($r=-0,300$; $p=0,024$), а також вТ3 з *Firmicutes* ($r=-0,277$; $p=0,039$) і пряму кореляцію вТ3 з *Bacteroidetes* ($r=0,264$; $p=0,049$). Останні дві кореляції засвідчують зростання *Firmicutes* і зниження *Bacteroidetes* при гіпотиреозі, для якого характерне сповільнення метаболізму, збільшення ІМТ, і водночас вказують на протилежну картину при гіпертиреозі, коли відбувається прискорення обміну з втратою маси тіла. Згадана вище пряма асоціація ІМТ з групою “Інші” на наступному етапі виявилася зворотною кореляцією ІМТ з вТ4, що може вказувати на таку патогенетичну логіку подій – маса збільшується за недостатності гормонів ЩЗ.

Щодо приєднання автоімунного складника, відзначено пряму кореляцію ТА/ТГ з *Bacteroidetes* ($r=0,298$; $p=0,026$) і *Firmicutes* ($r=-0,250$; $p=0,063$) та обернену – з *Actinobacteria* ($r=-0,225$; $p=0,095$). В одній із наукових праць знаходимо підтвердження нашої знахідки. У вагітних із субклінічним гіпотиреозом і підвищеним ТА/ТПО виявлено зниження одного виду *Bacteroides massiliensis* типу *Bacteroidetes* [409].

Наше дослідження підтвердило поодинокі дані літератури щодо прямого зв'язку *Clostridium perfringens* із показниками тиреоїдної панелі: вТ4 ($r=0,389$; $p=0,003$), вТ3 ($r=0,479$; $p=0,000$), ТА/рТТГ ($r=0,823$; $p=0,000$), ТА/ТГ ($r=0,503$; $p=0,000$). J. Сао з колегами виявили, що зниження *Clostridium innocuum* відіграє роль маркера початкового етапу в патогенезі хвороби Грейвса [77], а в нашому дослідженні таким маркером із прямою кореляцією був інший вид того ж роду *Clostridium perfringens*.

ТА/ТГ виявив тенденцію до вірогідного прямого зв'язку ще з одним представником МК – видом *Klebsiella oxytoca* ($r=0,244$; $p=0,070$). Нам вдалося знайти дані, що стосуються зв'язку цієї бактерії з інфекцією жовчних шляхів [59]. А оскільки при гіпотиреозі розвивається, зокрема, дискінезія жовчних шляхів за гіпомоторним типом, а також послаблюється дезінтоксикаційна та синтетична здатність, вважаємо, що пряма асоціація ТА/ТГ з *Klebsiella oxytoca* може вказувати на невід'ємний складник патогенетичного розвитку гіпотиреозу на тлі АІТ.

Пряму кореляцію ТА/ТПО з *Fusobacterium nucleatum* ($r=0,439$; $p=0,001$) спостерігали вперше, і жодних прямих чи опосередкованих даних на цю тему не оприлюднено. Відомості про цю бактерію хоча й недостатні, але вагомі. *Fusobacterium nucleatum* – патобіонт, а також онкобіонт порожнини рота. *Fusobacterium nucleatum* вважають чинником ризику колоректального раку, прогностичним маркером і терапевтичною ціллю щодо цього захворювання [396]. Попри це, з'ясовано, що *Fusobacterium nucleatum* здатна пригнічувати імунну відповідь господаря на пухлинний процес [52].

Зв'язок грибів виду *Candida krusei* і бактерії *Helicobacter pylori* з ТА/рТТГ виявився у прямій взаємодії – $r=0,359$; $p=0,007$ і $r=0,292$; $p=0,029$ відповідно. Види роду *Candida* загалом продемонстрували зворотний зв'язок з іншим титром антитіл, ТА/ТПО, – $r=-0,302$, $p=0,024$, а між *Candida krusei* і вТЗ зафіксували прямий зв'язок – $r=0,249$; $p=0,065$. Вид *Candida krusei* асоціюють із розвитком розсіяного склерозу, що також має автоімунну природу [101]. У майбутньому необхідно з'ясувати який вид роду *Candida* виявляє зворотний зв'язок із ТА/ТПО і чи має таку ж асоціацію з ТА/рТТГ, на противагу *Candida krusei*. Є повідомлення, щодо збільшення *H.pylori*, при раку шлунку [343], що може також виникати на тлі імунних порушень. Отже, можемо стверджувати, що автоімунна реакція спрямована проти ЩЗ, корелює з наростанням кількості *Candida krusei*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium perfringens* і *Fusobacterium nucleatum*.

Виявлено прямий зв'язок між глюкозою та групою “Інші” ($r=0,242$; $p=0,072$), між HbA1c і *Actinobacteria* ($r=0,427$; $p=0,001$). За даними літератури,

вміст *Actinobacteria* на тлі монотерапії метформіном зростає, а в комбінації з екзенатидом у хворих із синдромом полікістозних яєчників, ожирінням та ІР знижувався [146]. Висловлено думку, що біфідобактерії роду *Actinobacteria* на тлі метформіну активуються як пробіотики, а поєднання метформіну з екзенатидом їхню пробіотичну дію знижує. В іншому дослідженні засвідчили зростання *Actinobacteria* зі збільшенням маси та гіперглікемією [240], що підтверджує наші дані щодо асоціації *Actinobacteria* з HbA1c.

Індекс НОМА-β виявив пряму кореляцію зі співвідношенням *Bacteroides fragilis* / *Faecalibacterium prausnitzii* ($r=0,275$; $p=0,041$) та з негативним знаком із загальною бактеріальною масою ($r=-0,232$; $p=0,086$). У хворих із метаболічним синдромом та ІР на тлі середземноморської дієти кількість *Faecalibacterium prausnitzii* зросла [167]. Отже зниження цієї бактерії поєднується зі зростанням співвідношення *Bacteroides fragilis* / *Faecalibacterium prausnitzii*, ІР, гіперінсулінемію, що з плином часу призводить до виснаження β-клітин острівців Лангерганса. Індекс Саго прямо корелював із загальною бактеріальною масою ($r=0,349$; $p=0,008$) та з групою “Інші” ($r=0,240$; $p=0,074$). Асоціація індексу Саго з групою “Інші” логічна, бо до цього ми теж виявили пряму кореляцію цієї групи з глюкозою.

Щодо прямої кореляції індексу Саго із загальною бактеріальною масою вважаємо, що це пов'язано з надмірним бактеріальним ростом у тонкій кишці, що з'являється зі збільшенням вмісту глюкози в крові на тлі ІР при ЦД-2. Надмірний бактеріальний ріст, що стосується показника загальної бактеріальної маси, виникає при вегетативній діабетичній полінейропатії або гіпотиреозі (зниження моторики кишок) [131].

Спостерігаємо обернений зв'язок *Faecalibacterium prausnitzii* з інсуліном ($r=-0,300$; $p=0,025$), індексом НОМА-β ($r=-0,271$; $p=0,043$) та прямий – з індексом Саго ($r=0,477$; $p=0,000$). Хоча подибуємо наукову роботу, де при ЦД-2 з мікросудинними ускладненнями *Faecalibacterium prausnitzii* виявили обернену кореляцію з HbA1c, глюкозою [147].

НОМА- β , як згадували вище, прямо корелює зі співвідношенням *Bacteroides fragilis* / *Faecalibacterium prausnitzii*. Отже, за нашими даними, якщо знижується рівень *Faecalibacterium prausnitzii*, підвищується вміст інсуліну, знижується концентрація глюкози і навпаки щодо вмісту *Bacteroides fragilis*.

Із глюкозою прямо корелювали також *Enterococcus spp.* ($r=0,388$; $p=0,004$), *Shigella spp.* ($r=0,463$; $p=0,001$) і *Salmonella spp.* ($r=0,461$; $p=0,0001$). *Enterococcus spp.* прямо корелює з індексом Caro ($r=0,345$; $p=0,009$) і обернено з індексом НОМА- β ($r=-0,281$; $p=0,036$), що вписується в єдину логічну картину взаємодій. Щодо *Shigella spp.* і *Salmonella spp.* ми не виявили подібних асоціацій із глюкозою, за даними літературних джерел. Водночас подибуємо дослідження де ці умовно-патогенні бактерії асоціювалися з ожирінням, що, найімовірніше, хоча й віддалено може вказувати на порушення вуглеводного обміну [420]. Крім асоціації з глюкозою *Shigella spp.* і *Salmonella spp.* прямо корелювали з індексом НОМА-IR ($r=0,389$; $p=0,004$ і $r=0,361$; $p=0,006$, відповідно).

Негативна кореляція з глюкозою спостерігалася з *Fusobacterium nucleatum* ($r=-0,224$; $p=0,097$). Пошук наукових джерел виявив, що *Fusobacterium nucleatum* корелювала з прискореним обміном глюкози у хворих на колоректальний рак, підтримуючи канцерогенез у ракових клітинах через активацію гліколізу (переважав навіть за аеробних умов) [174]. Цей процес може бути опосередкований асоціацією *Fusobacterium nucleatum* зі зростанням глюкозного транспортера (GLUT1) [430], що, як базовий, експресується в усіх клітинах організму людини. Зважаючи на наведені вище дані, вважаємо, що збільшення вмісту *Fusobacterium nucleatum* у МК може вказувати на небезпеку активації онкопроцесу, зокрема, колоректального раку, оскільки ця бактерія зростає, щоб задовольнити енергетичну потребу ракових клітин у рості.

Група *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* ($r=0,410$; $p=0,002$) прямо корелювали з індексом Caro. У джерелах літератури виявляємо, що в експерименті *Enterobacter cloacae* асоціюють із ожирінням, порушенням толерантності до глюкози, зниженням вмісту адипонектину та зростанням ліпополісахариду [142].

Виявлено прямий зв'язок HbA1c із *Candida krusei* ($r=0,292$; $p=0,029$). Із даних літератури дізнаємося, що в патогенезі кандидозу, через наявність глюкози в ротовій порожнині, відбувається адгезія представників роду *Candida* до епітеліальних поверхонь [310], а тому не дивно, що види умовно-патогенних грибів роду *Candida* демонструють пряму асоціацію з HbA1c [303]. Інші автори дійшли висновку, що саме споживання фруктози запобігає розвитку кандидозу, наприклад, через інгібування росту *Candida albicans*. *Candida albicans* – особливо небезпечна грибкова інфекція, що викликає як поверхневі, так і системні захворювання [324]. Попри наведені вище асоціації, спостерігали низку взаємодій, що логічно укладаються в одну патогенетичну картину: обернені кореляції між *Candida spp.* і інсуліном ($r=-0,232$; $p=0,085$) та індексом НОМА-IR ($r=-0,288$; $p=0,031$), підтверджуючи тісний зв'язок роду *Candida* з IP, гіперінсулінемією та гіперглікемією.

АЛТ ($r=-0,256$; $p=0,057$) і АСТ ($r=-0,236$; $p=0,080$) обернено корелювали зі загальною бактеріальною масою. АЛТ самостійно прямо корелював зі співвідношенням *Firmicutes / Bacteroidetes* ($r=0,253$; $p=0,060$). У науковій літературі вкрай мало інформації щодо зв'язку трансаміназ із представниками МК. В одному експериментальному дослідженні виявлено паралельне зростання рівня АЛТ і співвідношення *Firmicutes / Bacteroidetes* у мишей з індукованою неалкогольною жировою хворобою печінки [288], а в іншому констатовано спорідненість *Ruminococcus gnavus* із трансаміназами у МК людей [191].

Підвищення рівня амінотрансфераз може свідчити за розвиток метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП). Усі стадії ураження печінки – від стеатозу через фіброз до так званого німого прогресування хвороби – стеатогепатиту, а згодом до цирозу тісно пов'язані з ЦД-2 та ожирінням. Узгодженого лікування МАЖХП не існує, однак є дані про те, що інсуліновий сенситайзер піоглітазон має властивість знижувати прогресування та попереджати МАЖХП. Хворі на ЦД-2 у нашому дослідженні отримували саме цей сенситайзер, що, очевидно, вплинуло на кореляційні взаємодії. Отже, вважаємо, що питання асоціацій трансаміназ із МК потребує

ретельного вивчення, адже причини описаних вище зворотних кореляцій АЛТ і АСТ із загальною бактеріальною масою, як також і пряма кореляція АЛТ із співвідношенням *Firmicutes / Bacteroidetes* нам не відомі.

МАЗХП і вуглеводний дисметаболізм негативно підсилюють одне одного, зокрема, й до наростання креатиніну в крові, як маркера розвитку ниркової недостатності. Саме тому співвідношення *Firmicutes / Bacteroidetes* корелює не лише з АЛТ, а й із креатиніном ($r=0,232$; $p=0,086$).

Креатинін прямо корелював із *Faecalibacterium prausnitzii* ($r=0,316$; $p=0,018$) та з *Akkermansia muciniphila* ($r=0,429$; $p=0,001$). Згідно з даними літератури, у хворих із нирковою недостатністю зафіксували негативну кореляцію *Faecalibacterium prausnitzii* з креатиніном крові [393], а в іншому дослідженні такий зв'язок був прямим на прикладі нелікованих хворих із міастенією [119]. Пряма взаємодія *Akkermansia muciniphila* з креатиніном викликає багато запитань, адже вважається, що, споживаючи та метаболізуючи муцин до КЛЖК (ацетату й пропіонату), ця бактерія підтримує цілісність слизового бар'єра кишківника та забезпечує протизапальний ефект. А стимуляція секреції муцину *de-novo* постійно підтримує позитивний зворотний зв'язок. Отже, якщо вважається, що *Akkermansia muciniphila* пом'якшує ендотоксемію, бере участь у регуляції жирового та вуглеводного обміну, її пряма взаємодія із креатиніном потребує глибшого вивчення.

Ми виокремили одне наукове дослідження, у якому також спостерігали, начебто нелогічну картину щодо вмісту цієї бактерії. У хворих із метаболічним синдромом після цілеспрямованого дієтичного коригування, попри зменшення співвідношення *Prevotella / Bacteroides*, спостерігали збільшення чисельності *Akkermansia muciniphila* та *Faecalibacterium prausnitzii* [157]. Хоча в інших дослідженнях, зокрема в одному із них спостерігали збільшення кількості *Akkermansia muciniphila* на тлі підвищення чутливості до інсуліну та зниження ІР [147].

Беручи до уваги наведені вище спостереження, вважаємо, що виявлена вперше пряма кореляція між *Akkermansia muciniphila* та креатиніном, очевидно,

вказує не лише на ураження нирок чи ступінь важкості, а й на компенсаторні зусилля МК щодо активізації захисних механізмів, що починаються з рівня ШКК.

Водночас вважаємо, що прямий зв'язки родів *Shigella spp.* ($r=0,262$; $p=0,051$) і *Salmonella spp.* ($r=0,257$; $p=0,056$) з АСТ вказує на ураження не лише печінки, а й серцевого м'яза. Відомо, що вміст АСТ зростає при інфаркті міокарду внаслідок цитолізу з подальшим виходом цієї трансамінази у кров'яне русло.

Безпосереднє зараження видами *Shigella spp.* або *Salmonella spp.* залучає запальний процес, що негативно впливає на серцево-судинну систему, печінку, нирки тощо. З боку серцево-судинної системи спостерігають гіпотонію, систолічний шум на верхівці, тахікардію. При шигельозі ураження печінки трапляється частіше і супроводжується гепатомегалією, зниженням активності цитохрому Р-450. Але як при шигельозі так і при сальмонельозі, відбувається послаблення імунної відповіді, а за важких станів доєднується ниркова недостатність. Саме тому вважаємо, що крім прямої кореляції *Shigella spp.* і *Salmonella spp.* із АСТ ці два роди демонструють пряму кореляцію з креатиніном ($r=0,330$; $p=0,013$ та $r=0,319$; $p=0,017$, відповідно).

Для обґрунтування наведених вище кореляцій (з АСТ та креатиніном) ми розглянули найнебезпечніші варіанти клінічного перебігу шигельозу і сальмонельозу, але для аналізу рутинної лікарської практики, як ось у нашій роботі, слід взяти до уваги бактеріоносійство. За таких обставин, для обидвох захворювань характерні стерті й невиразні симптоми або повна їх відсутність. Діагноз шигельоз ставлять випадково, зокрема, на виробництві під час планових оглядів працівників. Нам вдалося знайти лише пояснення щодо кореляції *Shigella spp.* із АСТ, де в експериментальному дослідженні на тлі вигодовування мишей висококалорійною жирною їжею спостерігали, попри розширення різних бактеріальних колоній (*Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia*, *Klebsiella*), зростання роду *Shigella* та

підвищення вмісту АСТ і АЛТ [356]. Крайні дані свідчать ще й за вплив харчування щодо появи такої кореляційної взаємодії.

Із креатиніном мала прямиий зв'язок *Parvimonas micra* ($r=0,362$; $p=0,006$), що виявлено вперше, і жодних пояснень такого зв'язку в науковій літературі знайти не вдалося.

Подальших досліджень потребує й виявлена нами пряма кореляція сечової кислоти з групою “Інші” ($r=0,293$; $p=0,029$), як і обернена з *H.pylori* ($r=-0,257$; $p=0,056$). В умовах дисметаболізму глюкози у хворих часто спостерігається гіперурикемія – ознака порушень пуринового обміну. Вдалося з'ясувати, що у хворих із подагрою збільшується кількість *Prevotella*, *Fusobacterium* і *Bacteroides* [399] і що *Helicobacter pylori* асоціюється із залізодефіцитною анемією, яка прямо корелює із сечовою кислотою [392].

Отже лаконічно підсумуємо всі виявлені кореляційні взаємодії. Виявлено значну кількість кореляційних взаємодій, до яких належали такі: обернена кореляція грибів роду *Candida* з віком при відсутності вірогідної відмінності між віковими групами до 35 років та понад 35 років; прямиий кореляційний зв'язок ІМТ з групою “Інші”, *Shigella spp.*, *Staphylococcus aureus* та обернений з *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli* та *Helicobacter pylori*; загальна бактеріальна маса продемонструвала пряму кореляцію з індексом Саго та обернену – з ЛПДНЩ; бактерії типу *Firmicutes* обернено корелювали з рівнями вТЗ; представники типу *Bacteroidetes* виявили пряму кореляцію з вТЗ, ТА/ТГ; *Actinobacteria* характеризувалася прямою кореляцією з НbА1с; група “Інші” прямо корелювала з умістом сечової кислоти та обернено з рівнем вТ4; співвідношення *Bacteroides fragilis group* / *Faecalibacterium prausnitzii* прямо корелювало з індексом НОМА-β, ЛПНЩ, КА; із групи облигатних представників МК *Bacteroides thetaiotaomicron* прямо корелював з ЛПНЩ та обернено з ЛПДНЩ; *Faecalibacterium prausnitzii* обернено корелював з інсуліном і індексом НОМА-β та прямо з індексом Саго а також із креатиніном; *Akkermansia muciniphila* засвідчила прямиий кореляційний зв'язок з креатиніном; *Clostridium perfringens* прямо корелювала з рівнями вТЗ, вТ4, ТА/рТТГ, ТА/ТГ;

Fusobacterium nucleatum прямо корелювала з ТА/ТПО; *Enterococcus spp.* виявила прямий кореляційний зв'язок з глюкозою та індексом Caro а також обернений – з НОМА-β; *Shigella spp.* прямо корелювала з рівнями глюкози, індексом НОМА-IR та креатиніном; *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* корелював прямо з індексом Caro та ЛПВЩ; *Staphylococcus aureus* корелював з рівнями холестеринового ряду а саме: прямо – з ЛПНЩ та обернено – з ЛПДНЩ; *Salmonella spp.* засвідчила прямий кореляційний зв'язок з глюкозою, індексом НОМА-IR та креатиніном; *Parvimonas micra* прямо корелювала з креатиніном; *Candida spp.* виявила обернений кореляційний зв'язок з ТА/ТПО та індексом НОМА-IR, а також пряму взаємодію із ЗХ, ЛПНЩ, ТГ та КА; серед грибів роду *Candida* лише *Candida krusei* характеризувалася появою кореляції з біохімічними показниками, а саме: прямий зв'язок з ТА/рТТГ та HbA1c; *Helicobacter pylori* прямо корелював з ТА/рТТГ і ТА/ТГ.

