



С. М. Ткач¹, Н. В. Харченко², А. Е. Дорофеев²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ

Вплив різних харчових продуктів і режимів харчування на прозапальні та протизапальні властивості кишкового мікробіому. Огляд

Останніми роками встановлено, що мікробіом кишечника безпосередньо впливає на баланс прозапальних і протизапальних реакцій у кишечнику, ключову роль у контролі цього балансу відіграє мікробна конкуренція за поживні речовини. При запальних захворюваннях кишечника та його функціональній патології, а також при колоректальному раку, кардіометаболічних розладах та імуніопосередкованій патології гомеостаз між кишковою мікробіотою та кишковою імунною системою значно порушується, що відіграє велику роль у патогенезі зазначених захворювань. Епідеміологічні дослідження виявили кілька дієтичних чинників, пов'язаних із початком цих захворювань. Проте механізми, що лежать в основі цього зв'язку, невідомі. Знання про прозапальні та протизапальні властивості окремих харчових сполук значно розширилося після проведення функціональних експериментів і клініко-епідеміологічних досліджень. Одним з останніх є велике дослідження, проведене в Нідерландах, в якому вивчено складні відносини між звичною дієтою, кишковою мікробіотою та запаленням кишечника в 1425 осіб у чотирьох когортах (хвороба Крона, виразковий коліт, синдром подразненого кишечника та населення загалом). Проаналізовано зв'язки між 173 дієтичними чинниками, що входять у різні дієтичні моделі (певні продукти та макроелементи) і складом кишкової мікробіоти та функцією кишечника. Проведені дослідження дали змогу визначити схеми харчування, які послідовно корелюють з групами бактерій і їхніми функціями, що забезпечують прозапальні та протизапальні ефекти й захист слизової оболонки. Тривалі дієти, збагачені бобовими, овочами, фруктами і горіхами, більше споживання рослинної їжі, нежирних кисломолочних продуктів та риби, уникнення міцних алкогольних напоїв, обробленого м'яса з високим вмістом жиру та безалкогольних напоїв мають потенціал для запобігання запальним процесам кишечника. Погане дотримання цих принципів пов'язане з підвищеним ризиком розвитку запальних захворювань кишечника та пухлин.

Ключові слова: кишковий мікробіом, дієтичні чинники, нутрієнти, кишкове запалення.

Мікробіом кишечника безпосередньо впливає на баланс прозапальних і протизапальних реакцій у кишечнику, а ключову роль у контролі цього балансу відіграє мікробна конкуренція за поживні речовини [8]. При запальних захворюваннях кишечника (ЗЗК) та його функціональній патології гомеостаз між

кишковою мікробіотою (КМ) та кишковою імунною системою значно порушується, що відіграє провідну роль в їхньому патогенезі. Окрім місцевих імунних реакцій, КМ впливає на системні імунні компоненти та бере участь у розвитку імуніопосередкованих запальних захворювань (цукровий діабет, ревматоїдний артрит

© 2024 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license

Отримано • Received 23/09/2024. Прийнято до друку • Accepted 01/10/2024

Контактна інформація • Corresponding author

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф., гол. наук. співр. відділу профілактики та лікування цукрового діабету та його ускладнень
E-mail: tkachsergio@yahoo.com. <http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>

і системний червоний вовчак) [12]. Дисбіоз кишечника та пов'язане з ним запалення також спричинюють колоректальний рак та кардіометаболічні розлади [9, 43]. Епідеміологічні дослідження виявили кілька дієтичних чинників, пов'язаних із початком цих захворювань. Проте механізми, що лежать в основі цього зв'язку, досі невідомі.

Оскільки життєдіяльність мікроорганізмів залежить від наявності певних харчових субстратів у кишечнику, КМ часто розглядають як посередник, через який харчові продукти виявляють або прозапальну, або протизапальну дію. Так, досліди на тваринах показали, що продукти з високим вмістом насичених жирів, гему, цукру, солі та низьким рівнем харчових волокон спричинюють запалення й підсилюють автоімунітет через певні мікробні механізми, наприклад, індукцію Т-хелперів 17 (ТН17) [5, 8, 28, 30, 38]. Дослідження на мишах і людях показали, що інгредієнти, додані під час обробки їжі (дієтичні емульгатори, антимікробні добавки та штучні підсолоджувачі), підвищують кишкову проникність і запалення кишечника через збільшення вмісту муколітичних бактерій та продукцію ендотоксину [3, 33, 41], тоді як споживання триптофану та клітковини зазвичай сприяє появі станів, пов'язаних зі здоров'ям товстої кишки [19, 20].

Знання про прозапальні та протизапальні властивості окремих харчових сполук значно розширилося після проведення функціональних експериментів. Однак не зовсім зрозуміло, як цілісні продукти та різні режими харчування впливають на КМ господаря, чим ці впливи відрізняються у здорових людей та пацієнтів із запаленням кишечника. Режим харчування вивчено в небагатьох дослідженнях, але проведено численні клінічні випробування вживання простих нутрієнтів. Однак ці дослідження досі не визнають взаємодію нутрієнтів в їхній харчовій матриці. Це може пояснити суперечливі й обмежені ефекти, що спостерігаються [11]. Розуміння синергії, виявленої в цілісних продуктах харчування, в контексті різних моделей харчування сприятиме проведенню ефективніших досліджень і оптимізації політики харчування.

