

DOI: 10.26693/jmbs07.05.041

УДК 616.34-008.87:616-056.52

Снігурська І. О., Божко В. В.,

Милославський Д. К., Пенькова М. Ю.

## ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКА В РОЗВИТКУ ОЖИРІННЯ

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМНУ»,  
Харків, Україна

Число хворих з ожирінням та пов'язаними з ним кардіо-метаболічними порушеннями, такими як артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу постійно зростає. Збільшення поширеності ожиріння та метаболічних порушень не може бути пов'язане виключно із змінами в геномі людини, харчовими звичками або зменшенням рівня фізичної активності. Крім загальноновизнаних причин одним з факторів, що впливають на гомеостаз енергії макроорганізму, є кишкова мікробіота. Кишкова мікробіота – це сукупність бактерій, які заселяють шлунково-кишковий тракт. Кишкова мікробіота та її активні метаболіти беруть участь у кишковому та печінковому глюконеогенезі, у гомеостазі жирів, у синтезі інкретинових гормонів, впливають на регуляцію апетиту. Найважливішими метаболітами кишкової мікробіоти є коротколанцюгові жирні кислоти. Продукують їх деякі бактерії філумів *Firmicutes*, *Eubacterium rectale/Roseburia*, *Faecalibacterium prausnitzii* та інші. Коротколанцюгові жирні кислоти виконують дезінтоксикаційну функцію, підтримують водно-електролітний баланс та беруть участь у процесах імунної відповіді, знижуючи синтез прозапальних інтерлейкінів. Також кишкова мікробіота розглядається як одне з потенційних джерел формування метаболічної ендотоксемії. Роль ендотоксину в організмі людини грає одне із компонентів зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій – ліпополісахарид. Він присутній у крові постійно, і в «фізіологічних» концентраціях він підтримує баланс імунної системи, а «надлишкова» концентрація ліпополісахаридів у крові веде до неспецифічного запалення, дисфункції ендотелію та інших асоційованих із запаленням станів. Ступінь ендотоксемії позитивно корелює з вираженістю негативних змін ліпідного та вуглеводного обміну. Також кишкова мікробіота може відправляти сигнали до ЦНС через ентеральну нервову систему або через аферентні волокна блукаючого нерву як безпосередньо, так і через вивільнення нейротрансмітерів в кровоток. У свою чергу, при передачі сигналів зверху вниз вегетативна нервова система і вісь гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози впливають на кишкову мікробіоту, ймовірно, за рахунок зміни хімічного складу секретів. Представники кишкової

мікробіоти можуть інгібувати активність ферменту аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази в м'язах та печінці, що призводить до зменшення окиснення жирних кислот та збільшення жирових відкладень. Як виявилось, практично всі відомі фактори кардіоваскулярного ризику більшою чи меншою мірою взаємопов'язані зі станом кишкової мікробіоти, тому осмислення її ролі та способів корекції її складу можуть мати велике значення у вирішенні важливих питань медицини.

**Ключові слова:** кишкова мікробіота, коротколанцюгові жирні кислоти, ендотоксемія, регуляція апетиту, глюконеогенез та ліпогенез.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Результати даних досліджень отримані авторами при виконанні науково-дослідної роботи у відділі артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМНУ» «Розробити методи оптимізації лікування хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням на підставі вивчення гуморальних і епігенетичних факторів та параметрів мікробіоти кишечника» № державної реєстрації 0120U000070/

**Вступ.** В даний час ожиріння розглядається як хронічний патологічний стан, який виникає внаслідок складних взаємодій між генетичними, дієтичними, екологічними, культурними та психологічними факторами [1].

Інтерес до цього питання обумовлений тим, що у світі постійно відзначається зростання кількості пацієнтів, які страждають на ожиріння. Тільки за останні 30 років його поширеність подвоїлася, і зараз близько 600 мільйонів дорослого населення планети страждають на ожиріння і більше 2 мільярдів – надмірною масою тіла [2]. Вважається, що ожиріння є доведеним фактором ризику розвитку кардіо-метаболічних порушень, таких як дисліпідемія, порушення толерантності до вуглеводів, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу та інш. [3].