Вважаємо за потрібне зазначити, що в цьому і в багатьох згаданих вище випадках, експериментальні дослідження взято до уваги з метою порівняння, а не для екстраполяції на клінічні випадки спостереження. Навіть віддалене порівняння з науковими працями, які ми намагалися віднайти серед безлічі бібліографічних посилань, може слугувати цінним дороговказом, спонукою до роздумів і корисним прототипом для аналізу та організації подальших досліджень. А залучення до нашої дисертаційної роботи хворих із коморбідною патологією уможливило проаналізувати значну кількість кореляційних взаємодій між лабораторними показниками та МК.

У наступному підрозділі буде узагальнено дані порівняння груп з групою контролю, груп між собою, а також кореляційні взаємодії між усіма досліджуваними показниками.

11.2. Ключові складники патогенетичної картини розвитку досліджуваних патологій

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 [262, 388].
- **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 [100].
- **Хронічне запалення:** прозапальні цитокіни, такі як ФНП- α та ІЛ-6, що секретуються адипоцитами та макрофагами, порушують сигналізацію інсуліну [124].
- **Дисфункція мітохондрій:** зниження окисного фосфорилування та збільшення продукції активних форм кисню призводять до окислювального стресу та запалення, що порушує сигналізацію інсуліну [213].
- **Генетична схильність:** Існує генетична схильність до розвитку ІР [215].

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 [104].
- 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 [323]. 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 [194].

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 Саго, 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 Саго та ЛПВЩ.

Поступово предіабет трансформується в ЦД-2, де виявляємо, що тип *Actinobacteria* прямо корелює з НbA1c. Вид *Faecalibacterium prausnitzii* обернено корелює з інсуліном та індексом НОМА-β й прямо – з індексом Саго, 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-ІР теж прямо корелюють із креатиніном. Та й вид *Akkermansia muciniphila* засвідчує додатковий прямий кореляційний зв’язок (окрім такого з НbA1c) 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 Саго, а також обернений – із НОМА-β, а види роду *Salmonella spp.* засвідчують прямий кореляційний зв’язок із глюкозою, індексом НОМА-ІР та креатиніном. Вид *Parvimonas micra* також корелює з креатиніном, виявляючи прямий зв’язок (рис. 11.6).

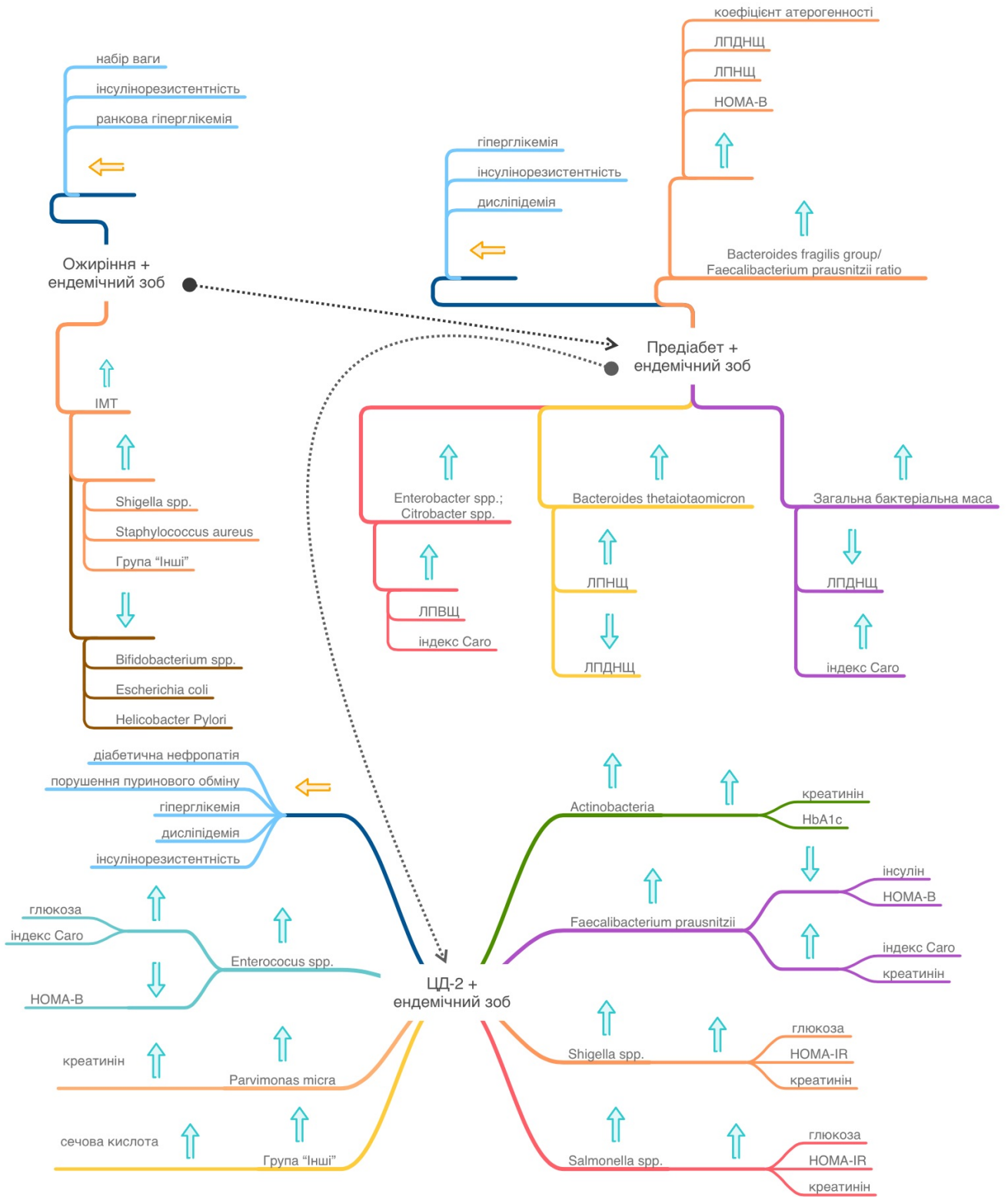


Рис. 11.6. Патогенетична схема зв'язку вуглеводного обміну і МК при ЦД-2, предіабеті й ожирінні, що супроводжуються ендемічним зубом

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.11.7).

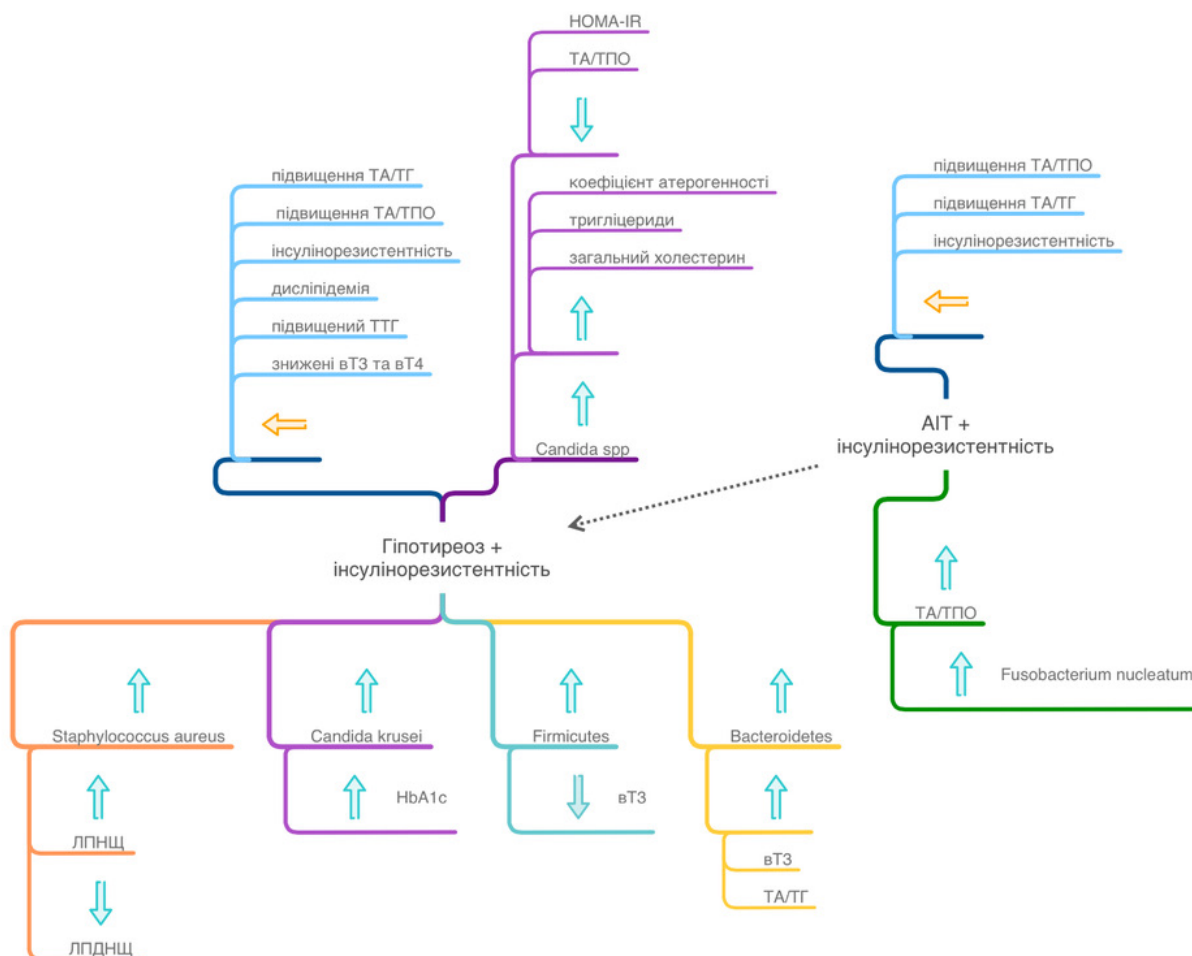


Рис. 11.7. Патогенетична схема зв'язку змін у складі МК з дисфункцією щитоподібної залози на тлі інсулінорезистентності.

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 шаблі патогенетичного розвитку виявляємо, що вид *Clostridium perfringens* прямо корелює з рівнями вТ3, вТ4, ТА/рТТГ, ТА/ТГ.

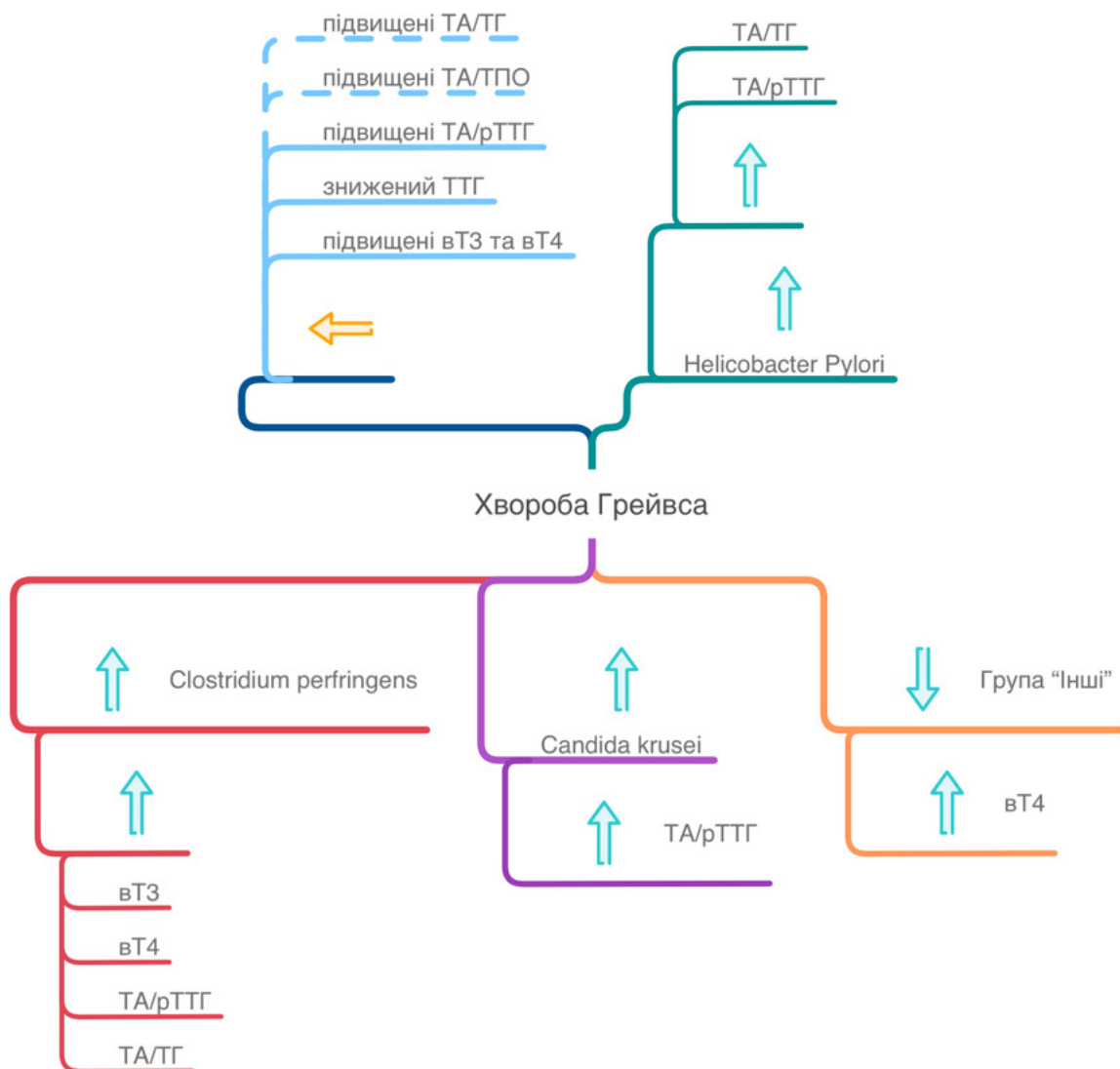


Рис. 11.8. Патогенетична схема зв'язку змін у складі МК з хворобою Грейвса.

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.11.8).

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

11.3. Опис створеної комп'ютерної програми для аналізу структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника.

На основі проведеного дослідження й аналізу даних розроблено програму MAP (microbiota analyzing program) на базі мови програмування Python, що дозволяє користувачеві обирати різні варіанти (більше, менше чи у межах норми) для кожного штаму бактерій з наданої нами бази даних і відображає результати у новому вікні надаючи інформацію щодо варіантів і ризиків захворювань.

Основні терміни, вказані в описаному кодуванні:

Бібліотека – це термін, що його використовують в мовах програмування, який означає збірку об'єктів чи підпрограм для розв'язання близьких за тематикою задач.

База даних – об'єкт у кодї, який об'єднує різні одиниці (слів, букв, цифр, знаків тощо) для структурованості коду.

Клас – спеціальна конструкція, яка використовується для групування пов'язаних змінних і функцій.

Основні частини коду для використання на базі безкоштовної мови програмування Python (.py):

1. Імпорт необхідних бібліотек для роботи з інтерфейсом:

```
import tkinter as tk
from tkinter import messagebox, Toplevel
```

1.1 tkinter (скорочено tk): Основна бібліотека для створення графічного інтерфейсу.

1.2 messagebox: Для відображення діалогових вікон із повідомленнями.

1.3 Toplevel: Для створення нових вікон.

2. База даних бактерій і унікальних знаків згідно з проведеним нами дослідженням:

```
database = {
    'Загальна бактеріальна маса(1> але <10^12 КУО/см^3)': 1,
    'Firmicutes(20-60%)': 2,
    ...
}
```

```

}
unique_signs = {
    'Загальна бактеріальна маса(1> але <10^12КУО/см^3)': {'<':
'недостатня', '=': 'нормальна', '>': 'в надлишку'},
    'Firmicutes(20-60%)': {'<': 'знижені', '=': 'в нормі', '>': 'в надлишку при
ожирінні та зростають (коли в дієті надмірно жирів і вуглеводів)'},
    ...
}

```

2.2 database: Словник із назвами бактерій і відповідними значеннями.

2.3 unique_signs: Словник із унікальними значеннями для кожного стану бактерій.

3. Клас App (застосунку) для створення інтерфейсу:

```

class App:
    def __init__(self, root):
        self.root = root
        self.root.title("Порівняння цифр для букв")
        self.entries = {}
        self.results = {}

```

3.1 Конструктор класу App показує головне вікно програми та створює необхідні змінні.

4. Створення інтерфейсу:

```

max_cols = 3
current_row = 0
current_col = 0
for word in database:
    if current_col == max_cols:
        current_col = 0
        current_row += 3

```

4.1 Змінні max_cols, current_row та current_col контролюють розташування елементів у вікні.

4.2 Цикл for проходить через всі бактерії в базі даних і створює для кожної елементи інтерфейсу: мітки, кнопки та поля для відповідей.

5. Створення полів для відповідей:

```
less_var = tk.IntVar()
```

```
equal_var = tk.IntVar()
```

```
greater_var = tk.IntVar()
```

```
self.entries[word] = (less_var, equal_var, greater_var)
```

5.1 Для кожної бактерії створюються три змінні (less_var, equal_var, greater_var), які зберігають стан поля з відповіддю.

5.2 Ці змінні зберігаються у словнику self.entries.

6. Кнопка для підтвердження та опрацювання результатів:

```
tk.Button(root, text="Відповісти",
```

```
command=self.calculate_results).grid(row=current_row + 2, column=0,
```

```
columnspan=max_cols*4, pady=10)
```

6.1 Кнопка "Відповісти" запускає метод calculate_results, який опрацьовує обрані варіанти.

На рис. 11.9 відображено вікно, що з'являється перед користувачем для внесення отриманих результатів у вигляді комірок для вибору значень.