Тривалі дієтичні втручання можуть бути найпридатнішими для модуляції КМ. Хоча нетривалі зміни дієти можуть порушувати КМ, у дорослих існує тенденція до стійкості мікроорганізмів, що корелює з тривалим звичним харчуванням, забезпечує постійне джерело харчових субстратів і безперервне формування кишкової екосистеми [6, 10, 18, 39, 40].

Дослідження асоціації різних моделей харчування з прозапальними і протизапальними властивостями кишкової мікробіоти

Нещодавно в Нідерландах було проведено велике дослідження для визначення складних зв'язків між звичною дієтою, КМ і запаленням кишечника в людей [2]. Проаналізовано зв'язки між 173 дієтичними чинниками, що входять у різні дієтичні моделі (певні продукти та макроеlementи) і складом КМ та функцією кишечника в 1425 осіб із чотирьох когорт (хвороба Крона (ХК), виразковий коліт (ВК), синдром подразненого кишечника (СПК) та населення загалом) [2].

Для профілювання мікробного складу і функції кишечника проводили метагеномне секвенування кишкового мікробіому. Споживання харчових продуктів оцінювали за допомогою анкети напівкількісного аналізу їжі (FFQ). Анкету FFQ розроблено та підтверджено відділом харчування людини Університету Вагенінгена з використанням стандартизованих методів [31]. Продукти харчування (г/добу) були об'єднані в 25 груп. Наприклад, до групи молочних продуктів віднесено 21 продукт (йогурт, маслянка, молоко тощо). Для визначення моделей харчування та мікробних кластерів проведено відповідну класифікацію, а асоціації між дієтами та мікробними особливостями досліджено в когортах з подальшим метааналізом і оцінкою неоднорідності.

Неконтрольований ієрархічний кластерний аналіз незалежно від захворювання виявив 25 кластерів звичайних харчових пар. Наприклад, зернові в групі з молочними продуктами та м'ясні продукти в групі з картоплею і підливою. Картопля фрі, м'ясо, гострі закуски, майонез і безалкогольні напої утворили типовий шаблон фастфуду. Такий самий аналіз, виконаний на таксономічному та функціональному рівні, ідентифікував 29 кластерів мікробних видів із подібними функціями та 31 кластер патогенетичних шляхів відповідних класів мікроорганізмів. Кластери були послідовно пронумеровані. Наприклад, виявлено кластер комensальних облігатних анаеробів (*Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Dorea*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Subdoligranulum* і *Faecalibacterium* spp.), здатних виробляти коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), який був пронумерований як кластер S1. Другий кластер був утворений *Escherichia coli*, *Parabacteroides* і *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium dentium* та згрупований із різними видами *Streptococcus*, які домінують у мікробіомі порожнини рота. Інші кластери склалися зі шляхів, пов'язаних із ростом і виживанням факультативних анаеробів, таких як *E. coli*, які пов'язують із запаленням

кишечника. Наприклад, у кластер P2 входило аеробне дихання, синтез ліпополісахаридів (ЛПС), гему, ентеробактеріального загального антигену та менаквінолу, у кластер P9 — синтез ентеробактеріального загального антигену, О-антигену, хінони [2].

Результати метааналізу

Метааналіз виявив подібні сигнали в когортах кишкових захворювань і контролю. Установлено наявність сильних зв'язків між 13 моделями харчування, 24 мікробними групами та маркерами кишкового запалення, які були узгодженими в чотирьох когортах (частота помилкових відкриттів (ЧПВ) $< 0,05$, тест p -Cochran's- $Q > 0,05$). Крім того, в метааналізі окремих таксонів і харчових продуктів виявлено 393 асоціації між 123 унікальними мікробними таксонами та 61 продуктом харчування (ЧПВ $< 0,05$, p -Cochran's- $Q > 0,05$). Дивно, що 280 із 393 результатів мали однаковий напрям (коефіцієнт β) у всіх когортах, що свідчило про спільні сигнали щодо різних кишкових захворювань (ХК, ВК та СПК) і здорових осіб. Крім того, при залученні в модель індексу маси тіла (ІМТ) і використання препаратів (протидіабетичних, гіпотензивних засобів і статинів) як додаткового засобу коваріантів було повторено 82,2 % результатів, що свідчило про стійкість підходу до метааналізу.