Але водночас виявилось, що пацієнти з ожирінням – це дуже різномірна група. Було встановлено, що існують від 6 до 40% осіб з ожирінням, які є стійкими до несприятливих метаболічних ефектів надмірної ваги. Цей стан отримав назву

метаболічне нейтрального ожиріння [4]. Незважаючи на те, що проблема ожиріння активно вивчається і для лікування розроблено багато дієтичних і фармакологічних стратегій, жодна з них не забезпечує довгостроковий ефект зниження маси тіла. Усе це стимулює зусилля дослідників щодо виявлення нових механізмів, здатних впливати на зміни маси тіла, одним з яких називають кишкову мікробіоту (КМ) [5].

**Мета роботи** – провести аналіз джерел сучасної літератури вітчизняних і зарубіжних дослідників з питань ролі КМ у патогенезі ожиріння.

**Матеріал та методи дослідження.** У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Пошук наукової інформації щодо медичної тематики, яка представляла інтерес, проводився в базах даних електронних пошукових систем.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Термін КМ означає повний набір мікроорганізмів – бактерій, грибів, вірусів та інших, які природно колонізують певну біологічну нішу [6]. Так, у людини найбільшим місцем проживання мікрофлори є кишечник. КМ включає понад 50 родів та 500 видів мікроорганізмів. Серед мікроорганізмів, які колонізують кишечник людини, виділяють 7 основних типів: *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Cyanobacteria*, *Verrucobacteria*, *Fusobacteria*. Найбільшою видовою різноманітністю відрізняються *Firmicutes* і *Bacteroides* [4].

В даний час припускається кілька механізмів, за допомогою яких представники КМ впливають на метаболізм макроорганізму:

- синтез коротколанцюгових жирних кислот (КЖК);
- метаболічна ендотоксемія (двох-триразове підвищення у крові рівнів циркулюючих ендотоксинів);
- ендоканабіноїдна рецепторна система;
- участь у ліпогенезі;
- регуляція апетиту;
- окиснення жирних кислот.

**Синтез коротколанцюгових жирних кислот.** КЖК – це органічні кислоти, які складаються з 1-6 атомів вуглецю. У травній системі людини полісахариди піддаються ферментації у дистальному відділі кишечника завдяки присутній там КМ. *Bacteroides* і *Firmicutes* є основними анаеробами, які перетравлюють полісахариди. Найбільш важливими з КЖК є ацетат, пропіонат та бутират. У просвіті кишечника вони присутні у співвідношенні 3:1:1 [7]. *Firmicutes*, які включають *Lachnospiraceae* та *Faecalibacterium prausnitzii*, синтезують бутират зі складних вуглеводів та деяких амінокислот (глутамату, лізину, цистеїну, серину та ін.) [8]. Бутират є найважливішою КЖК, у зв'язку з тим, що він –

основне джерело енергії для колоноцитів. Бутират також впливає на проліферацію та диференціацію епітеліальних клітин кишечника, має протизапальну дію, посилює бар'єрну функцію кишечника, стимулюючи вироблення інтерлейкіну (ІЛ)-18, відповідального за підтримку та відновлення цілісності кишкового епітелію. Крім того, бутират має здатність викликати апоптоз ракових клітин. Є дані, що бутират бере участь у експресії генів, які приймають участь у активації кишкового глюконеогенезу. Тим самим бутират впливає на гомеостаз глюкози в організмі [9].

За вироблення пропіонату відповідальні *Bacteroides*, *Negativicutes*, і навіть деякі види *Clostridium*. Пропіонат утворюється при ферментативному розщепленні складних вуглеводів та амінокислот – аспартату, аланіну, треоніну та метіоніну [10]. Пропіонат так само, як і бутират, є джерелом енергії для колоноцитів, проте більша частина його всмоктується в кров і через портальну вену потрапляє в печінку. У печінці пропіонат бере участь у глюконеогенезі. Крім того, пропіонат бере участь у регуляції апетиту, процесах кишкового глюконеогенезу та сприяє синтезу глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) та пептиду тирозин-тирозин (РYY). Крім того, пропіонат покращує функцію бета-клітин підшлункової залози та збільшує секрецію інсуліну [11]. Таким чином, пропіонат бере активну участь у гомеостазі глюкози [8]. Ацетат продукується більшістю кишкових анаеробів. Це пояснюється тим, що ацетат є основним фактором, який бере участь у підтримці життєдіяльності бактерій кишечника. Наприклад, *F. prausnitzii* не зростатиме без ацетату. Проміжними продуктами метаболізму, що утворюються при ферментації складних вуглеводів, є гази: водень ( $H_2$ ), сірководень ( $H_2S$ ), вуглекислий газ ( $CO_2$ ), аміак ( $NH_4$ ) та ін. Водень активно використовується для окиснення органічних субстратів, бере участь у метаногенезі, синтезі сірководню і ацетату.  $H_2S$  у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) утворюється як проміжний продукт синтезу КЖК, а також безпосередньо виробляється сульфат-відновлюючими бактеріями [12].  $H_2S$  відіграє важливу роль у серцево-судинній, імунній та гормональній регуляції. Кардіопротективні властивості  $H_2S$  пов'язані з вазодилатацією, здатністю активувати ангиогенез, модулювати мітохондріальне дихання в умовах ішемізованого міокарда [13, 14]. Порушення секреції інсуліну бета-клітинами підшлункової залози пояснюється тим, що  $H_2S$  впливає на АТФ-залежні калієві канали. У результаті калієві канали не закриваються у відповідь на проникнення глюкози в клітину. Таким чином, бета-клітина залишається гіперполяризованою, кальцієві канали не відкриваються і секреція інсуліну пригнічується. Механізм зв'язування