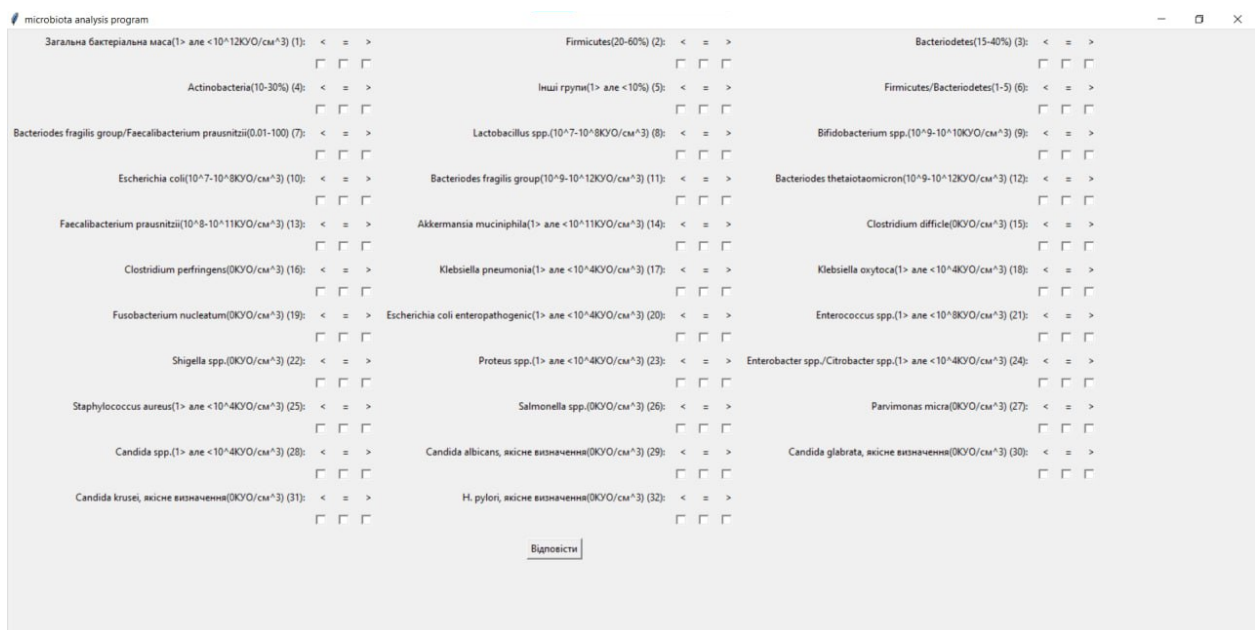


Рис. 11.9. Вікно, що з'являється перед користувачем для внесення отриманих результатів.

7. Метод `calculate_results`:

```
def calculate_results(self):
    results = []
    for word, (less_var, equal_var, greater_var) in self.entries.items():
        selected_vars = [(less_var, '<'), (equal_var, '='), (greater_var, '>')]
        selected_count = sum(var.get() for var, sign in selected_vars)
        if selected_count > 1:
            messagebox.showerror("Помилка", f"В варіанті '{word}' має бути
одна відповідь")
            return
        result = next((unique_signs[word][sign] for var, sign in selected_vars if
var.get()), None)
        if result:
            results.append(f"{word} {result}")
    self.show_results(results)
```

7.1 Перевіряє, чи для кожного слова обрано лише один варіант.

7.2 Збирає результати й передає їх у метод `show_results`.

8. Метод `show_results`:

```
def show_results(self, results):
    result_window = Toplevel(self.root)
    result_window.title("Результати обчислень")
    result_label = tk.Label(result_window, text="\n".join(results))
    result_label.pack(padx=20, pady=20)
    ok_button = tk.Button(result_window, text="ОК",
command=result_window.destroy)
    ok_button.pack(pady=10)
```

8.1 Створює нове вікно (`Toplevel`) для відображення результатів.

8.2 Виводить результати у вигляді списку та додає кнопку "ОК" для закриття вікна.

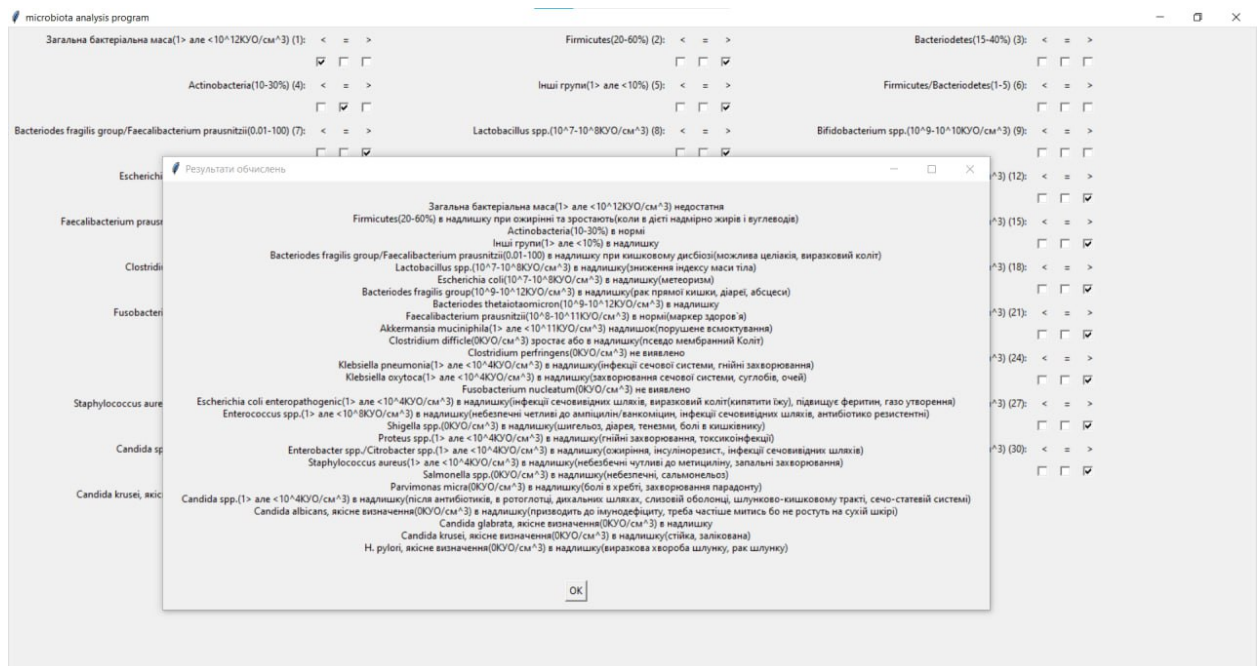


Рис. 11.10. Вікно, що з'являється перед користувачем після опрацювання.

На рис. 11.10 відображено вікно, що з'являється перед користувачем після опрацювання внесених отриманих результатів пацієнта й відображається як поверхнєве вікно з описом висновків по кожній із бактерій окремо.

Розроблена програма унікальна та не має аналогів у світі.

11.4. Натуральні та спонукальні чинники здатні впливати на мікробіоту кишківника

11.4.1. 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. Prideaux та ін. [316], 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. Yatsunenکو з колегами [419] 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. Yatsunenکو з колегами [419] 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 кишківника (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 травоядними ссавцями [287]. 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 [42].

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. 11.3. 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 11.3

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

Показник мікробіоти кишківника	Контрольна група, Ме (Q1–Q3)	Загалом усі пацієнти, Ме (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. 11.3

Показник мікробіоти кишківника	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 [104]. 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) [104].

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 кишківника, 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 [104].

У людей, що дотримуються “західної” дієти, спостерігають збіднення мікробного біорізноманіття кишківника 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 [354].

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 [414]. Можна припустити, що дієтично зумовлене зростання адипонектину є дієвим інструментом впливу через МК на такі метаболічні аномалії, як ожиріння і ЦД-2.

Переважання 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 [427]. Таку роль відіграє інулін через свій пропіоновий ефір, що посилює чутливість до інсуліну та знижує ІЛ-8, як маркер запалення [81]. Багатий вміст складних вуглеводів (клітковини) в раціоні мишей зміцнював кишковий бар'єр через достатнє виробництво КЛЖК [250].

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 [431]. 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 [354, 359]) призводило до збіднення рівня КЛЖК [255], 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 кишківника. 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 [358]. Це підтверджує інша група вчених, які вважають що західна дієта з низьким вмістом харчових волокон пов'язана зі зменшенням корисних бактерій *Firmicutes* [354].

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 кишківника мешканців Львівської області, від описаних вище особливостей європейської та африканської дієт (табл. 11.4). Зібрані нами дані відображають співвідношення показників мікробіоти кишківника як результату поєднання традиційної української кухні з недавньою появою доступу до «західної дієти».

Порівняння узагальнених показників мікробіоти кишківника усіх обстежених нами пацієнтів з даними С. de Filippo та колег [104]

Показник мікробіоти кишківника	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 [242], 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 кишківника [263]. Водночас успіх чи невдачу від застосування певного дієтичного підходу можна передбачити, беручи до уваги базовий склад мікробіоти, про що свідчить низка досліджень [95, 421].

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 пливають 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 ($\geq 60-70\%$ VO_{2max}) 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 [156]. 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 [121].

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 [197]. У подібному експериментальному дослідженні [46], 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.johnsonii* 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.

11.4.2. Пребіотики, пробіотики і трансплантація кишкової мікробіоти

Сучасні пребіотики – вибірково ферментовані інгредієнти, які сприяють специфічним змінам складу і/або активності мікробіоти ШКК [322]. Зазвичай пребіотиками є складні вуглеводи, але поліфеноли та поліненасичені жирні кислоти також чинять пребіотичний ефект [334]. Пребіотики – як джерело КЛЖК, поліпшують консистенцію стільця і виявляють низку корисних впливів на здоров'я господаря [334]. 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 кишківника [242], а й відновлювало його цілісність, зменшувало ендотоксемію [75]. У інших дослідженнях на мишах із генетичним ожирінням, у разі призначення олігофруктози крім зниження показників запалення поліпшилися гомеостаз глюкози і чутливість до лептину [139]. У щурів пребіотики стимулювали появу додаткових L-клітин, сприяючи збільшенню виробництва GLP-1 [76].

Згідно з клінічними спостереженнями, пребіотик інулін, збагачений олігофруктозою, змінив МК дітей із ожирінням, зменшив кількість жирових відкладень і системний вміст ІЛ-6 [292].

Під час 12-тижневого відкритого дослідження *Bifidobacterium infantis* M-63 констатували поліпшення психічного благополуччя порівняно з плацебо

серед пацієнтів із синдромом подразненого кишківника. 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* [187].

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 [217]. Так само діяв і берберин, продемонструвавши вищу толерантність до глюкози шляхом збільшення виробництва кишкових КЛЖК та зменшення запалення у щурів із ожирінням [426].

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 кишківника 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 [172].

Застосування пробіотиків, як одноштамових, так і багатоштамових, вивчали під час лікування синдрому подразненого кишківника [171]. Зокрема, пробіотик “нового покоління” *Faecalibacterium prausnitzii* є перспективним для

лікування кишкового дисбактеріозу. Меншу кількість *F. prausnitzii* виявили при хронічному запаленні кишківника, інфекціях, спричинених *Clostridioides difficile* і COVID-19. Оскільки цей штам бактерій продукує бутират, він чинить протизапальну дію, а також поліпшує функцію кишкового бар'єра [168]. Пробіотики успішно використовуються для профілактики та лікування ожиріння у дітей і дорослих [405]. 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 [424].

Широко повідомлялося, що *Bifidobacterium*, як пробіотик, має захисну дію щодо серцево-судинної системи [245] та проти метаболічних захворювань [206]. Пробіотичні бактерії *Lachnospiraceae* (група NK4A136), бактерії, що продукують бутират, знижують ризик прееклампсії й одночасно виступають маркерами прееклампсії в третьому семестрі вагітності [394]. У крайніх дослідженнях до маркерів еклампсії відносять також *LachnospiraceaeUCG010*, *Olsenella*, *RuminococcaceaeUCG009*, *Ruminococcus2*, *Anaerotruncus*, *Bifidobacterium*, *Intestinibacter* з гестаційною АГ, *Eubacterium* (група *ruminantium*), *Eubacterium* (група *ventriosum*), *Methanobrevibacter*, *RuminococcaceaeUCG002*, *Tyzzarella3*, *Dorea* та *RuminococcaceaeUCG010* [411]. *Methanobrevibacter* (як метаногенні археї) із цього переліку можуть перетворювати триметиламін-N-оксид (ТМАО), що підвищується при еклампсії, на метан, відповідно знижуючи ризик прееклампсії [319]. А низький рівень *Tyzzarella3*, згаданої вище, яка виробляє мурашину та масляну кислоти, асоціюється з гострим інфарктом міокарда [164]. 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; $p=0,01$; $I^2=93\%$). Попри це, пробіотичні добавки скоротили тривалість перебування у стаціонарі, непереносимість годівлі та тривалість непрямой гіпербілірубінемії, а також сприяли набору маси та швидкості росту дітей [58]. 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 [51].

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* [363]. 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 кишківника [290], а за поєднання з *Bifidobacterium* поліпшилися гомеостаз глюкози, інфільтрація макрофагів і змінилася мікробіота кишківника [395], поліпшилася функція печінки, запалення та чутливість до інсуліну у мишей з генетично зумовленим ожирінням [235]. На думку авторів метааналізу [328], 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 НВА1с також був непереколивим [364]. Тому постає питання чи колонізують пробіотики кишківник людини під час курсу лікування [418], оскільки такі трапляються невеликі пілотні дослідження з позитивними результатами лікування. Наприклад, попри відсутність впливу пробіотиків на масу [299], спостерігали незначне зниження ЛПНЩ та ЗХ [328]. У декількох дослідженнях спостерігалось зниження СРБ, хоча позитивних змін рівня ФНП не зафіксовано [328, 418]. Тому деякі автори дійшли висновку, що ефект пробіотиків залежить від індивідуального сприйняття господаря і певної вихідної конституції його МК, підважуючи універсальність такого методу лікування [433].

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 [49, 333].

Автори іншої публікації ще у 2018 році висунули революційну пропозицію щодо використання відомих штамів бактерій для виробництва біологічно активних сполук [170]. 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 [162]. D. Namade 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 [138]. Призначення *A. muciniphila* мишам із ожирінням поліпшило чутливість до інсуліну, зменшило прояви запалення в жировій тканині [138], а його виокремлений штам оптимізував функцію кишкового бар'єра у мишей із діабетом на тлі ожиріння [313]. 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 [115].

Зауважимо і той факт, що МК еволюціонувала. Вона підтримує стабільність і функціональну пристосованість організму, доповнюючи нашу біологію щораз новими взаємовигідними способами [60]. 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” [425]. 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 [132]. 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 кишківника 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 [391].

Через п’ять років подібне дослідження підтвердило попередні висновки [214]. 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 [233]. 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 [214].

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

У результаті виконання дисертаційної роботи можемо засвідчити, що структурно-функціональний стан мікробіоти кишківника 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.

Результати, що висвітлені у цьому розділі, опубліковано у таких наукових працях автора: 10, 27, 29, 35, 36, 37, 38, 381.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі, відповідно до поставленої мети і завдань, наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення важливої науково-практичної проблеми, що полягає у з'ясуванні закономірностей змін мікробіоти кишківника на етапах розвитку найпоширеніших ендокринопатій, що розвиваються від ожиріння, предіабету до цукрового діабету 2-го типу на тлі йодної недостатності, що характерно для Львівщини і області у вигляді ендемічного зоба та функціональних порушень роботи щитоподібної залози на прикладах гіпотиреозу і хвороби Грейвса з наявною інсуліновою резистентністю.

1. Виявлено, що співвідношення маси тіла пацієнта і його зросту має більший вплив на облігатну мікробіоту кишківника, ніж його вік. Зростання індексу маси тіла негативно впливає на кількість бактерій у бік зменшення тих родів, що зазвичай зараховують до маркерів здоров'я. Це підтверджується вірогідним оберненим зв'язком слабкої сили між індексом маси тіла та *Bifidobacterium spp.* ($r=-0,284$; $p=0,034$), а також із *Escherichia coli* ($r=-0,294$; $p=0,028$). Для уточнення висновку використано і отримані результати тенденції до вірогідної відмінності щодо кореляцій з індексом маси тіла, а саме, прямої з *Bacteroides thetaiotaomicron* ($r=0,237$; $p=0,079$), оберненої з *Faecalibacterium prausnitzii* ($r=-0,244$; $p=0,070$).

2. У пацієнтів із ожирінням і ендемічним зобом, на відміну від здорових осіб, частіше фіксували збільшену кількість *Clostridium difficile* (у 1,79 разу), *Klebsiella pneumonia* (у 2,68 разу), *Enterococcus spp.* (у 3,57 разу), *Shigella spp.* (у 1,79 разу), *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* (у 1,19 разу).

3. У пацієнтів, мешканців Львівської області, що є ендемічною щодо зоба, зафіксовано тенденцію до вірогідності оберненого зв'язку між індексом маси тіла та грибами роду *Candida spp.* ($r=-0,233$; $p=0,085$), а також зворотний

вірогідний зв'язок *Helicobacter pylori* з індексом маси тіла ($r=-0,318$; $p=0,017$), що може бути пов'язане з відомою особливістю жителів Європи щодо нижчої різноманітності грибів *Candida spp.* та особливостями харчування, що характеризується недостатнім отриманням кисломолочних бактерій у дієті.

4. Виявлено, що на відміну від здорових осіб у пацієнтів із порушеним вуглеводним обміном і дисфункцією щитоподібної залози *Candida albicans* трапляються на 32,1 % частіше. Зростання частоти виявлення та наявність зворотної кореляції може вказувати на зміну позицій і боротьбу не лише між видами й типами, а й між царствами мікроорганізмів у кишківнику за умов досліджуваних захворювань і призначеного лікування.

5. Відкрито зв'язок, де титр антитіл до тиреотропного гормону виявляє пряму кореляцію з *Candida krusei* ($r=0,359$; $p=0,007$) та з *Helicobacter pylori* ($r=0,292$; $p=0,029$). Зростання титру антитіл до рецептора тиреотропного гормону, засвідчуючи появу хвороби Грейвса, одночасно вказує на схуднення, що супроводжує цю категорію пацієнтів. Тиреотоксичні захворювання супроводжується суттєвою втратою маси та появою частих проносів, що є наслідком гіперпродукції тиреоїдних гормонів. У цієї категорії пацієнтів частота виявлення *Candida krusei* була найвищою порівняно з контрольною групою у понад 5,5 разу. Отже, вважаємо, що постійний процес вимивання здорової флори з кишківника створює умови для росту *Candida krusei*, яка своєю чергою захоплює щораз більші прошарки, перешкоджаючи відновленню попереднього балансу мікробіоти кишківника, навіть за наявності терапевтичного ефекту на гормональному рівні від призначеного лікування.

6. Підтверджено, що на етапах патогенезу а також раннім маркером імовірного розвитку хвороби Грейвса є *Clostridium perfringens* виявлений у 5,6 разів частіше, ніж у здорових осіб, що також не лише прямо та з високим рівнем вірогідності корелює з титром антитіл до рецептора тиреотропного гормону ($r=0,823$; $p=0,000$), а й з високою вірогідністю асоціюється з усіма ключовими показниками тиреоїдної панелі, а саме, з вільним тироксином ($r=0,389$; $p=0,003$),

вільним трийодтироніном ($r=0,479$; $p=0,000$), титрами антитіл до тиреоглобуліну ($r=0,503$; $p=0,000$).

7. Виявлено що автоімунний процес, який найчастіше є патогенетичним тлом функціональних порушень щитоподібної залози у вигляді гіпо- чи гіпертиреозу, характеризується наростанням колоній грибів *Candida*, *Clostridium perfringens* (у 1,68 разу частіше у пацієнтів із гіпотиреозом на тлі автоімунного тиреоїдиту й у 5,6 разу частіше у пацієнтів із хворобою Грейвса порівняно з контрольною групою).

8. Зафіксовано наявність ДНК *Helicobacter pylori* у 7,7 разу частіше у пацієнтів із автоімунним тиреоїдитом, у 1,67 разу частіше в пацієнтів з гіпотиреозом на тлі автоімунного тиреоїдиту й у 6,82 разу частіше у пацієнтів з хворобою Грейвса ніж у здорових людей.

9. Констатовано збільшення частоти перевищення референтних норм кількості *Fusobacterium nucleatum* у 3,85 разу частіше у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом і в 3,3 разу частіше у пацієнтів із гіпотиреозом на тлі автоімунного тиреоїдиту порівняно з контролем на прикладі досліджуваних пацієнтів.

10. З'ясовано, що поряд із показником вуглеводного обміну, глікованим гемоглобіном, як маркером перебігу цукрового діабету та засобом контролю за ефективністю лікування, *Actinobacteria* також можна використовувати з цією метою, оскільки зафіксовано пряму кореляцію із високим ступенем вірогідності ($r=0,427$; $p=0,001$) середньої сили між глікованим гемоглобіном і *Actinobacteria*. У хворих на цукровий діабет 2-го типу *Actinobacteria* виявлено у більшій кількості, ніж у контрольній групі у 1,27 разу частіше.

11. Для пацієнтів, у яких цукровий діабет 2-го типу (та наявна інсулінова резистентність) поєднується з дисфункцією щитоподібної залози, мікробіота кишківника характеризується зростанням представників типу *Bacteroidetes* у 1,3 разу та збідненням на 16,2 % родів типу *Firmicutes*, що вказує на ранні етапи в патогенезі коморбідних ендокринопатій.

12. На подальших етапах патогенезу у пацієнтів із автоімунним тиреоїдитом і інсулінорезистентністю фіксували високу частоту перевищення

референтних меж *Parvimonas micra* spp., що свідчить про активацію патологічних процесів у шлунково-кишковому каналі призводячи до хибного запуску в імунній системі продукції автоантитіл та наступним каскадом патологічних реакцій, що своєю чергою створюють сприятливі умови для росту та розмноження *Helicobacter pylori*, яку також виявлено з високою частотою у пацієнтів із хворобою Грейвса.

13. Визначено, що у пацієнтів із гіпотиреозом та інсулінорезистентністю частота встановлених підвищених рівнів *Staphylococcus aureus* (6,67 %) вища, ніж у здорових людей (0 %), подібні результати також зустрічалися у пацієнтів із предіабетом (7,14 % випадків) та цукровим діабетом 2-го типу (15,38 % випадків). Оскільки пацієнти з переліченими діагнозами зазвичай входять до груп підвищеного ризику щодо важкості перебігу запальних захворювань, а цей штам переважно є резистентним до антибіотикотерапії й важко піддається лікуванню, отримані результати насторожують.

14. У осіб з ендемічним зобом хворих на цукровий діабет 2-го типу (чи предіабетом) й гіпотиреозом поява у більш ніж допустимій кількості *Staphylococcus aureus* є маркером зниженої захисної функції кишківника та прогностичною ознакою важких запальних захворювань шлунково-кишкового каналу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З'ясування патогенетичної закономірності динамічних змін стану і складу мікробіоти кишківника у хворих на ЦД-2 за умови дисфункції щитоподібної залози під впливом різних терапевтичних підходів уможливилює оптимізувати заходи профілактики і лікування, а також відтермінувати ускладнення, пом'якшити перебіг хвороби і забезпечити сприятливий для пацієнтів прогноз.

2. Проведення оцінки структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника допоможе удосконалити діагностику, поглибити й розширити уявлення про патогенез цукрового діабету і поєднаної патології щитоподібної залози.

3. Визначення і врахування стану мікробіоти кишківника, а також побічної дії лікарських засобів, що їх використовують для лікування цукрового діабету 2-го типу і поєднаної дисфункції щитоподібної залози, дасть змогу оптимально обирати терапевтичну тактику .

4. Варто додавати визначення *Actinobacteria* у складі мікробіоти кишківника до переліку рекомендованих досліджень, таких як глікований гемоглобін та глюкоза крові, у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та дисфункцією щитоподібної залози, що допоможе оцінити стан хворого під ширшим кутом зору.

Визначення *Clostridium perfringens* у мікробіоті кишківника треба розглянути як ранній маркер дисфункції щитоподібної залози та прогностичний маркер хвороби Грейвса, а також виявлення *Fusobacterium nucleatum* як маркера аутоімунного тиреоїдиту та гіпотиреозу.

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, Гріднев ОЄ. 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. Губський ЮІ. Біологічна хімія. Київ-Тернопіль: Укрмедкнига; 2000. 508 с. ISBN 978-966-382-017-0.
4. Загайко АЛ, Брюханова ТО. Дослідження змін вмісту проопіомеланокортину та агутіподібного пептиду за умов експериментального метаболічного синдрому. Український біофармацевтичний журнал. 2015. [цитовано 16 трав. 2024];5:12-4. Доступно на: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/8862>
5. 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>
6. 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
7. Кіхтяк ОП, Ліщук ОЗ, Москва ХА. Вивчення ефективності дії інсулінових сенситайзерів на вуглеводний та ліпідний обмін у хворих з дифузним токсичним зобом та інсулінорезистентністю. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016;4:51-5. Доступно на :<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/7077>

8. Кіхтяк ОП, Ліщук ОЗ, Москва ХА. Корекція інсулінорезистентності у хворих на дифузний токсичний зоб та тлі базового лікування антитиреоїдними препаратами. У: VIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини”. Вінниця, Україна. 2015. С. 144.
9. Кіхтяк ОП, Ліщук ОЗ, Москва ХА. Особливості змін вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на дифузний токсичний зоб до початку медикаментозної терапії. Acta medica Leopoliensia. 2015;21(3):26–9. Доступно на :http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lmch_2015_21_3_7
10. Кіхтяк ОП, Москва ХА. Дисфункція щитоподібної залози й кардіоваскулярна патологія: проблема та шляхи розв’язання. Здоров’я України. 2021; 4:54. Доступно на: <https://health-ua.com/article/64057-disfunktcya-shitopodbno-zalozii--j-kardovaskulyarna-patologiya--problema-ta-s>
11. Кіхтяк ОП, Москва ХА. Комбінація мельдонію з іпідакрином у терапії ускладнень цукрового діабету 2-го типу. Кардиология: от науки к практике. 2018;5-6:7-27. Доступно на :http://nbuv.gov.ua/UJRN/Konkr_2018_5-6_4
12. Кіхтяк ОП, Москва ХА., Ліщук ОЗ. Ефекти блокатора триметил-N-оксиду в поєднанні з антихолінергічним засобом у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Праці НТШ. Медичні науки. 2018;52(1):84-95. Доступно на :http://nbuv.gov.ua/UJRN/pntsh_lik_2018_52_1_10
13. Комариця ОЙ, Радченко ОМ, Москва ХА, Боровець МО. Зміни кишкової мікробіоти у пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(6):419-23. (Scopus). Доступно на :<https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1309>
14. Кондратюк М, Москва Х, Кіхтяк О, Лещук Я, Сорокопуд О, Беш О, Гавриш Я, Фармага М, Садова-Чуба З. Гендерні особливості перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з ожирінням та нормальною масою тіла. Проблеми ендокринної патології. 2024; 81(2):21-28. (Scopus) Доступно на: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.2.03>

15. Ліщук ОЗ, Кіхтяк ОП, Москва ХА, Ліщук БФ. Зміни чутливості до інсуліну в патогенезі дифузного токсичного зоба. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014;1(46):77-82. Доступно на [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(46\).2014.75373](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(46).2014.75373)

16. Ліщук ОЗ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Аналіз результатів застосування РРАР-γ агоніста піоглітазону у хворих на дифузний токсичний зоб та інсулінорезистентність. East European Scientific Journal. 2016;2(10):40-3. Доступно на https://eesa-journal.com/wp-content/uploads/2017/01/EESJ_10_2.pdf

17. Луньова ГГ, Ліпкан ГМ. Перспективи застосування методів клінічної лабораторної діагностики в експериментальній та клінічній медицині. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика. [Інтернет] 2016 [цитовано 26 черв. 2023];25:629-637. Доступно на: <https://www.nuozu.edu.ua/zagruzka/zbornikNMAPO25.pdf>

18. Майбородіна Д. Стан вуглеводного обміну у хворих на генералізований пародонтит на тлі ожиріння. psych-health [інтернет]. 23, Лютий 2022 [цитовано 25 черв. 2023];(1(6):6-10. Доступно на: <https://journals.maup.com.ua/index.php/psych-health/article/view/1240>

19. 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>

20. Москва ХА, Кіхтяк ОП, Лаповець ЛЄ, Кіхтяк ТА. Кореляційні зв'язки індексу маси тіла, віку, імуно-біохімічних показників тиреоїдної панелі з мікробіотою кишківника у пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну та дисфункцією щитоподібної залози. Клінічна та експериментальна патологія, 2024; 23(2(88)):92–96. Доступно на: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.07> (фаховий)

21. Москва Х.А., Лаповець Л.Є., Кіхтяк О.П. Порівняння стану мікробіому кишківника хворих із встановленою інсулінорезистентністю та

здорових осіб. У: XVIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств. Львів, Україна. Галицька видавнича спілка, 2020. С. 93-4.

22. Москва ХА, Кіхтяк ОП, Макар РД. Вплив фіксованої комбінації йоду і селену на перебіг аутоімунного тиреоїдиту в йододефіцитному регіоні. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2014;8(64):38-42. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.8.64.2014.77861>

23. Москва ХА, Кіхтяк ОП. Аналіз впливу супутньої терапії неврологічних та серцево-судинних уражень у хворих при аутоімунному тиреоїдиті за наявної інсулінорезистентності. У: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань”. Львів, Україна. 2018. Здоров’я України. С. 43-4.

24. Москва ХА, Кіхтяк ОП. Порівняльний аналіз рівнів тиреотропного гормону, глікованого гемоглобіну й показників ліпідного обміну в жінок Львівської і Київської областей. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(7):537-41. (Scopus). Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1334>

25. Москва ХА, Лаповець ЛЄ, Кіхтяк ОП. Оцінка стану мікробіому кишківника у хворих з ожирінням в порівнянні зі здоровими особами. У: Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція “Young Science 2.0”. Київ, Україна. 2020. С. 50-2.

26. Москва ХА, Урбанович АМ, Лаповець ЛЄ. Мікробіота, як нова мішень патогенетичного лікування цукрового діабету 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2018; 4:85-90. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/per_2018_4_11

27. Нова модель скринінгових оглядів по групах ризику в ендокринології. Під ред. Томашевський ЯІ. 5-те вид., доповн. Львів: НТШ, 2019. 26 с.

28. Плешанов ЄВ, Урбанович АМ, Коломійцев ВІ, Довгань ЮП, Макар РД, Красний МР, Москва ХА. Сучасний підхід до діагностики та лікування

пацієнтів з еутиреоїдними вузловими утвореннями щитоподібної залози. *Acta medica Leopoliensia*. 2019;25(2-3):46-57. Доступно на [:http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lmch_2019_25_2-3_9](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lmch_2019_25_2-3_9)

29. Рання діагностика “мітохондріального діабету” у програмі регулярних скринінгових оглядів в ендокринології. Під ред. ЯІ Томашевського. 2-е вид., оптимізоване. Львів: НТШ, 2020. 26 с.

30. Рудіченко ВМ, Одинець МО, Годорашко 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

31. 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>

32. 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>

33. 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>

34. Томашевський ЯІ, Урбанович АМ, Сергієнко ОО, Зіменковський АБ, Сафонова ОВ, Вендзилович ЮМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Програма загальної диспансеризації населення та профілактики йододефіцитних захворювань: методичний посібник. Львів, 2014. 15 с.

35. Урбанович АМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Методичні розробки для практичних занять з навчальної дисципліни “Ендокринологія”, індивідуальний профільний курс “Дитячі хвороби з дитячими інфекціями” для студентів 6 курсу підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 “Охорона здоров'я” спеціальності 228 “педіатрія”. Львів, 2022. 88 с.

36. Урбанович АМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Методичні розробки для практичних занять з навчальної дисципліни “Ендокринологія”, індивідуальний профільний курс: “Профілактична медицина” для студентів 6 курсу підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 “Охорона здоров’я” спеціальності 222 “медицина”. Львів, 2022. 88 с.

37. Урбанович АМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Методичні розробки для практичних занять з навчальної дисципліни “Ендокринологія”, індивідуальний профільний курс “Хірургія з дитячою хірургією” для студентів 6 курсу підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 “Охорона здоров’я” спеціальності 228 “педіатрія”. Львів, 2022. 72 с.

38. Урбанович АМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Методичні розробки для практичних занять з навчальної дисципліни “Ендокринологія”, індивідуальний профільний курс: “Профілактична медицина” для студентів 6 курсу підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 “Охорона здоров’я” спеціальності 228 “педіатрія”. Львів, 2022. 88 с.

39. Харченко ЮВ., Тітов ГІ., 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>

40. Чорнопищук НП. Клініко-діагностичні особливості некротичного ентероколіту передчасно народжених дітей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 – педіатрія. Вінниця, 2019. 169 с.

41. Янковский 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>

42. Янковский 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

43. 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>

44. Abellon-Ruiz J, Jana K, Silale A, Frey AM, Baslé A, Trost M, Kleinekathöfer U, van den Berg B. BtuB TonB-dependent transporters and BtuG surface lipoproteins form stable complexes for vitamin B12 uptake in gut *Bacteroides*. *Nat Commun* [Інтернет]. 5 серп. 2023 [цитовано 24 трав. 2024];14(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40427-2>

45. 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>

46. 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>

47. Ac N, Mp H, I M, S M, J W, Ra R. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Yearb Paediatr Endocrinol* [Інтернет]. 11 верес. 2018 [цитовано 21 трав. 2024]. Доступно на: <https://doi.org/10.1530/ey.15.11.18>

48. 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>

49. 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>

50. 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>

51. 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>

52. Alon-Maimon T, Mandelboim O, Bachrach G. Fusobacterium nucleatum and cancer. Periodontol 2000 [Інтернет]. 4 берез. 2022 [ЦИТОВАНО 18 чер. 2024];89(1):166-80. Доступно на: <https://doi.org/10.1111/prd.12426>

53. 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>

54. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection. Gastroenterology [Інтернет]. Січ. 2008 [ЦИТОВАНО 6 чер. 2024];134(1):306-23. Доступно на: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.11.009>

55. An HM, Kim MJ, Moon JS, Kang JY, Lee DK, Lee KH, Shin HS, Ha NJ. Antiobesity and lipid-lowering effects of Bifidobacterium spp. in high fat diet-induced obese rats. FASEB J [Інтернет]. Квіт. 2012 [ЦИТОВАНО 21 трав. 2024];26(S1). Доступно на: https://doi.org/10.1096/fasebj.26.1_supplement.1025.26

56. 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>

57. 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>

58. 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>

59. B. Kim, J. Ryu, Y. Kim, J. Woo. Retrospective analysis of clinical and microbiological aspects of klebsiella oxytoca bacteremia over a 10-year period. *Eur J Clin Microbiol Amp Infect Dis* [Інтернет]. 1 черв. 2002 [ЦИТОВАНО 17 лип. 2024];21(6):419-26. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s10096-002-0738-9>

60. 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>

61. 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>

62. Bagga AD, Johnson BP, Zhang Q. A minimal human physiologically based kinetic model of thyroid hormones and chemical disruption of plasma thyroid

hormone binding proteins. *Front Endocrinol* [Інтернет]. 25 трав. 2023 [цитовано 26 черв. 2024];14. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1168663>

63. Bahar-Tokman H, Demirci M, Keskin F, Cagatay P, Taner Z, Ozturk-Bakar Y, Ozyazar M, Kiraz N, Kocazeybek B. Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the gut microbiota and IL-1 β , IL-6, IL-8, TLR2, TLR4, TLR5 gene expressions in type 2 diabetes. *Clin Lab* [Інтернет]. 2022 [цитовано 5 чер. 2023];68(09/2022). Доступно на: <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2022.211244>

64. Bahl MI, Bergström A, Licht TR. Freezing fecal samples prior to DNA extraction affects the Firmicutes to Bacteroidetes ratio determined by downstream quantitative PCR analysis. *FEMS Microbiol Lett* [Інтернет]. 6 берез. 2012 [цитовано 26 черв. 2023];329(2):193-7. Доступно на: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2012.02523.x>

65. 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>

66. Barría RM. Cohort studies in health sciences [Інтернет]. [місце невідоме]: InTech; 2018. Introductory chapter: the contribution of cohort studies to health sciences; [цитовано 16 черв. 2024]. Доступно на: <https://doi.org/10.5772/intechopen.80178>

67. 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.

68. Basu C, редактор. PCR primer design [Інтернет]. New York, NY: Springer New York; 2015 [цитовано 20 черв. 2024]. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2365-6>

69. 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>

70. Best DH, Roberts KA. Pathobiology of human disease [Інтернет]. [місце невідоме]: Elsevier; 2014. In vitro amplification techniques; [цитовано 20 черв. 2024]; с. 4064-73. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386456-7.07702-9>

71. Bidaki R, Nekmati 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>

72. 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>

73. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, Guy CD, Seed PC, Rawls JF, David LA, Hunault G, Oberti F, Calès P, Diehl AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. Hepatology [Інтернет]. 13 січ. 2016 [цитовано 26 черв. 2023];63(3):764-75. Доступно на: <https://doi.org/10.1002/hep.28356>

74. 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>

75. 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>

76. 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>
77. 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>
78. 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>
79. 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>
80. 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>
81. 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>

82. 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>

83. Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoum MA. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *J Bacteriol* [Інтернет]. 15 верес. 2001 [цитовано 21 трав. 2024];183(18):5385-94. Доступно на: <https://doi.org/10.1128/jb.183.18.5385-5394.2001>

84. 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>

85. 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>

86. 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.