H<sub>2</sub>S з АТФ-залежними калієвими каналами на даний момент невідомий, однак є припущення, що H<sub>2</sub>S зв'язується із залишками цистеїну, які входять до складу структурних білків калієвих каналів [15].

КМ бере активну участь у ферментації амінокислот. Це призводить до утворення аміаку, жирних кислот, фенолу, індолу та їх похідних. Індол є метаболітом триптофану. Він продукується широким спектром бактерій: *Escherichia*, *Bacteroides* та *Clostridium*. Індол збільшує кількість щільних сполук між колоноцитами, стимулює секрецію ГПП-1 L-клітинами кишечника, сприяє утворенню кишкової біоплівки, знижує синтез прозапальних цитокінів [16]. Іншим метаболітом триптофану є серотонін. Серотонін – основна сигнальна молекула нервової системи. У ШКТ серотонін бере участь у контролі проникності епітеліальних клітин кишечника та модуляції імунних реакцій [17].

**Метаболічна ендотоксемія.** Відомо, що у патогенезі ожиріння важливу роль відіграють медіатори запалення. Передбачалося, що компонент зовнішньої мембрани грамнегативної бактеріальної клітини, відомий як ліпополісахарид, є відповідальним за розвиток запалення, резистентності до інсуліну та виникнення ожиріння у людей, які вживають підвищену кількість жирів у раціоні. Автори виявили, що у мишей, які протягом 4 тижнів отримували дієту з підвищеним вмістом жирів, рівень ліпополісахаридів (ЛПС) у плазмі підвищувався в 2-3 рази у порівнянні з контрольними тваринами, і назвали це явище «метаболичною ендотоксемією». При цьому підвищення рівня ЛПС було пов'язане зі зниженням *Bacteroides* та *Eubacterium rectale* [18]. Додатковим фактором, який порушує бар'єрну функцію кишечника від надходження токсинів у кров, є зменшення кількості слизу [19]. Є дані, що зниження кількості *Akkermansia* може спричинити витончення шару слизу і, отже, порушувати бар'єрну функцію кишечника, що сприяє проникненню бактеріальних токсинів в кров [20]. У дослідженні з використанням 52-тижневої програми зі зниження ваги, яка включала гіпокалорійну дієту, фізичні навантаження та поведінкову терапію, було показано, що успішне зниження ваги у пацієнтів з ожирінням супроводжувалося збільшенням кількості *Akkermansia* у фекаліях [19].

**Ендоканабіноїдна рецепторна система.** Канабіноїдні (КБ) рецептори 1 і 2 типу є білками G, які активуються системою ендоканабіноїдів (ЕКБ). Система ЕКБ складається з ендогенних ліпідів та відіграє важливу роль в адипогенезі. Найбільш вивченими ліпідами в цій системі є N-арахідоноїлетаноламін і 2-арахідоноїлгліцерин. Рівень компонентів ЕКБ обернено пропорційний ожирінню і діабету. Крім того, експресія ферментів, які руйнують КБ<sub>1</sub> та КБ<sub>2</sub>, збільшується у