87. 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>

88. 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* [Интернет]. 13 лип. 2012 [цитовано 9 серп. 2023];488(7410):178-84. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nature11319>

89. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* [Интернет]. Берез. 2012 [цитовано 14 лют. 2023];148(6):1258-70. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.035>

90. Coelho BJ, Neto JP, Sieira B, Moura AT, Fortunato E, Martins R, Baptista PV, Igreja R, Águas H. Hybrid digital-droplet microfluidic chip for applications in droplet digital nucleic acid amplification: design, fabrication and characterization. *Sensors* [Интернет]. 20 трав. 2023 [цитовано 20 черв. 2024];23(10):4927. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/s23104927>

91. 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* [Интернет]. Берез. 2016 [цитовано 14 лют. 2023];6(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1038/srep23129>

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

93. Conde-Pérez K, Buetas E, Aja-Macaya P, Martin-De Arribas E, Iglesias-Corrás I, Trigo-Tasende N, Nasser-Ali M, Estévez LS, Rumbo-Feal S, Otero-Alén B, Noguera JF, Concha Á, Pardiñas-López S, Carda-Diéguez M, Gómez-Randulfe I, Martínez-Lago N, Ladra S, Aparicio LA, Bou G, Mira A, Vallejo JA, Poza M. *Parvimonas micra* can translocate from the subgingival sulcus of the human oral cavity to colorectal adenocarcinoma. *Mol Oncol*. 2024 May;18(5):1143-1173. Доступно на: doi: 10.1002/1878-0261.13506. Epub 2023 Sep 13. PMID: 37558206; PMCID: PMC11076991

94. 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>

95. 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>

96. Coutinho GM, Silva EC, Campanharo CR, Belasco AG, Fonseca CD, Barbosa DA. Urinary tract infection in patients with chronic kidney disease under conservative treatment. *Rev Bras Enferm* [Інтернет]. 2022 [цитовано 7 чер. 2024];75(3). Доступно на: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0065>

97. 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>

98. CREJ2 Creatinine Jaffé Gen.2, Інструкція № 04810716500V22.0, Українська, лист. 2023 (Українська) (Німеччина).

99. 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>

100. 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>

101. Da Cunha ET, Figueiredo-Godoi LM, Santos DH, Carneiro RP, do Olival GS, de Barros PP, Narimatsu K, Tilbery CP, Junqueira JC. Oral colonization by *Candida* species in patients with multiple sclerosis. *Mycopathologia* [Інтернет]. 27 серп. 2020 [цитовано 18 чер. 2024];185(6):983-91. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00486-1>

102. Dabernig-Heinz J, Wagner GE, Prior K, Lipp M, Kienesberger S, Ruppitsch W, Rønning TG, Harmsen D, Steinmetz I, Leitner E. Core genome multilocus sequence typing (cgMLST) applicable to the monophyletic *Klebsiella oxytoca* species complex. J Clin Microbiol [Інтернет]. 23 трав. 2024 [цитовано 6 черв. 2024]. Доступно на: <https://doi.org/10.1128/jcm.01725-23>

103. 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>

104. 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>

105. 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>

106. 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>

107. De Palma G, Nadal I, Medina M, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children. BMC Microbiol [Інтернет]. 2010

[цитовано 26 черв. 2023];10(1):63. Доступно на: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-63>

108. 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* [Интернет]. 27 лип. 2022 [цитовано 23 черв. 2024];14(655). Доступно на: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj1895>

109. 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.

110. Del Brutto OH, Castillo PR, Sedler MJ, Del Brutto VJ, Zambrano M, Mera RM, Wright CB, Rundek T. Reasons for declining consent in a population-based cohort study conducted in a rural south american community. *J Environ Public Health* [Интернет]. 26 листоп. 2018 [цитовано 20 черв. 2024];2018:1-7. Доступно на: <https://doi.org/10.1155/2018/8267948>

111. 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* [Интернет]. Лип. 2010 [цитовано 27 груд. 2022];42(6):2247-9. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.05.039>

112. Delekta PC, Shook JC, Lydic TA, Mulks MH, Hammer ND. *Staphylococcus aureus* utilizes host-derived lipoprotein particles as sources of fatty acids. *J Bacteriol* [Интернет]. 26 берез. 2018 [цитовано 24 трав. 2024];200(11). Доступно на: <https://doi.org/10.1128/jb.00728-17>

113. Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr* [Інтернет]. 21 серп. 2011 [цитовано 17 чер. 2024];31(1):15-31. Доступно на: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-072610-145146>

114. Demirci M, Bahar Tokman H, Taner Z, Keskin FE, Çağatay P, Ozturk Bakar Y, Özyazar M, Kiraz N, Kocazeybek BS. Bacteroidetes and Firmicutes levels in gut microbiota and effects of hosts TLR2/TLR4 gene expression levels in adult type 1 diabetes patients in Istanbul, Turkey. *J Diabetes Its Complicat* [Інтернет]. Лют. 2020 [цитовано 5 лип. 2023];34(2):107449. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.107449>

115. 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>

116. Deschasaux M, Bouter KE, Prodan A, Levin E, Groen AK, Herrema H, Tremaroli V, Bakker GJ, Attaye I, Pinto-Sietsma SJ, van Raalte DH, Snijder MB, Nicolaou M, Peters R, Zwinderman AH, Bäckhed F, Nieuwdorp M. Depicting the composition of gut microbiota in a population with varied ethnic origins but shared geography. *Nat Med* [Інтернет]. 27 серп. 2018 [цитовано 29 черв. 2023];24(10):1526-31. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0160-1>

117. 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>

118. 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>

119. Ding XJ, Li HY, Wang H, Zhang XH, Song M, Jiang XH, Zhang X, Yue YX, Li XH. Altered gut microbiota and metabolites in untreated Myasthenia Gravis patients. *Front Neurol* [Інтернет]. 15 верес. 2023 [цитовано 25 трав. 2024];14. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1248336>
120. 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, Vanach 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>
121. 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>
122. Domagk GF, Schlicke HH. A colorimetric method using uricase and peroxidase for the determination of uric acid. *Anal Biochem* [Інтернет]. Лют. 1968 [цитовано 20 черв. 2024];22(2):219-24. Доступно на: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(68\)90309-6](https://doi.org/10.1016/0003-2697(68)90309-6)
123. 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>
124. 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>
125. 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>

126. Donertas Ayaz B, Zubcevic J. Gut microbiota and neuroinflammation in pathogenesis of hypertension: a potential role for hydrogen sulfide. *Pharmacological Research* [Интернет]. Берез. 2020 [цитовано 9 листоп. 2022];153:104677. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104677>

127. 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* [Интернет]. 24 груд. 2022 [цитовано 23 лип. 2023];14(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00954-2>

128. 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* [Интернет]. 21 лип. 2023 [цитовано 20 груд. 2023];69(4):74-84. Доступно на: <https://doi.org/10.15407/fz69.04.074>

129. 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>

130. 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>

131. 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>

132. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. [Інтернет] Листоп. 1958 [цитовано 8 лют. 2023];44(5):854-9. Доступно на: PMID: 13592638.
133. Elecsys Elecsys TSH, Інструкція № 08443432500V6.0, Українська, черв. 2023 (Українська) (Німеччина).
134. Elecsys FT3 III, Інструкція № 09005811500V3.0, Українська, лип. 2023 (Українська) (Німеччина).
135. Elecsys FT4 III, Інструкція № 07976887500V6.0, Українська, лют. 2022 (Українська) (Німеччина).
136. El-Zawawy HT, Ahmed SM, El-Attar EA, Ahmed AA, Roshdy YS, Header DA. Study of gut microbiome in Egyptian patients with autoimmune thyroid diseases. *Int J Clin Pract* [Інтернет]. 4 лют. 2021 [цитовано 14 чер. 2024];75(5). Доступно на: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14038>
137. 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* [Інтернет]. 15 берез. 2005 [цитовано 26 груд. 2022];2(1):43. Доступно на: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4804>
138. 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* [Інтернет]. 13 трав. 2013 [цитовано 8 лют. 2023];110(22):9066-71. Доступно на: <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>
139. 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>

140. 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>

141. Fatkhullina AR, Peshkova IO, Dzutsev A, Aghayev T, McCulloch JA, Thovarai V, Badger JH, Vats R, Sundd P, Tang HY, Kossenkov 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>

142. 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>

143. 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>

144. 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>

145. 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>

146. Gan J, Chen J, Ma RL, Deng Y, Ding XS, Zhu SY, Sun AJ. Metagenomics study on taxonomic and functional change of gut microbiota in patients with obesity with PCOS treated with exenatide combination with metformin or metformin alone. *Gynecol Endocrinol* [Интернет]. 8 черв. 2023 [цитовано 18 чер. 2024];39(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1080/09513590.2023.2219342>
147. Gao S, Zhao LH, Tian X, Kong MW, He JQ, Ge XC, Liu XY, Feng ZB, Gao Y. Characteristics of gut microbiota in female patients with diabetic microvascular complications. *J Diabetes Res* [Интернет]. 27 жовт. 2022 [цитовано 25 лип. 2024];2022:1-7. Доступно на: <https://doi.org/10.1155/2022/2980228>
148. 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* [Интернет]. 7 берез. 2022 [цитовано 11 серп. 2023];20(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03296-9>
149. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, de Villiers W, Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *Journal of Lipid Research* [Интернет]. 24 верес. 2008 [цитовано 28 груд. 2022];50(1):90-7. Доступно на: <https://doi.org/10.1194/jlr.m800156-jlr200>
150. 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* [Интернет]. 5 верес. 2019 [цитовано 7 лют. 2023];10(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11944-w>
151. Gomes JM, Costa JD, Alfenas RD. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism* [Интернет]. Берез. 2017 [цитовано 28 груд. 2022];68:133-44. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.009>
152. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-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>

153. 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

154. 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>

155. 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>

156. 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>

157. Guevara-Cruz M, Flores-López AG, Aguilar-López M, Sánchez-Tapia M, Medina-Vera I, Díaz D, Tovar AR, Torres N. Improvement of lipoprotein profile and metabolic endotoxemia by a lifestyle intervention that modifies the gut microbiota in subjects with metabolic syndrome. *J Am Heart Assoc* [Інтернет]. 3 верес. 2019 [цитовано 26 черв. 2023];8(17). Доступно на: <https://doi.org/10.1161/jaha.119.012401>

158. 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>

159. 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>

160. Gur TL, Shay L, Palkar AV, Fisher S, Varaljay VA, Dowd S, Bailey MT. Prenatal stress affects placental cytokines and neurotrophins, commensal microbes, and anxiety-like behavior in adult female offspring. *Brain Behav Immun* [Інтернет]. Серп. 2017 [ЦИТОВАНО 16 черв. 2023];64:50-8. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.021>

161. 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>

162. 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>

163. Hamamah S, Covasa M. Gut microbiota restores central neuropeptide deficits in germ-free mice. *Int J Mol Sci* [Інтернет]. 4 жовт. 2022 [ЦИТОВАНО 18 черв. 2024];23(19):11756. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/ijms231911756>

164. 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>

165. Han Z, Cen C, Ou Q, Pan Y, Zhang J, Huo D, Chen K. The potential prebiotic berberine combined with methimazole improved the therapeutic effect of Graves' disease patients through regulating the intestinal microbiome. *Front Immunol* [Інтернет]. 10 січ. 2022 [ЦИТОВАНО 14 чер. 2024];12. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.826067>

166. Hang J, Desai V, Zavaljevski N, Yang Y, Lin X, Satya R, Martinez LJ, Blaylock JM, Jarman RG, Thomas SJ, Kuschner RA. 16S rRNA gene pyrosequencing of reference and clinical samples and investigation of the temperature stability of microbiome profiles. *Microbiome* [Інтернет]. 2014 [цитовано 26 черв. 2023];2(1):31. Доступно на: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-31>
167. Haro C, Garcia-Carpintero S, Alcalá-Díaz JF, Gomez-Delgado F, Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Rangel Zuñiga OA, Quintana-Navarro GM, Landa BB, Clemente JC, Lopez-Miranda J, Camargo A, Perez-Jimenez F. The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet. *J Nutr Biochem* [Інтернет]. Січ. 2016 [цитовано 18 чер. 2024];27:27-31. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.08.011>
168. 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>
169. Hemagirri M, Chen Y, Gopinath SC, Adnan M, Patel M, Sasidharan S. RNA-sequencing exploration on SIR2 and SOD genes in *Polyalthia longifolia* leaf methanolic extracts (PLME) mediated anti-aging effects in *Saccharomyces cerevisiae* BY611 yeast cells. *Biogerontology* [Інтернет]. 15 квіт. 2024 [цитовано 20 черв. 2024]. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s10522-024-10104-y>
170. 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>
171. 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>

172. 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>

173. 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>

174. Hong J, Guo F, Lu SY, Shen C, Ma D, Zhang X, Xie Y, Yan T, Yu T, Sun T, Qian Y, Zhong M, Chen J, Peng Y, Wang C, Zhou X, Liu J, Liu Q, Ma X, Chen YX, Chen H, Fang JY. *F. nucleatum* targets lncRNA ENO1-IT1 to promote glycolysis and oncogenesis in colorectal cancer. *Gut* [Інтернет]. 14 груд. 2020 [цитовано 19 чер. 2024]:gutjnl—2020-322780. Доступно на: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322780>

175. 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>

176. Hu X, Xia K, Dai M, Han X, Yuan P, Liu J, Liu S, Jia F, Chen J, Jiang F, Yu J, Yang H, Wang J, Xu X, Jin X, Kristiansen K, Xiao L, Chen W, Han M, Duan S. Intermittent fasting modulates the intestinal microbiota and improves obesity and host energy metabolism. *NPJ Biofilms Microbiomes* [Інтернет]. 7 квіт. 2023 [цитовано 17 чер. 2024];9(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41522-023-00386-4>

177. 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>.

178. Huang M, Wang F, Zhou X, Yang H, Wang Y. Hypoglycemic and hypolipidemic properties of polysaccharides from *Enterobacter cloacae* Z0206 in KKAy mice. *Carbohydr Polym* [Інтернет]. Берез. 2015 [цитовано 25 трав. 2024];117:91-8. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.09.008>
179. 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>
180. 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>
181. 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>
182. Huseyin CE, O'Toole PW, Cotter PD, Scanlan PD. Forgotten fungi – the gut mycobiome in human health and disease. *FEMS Microbiology Reviews* [Інтернет]. 18 квіт. 2017 [цитовано 8 лют. 2023];41(4):479-511. Доступно на: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuw047>
183. International Diabetes Federation (IDF); [цитовано 20 верес. 2020] Доступно на: <http://www.idf.org>.
184. 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>
185. 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>

186. Janeiro M, Ramírez M, Milagro F, Martínez J, Solas M. Implication of trimethylamine n-oxide (ТМАО) 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>

187. 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>

188. 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>

189. Jeong C, Baek H, Bae J, Hwang N, Ha J, Cho YS, Lim DJ. Gut microbiome in the Graves' disease: comparison before and after anti-thyroid drug treatment. *Plos One* [Інтернет]. 31 трав. 2024 [цитовано 6 чер. 2024];19(5):e0300678. Доступно на: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300678>

190. Jiang W, Yu X, Kosik RO, Song Y, Qiao T, Tong J, Liu S, Fan S, Luo Q, Chai L, Lv Z, Li D. Gut microbiota may play a significant role in the pathogenesis of Graves' disease. *Thyroid* [Інтернет]. 7 січ. 2021 [цитовано 14 чер. 2024]. Доступно на: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0193>

191. Jiao M, Yan S, Shi Q, Liu Y, Li Y, Lv J, Ding S, Li A. Alcohol-related elevation of liver transaminase is associated with gut microbiota in male. *Front Med* [Інтернет]. 22 лют. 2022 [цитовано 25 лип. 2024];9. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.823898>

192. 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>

193. Joung JK, Sander JD. TALENs: a widely applicable technology for targeted genome editing. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Интернет]. 21 листоп. 2012 [цитовано 20 черв. 2024];14(1):49-55. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nrm3486>
194. Joyce SA, Gahan CG. The gut microbiota and the metabolic health of the host. *Curr Opin Gastroenterol* [Интернет]. Берез. 2014 [цитовано 20 груд. 2023];30(2):120-7. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000039>
195. Kahleova H, Rembert E, Alwarith J, Yonas WN, Tura A, Holubkov R, Agnello M, Chutkan R, Barnard ND. Effects of a low-fat vegan diet on gut microbiota in overweight individuals and relationships with body weight, body composition, and insulin sensitivity. A randomized clinical trial. *Nutrients* [Интернет]. 24 верес. 2020 [цитовано 14 чер. 2024];12(10):2917. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/nu12102917>
196. 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* [Интернет]. 25 серп. 2005 [цитовано 9 черв. 2023];28(9):2289-304. Доступно на: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2289>
197. 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* [Интернет]. 2014 [цитовано 16 черв. 2024];9(1):36. Доступно на: <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-36>
198. 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* [Интернет]. 21 квіт. 2016 [цитовано 27 груд. 2022];11(4):e0154003. Доступно на: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154003>

199. 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* [Интернет]. 29 серп. 2016 [цитовано 9 листоп. 2022];5(9). Доступно на: <https://doi.org/10.1161/jaha.116.003698>
200. Karl JP, Hatch AM, Arcidiacono SM, Pearce SC, Pantoja-Feliciano IG, Doherty LA, Soares JW. Effects of psychological, environmental and physical stressors on the gut microbiota. *Front Microbiol* [Интернет]. 11 верес. 2018 [цитовано 16 черв. 2024];9. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02013>
201. 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* [Интернет]. 29 трав. 2013 [цитовано 29 верес. 2022];498(7452):99-103. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nature12198>
202. Kataoka K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease. *The Journal of Medical Investigation* [Интернет]. 2016 [цитовано 9 листоп. 2022];63(1.2):27-37. Доступно на: <https://doi.org/10.2152/jmi.63.27>
203. 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 JI. Functional characterization of IgA-targeted bacterial taxa from undernourished Malawian children that produce diet-dependent enteropathy. *Science Translational Medicine* [Интернет]. 25 лют. 2015 [цитовано 18 січ. 2023];7(276):276ra24. Доступно на: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa4877>
204. 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* [Интернет]. 1 трав. 2001 [цитовано 28 груд. 2022];280(5):E745—E751. Доступно на: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.5.e745>

205. 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>
206. 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>
207. 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>
208. 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>
209. Klure DM, Greenhalgh R, Dearing MD. Addressing nontarget amplification in DNA metabarcoding studies of arthropod-feeding rodents. *Mammal Res* [Інтернет]. 30 лип. 2022 [цитовано 20 черв. 2024]. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s13364-022-00646-2>
210. Knoор КА, 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>
211. 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>

212. 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>

213. 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>

214. 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>

215. 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/>

216. 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>

217. 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>

218. Kumawat RL, Sherrill CD. High-Order quantum-mechanical analysis of hydrogen bonding in hachimoji and natural DNA base pairs. *J Chem Inf Model*

[Інтернет]. 1 трав. 2023 [ЦИТОВАНО 20 черв. 2024]. Доступно на: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c00428>

219. Lai S, Yan Y, Pu Y, Lin S, Qiu JG, Jiang BH, Keller MI, Wang M, Bork P, Chen WH, Zheng Y, Zhao XM. Enterotypes of the human gut mycobioome. *Microbiome* [Інтернет]. 11 серп. 2023 [ЦИТОВАНО 26 жовт. 2023];11(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01586-y>

220. 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>

221. Laniush F., Urbanovych A., Moskva Kh. Night eating syndrome improvement after 3 months of liraglutide administration in obese diabetic 2 patients. У: 26th European Congress of Endocrinology. *Endocrine Abstracts*. Stockholm, Sweden. 2024. 99: ep34. Доступно на: <https://doi.org/10.1530/endoabs.99.ep34>

222. 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>

223. 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>

224. Lau WL, Vaziri ND, Nunes AC, Comeau AM, Langille MG, England W, Khazaeli M, Suematsu Y, Phan J, Whiteson K. The phosphate binder ferric citrate alters the gut microbiome in rats with chronic kidney disease. *J Pharmacol Exp Ther*

[Інтернет]. 4 жовт. 2018 [цитовано 25 трав. 2024];367(3):452-60. Доступно на: <https://doi.org/10.1124/jpet.118.251389>

225. 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>

226. 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>

227. Learn.Genetics [Інтернет]. All about PCR; [цитовано 23 лип. 2023]. Доступно на: <https://learn.genetics.utah.edu/content/labs/pcr/>

228. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes Amp Metab J* [Інтернет]. 31 січ. 2022 [цитовано 20 черв. 2024];46(1):15-37. Доступно на: <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>

229. 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>

230. Li CC, Wang CH, Tsan KW. Graves' disease and diabetes mellitus associated with acute suppurative thyroiditis: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. [Інтернет].1997 [цитовано 6 чер. 2024];59(1):59-64. PMID: 9134826.

231. 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>

232. 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>

233. 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>

234. 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>

235. 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>

236. Lim Y, Park IH, Lee HH, Baek K, Lee BC, Cho G. Modified Taq polymerase for allele-specific ultra-sensitive detection of genetic variants. J Mol Diagn [Інтернет]. Верес. 2022 [ЦИТОВАНО 20 черв. 2024]. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2022.08.002>

237. Lishchuk O, Kikhtyak O, Moskva K. The peculiarities of correlation between insulin resistance, carbohydrate and lipid metabolism indices in patients with Graves' disease. Eureka: Health Sciences. 2017 Jan.31;1:3-8. Доступно на : <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2017.00272>

238. 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>

239. Liu H, Liu H, Liu C, Shang M, Wei T, Yin P. Gut microbiome and the role of metabolites in the study of Graves' disease. *Front Mol Biosci* [Інтернет]. 16 лют. 2022 [цитовано 7 чер. 2024];9. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.841223>

240. Liu N, Sun Y, Wang Y, Ma L, Zhang S, Lin H. Composition of the intestinal microbiota and its variations between the second and third trimesters in women with gestational diabetes mellitus and without gestational diabetes mellitus. *Front Endocrinol* [Інтернет]. 14 лип. 2023 [цитовано 18 чер. 2024];14. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1126572>

241. Liu S, An Y, Cao B, Sun R, Ke J, Zhao D. The composition of gut microbiota in patients bearing Hashimoto's thyroiditis with euthyroidism and hypothyroidism. *Int J Endocrinol* [Інтернет]. 10 листоп. 2020 [цитовано 5 чер. 2024];2020:1-9. Доступно на: <https://doi.org/10.1155/2020/5036959>

242. 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>

243. Lorentz K, Berndt W. Enzymic determination of uric acid by a colorimetric method. *Anal Biochem* [Інтернет]. Січ. 1967 [цитовано 20 черв. 2024];18(1):58-63. Доступно на: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(67\)90056-5](https://doi.org/10.1016/0003-2697(67)90056-5)

244. 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>

245. 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>

246. 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>

247. 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>

248. 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>

249. Lv W, Lin X, Shen H, Liu H, Qiu X, Li B, Shen W, Ge C, Lv F, Shen J, Xiao H, Deng H. Human gut microbiome impacts skeletal muscle mass via gut microbial synthesis of the short-chain fatty acid butyrate among healthy menopausal women. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Інтернет]. Верес. 2021 [цитовано 14 чер. 2024]. Доступно на: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12788>

250. 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>

251. 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>

252. 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>

253. 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>

254. Malla MA, Dubey A, Kumar A, Yadav S, Hashem A, Abd_Allah EF. Exploring the human microbiome: the potential future role of next-generation sequencing in disease diagnosis and treatment. *Frontiers in Immunology* [Інтернет]. 7 січ. 2019 [ЦИТОВАНО 8 лют. 2023];9. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02868>

255. 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>

256. Marfella R, Grella R, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Ferraraccio F, Cacciapuoti F, Mazzarella 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>

257. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimarães V, Sokol H, Doré J, Corthier G, Furet JP. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota

changes with age. BMC Microbiol [Інтернет]. 2009 [цитовано 6 чер. 2024];9(1):123. Доступно на: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123>

258. 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>

259. 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>

260. 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>

261. Maukonen J, Simões C, Saarela M. The currently used commercial DNA-extraction methods give different results of clostridial and actinobacterial populations derived from human fecal samples. FEMS Microbiol Ecol [Інтернет]. 13 груд. 2011 [цитовано 26 черв. 2023];79(3):697-708. Доступно на: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2011.01257.x>

262. 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>

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

264. Meinert CL. *Clinical trials handbook* [Интернет]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2012 [цитовано 26 черв. 2023]. Доступно на: <https://doi.org/10.1002/9781118422878>

265. 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* [Интернет]. Жовт. 2018 [цитовано 6 лют. 2023];28(4):557-72. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.06.012>

266. 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* [Интернет]. Груд. 2019 [цитовано 26 груд. 2022];10(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13751-9>

267. 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* [Интернет]. 2020 [цитовано 20 черв. 2023];2020(2):109-15. Доступно на: <https://doi.org/10.15407/internalmed2020.02.109>

268. 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* [Интернет]. 5 серп. 2019 [цитовано 7 лют. 2023];129(9):3702-16. Доступно на: <https://doi.org/10.1172/jci93820>

269. 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>

270. Molina-Torres G, Rodriguez-Arrastia M, Roman P, Sanchez-Labraca N, Cardona D. Stress and the gut microbiota-brain axis. Behav Pharmacol [Інтернет]. Квіт. 2019 [цитовано 16 черв. 2022];30:187-200. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/fbp.0000000000000478>

271. Moloney RD, Dinan TG, Cryan JF. Stress & the microbiota–gut–brain axis in visceral pain. Psychoneuroendocrinology [Інтернет]. Листоп. 2015 [цитовано 18 черв. 2024];61:8. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.07.408>

272. 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>

273. 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>

274. 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>

275. Moskva K, Kikhtyak O, Farmaha M, Leshchuk Y, Horecha M. Non-alcoholic fatty liver disease: new additional non-invasive diagnostic markers and risks of comorbid diseases. International journal of endocrinology (Ukraine). 2024;20(2):99-104. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.2.2024.1370>

276. Moskva K, Kikhtyak O, Kikhtiak T, Farmaha M, Leshchuk Ya, Leshchuk Ye. The influence of metformin and empagliflozin administration on gut microbiota in individuals with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism”. International journal of

endocrinology (Ukraine). 2024;20(4):292-296. (фаховий Scopus). Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.4.2024.1408>.

277. Moskva K, Kikhtyak O, Kondratyuk M, Farmaha M, Leshchuk Ya, Fediaieva S, Leshchuk Ye, Kikhtiak T. Gut microbiota changes and novel markers associated with liver steatosis in obese patients. International journal of endocrinology (Ukraine). International journal of endocrinology (Ukraine). 2024;20(3):179-184. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.3.2024.1386>

278. Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L. Comparison of changes in the gut microbiota influenced by combinations of liraglutide with metformin and pioglitazone with metformin in overweight patients with diabetes. У: 59th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. 2023. Oral Presentation 656. Diabetologia. 66:331. (Web of Science). Доступно на: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:001065473001061>
<https://doi.org/10.1007/s00125-023-05969-6>

279. Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L. State of the gut microbiome of patients with established insulin resistance in comparison to the healthy individuals [Electronic resource]. У: III International Scientific and Theoretical Conference “The driving force of science and trends in its development” Collection of Scientific Papers “SCIENTIA”. 2022 Coventry, UK: P. 147-148. Доступно на: <https://previous.scientia.report/index.php/archive/article/view/536>.

280. Moskva K., Kikhtyak O., Lapovets L, Urbanovych A. Changes in the gut microbiota under the influence of metformin, pioglitazone, and levothyroxine in overweight patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. Problems of Endocrine Pathology. 2022;79(4):45-51. (Scopus). Доступно на: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.4.06>

281. Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L. Combination of metformin and empagliflozin can changes gut microbiota of type 2 diabetic patients with hypothyroidism and coronary artery disease. У: Scientific practice: modern and classical research methods [Інтернет]. Boston, USA: European Scientific Platform; 2022. Доступно на: <https://doi.org/10.36074/logos-16.09.2022.41>

282. Moskva K, Kikkhtyak O, Lapovets L. Gut microbiota and its correlations with body mass index and age in patients with type 2 diabetes mellitus and thyroid dysfunction. *ScienceRise: Medical Science*. 2024;2 (59), 18–21. Доступно на: <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2024.308331> (фаховий)

283. Moskva KA, Kikhtyak OP, Lapovets LY. Different alterations in gut microbiota caused by combining with metformin liraglutide or pioglitazone in overweight individuals diagnosed with diabetes. *Sci Collect “InterConf+”*. May. 2024;45(201):380-6. Доступно на: <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.05.2024.037>

284. Moskva KA, Kikkhtyak OP, Lapovets LY. The features of correlations between gut microbiota and biochemical markers in patients with type 2 diabetes mellitus and thyroid dysfunction. *Sci Collect “InterConf+”*. 2024;46(205):263-270. Доступно на: <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.06.2024.027> [242]

285. Moskva KA, Kikkhtyak OP, Lapovets LY. The impact of metformin and levothyroxine on gut microbiota of type 2 diabetic patients with hypothyroidism. У: 56th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. 2020. Oral Presentation 622. *Diabetologia*. 63:299-300. Доступно на: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000565776600621>
<https://doi.org/10.1007/s00125-020-05221-5>

286. Moskva, K., O. Kikhtyak, i L. Lapovets. “Changes of gut microbiota under the influence of metformin, pioglitazone, and levothyroxine in overweight patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism caused by Hashimoto’s thyroiditis”. У: I International Scientific and Practical Conference “Grundlagen Der Modernen Wissenschaftlichen Forschung”, Zürich, Schweiz, 10 September, 2021. Збірник наукових праць ЛОГОС, 2021;Р.230-231 Доступно на: [doi:10.36074/logos-10.09.2021.68](https://doi.org/10.36074/logos-10.09.2021.68).

287. Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, Clemente JC, Gonzalez A, Fontana L, Henrissat B, Knight R, Gordon JI. 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>

288. Nakano H, Wu S, Sakao K, Hara T, He J, Garcia S, Shetty K, Hou DX. Bilberry anthocyanins ameliorate NAFLD by improving dyslipidemia and gut microbiome dysbiosis. *Nutrients* [Інтернет]. 23 жовт. 2020 [ЦИТОВАНО 25 лип. 2024];12(11):3252. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/nu12113252>

289. Namani D, Balcer LJ. How to report statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors, and reviewers, 2nd edition. *J Neuro Ophthalmol* [Інтернет]. Черв. 2008 [ЦИТОВАНО 25 черв. 2023];28(2):164-5. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/01.wno.0000312734.97424.b7>

290. 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>

291. 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>

292. 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>

293. 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>

294. 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>
295. Oliveira CF, Paim TG, Reiter KC, Rieger A, D'azevedo PA. Evaluation of four different DNA extraction methods in coagulase-negative staphylococci clinical isolates. *Rev Inst Medicina Trop Sao Paulo* [Інтернет]. Січ. 2014 [цитовано 26 черв. 2023];56(1):29-33. Доступно на: <https://doi.org/10.1590/s0036-46652014000100004>
296. 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>
297. 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>
298. 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>
299. 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>
300. 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>
301. 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>

302. Pedret A, Valls RM, Calderón-Pérez L, Llauradó E, Companys J, Pla-Pagà L, Moragas A, Martín-Luján F, Ortega Y, Giralt M, Caimari A, Chenoll E, Genovés S, Martorell P, Codoñer FM, Ramón D, Arola L, Solà R. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. *Int J Obes* [Інтернет]. 27 верес. 2018 [цитовано 14 чер. 2024];43(9):1863-8. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0220-0>

303. Pérez-Vielma NM, Gómez-López M, Martínez-Godínez MD, Luna-Torres AL, Domínguez López A, Miliar-García Á. Candida variety in the oral cavity of mexican subjects with type 2 diabetes mellitus and TLR2 gene expression. *Clin Pract* [Інтернет]. 27 лют. 2024 [цитовано 21 трав. 2024];14(2):417-25. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/clinpract14020031>

304. 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>

305. 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>

306. 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>

307. Pinart M, Dötsch A, Schlicht K, Laudes M, Bouwman J, Forslund SK, Pischon T, Nimptsch K. Gut microbiome composition in obese and non-obese persons: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* [Інтернет]. 21 груд. 2021 [цитовано 26 черв. 2023];14(1):12. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/nu14010012>
308. Pinto A, Celi AB, Goldstein J. Trending topics in *Escherichia coli* research [Інтернет]. Cham: Springer International Publishing; 2023. Shiga toxin and its effect on the central nervous system; [цитовано 5 чер. 2024]; с. 177-204. Доступно на: https://doi.org/10.1007/978-3-031-29882-0_8
309. Piontek A, Eichner M, Zwanziger D, Beier L, Protze J, Walther W, Theurer S, Schmid KW, Führer-Sakel D, Piontek J, Krause G. Targeting claudin-overexpressing thyroid and lung cancer by modified *Clostridium perfringens* enterotoxin. *Mol Oncol* [Інтернет]. 8 січ. 2020 [цитовано 7 чер. 2024];14(2):261-76. Доступно на: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12615>
310. Pizzo G, Giuliana G, Milici ME, Giangreco R. Effect of dietary carbohydrates on the in vitro epithelial adhesion of *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, and *Candida krusei*. *New Microbiol.* [Інтернет] 23 січ. 2000 [цитовано 21 трав. 2024] ;1:63-71. Доступно на: PMID: 10946407
311. Placzkowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, Piwowar A. Indirect insulin resistance detection: current clinical trends and laboratory limitations. *Biomed Pap* [Інтернет]. 23 верес. 2019 [цитовано 20 черв. 2024];163(3):187-99. Доступно на: <https://doi.org/10.5507/bp.2019.021>
312. 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>
313. 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>

314. 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>

315. 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>

316. 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>

317. 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>

318. Rahayu ES, Mariyatun M, Putri Manurung NE, Hasan PN, Therdtatha P, Mishima R, Komalasari H, Mahfuzah NA, Pamungkaningtyas FH, Yoga WK, Nurfiiana DA, Liwan SY, Juffrie M, Nugroho AE, Utami T. Effect of probiotic *Lactobacillus plantarum* Dad-13 powder consumption on the gut microbiota and intestinal health of overweight adults. *World J Gastroenterol* [Інтернет]. 7 січ. 2021 [ЦИТОВАНО 14 чер. 2024];27(1):107-28. Доступно на: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i1.107>

319. 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>

320. 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>

321. 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>

322. 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>

323. 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>

324. Rodrigues C, Rodrigues M, Henriques M. *Candida* sp. infections in patients with diabetes mellitus. *J Clin Med* [Інтернет]. 10 січ. 2019 [цитовано 21 трав. 2024];8(1):76. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/jcm8010076>

325. Roe K. A latent pathogen infection classification system that would significantly increase healthcare safety. *Immunol Res* [Інтернет]. 3 квіт. 2023 [цитовано 26 черв. 2024]. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s12026-023-09377-1>

326. 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>

327. 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>

328. 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>

329. Sabapathy V, Stremaska 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>

330. Sacristán JA. Clinical research and medical care: towards effective and complete integration. *BMC Med Res Methodol* [Інтернет]. 9 січ. 2015 [цитовано 16 черв. 2024];15(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-15-4>

331. 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>

332. 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>

333. 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>

334. 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>

335. Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, Kurilshikov A, Vich Vila A, Võsa 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>

336. 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>

337. 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>

338. 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>

339. 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* [Интернет]. 17 берез. 2015 [цитовано 27 груд. 2022];10(3):e0121971. Доступно на: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121971>

340. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology* [Интернет]. Трав. 2014 [цитовано 28 трав. 2024];146(6):1513-24. Доступно на: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.020>

341. 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* [Интернет]. 2012 [цитовано 14 лют. 2023];13(4):R32. Доступно на: <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-4-r32>

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

343. Scott AJ, Alexander JL, Merrifield CA, Cunningham D, Jobin C, Brown R, Alverdy J, O'Keefe SJ, Gaskins HR, Teare J, Yu J, Hughes DJ, Verstraelen H, Burton J, O'Toole PW, Rosenberg DW, Marchesi JR, Kinross JM. International Cancer Microbiome Consortium consensus statement on the role of the human microbiome in carcinogenesis. *Gut* [Интернет]. 15 трав. 2019 [цитовано 18 чер. 2024];68(9):1624-32. Доступно на: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318556>

344. Scott SA. Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. *Genet Med* [Интернет]. Груд. 2011 [цитовано 17 чер. 2024];13(12):987-95. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/gim.0b013e318238b38c>

345. Segain JP. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFκappa 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>
346. 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>
347. 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>
348. 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>
349. Shaw AG, Sim K, Powell E, Cornwell E, Cramer T, McClure ZE, Li MS, Kroll JS. Latitude in sample handling and storage for infant faecal microbiota studies: the elephant in the room? *Microbiome* [Інтернет]. 30 лип. 2016 [цитовано 26 черв. 2023];4(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0186-x>
350. Shi C, Chen J, He S, Zhang Y, Zhang Y, Yu L. Cross-talk between the gut microbiota and hypothyroidism: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Front Nutr* [Інтернет]. 18 берез. 2024 [цитовано 6 черв. 2024];11. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1286593>
351. Shi TT, Hua L, Wang H, Xin Z. The potential link between gut microbiota and serum TRAb in Chinese patients with severe and active Graves' orbitopathy. *Int J Endocrinol* [Інтернет]. 18 груд. 2019 [цитовано 7 чер. 2024];2019:1-12. Доступно на: <https://doi.org/10.1155/2019/9736968>

352. 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>

353. Shuai M, Fu Y, Zhong HL, Gou W, Jiang Z, Liang Y, Miao Z, Xu JJ, Huynh T, Wahlqvist ML, Chen YM, Zheng JS. Mapping the human gut mycobiome in middle-aged and elderly adults: multiomics insights and implications for host metabolic health. *Gut* [Інтернет]. 11 січ. 2022 [цитовано 26 черв. 2024]:gutjnl—2021-326298. Доступно на: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326298>

354. 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>

355. 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>

356. Singh RP, Halaka DA, Hayouka Z, Tirosh O. High-Fat diet induced alteration of mice microbiota and the functional ability to utilize fructooligosaccharide for ethanol production. *Front Cell Infect Microbiol* [Інтернет]. 7 серп. 2020 [цитовано 28 трав. 2024];10. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00376>

357. 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>

358. 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>

359. 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>

360. 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>

361. Stroup D, Secic M, Lang T. *Understanding statistics in medicine: basic concepts for those who read, write, edit, or review the medical literature.* [місце невідоме]: Lulu Press, Inc.; 2022.