жировій тканині опасистих мишей у порівнянні з мишами без ожиріння [21]. Бактеріальний ЛПС регулює експресію канабіноїдних рецепторів через систему сигналізації рецепторів ЛПС, що було показано в дослідженнях як *in vitro*, так і *in vivo* [21]. Серед недавно виявлених адипокінів, апелін був запропонований як новий ключовий пептид, якій бере участь у регуляції кількох фізіологічних функцій. Апелін впливає на гомеостаз глюкози, діючи через AMP-кіназу та оксид азоту [22], є лігандом для APJ-рецептора (рецептор апеліну), пов'язаного з білком G. Більш високі рівні апеліну та APJ мРНК були виявлені при ожирінні та діабеті [21]. Експериментальне дослідження на мишах, які страждають на ожиріння, продемонструвало, що велика кількість грамнегативних бактерій, *Firmicutes* і *Proteobacteria* і зменшення *Bacteroides* корелює із підвищенням експресії апеліну та APJ. Це було пов'язано з прямою дією ЛПС на експресію апеліну та APJ мРНК у мишей з ожирінням та діабетом [21]. Таким чином, бактеріальний ЛПС підвищує тонус ЕКБ системи та збільшує експресію системи апелін/APJ у жировій тканині.

**Участь у ліпогенезі.** В експерименті було виявлено, що КМ може сприяти печінковому ліпогенезу *de novo*. Авторами було показано, що трансплантація КМ від нормально вирощених мишей до мишей-гнотобіотів протягом перших двох тижнів призводила до розвитку ожиріння та резистентності до інсуліну. Ці дані свідчать про те, що зі збільшенням ферментації полісахаридів зростає надходження моносахаридів до печінки, що згодом збільшує активацію ліпогенних ферментів ChREBP (вуглевод-реагуючий елемент-зв'язуючий білок) і SREBP (sterol regulatory element binding transcription factor 1) [23].

**Регулювання апетиту.** КМ шляхом продукування КЖК може регулювати споживання їжі та почуття ситості через модуляцію кишкових ентероендокринних L-клітин, які виробляють такі пептиди, як ГПП-1 та PYY [24]. Ці пептиди беруть участь у зниженні апетиту, впливаючи на нейропептид Y, пригнічують евакуацію харчової грудки зі шлунку і, тим самим, зменшують споживання їжі. Це було підтверджено у дослідженнях як на тваринах, так і на людях [23]. Було виявлено, що КЖК активують синтез ГПП-1 і PYY шляхом стимуляції рецепторів FFAR2, FFAR3 (Free fatty acid receptor), які знаходяться на L-клітинах, а це, в свою чергу, призводить до підвищення рівня ГПП-1 у плазмі [25]. Ці дані свідчать, що зміни в КМ можуть впливати на гормональний статус людини через рецептори, які пов'язані з ГПП-1. Встановлено, що в організмі людини ацетат транспортується в периферичні тканини і використовується для метаболізму холестерину, бере участь у процесах ліпогенезу і відіграє

важливу роль у регуляції апетиту [26]. Участь ацетату в регуляції апетиту підтверджується тим, що він проходить через гематоенцефалічний бар'єр і накопичується в гіпоталамусі, що призводить до збільшення синтезу пропіомеланокортину (ПМК) та зниження агауті-пептиду. При внутрішньочеревній ін'єкції мишам ацетату у тварин знижується апетит. У цьому концентрації ГПП-1 і РУУ у крові не змінюються, а концентрації похідних ПМК збільшуються, агауті-пептиду – знижуються [26]. Похідні ПМК, які синтезуються дугоподібними ядрами гіпоталамуса, утворюються в результаті протеолізу. Синтез похідних ПМК стимулюється лептином. Крім того, що ПМК є попередником АКТГ, ліпотропину та ендорфіну, ПМК та його похідні є найсильнішими анорексиками, тобто гормонами, ефект яких спрямовано на зниження маси тіла [27]. Агауті-пептид – це нейропептид, який виробляється дугоподібними ядрами гіпоталамуса. До його основних ефектів відносять підвищення апетиту та зниження рівня обміну речовин. Синтез агауті-пептиду стимулюється греліном та інгібується лептином [28]. Таким чином, центральний контроль апетиту та маси тіла здійснюється не лише за рахунок ефектів кишкових гормонів, але й за рахунок нейромедіаторів, синтез яких регулюється гормонами та КЖК. Такі гормональні зміни призводять до зміни загального метаболічного статусу людини, що може впливати на розвиток ожиріння [21].

**Окиснення жирних кислот.** В гомеостазі енергії велику роль грає процес окиснення жирних кислот. Ключовим ферментом у цьому є аденозинмонофосфаткіназа (АМФК). Цей фермент знаходиться в печінці та скелетних м'язах. Він стимулює втрату енергії та перешкоджає розвитку ожиріння [23]. Активація даного ферменту посилює окиснення жирних кислот і пригнічує анаболічні шляхи, а його блокування негативно впливає на процеси окиснення жирних кислот в органах і тканинах, сприяючи ліпогенезу, що у результаті призводить до надмірного накопичення жиру та розвитку ожиріння [29]. КМ володіє супресивною дією щодо активності АМФК шляхом її фосфорилування [23]. Таким чином, КМ може впливати на зберігання периферичної жирової тканини і, отже, на розвиток ожиріння шляхом інгібування окиснення жирних кислот [21].

Вважається, що дисбаланс у мікробної спільноті може призводити до розвитку та прогресування ожиріння [30]. Тому логічне припустити, що люди з ожирінням повинні мати склад КМ, відмінний від худих індивідуумів. Експериментальні дослідження показали більш високий вміст *Firmicutes* та одночасне зменшення чисельності *Bacteroides* у гладких мишей [31]. Дослідження у людей продемонстрували суперечливі результати: одні

підтвердили високе співвідношення *Firmicutes/Bacteroides* [32], інші не виявили кореляції між індексом маси тіла (ІМТ) та співвідношенням *Firmicutes/Bacteroides* [33], треті взагалі виявили протилежне співвідношення [34].

У людей з ожирінням, у порівнянні з худими, були описані більш низька частка *Bacteroides* і більш висока частка *Aktinobacteria*, без істотних відмінностей у вмісті *Firmicutes* [35]. Є публікації, які передбачають кореляцію між ІМТ та наявністю специфічних кишкових мікроорганізмів [36]. Так, була підкреслена важливість конкретних мікробів, пов'язаних з ожирінням - це *Bacteroides*, *Firmicutes*, *M. Methanobrevibacter Smithii*, *E. coli* та різні види *Lactobacillus*. Дослідники відзначили існування «залежного від концентрації» взаємозв'язку між ІМТ та деякими видами бактерій у кишечнику людини. Зокрема, існує чітка кореляція між кількістю *L. reuteri* та ожирінням, де більш високий вміст *L. reuteri* та нижчі рівні *L. casei/paracasei* та *L. plantarum* пов'язані з високим ІМТ [37], хоча в інших дослідженнях, навпаки, були зафіксовано їх ефекти, які перешкоджають розвитку ожиріння [23].

Іншим бактеріальним родом, залученим до розвитку ожиріння, може бути *Bifidobacterium*. Деякі дослідження у людей виявили їхню негативну кореляцію з ожирінням [38]. Є роботи, що вивчали зв'язок між певними видами бактерій та ожирінням у людей. Так було показано, що *Akkermansia muciniphila* негативно корелює з ожирінням і при введенні цього мікроорганізму відбувається зниження маси тіла [23].

У дослідженні, яке було спрямоване на виявлення відмінностей у складі КМ між людьми з нормальною вагою та ожирінням, було виявлено достовірне зниження рівня *Clostridium perfringens* та *Bacteroides* при наявності ожирінні порівняно з нормальною масою тіла [39]. В іншому дослідженні було виявлено ще один специфічний мікроорганізм, асоційований з ожирінням – *Christensenellaceae*, який запропонований як новий мікробний біомаркер ожиріння. Було показано, що цей мікроорганізм сприяв зменшенню ваги у мишей [40].

На сьогоднішній день, на жаль, поки що нечисленні дослідження на тваринах представили чітку роль КМ у створенні фенотипу МНО [41]. Так, було показано, що КМ у мишей з ожирінням і метаболічними порушеннями, у порівнянні з мишами, стійкими до метаболічних порушень, характеризувалася 20% зменшенням чисельності *Firmicutes* на користь *Bacteroides*, головним чином в результаті різкого зниження представників сімейства *Lachnospiraceae*. Крім того, порівняно з мишами з цукровим діабетом у мікробіоті



резистентних до діабету мишей було виявлено зниження представників роду *Helicobacteria*, тоді як вміст *Actinobacteria* залишався стабільним [42].

**Заключення та перспективи подальших досліджень.** Таким чином, КМ зараз розглядається як важливий фактор патофізіології ожиріння. КМ діє на різні механізми, необхідні для енергетичного гомеостазу, включаючи регуляцію апетиту, метаболізм КЖК і жовчних кислот, активацію/інгібування ліпогенних шляхів. Взаємодія КМ з ендоканабіноїдною системою забезпечує шлях, за допомогою якого може бути змінена кишкова

проникність. Висока проникність, в свою чергу, викликає ендотоксемію, яка призводить до індукції інсулінорезистентності та процесів запалення. Але, до кінця не з'ясовано, яка бактеріальна спільнота вносить найбільший вклад у патофізіологію ожиріння. В майбутньому модуляція КМ може стати терапевтичним засобом для лікування ожиріння. Перспективним бачиться застосування про-, пре- та синбіотиків у даній категорії хворих. Необхідні додаткові дослідження для подальшого підтвердження клінічної корисності та безпеки модуляції КМ при ожирінні.