362. Su X, Yin X, Liu Y, Yan X, Zhang S, Wang X, Lin Z, Zhou X, Gao J, Wang Z, Zhang Q. Gut dysbiosis contributes to the imbalance of treg and th17 cells in graves' disease patients by propionic acid. *J Clin Endocrinol Amp Metab* [Інтернет]. 12 серп. 2020 [цитовано 7 чер. 2024];105(11). Доступно на: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa511>

363. 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>

364. 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>

365. 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>

366. 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>

367. 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>

368. Tanrıverdi M, Baştımir M, Demirbakan H, Ünalın A, Türkmen M, Tanrıverdi GÖ. Association of SGLT-2 inhibitors with bacterial urinary tract infection in type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* [Інтернет]. 3 жовт. 2023 [цитовано 14 чер. 2024];23(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01464-6>

369. Tedjo DI, Jonkers DM, Savelkoul PH, Masclee AA, van Best N, Pierik MJ, Penders J. The effect of sampling and storage on the fecal microbiota composition in healthy and diseased subjects. *Plos One* [Інтернет]. 29 трав. 2015 [цитовано 26 черв. 2023];10(5):e0126685. Доступно на: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126685>

370. 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>

371. 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>

372. 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>

373. 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 insulinotropic 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>

374. 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>

375. 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>

376. 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>

377. Tsao CH, Shiau 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>

378. UA2 Uric Acid ver.2, Інструкція № 03183807500V16.0, Українська, лист. 2023 (Українська) (Німеччина).

379. 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>
380. Ungurianu A, Zanzfirescu 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>
381. Urbanovych AM, Kikhtyak OP, Moskva KhA, Safonova OV. Methodical guide of practical classes on Internal medicine, including endocrinology, medical genetics, individual profile course: “Endocrine emergencies. Management of patients with endocrine diseases” for the sixth year students of medical faculty obstetrics and gynecology. Training second (master’s) level of higher education field of knowledge 22 “Health” specialty 222 “Medicine”. Lviv 2022, p. 95.
382. Vallianou N, Christodoulatos GS, Karampela I, Tsilingiris D, Magkos F, Stratigou T, Kounatidis D, Dalamaga M. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and perspectives. Biomolecules [Інтернет]. 31 груд. 2021 [ЦИТОВАНО 26 черв. 2023];12(1):56. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/biom12010056>
383. 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>
384. 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>

385. 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>
386. Veneziano R, Shepherd TR, Ratanalert S, Bellou L, Tao C, Bathe M. In vitro synthesis of gene-length single-stranded DNA. *Sci Rep* [Інтернет]. 25 квіт. 2018 [цитовано 20 черв. 2024];8(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24677-5>
387. 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>
388. 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>
389. 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>
390. 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>
391. 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>

392. Wang ZT, Tan WT, Meng MM, Su H, Li Q, Guo CM, Wang J, Liu H. The correlation between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia in women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. [Интернет]. лют. 2024 [цитовано 9 трав. 2024];28(4):1541-1553. Доступно на: doi: 10.26355/eurrev_202402_35483. PMID: 38436187
393. Wang H, Ainiwaer A, Song Y, Qin L, Peng A, Bao H, Qin H. Perturbed gut microbiome and fecal and serum metabolomes are associated with chronic kidney disease severity. *Microbiome* [Интернет]. 9 січ. 2023 [цитовано 25 трав. 2024];11(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01443-4>
394. 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* [Интернет]. Трав. 2020 [цитовано 18 черв. 2024];133(9):1057-65. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000734>
395. 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* [Интернет]. 17 черв. 2014 [цитовано 8 лют. 2023];9(1):1-15. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.99>
396. Wang N, Fang JY. *Fusobacterium nucleatum*, a key pathogenic factor and microbial biomarker for colorectal cancer. *Trends Microbiol* [Интернет]. Верес. 2022 [цитовано 18 чер. 2024]. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2022.08.010>
397. 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* [Интернет]. 6 серп. 2014 [цитовано 6 лют. 2023];514(7521):237-41. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nature13564>
398. Wang X, Zhou S, Hu X, Ye C, Nie Q, Wang K, Yan S, Lin J, Xu F, Li M, Wu Q, Sun L, Liu B, Zhang Y, Yun C, Wang X, Liu H, Yin WB, Zhao D, Hang J, Zhang S, Jiang C, Pang Y. *Candida albicans* accelerates atherosclerosis by activating intestinal hypoxia-inducible factor2 α signaling. *Cell Host Amp Microbe* [Интернет].

Трав. 2024 [цитовано 25 чер. 2024]. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.04.017>

399. Wang Z, Li Y, Liao W, Huang J, Liu Y, Li Z, Tang J. Gut microbiota remodeling: a promising therapeutic strategy to confront hyperuricemia and gout. *Front Cell Infect Microbiol* [Интернет]. 10 серп. 2022 [цитовано 25 трав. 2024];12. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.935723>

400. 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, Lysis AJ, Hazen SL. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell* [Интернет]. Груд. 2015 [цитовано 7 лют. 2023];163(7):1585-95. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.055>

401. Watanabe M, Horai Y, Houten SM, Morimoto K, Sugizaki T, Arita E, Mataka 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* [Интернет]. 1 черв. 2011 [цитовано 7 лют. 2023];286(30):26913-20. Доступно на: <https://doi.org/10.1074/jbc.m111.248203>

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

403. Westaway JA, Huerlimann R, Miller CM, Kandasamy Y, Norton R, Rudd D. Methods for exploring the faecal microbiome of premature infants: a review. *Matern Health Neonatol Perinatol* [Интернет]. 8 берез. 2021 [цитовано 26 черв. 2023];7(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1186/s40748-021-00131-9>

404. Wexler HM. Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Oct;20(4):593-621. Доступно на: doi: 10.1128/CMR.00008-07. PMID: 17934076; PMCID: PMC2176045.

405. 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>

406. Wiersinga WM. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab* [Інтернет]. 2016 [цитовано 26 черв. 2023];31(2):213. Доступно на: <https://doi.org/10.3803/enm.2016.31.2.213>

407. Wirtz AL, Cooney EE, Stevenson M, Radix A, Poteat T, Wawrzyniak AJ, Cannon CM, Schneider JS, Haw JS, Case J, Althoff KN, Humes E, Mayer KH, Beyrer C, Rodriguez AE, Reisner SL. Digital epidemiologic research on multilevel risks for HIV acquisition and other health outcomes among transgender women in eastern and southern united states: protocol for an online cohort. *JMIR Res Protoc* [Інтернет]. 26 квіт. 2021 [цитовано 20 черв. 2024];10(4):e29152. Доступно на: <https://doi.org/10.2196/29152>

408. Wu GD, Lewis JD, Hoffmann C, Chen YY, Knight R, Bittinger K, Hwang J, Chen J, Berkowsky R, Nessel L, Li H, Bushman FD. Sampling and pyrosequencing methods for characterizing bacterial communities in the human gut using 16S sequence tags. *BMC Microbiol* [Інтернет]. 2010 [цитовано 26 черв. 2023];10(1):206. Доступно на: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-206>

409. Wu M, Yang Y, Fan Y, Guo S, Li T, Gu M, Zhang T, Gao H, Liu R, Yin C. Characteristics of the intestinal flora of troab-positive women with subclinical hypothyroidism in the second trimester of pregnancy: a single-center prospective cohort study. *Front Cell Infect Microbiol* [Інтернет]. 19 трав. 2022 [цитовано 17 чер. 2024];12. Доступно на: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.794170>

410. Wu N, Yu YS, Zhang Y. Gas-forming pyogenic liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae*. *Rev Soc Bras Medicina Trop* [Інтернет]. 2022 [цитовано 6 чер. 2024];55. Доступно на: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0635-2021>

411. 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>

412. www.moz.gov.ua. Офіційний сайт МОЗ України; [цитовано 20 верес. 2020]

413. www.who.int/country/ukr/en. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ); [цитовано 20 верес. 2020].

414. 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>

415. Xu J, Bjursell MK, Himrod J, Deng S, Carmichael LK, Chiang HC, Hooper LV, Gordon JJ. A genomic view of the human-*Bacteroides thetaiotaomicron* symbiosis. *Science*. 2003 Mar 28;299(5615):2074-6. Доступно на: doi: 10.1126/science.1080029. PMID: 12663928

416. 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>

417. 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>

418. 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>

419. Yatsunenکو 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>

420. Yusuf K, Sampath V, Umar S. Bacterial infections and cancer: exploring this association and its implications for cancer patients. *Int J Mol Sci* [Інтернет]. 4 лют. 2023 [ЦИТОВАНО 14 чер. 2024];24(4):3110. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/ijms24043110>

421. 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>

422. 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>

423. 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

424. 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>

425. 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* [Интернет]. Листоп. 2012 [цитовано 8 лют. 2023];107(11):1755. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.251>
426. 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* [Интернет]. 3 серп. 2012 [цитовано 8 лют. 2023];7(8):e42529. Доступно на: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042529>
427. 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* [Интернет]. 8 берез. 2018 [цитовано 7 лют. 2023];359(6380):1151-6. Доступно на: <https://doi.org/10.1126/science.aao5774>
428. Zhao Q, Elson CO. Adaptive immune education by gut microbiota antigens. *Immunology* [Интернет]. 8 лют. 2018 [цитовано 31 січ. 2023];154(1):28-37. Доступно на: <https://doi.org/10.1111/imm.12896>
429. 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* [Интернет]. 24 берез. 2020 [цитовано 23 лип. 2023];5(2). Доступно на: <https://doi.org/10.1128/msystems.00109-20>
430. Zheng X, Liu R, Zhou C, Yu H, Luo W, Zhu J, Liu J, Zhang Z, Xie N, Peng X, Xu X, Cheng L, Yuan Q, Huang C, Zhou X. ANGPTL4-mediated promotion of glycolysis facilitates the colonization of *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer. *Cancer Res* [Интернет]. 13 жовт. 2021 [цитовано 19 трав. 2024]:canres.2273.2021. Доступно на: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-21-2273>
431. Zimmer J, Lange B, Frick JS, Sauer H, Zimmermann K, Schwiertz 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>

432. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota - a systematic review. *J Infect* [Інтернет]. Груд. 2019 [цитовано 7 чер. 2024];79(6):471-89. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.10.008>

433. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashardes 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>

434. Zubcevic J, Richards EM, Yang T, Kim S, Sumners C, Repine 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>

ДОДАТКИ

Акти про впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Регістр
 Одеський національний медичний університет
В. Заморок
 « 03 » червень
 2024 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 **Пропозиція для впровадження:** Мікробіота кишок, лабораторні показники ліпідного та вуглеводного профілю сироватки крові за умови інсулінорезистентності та при патології щитоподібної залози.
- 2 **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики спільно з кафедрою ендокринології.
Розроблювачі:
 Москва Х.А., Лаповець Л.С., Урбанович А.М.
Джерело інформації: Москва ХА, Урбанович АМ, Лаповець ЛС. Мікробіота, як нова мішень патогенетичного лікування цукрового діабету 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2018.; 4:85-90. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2018.4.09> .
 Боровець М, Радченко О, Москва Х, Комариця О, Урбанович А. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2023;28(3):270-5. DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-3.270>
- 3 **Базова установа, яка проводить впровадження:** Одеський національний медичний університет, кафедра сімейної медицини, загальної практики та поліклінічної терапії.
- 4 **Термін впровадження:** квітень – травень 2024 р.
- 5 **Форма впровадження:** У навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді захворювання цукровий діабет та патології щитоподібної залози.
- 6 **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри сімейної медицини,
 загальної практики та поліклінічної терапії
 Одеського національного медичного університету
 доктор медичних наук, професор



V.I. ВЕЛИЧКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 роботи Буковинського державного
 медичного університету
 доц. **Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ**

« 05 » вересня 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ


- 1 **Пропозиція для впровадження:** Вуглеводний обмін і мікробіота кишок при цукровому діабеті 2-го типу та при патології щитоподібної залози.
- 2 **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики спільно з кафедрою ендокринології.
Розроблювачі: Москва Х.А., Лаповець Л.Є., Урбанович А.М.
Джерело інформації: Москва ХА, Кіхтяк ОП. Порівняльний аналіз рівнів тиреотропного гормону, глікованого гемоглобіну й показників ліпідного обміну в жінок Львівської і Київської областей. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(7):537–541. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1334>.
 Боровець М, Радченко О, Москва Х, Комариця О, Урбанович А. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2023;28(3):270-5. Доступно на: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-3.270>
- 3 **Базова установа, яка проводить впровадження:** Буковинський державний медичний університет, кафедра фізіології ім. Я. Д. Кіршенבלата.
- 4 **Термін впровадження:** квітень – травень 2024 р.
- 5 **Форма впровадження:** У навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді захворювання цукровий діабет та патології щитоподібної залози.
- 6 **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальна за впровадження:
 Завідувачка кафедри фізіології ім. Я. Д. Кіршенבלата
 Буковинського державного медичного університету
 доктор медичних наук, професор



Світлана ТКАЧУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 з наукової роботи
 Тернопільського національного
 медичного
 університету імені І. Я. Горбачевського
 МОЗ України
 проф. Іван КЛІЩ
 2024 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 **Пропозиція для впровадження:** порушення вуглеводного обміну та мікробіота кишок за умови інсулінорезистентності та при патології щитоподібної залози.
- 2 **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики спільно з кафедрою ендокринології.
Розроблювачі: Москва Х.А., Лаповець Л.С., Урбанович А.М.
Джерело інформації: Москва ХА, Урбанович АМ, Лаповець ЛС. Мікробіота, як нова мішень патогенетичного лікування цукрового діабету 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2018.; 4:85-90. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PER.2018.4.09> .
 Боровець М, Радченко О, Москва Х, Комариця О, Урбанович А. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2023;28(3):270-5. DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-3.270>
- 3 **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, кафедра функціональної і лабораторної діагностики.
- 4 **Термін впровадження:** березень – травень 2024 р.
- 5 **Форма впровадження:** У навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді захворювання цукровий діабет та патології щитоподібної залози.
- 6 **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри функціональної
 і лабораторної діагностики
 Тернопільського національного медичного
 університету імені І. Я. Горбачевського
 МОЗ України
 доктор медичних наук, професор



КРИНИЦЬКА І.Я.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, д.мед.наук, професор

Іван КЛИЩ

« 10 » червня 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 **Пропозиція для впровадження:** Ліпідний профіль сироватки крові та мікробіота кишок за умови інсулінорезистентності та при патології щитоподібної залози.
- 2 **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики.
Розроблювачі: Москва Х.А.
Джерело інформації: Москва ХА, Урбанович АМ, Лаповець ЛЄ. Мікробіота, як нова мішень патогенетичного лікування цукрового діабету 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2018.; 4:85-90. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2018.4.09>.
Боровець М, Радченко О, Москва Х, Комариця О, Урбанович А. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2023;28(3):270-5. DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-3.270>
- 3 **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології.
- 4 **Термін впровадження:** квітень – травень 2024 р.
- 5 **Форма впровадження:** У навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді захворювання цукровий діабет та патології щитоподібної залози.
- 6 **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патофізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, д.мед.н., професор

Ольга ДЕНЕФІЛЬ

Проректор з науково-педагогічної роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету
Сергій ГАЛИЦЬКО

« 6 » червня 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 **Пропозиція для впровадження:** Вуглеводний обмін і мікробіота кишок при цукровому діабеті 2-го типу та при патології щитоподібної залози.
- 2 **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики спільно з кафедрою ендокринології.
Розроблювачі:
Москва Х.А., Кіхтяк ОП.
Джерело інформації: Москва ХА, Кіхтяк ОП. Порівняльний аналіз рівнів тиреотропного гормону, глікованого гемоглобіну й показників ліпідного обміну в жінок Львівської і Київської областей. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(7):537–541. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1334> .
Moskva K, Kikhtyak O, Kondratyuk M, Farmaha M, Leshchuk Ya, Fediaieva S, Leshchuk Ye, Kikhtiak T. Gut microbiota changes and novel markers associated with liver steatosis in obese patients. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2024;20(3):179–184. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.3.2024.1386>
- 3 **Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра ендокринології.
- 4 **Термін впровадження:** квітень – травень 2024 р.
- 5 **Форма впровадження:** У навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді захворювання цукровий діабет та патології щитоподібної залози.
- 6 **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальна за впровадження:
завідувачка кафедри ендокринології
Івано-Франківського національного
медичного університету
доктор медичних наук, професор



Надія СКРИПНИК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботиНаціонального університету охорони
здоров'я України імені П. Л. Шупика
Філія кор. НАМН України

Олександр ТОЛСТАНОВ

« 4 » березня 2024 р.

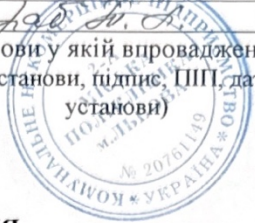
АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 **Пропозиція для впровадження:** мікробіота кишок за умови інсулінорезистентності та при патології щитоподібної залози.
- 2 **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики спільно з кафедрою ендокринології.
Розробники:
Москва Х.А., Кіхтяк О.П., Урбанович А.М.
Джерело інформації: Moskva K, Kikhtyak O, Kikhtiak T, Farmaha M, Leshchuk Ya, Leshchuk Ye. The influence of metformin and empagliflozin administration on gut microbiota in individuals with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2024;20(4):292-296. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.4.2024.1408>
Боровець М, Радченко О, Москва Х, Комариця О, Урбанович А. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2023;28(3):270-5. DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-3.270>
- 3 **Базова установа, яка проводить впровадження:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, медичний факультет.
- 4 **Термін впровадження:** квітень – травень 2024 р.
- 5 **Форма впровадження:** у навчальному процесі кафедр терапевтичного профілю лекційний курс та практичні заняття при вивченні порушень вуглеводного обміну та патології щитоподібної залози.
- 6 **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
декан медичного факультету,
професор кафедри сімейної медицини
та амбулаторно-поліклінічної допомоги
Національного університету охорони здоров'я
України імені П. Л. Шупика,
доктор медичних наук, професор

Ольга ПРОЦЮК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Володимиром Виреболом
КМТ, 2 МТ м. Львів
Василько М. А.
керівник установи у якій впроваджена пропозиція
(назва установи, підпис, ПП, дата, печатка
установи)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження

Спосіб оптимізації патогенетичного лікування цукрового діабету 2-го типу за умови дисфункції щитоподібної залози шляхом визначення та оцінки структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника

2. Ким і коли запропоновано та розроблено: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики та ендокринології, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Москва Х.А.

3. Джерело інформації (метод. рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та інш.)