## References

1. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of Gut Microbiota in the Etiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *J Obes.* 2016;2016:7353642. PMID: 27703805. PMCID: PMC5040794. doi: 10.1155/2016/7353642
2. WHO. Obesity and overweight. 2017 Feb 14. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
3. Smith KB, Smith MS. Obesity statistics. *Prim Care.* 2016;43:121-135. PMID: 26896205. doi: 10.1016/j.pop.2015.10.001
4. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005 Jun 10;308(5728):1635-8. PMID: 15831718. PMCID: PMC1395357. doi: 10.1126/science.1110591
5. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO. Kyshkova mikrobiota ta arterialna hipertenzia (ohliad literatury). *Zaporizkyi Med Zh.* 2020;22(4):561-567. doi: 10.14739/2310-1210.2020.4.208409
6. Fadieienko HD, Bohun LV. Dysbioz kyshechnyka v praktyke vracha-ynternysta [Intestinal dysbiosis in the practice of an internist]. *Suchasna Gastroenterolohiia.* 2013;1:89-96. [Russian]
7. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017;474(11):1823-36. PMID: 28512250. PMCID: PMC5433529. doi: 10.1042/BCJ20160510
8. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):1-24. PMID: 28393285. PMCID: PMC5847071. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8
9. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MA. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunol.* 2016;5(4):e73. PMID: 27195116. PMCID: PMC4855267. doi: 10.1038/cti.2016.17
10. Reichardt N, Duncan SH, Young P, Belenguer A, McWilliam Leitch C, Scott KP, et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J.* 2014;8(6):1323-35. PMID: 24553467. PMCID: PMC4030238. doi: 10.1038/ismej.2014.14
11. Pingitore A, Chambers ES, Hill T, Maldonado IR, Liu B, Bewick G. The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(2):257-65. PMID: 27761989. doi: 10.1111/dom.12811
12. Shen X, Carlström M, Borniquel S, Jädert C, Kevil CG, Lundberg JO. Microbial Regulation of Host Hydrogen Sulfide Bioavailability and Metabolism. *Free Radic Biol Med.* 2013 Jul;60:195-200. PMID: 23466556. PMCID: PMC4077044. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.024
13. Pichette J, Fynn-Sackey N, Gagnon J. Hydrogen Sulfide and Sulfate Prebiotic Stimulates the Secretion of GLP-1 and Improves Glycemia in Male Mice. *Endocrinology.* 2017;158(10):3416-25. PMID: 28977605. doi: 10.1210/en.2017-00391
14. Salloum FN. Hydrogen sulfide and cardioprotection - Mechanistic insights and clinical translatability. *Pharmacol Ther.* 2015;152:11-7. PMID: 25913517. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.04.004
15. Pichette J, Gagnon J. Implications of Hydrogen Sulfide in Glucose Regulation: How H<sub>2</sub>S Can Alter Glucose Homeostasis through Metabolic Hormones. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:3285074. PMID: 27478532. PMCID: PMC4958482. doi: 10.1155/2016/3285074
16. Gao J, Kang X, Liu H, Liu G, Bai M, Peng C, et al. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:13. PMID: 29468141. PMCID: PMC5808205. doi: 10.3389/fcimb.2018.00013
17. Camilleri M. Serotonin in the Gastrointestinal Tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16(1):53-9. PMID: 19115522. PMCID: PMC2694720. doi: 10.1097/MED.0b013e32831e9c8e

18. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes Metab Res.* 2007;56:1761-1772. PMID: 17456850. doi: 10.2337/db06-1491
19. Louis S, Tappu RM, Damms-Machado A, Damms-Machado A, Huson DH, Bischoff SC. Characterization of the gut microbial Community of Obese Patients Following a weight-loss intervention using whole Metagenome shotgun sequencing. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149564. PMID: 26919743. PMCID: PMC4769288. doi: 10.1371/journal.pone.0149564
20. Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, Suarez-Zamorano N, Tarallo V, Veyrat-Durebex C, et al. Gut Microbiota orchestrates energy homeostasis during cold. *Cell.* 2015;163(6):1360-1374. PMID: 26638070. doi: 10.1016/j.cell.2015.11.004
21. Khan MY, Gupta P, Bihari B, Misra A, Pathak A, Vermaet VK. A review on obesity and its management. *Int J Scientific Engineering Res.* 2012;3(11).
22. Maenhaut N, Van de Voorde J. Regulation of vascular tone by adipocytes. *BMC Medicine.* 2011;9: 25. PMID: 21410966. PMCID: PMC3069942. doi: 10.1186/1741-7015-9-259
23. Dahiya DK, Puniya M, Shandilya UK, Dhewa T, Kumar N, Kumar S. Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review. *Front Microbiol.* 2017;8:563. PMID: 28421057. PMCID: PMC5378938. doi: 10.3389/fmicb.2017.00563
24. De Silva A, Bloom SR. Gut hormones and appetite control: a focus on PYY and GLP-1 as therapeutic targets in obesity. *Gut Liver.* 2012;6:10-20. PMID: 22375166. PMCID: PMC3286726. doi: 10.5009/gnl.2012.6.1.10
25. Steinert R, Beglinger C, Langhans W. Intestinal GLP-1 and satiation: from man to rodents and back. *Int J Obes.* 2016;40:198-205. PMID: 26315842. doi: 10.1038/ijo.2015.172
26. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014;5:3611. PMID: 24781306. PMCID: PMC4015327. doi: 10.1038/ncomms4611
27. Royalty JE, Konradsen G, Eskerod O, Wulff BS, Hansen BS. Investigation of safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and multiple doses of a long-acting  $\alpha$ -MSH analogue in healthy overweight and obese subjects. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(4):394-404. PMID: 24166760. PMCID: PMC4263154. doi: 10.1002/jcph.211
28. Bäckberg M, Madjid N, Ogren SO, Meister B. Downregulated expression of agouti-related protein (AGRP) mRNA in the hypothalamic arcuate nucleus of hyperphagic and obese tub/tub mice. *Brain Res Mol Brain Res.* 2004;125(1-2):129-39. PMID: 15193430. doi: 10.1016/j.molbrainres.2004.03.012
29. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 2016;20:8(1):42. PMID: 27098727. PMCID: PMC4839080. doi: 10.1186/s13073-016-0303-2
30. Koval SM, Snihurska IO, Yushko KO, Mysnychenko OV, Halchynska VYu. Osoblyvosti skladu mikrobioty kyshechnyky u khvorykh na arterialnu hipertenziiu z abdominalnym ozhyrinniam [Features of the composition of the intestinal microbiota in patients with arterial hypertension with abdominal obesity]. *Pathologia.* 2021;18(3):303-310. [Ukrainian]. doi: 10.14739/2310-1237.2021.3.236979
31. Aron-Wisnewsky J, Gaborit B, Dutour A, Clement K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(4):338-348. PMID: 23452163. doi: 10.1111/1469-0691.12140
32. Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrier P, et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int J Obes.* 2012;36(6):817-825. PMID: 21829158. PMCID: PMC3374072. doi: 10.1038/ijo.2011.153
33. Million M, Lagier JC, Yahav D, Paul M. Gut bacterial microbiota and obesity. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(4):305-313. PMID: 23452229. doi: 10.1111/1469-0691.12172
34. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos N, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(1):190-195. PMID: 19498350. doi: 10.1038/oby.2009.167
35. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457(7228):480-484. PMID: 19043404. PMCID: PMC2677729. doi: 10.1038/nature07540
36. Miloslavsky D, Mysnychenko O, Penkova M, Schenyavska E, Koval S. Abdominal obesity and gut microbiota: review. *Georgian Medical News.* 2021;316-317:142-146.
37. Million M, Angelakis E, Maraninchi M, Henry M, Giorgi R, Valero R, et al. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(11):1460-1466. PMID: 23459324. PMCID: PMC3826031. doi: 10.1038/ijo.2013.20
38. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos N, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(1):190-195. PMID: 19498350. doi: 10.1038/oby.2009.167