Москва ХА, Урбанович АМ, Лаповець ЛС. Мікробіота, як нова мішень патогенетичного лікування цукрового діабету 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2018.; 4:85-90. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2018.4.09>

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу, дата початку впровадження) КМТ "2 МТ м. Львів" 02-04.24

5. Загальна кількість спостережень – 28 осіб

6. Результати застосування за період з вересня по грудень (кількість спостережень): Позитивні – 28, Невивчені – 0, Негативні – 0

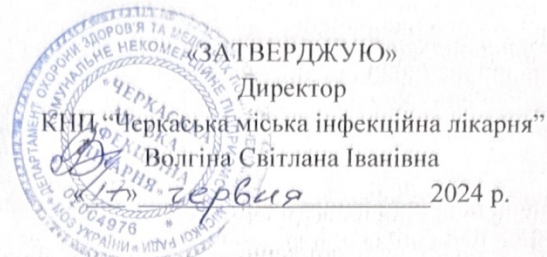
7. Ефективність впровадження висока, а також скорочення підбору ефективної терапії

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: рекомендовано до клінічного використання.

Дата 17.04.24

Підпис відповідального за впровадження

[Handwritten signature]



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 **Пропозиція для впровадження:** Мікробіота кишок, лабораторні показники ліпідного та вуглеводного профілю сироватки крові за умови інсулінорезистентності та при патології щитоподібної залози.
- 2 **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики спільно з кафедрою ендокринології.
Розроблювачі:
Москва Х.А., Лаповець Л.С., Урбанович А.М. Кіхтяк О.П.
Джерело інформації: Moskva K., Kikhtyak O., Lapovets L, Urbanovych A. Changes in the gut microbiota under the influence of metformin, pioglitazone, and levothyroxine in overweight patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. Problems of Endocrine Pathology. 2022;79(4):45-51. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.4.06> .
Боровець М, Радченко О, Москва Х, Комариця О, Урбанович А. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2023;28(3):270-5. DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-3.270>
- 3 **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «Черкаська міська інфекційна лікарня».
- 4 **Термін впровадження:** квітень – травень 2024 р.
- 5 **Форма впровадження:** Проведено обстеження у 49 пацієнтів, підтвержено теорію .
- 6 **Зауваження та пропозиції:** Немає.
- 7 **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження:**

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впроваджує
Більш раннє визначення ускладнень.	Висока	Висока
Підвищення ефективності лікування.	Висока	Висока
Прихильність до терапії з боку хворих.	Висока	Виразна

- 8 **Зауваження, пропозиції.** Апробувати пропозицію у відділеннях поліклініки

Відповідальний за впровадження
Директор
КНП «Черкаська міська інфекційна лікарня»



« 17 » 06 . 2024 р.

Світлана ВОЛГІНА



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор ВПНЗ «Львівський медичний університет»
доктор медичних наук, професор М. С. Регада

М. С. Регада
«12» серпня 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 **Пропозиція для впровадження:** Мікробіота кишківника у патогенезі цукрового діабету типу 2 та дисфункції щитоподібної.
- 2 **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики.
Розроблювачі: Москва Х.А., Лаповець Л.Є., Кіхтяк О.П.
Джерело інформації: Москва ХА, Урбанович АМ, Лаповець ЛЄ. Мікробіота, як нова мішень патогенетичного лікування цукрового діабету 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2018.; 4:85-90. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2018.4.09>.
- 3 **Базова установа, яка проводить впровадження:** ВПНЗ «Львівський медичний університет», кафедра анатомії, фізіології та патології.
- 4 **Термін впровадження:** березень – травень 2024 р.
- 5 **Форма впровадження:** У навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Патологічна фізіологія ендокринної системи».
- 6 **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри анатомії, фізіології та патології
ВПНЗ «Львівський медичний університет»
кандидат медичних наук, професор

О.І. Рябуха

О.І. Рябуха



 керівник установи у якій впроваджена пропозиція
 (назва установи, підпис, ПІП, дата, печатка)

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження

Спосіб оптимізації патогенетичного лікування цукрового діабету 2-го типу за умови дисфункції щитоподібної залози шляхом визначення та оцінки структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника

2. Ким і коли запропоновано та розроблено: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики та ендокринології, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Москва Х.А.

3. Джерело інформації (метод. рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та інш.)

Москва ХА, Урбанович АМ, Лаповець ЛС. Мікробіота, як нова мішень патогенетичного лікування цукрового діабету 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2018.; 4:85-90. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2018.4.09>

Moskva K., Kikhtyak O., Lapovets L, Urbanovych A. Changes in the gut microbiota under the influence of metformin, pioglitazone, and levothyroxine in overweight patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. Problems of Endocrine Pathology. 2022. [цитовано 3 трав. 2023];79(4):45-51. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.4.06>

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу, дата початку впровадження) КНСТ ЛОР ЛОРДЮЦЬ 01-03.2024

5. Загальна кількість спостережень – 44 особи

6. Результати застосування за період з вересня по грудень (кількість спостережень): Позитивні – 44, Невивчені – 0, Негативні – 0

7. Ефективність впровадження висока

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: рекомендовано до клінічного використання.

Дата 19.04.24

Підпис відповідального за впровадження



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Філія «Центр ендокринологічного
 здоров'я населення» Комунального
 некомерційного підприємства Львівської
 обласної ради «Львівський обласний
 клінічний діагностичний центр»
 Директор к.мед.н. Коноварт О.В.
 „_2_” _січня_ 2024 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, прилад, форма організаційної роботи та інші)

Спосіб оптимізації патогенетичного лікування цукрового діабету типу 2 за умови дисфункції щитоподібної залози шляхом визначення та оцінки структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника

2. Ким і коли запропоновано: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики та кафедра ендокринології.

Розроблювачі: Москва Х.А.

3. Джерело інформації (метод, рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та інш.)

Москва ХА, Урбанович АМ, Лаповець ЛЄ. Мікробіота, як нова мішень патогенетичного лікування цукрового діабету 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2018.; 4:85-90. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2018.4.09>

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу, дата початку впровадження) Ендокринологічне відділення, Філія «Центр ендокринологічного здоров'я населення» Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний діагностичний центр».

5. Загальна кількість спостережень – 19

6. Результати застосування за період з вересня по грудень (кількість спостережень): Позитивні – 19, Невивчені – 0, Негативні – 0

7. Ефективність впровадження Скорочення строків амбулаторного лікування

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: рекомендовано до клінічного використання.

Дата 02.01.2024 .

Підпис відповідального за впровадження

Директор,
 Філії «Центр ендокринологічного здоров'я населення» Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний діагностичний центр»



Коноварт О.В.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці в наукових періодичних фахових виданнях:

1. Ліщук ОЗ, Кіхтяк ОП, Москва ХА, Ліщук БФ. Зміни чутливості до інсуліну в патогенезі дифузного токсичного зоба. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014;1(46):77–82. Доступно на: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(46\).2014.75373](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(46).2014.75373)
2. Москва ХА, Кіхтяк ОП, Макар РД. Вплив фіксованої комбінації йоду і селену на перебіг аутоімунного тиреоїдиту в йододефіцитному регіоні. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2014;8(64):38–42. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.8.64.2014.77861>
3. Кіхтяк ОП, Ліщук ОЗ, Москва ХА. Особливості змін вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на дифузний токсичний зоб до початку медикаментозної терапії. Acta Medica Leopoliensia. 2015;21(3):26–29. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lmch_2015_21_3_7.
4. Ліщук ОЗ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Аналіз результатів застосування РРАР - γ агоніста піоглітазону у хворих на дифузний токсичний зоб та інсулінорезистентність. East European Scientific Journal. 2016;2(10):40–43. Доступно на: https://eesa-journal.com/wp-content/uploads/2017/01/EESJ_10_2.pdf
5. Lishchuk O, Kikhtyak O, Moskva K. The peculiarities of correlation between insulin resistance, carbohydrate and lipid metabolism indices in patients with Graves' disease. Eureka: Health Sciences. 2017 Jan 31;1:3-8. Доступно на: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2017.00272>
6. Кіхтяк ОП, Ліщук ОЗ, Москва ХА. Вивчення ефективності дії інсулінових сенситайзерів на вуглеводний та ліпідний обмін у хворих з дифузним токсичним зобом та інсулінорезистентністю. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016;4:51–55. Доступно на: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/7077>
7. Кіхтяк ОП, Москва ХА, Ліщук ОЗ. Ефекти блокатора триметил-N-оксиду в поєднанні з антихолінестеразним засобом у хворих на цукровий діабет 2-го

типу. Праці НТШ. Медичні науки. 2018;52(1):84–95. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pntsh_lik_2018_52_1_10

8. Москва ХА, Урбанович АМ, Лаповець ЛЄ. Мікробіота, як нова мішень патогенетичного лікування цукрового діабету 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2018;4:85–90. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pep_2018_4_11
Індексований у Scopus

9. Кіхтяк ОП, Москва ХА. Комбінація мельдонію з іпідакрином у терапії ускладнень цукрового діабету 2-го типу. Кардиология: от науки к практике. 2018;5-6:7–27. Доступно на : http://nbuv.gov.ua/UJRN/Konkr_2018_5-6_4

10. Плешанов ЄВ, Урбанович АМ, Коломійцев ВІ, Довгань ЮП, Макар РД, Красний МР, Москва ХА. Сучасний підхід до діагностики та лікування пацієнтів з еутиреоїдними вузловими утвореннями щитоподібної залози. Acta Medica Leopoliensia. 2019;25(2-3):46–57. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lmch_2019_25_2-3_9

11. Moskva K., Kikhtyak O., Lapovets L, Urbanovych A. Changes in the gut microbiota under the influence of metformin, pioglitazone, and levothyroxine in overweight patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. Problems of Endocrine Pathology. 2022;79(4):45-51. Доступно на: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.4.06> Індексований у Scopus

12. Комариця ОЙ, Радченко ОМ, Москва ХА, Боровець МО. Зміни кишкової мікробіоти у пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(6):419–423. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1309> Індексований у Scopus

13. Боровець М, Радченко О, Москва Х, Комариця О, Урбанович А. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2023;28(3):270–275. Доступно на : <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-3.270> Індексований у Scopus

14. Москва ХА, Кіхтяк ОП. Порівняльний аналіз рівнів тиреотропного гормону, глікованого гемоглобіну й показників ліпідного обміну в жінок Львівської і Київської областей. Міжнародний ендокринологічний журнал.

2023;19(7):537–541. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1334> Індексований у Scopus

15. Кондратюк М, Москва Х, Кіхтяк О, Лещук Я, Сорокопуд О, Беш О, Гавриш Я, Фармага М, Садова-Чуба З. Гендерні особливості перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з ожирінням та нормальною масою тіла. Проблеми ендокринної патології. 2024;81(2):21–28. Доступно на: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.2.03>. Індексований у Scopus

16. Moskva K, Kikhtyak O, Farmaha M, Leshchuk Y, Horecha M. Non-alcoholic fatty liver disease: new additional non-invasive diagnostic markers and risks of comorbid diseases. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2024;20(2):99–104 .Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.2.2024.1370> Індексований у Scopus

17. Moskva K, Kikhtyak O, Kondratyuk M, Farmaha M, Leshchuk Ya, Fediaieva S, Leshchuk Ye, Kikhtiak T. Gut microbiota changes and novel markers associated with liver steatosis in obese patients. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2024;20(3):179–184. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.3.2024.1386> Індексований у Scopus

18. Moskva KA, Kikhtyak OP, Lapovets LY. Different alterations in gut microbiota caused by combining with metformin liraglutide or pioglitazone in overweight individuals diagnosed with diabetes. Sci Collect “InterConf+”. May. 2024;45(201):380–386. Доступно на: <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.05.2024.037>

19. Moskva K, Kikhtyak O, Kikhtiak T, Farmaha M, Leshchuk Ya, Leshchuk Ye. The influence of metformin and empagliflozin administration on gut microbiota in individuals with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2024;20(4):292-296. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.4.2024.1408> Індексований у Scopus

20. Moskva KA, Kikkhtyak OP, Lapovets LY. The features of correlations between gut microbiota and biochemical markers in patients with type 2 diabetes mellitus and

thyroid dysfunction. Sci Collect “InterConf+”. 2024;46(205):263-270. Доступно на: <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.06.2024.027>

21. Moskva K, Kikkhtyak O, Lapovets L. Gut microbiota and its correlations with body mass index and age in patients with type 2 diabetes mellitus and thyroid dysfunction. ScienceRise: Medical Science. 2024;2(59),18-21. Доступно на: <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2024.308331>

22. Москва Х.А., Кіхтяк О.П., Лаповець Л.Є., Кіхтяк Т.А. Кореляційні зв'язки індексу маси тіла, віку, імуно-біохімічних показників тиреоїдної панелі з мікробіотою кишківника у пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну та дисфункцією щитоподібної залози. Клінічна та експериментальна патологія. 2024;23(2/88),42–49. Доступно на: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.07>

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

23. Кіхтяк ОП, Ліщук ОЗ, Москва ХА. Корекція інсулінорезистентності у хворих на дифузний токсичний зоб та тлі базового лікування антитиреоїдними препаратами. VIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини”. Вінниця, Україна. 2015. С. 144.

24. Москва ХА, Кіхтяк ОП. Аналіз впливу супутньої терапії неврологічних та серцево-судинних уражень у хворих при аутоімунному тиреоїдиті за наявної інсулінорезистентності. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань”. Львів, Україна. 2018. Здоров'я України. С. 43–44.

25. Moskva KA, Kikkhtyak OP, Lapovets LY. The impact of metformin and levothyroxine on gut microbiota of type 2 diabetic patients with hypothyroidism. 56th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. 622.; Diabetologia. 2020;63:299-300. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05221-5> Індексовано у Web of Science Q1

26. Москва ХА, Лаповець ЛЄ, Кіхтяк ОП. Оцінка стану мікробіому кишківника у хворих з ожирінням в порівнянні зі здоровими особами. Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція “Young Science 2.0”. Київ, Україна. 2020. С. 50–52.

27. Москва ХА, Лаповець ЛЄ, Кіхтяк ОП. Порівняння стану мікробіому кишківника хворих із встановленою інсулінорезистентністю та здорових осіб. XVIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств. Львів, Україна. Галицька видавнича спілка, 2020. С. 93–94.

28. Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L. Changes of gut microbiota under the influence of metformin, pioglitazone, and levothyroxine in overweight patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism caused by Hashimoto’s thyroiditis. I International Scientific and Practical Conference “Grundlagen Der Modernen Wissenschaftlichen Forschung”, Zürich, Schweiz, Sept 10, 2021. Збірник наукових праць ЛОГОС. 2021;P.230-231. Доступно на: <https://doi.org/10.36074/logos-10.09.2021.68>

29. Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L. State of the gut microbiome of patients with established insulin resistance in comparison to the healthy individuals. Scientia III International Scientific and Theoretical Conference “The driving force of science and trends in its development” [Internet]. 2022, Nov 12;(Nov 4, 2022; Coventry, UK):147-148. Доступно на: <https://previous.scientia.report/index.php/archive/article/view/536>

30. Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L. Combination of metformin and empagliflozin can changes gut microbiota of type 2 diabetic patients with hypothyroidism and coronary artery disease. Scientific practice: modern and classical research methods [Інтернет]. Boston, USA: European Scientific Platform; 2022:P.145-146. Доступно на: <https://doi.org/10.36074/logos-16.09.2022.41>

31. Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L. Comparison of changes in the gut microbiota influenced by combinations of liraglutide with metformin and pioglitazone with metformin in overweight patients with diabetes. 59 th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. 656. Diabetologia. 2023;66:331..

Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05969-6> Індексовано у Web of Science Q1

32. Laniush F, Urbanovych A, Moskva Kh. Night eating syndrome improvement after 3 months of liraglutide administration in obese diabetic 2 patients. 26th European Congress of Endocrinology. Endocrine Abstracts. Stockholm, Sweden. 2024;99:ep34.

Доступно на: <https://doi.org/10.1530/endoabs.99.ep34>

Наукові праці, що додатково відображають наукові результати дисертації:

33. Томашевський ЯІ, Урбанович АМ, Сергієнко ОО, Зіменковський АБ, Сафонова ОВ, Вендзилович ЮМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Програма загальної диспансеризації населення та профілактики йододефіцитних захворювань: методичний посібник. Львів, 2014. 15 с.

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

35. Methodical guide in clinical pharmacology: Textbook stud. of higher med. Institution. Edited by prof. Olesya P. Kikhtyak. Lviv: Prostir-M; 2017. 186 p.

36. Methodical principles in clinical pharmacology: Textbook stud. of higher med. Institution. Edited by prof. Olesya P. Kikhtyak. Lviv: Prostir-M; 2017. 135 p.

37. Нова модель скринінгових оглядів по групах ризику в ендокринології. За ред. ЯІ Томашевського. 5-те вид., доповн. Львів: НТШ; 2019. 26 с.

38. Рання діагностика “мітохондріального діабету” у програмі регулярних скринінгових оглядів в ендокринології. За ред. ЯІ Томашевського. 2-ге вид., оптимізоване. Львів: НТШ; 2020. 26 с.

39. Кіхтяк ОП, Москва ХА. Дисфункція щитоподібної залози й кардіоваскулярна патологія: проблема та шляхи розв’язання. Здоров’я України. 2021;4:54. Доступно на: <https://health-ua.com/article/64057-disfunktcya-shitopodbno-zalozii-j-kardovaskulyarna-patologiya--problema-ta-s>

40. Urbanovych AM, Kikhtyak OP, Moskva KhA, Safonova OV. Methodical guide of practical classes on Internal medicine, including endocrinology, medical genetics, individual profile course: “Endocrine emergencies. Management of patients with

endocrine diseases” for the sixth year students of medical faculty obstetrics and gynecology. Training second (master's) level of higher education field of knowledge 22 “Health” specialty 222 “Medicine”. Lviv, 2022. P. 95.

41. Урбанович АМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Методичні розробки для практичних занять з навчальної дисципліни “Ендокринологія”: індивідуальний профільний курс “Дитячі хвороби з дитячими інфекціями” для студентів 6 курсу підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 “Охорона здоров’я” спеціальності 228 “педіатрія”. Львів, 2022. 88 с.

42. Урбанович АМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Методичні розробки для практичних занять з навчальної дисципліни “Ендокринологія”: індивідуальний профільний курс: “Профілактична медицина” для студентів 6 курсу підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 “Охорона здоров’я” спеціальності 222 “медицина”. Львів, 2022. 88 с.

43. Урбанович АМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Методичні розробки для практичних занять з навчальної дисципліни “Ендокринологія”; індивідуальний профільний курс “Хірургія з дитячою хірургією” для студентів 6 курсу підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 “Охорона здоров’я” спеціальності 228 “педіатрія”. Львів, 2022. 72 с.

44. Урбанович АМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Методичні розробки для практичних занять з навчальної дисципліни “Ендокринологія”: індивідуальний профільний курс: “Профілактична медицина” для студентів 6 курсу підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 “Охорона здоров’я” спеціальності 228 “педіатрія”. Львів, 2022. 88 с.

45. Kikhtyak O, Urbanovych A, Moskva K, Kikhtiak T, Safonova O, Suslyk G, Lischuk O, Hotsko M, Kozlovska K. A guide to endocrinology with surgical aspects. Ed. Kikhtyak O. Primedia ELaunch LLC; 2024. 209 p. Доступно на: <https://publishing.logos-science.com/index.php/primedia/article/view/415>