39. Zuo HJ, Xie ZM, Zhang WW, Li YR, Wang W, Ding XB, et al. Gut bacteria alteration in obese people and its relationship with gene polymorphism. *World J Gastroenterol.* 2011;17(8):1076-1081. PMID: 21448362. PMCID: PMC3057153. doi: 10.3748/wjg.v17.i8.1076
40. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell.* 2014;159(4):789-799. PMID: 25417156. PMCID: PMC4255478. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053
41. Rial SA, Karelis AD, Bergeron KF, Mounier C. Gut Microbiota and Metabolic Health: The Potential Beneficial Effects of a Medium Chain Triglyceride Diet in Obese Individuals. *Nutrients.* 2016;8(5):281. PMID: 27187452. PMCID: PMC4882694. doi: 10.3390/nu8050281
42. Serino M, Luche E, Gres S, Baylac A, Bergé M, Cenac C, et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut.* 2012;61(4):543-553. PMID: 22110050. PMCID: PMC3292714. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301012

UDC 616.34-008.87:616-056.52

### Pathogenetic Role of the Intestinal Microflora in the Obesity Development

**Snigurska I. O., Bozhko V. V., Miloslavsky D. K., Penkova M. Yu.**

**Abstract.** *The purpose of the study was to analyze the sources of modern literature of domestic and foreign researchers on the role of intestinal microbiota in the pathogenesis of obesity.*

**Results and discussion.** The number of patients with obesity and associated cardio-metabolic disorders such as arterial hypertension, dyslipidemia, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus is constantly increasing. The increase in the prevalence of obesity and metabolic disorders cannot be attributed solely to changes in the human genome, dietary habits, or reduced levels of physical activity. In addition to the generally recognized reasons, one of the factors affecting the microorganism's energy homeostasis is the intestinal microbiota. Intestinal microbiota is a collection of bacteria that inhabit the gastrointestinal tract. Intestinal microbiota and its active metabolites are involved in intestinal and hepatic gluconeogenesis, in fat homeostasis, in the synthesis of incretin hormones, and influence on the appetite regulation. Short-chain fatty acids are the most important metabolites of intestinal microbiota. Some bacteria of the *Firmicutes*, *Eubacterium rectale/Roseburia* phylum and *Faecalibacterium prausnitzii* and others produce short-chain fatty acids. Short-chain fatty acids perform a detoxifying function, maintain water and electrolyte balance, and participate in immune response processes by reducing the synthesis of pro-inflammatory interleukins. Intestinal microbiota is also considered as one of the potential sources of metabolic endotoxemia formation. The role of endotoxin in the human body is performed by one of the components of the outer membrane of gram-negative bacteria – lipopolysaccharide. It is constantly present in the blood, and at “physiological” concentrations it maintains the balance of the immune system, and “excessive” concentration of lipopolysaccharide in the blood leads to low-grade inflammation, endothelial dysfunction, and other inflammation-associated conditions. The degree of endotoxemia positively correlates with the severity of negative changes in lipid and carbohydrate metabolism. Also, intestinal microbiota can send signals to the central nervous system through the enteric nervous system or through the afferent fibers of the nervus vagus, both directly and through the release of neurotransmitters into the bloodstream. In turn, when transmitting signals from top to bottom, the autonomic nervous system and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis affects intestinal microbiota, probably due to changes in the chemical composition of secretions.

**Conclusion.** Members of intestinal microbiota can inhibit the activity of the enzyme adenosine monophosphate-activated protein kinase in muscle and liver, which entails a decrease in fatty acid oxidation and an increase in body fat. As it turned out, almost all known cardiovascular risk factors are to a greater or lesser extent interconnected with the state of the intestinal microbiota, so understanding its role and methods for correcting the composition of the intestinal microbiota can be of great importance in solving important issues in medicine.

**Keywords:** intestinal microbiota, short-chain fatty acids, endotoxemia, appetite regulation, gluconeogenesis and lipogenesis.

#### ORCID and contributionship:

Iryna O. Snigurska : 0000-0001-9273-8907 <sup>A,B</sup>

Vadym V. Bozhko : 0000-0001-6529-3471 <sup>B,E,F</sup>

Dmytro K. Miloslavsky : 0000-0002-3089-3482 <sup>D,E</sup>

Maryna Yu. Penkova : 0000-0003-4997-5936 <sup>B</sup>

---

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,  
 C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,  
 E – Critical review, F – Final approval of the article

**CORRESPONDING AUTHOR**

**Vadym V. Bozhko**

GI "L.T. Malaya therapy National institute of NAMS of Ukraine",

Department of Arterial Hypertension

2A, Lubov Malaya Ave., Kharkiv 61039, Ukraine

tel. +38057-373-90-56, e-mail: vbozhko66@gmail.com

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 26.08.2022 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*