Найбільше асоціацій з мікробними таксонами припадало на рослинний білок, вуглеводи та червоне вино (23, 23 і 20 асоціацій), дещо менше — на рибу, горіхи та білок тваринного походження (17, 16 та 15 асоціацій). Видами, на які найбільше впливала дієта, були *Lactobacillus sakei* (13 асоціацій), *Roseburia hominis* GCF_000225345 (12 асоціацій), *Faecalibacterium prausnitzii* (11 асоціацій), *Bifidobacterium adolescentis* (11 асоціацій) і *Ruminococcus obeum* (11 асоціацій). У цьому аналізі 282 патогенетичних шляхи були пов'язані з 41 продуктом харчування та нутрієнтами. Установлено, що чай, цукор, використаний у чаї, картопля та соуси мали більшість асоціацій із метаболічними функціями (48, 186, 62 і 155 асоціацій), хоча вони не мали значного впливу на мікробні таксони. Когортний аналіз також виявив результати, які не були значущими в метааналізі. Переважно це стосується видів, вміст яких або збільшується (*Sutterella wadsworthensis* і *Bilophila* тощо), або зменшується при ХК, ВК та СПК (*Bifidobacterium adolescentis*) [2].

Кластери хліба, бобових, риби та горіхів демонстрували обернено пропорційний зв'язок із кількома прозапальними шляхами, залученими в синтез фактора росту, ендотоксинів і компонентів клітинної стінки (кластери P2, P9, P22). Крім того, виявлено обернено пропорційний

зв'язок між кластером риби та горіхів і шляхами для синтезу L-тирозину, L-фенілаланіну, терпеноїдів, хінонів та жирних кислот, а також із прогностичним профілем *E. coli* (кластери P25, P24, P20, P5). Кластер хліба та бобових був пов'язаний із низькою кількістю *E. coli*, *Bacteroides fragilis* і кластером *Parabacteroides* (ЧПВ = 0,015, $\beta = -0,066$). І навпаки, кластер хліба і бобових та кластер риби й горіхів були пов'язані з більшою кількістю шляхів, які беруть участь у синтезі ацетату й циклі сечовини для детоксикації амонію (кластер P4).

Споживання горіхів, жирної риби, фруктів, овочів і злаків було пов'язане із більшою кількістю продуцентів КЛЖК. Крім того, окремо ці продукти харчування були пов'язані з кількома коменсалами, здатними до продукції КЛЖК. Наприклад, велика кількість *Faecalibacterium prausnitzii* мала прямо пропорційний зв'язок зі споживанням фруктів (ЧПВ = 0,005, $\beta = 0,1$), червоного вина (ЧПВ = 0,0003, $\beta = 0,441$) і жирної риби (ЧПВ = 0,037, $\beta = 1,695$), але обернено пропорційний зв'язок — із продуктами з високим вмістом цукру, наприклад, безалкогольними напоями (ЧПВ = 0,028, $\beta = -0,131$) та солодощами (ЧПВ = 0,039, $\beta = -0,669$). Велика кількість *Roseburia hominis* була прямо пропорційно пов'язана з горіхами (ЧПВ = 0,0004, $\beta = 0,629$), жирною рибою (ЧПВ = 0,0002, $\beta = 1,057$), овочами (ЧПВ = 0,007, $\beta = 0,079$), бобовими (ЧПВ = 0,029, $\beta = 0,402$), зерновими (ЧПВ = 0,014, $\beta = 0,485$) і рослинними продуктами (ЧПВ = 0,0002, $\beta = 3,567$). Відомо, що ці бактерії мають протизапальну дію та забезпечують захист слизової оболонки кишечника шляхом ферментації клітковини й пектинів до ацетату та бутирату [19].

Червоне вино асоціювалося з більшою кількістю деяких продуцентів ацетату та бутирату, але з меншим вмістом *Bifidobacterium*. Кластер речовин, що утворюють ацетат і бутират (S1), мав прямо пропорційний зв'язок із кластером різних типів вина (ЧПВ = 0,002, $\beta = 0,036$). Зокрема червоне вино було пов'язано з більшою чисельністю *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium hallii*, *Ruminococcus obeum*, *Ruminococcus lactaris*, *Anaerostipes hadrus* і *Alistipes putredinis* (усі ЧПВ $< 0,05$, p -Cochran's- $Q > 0,05$). І навпаки, споживання червоного вина мало обернено пропорційний зв'язок із кількістю *Bifidobacterium* та коменсалів, що синтезують КЛЖК (ЧПВ = 0,007, $\beta = -0,933$).

Споживання міцних спиртних напоїв (чистого зернового алкоголю) було пов'язане з більшою кількістю шляхів синтезу хінонів, рівень яких підвищується при ЗЗК (PWY-5840, PWY-5850,

PWY-5860, PWY-5862) [36]. Крім того, виявлено обернено пропорційний зв'язок шляхів ферментації пірувату в пропаноат із загальним споживанням алкоголю (ЧПВ = 0,0103, β = -0,067). На відміну від алкоголю та цукру споживання рослинного білка було обернено пропорційно пов'язане із синтезом хінонів.

Вживання кави було пов'язане з більшою кількістю *Oscillibacter* (ЧПВ = $8,37 \cdot 10^{-5}$, β = 0,022), гетеролактичним бродінням і різними гліколітичними шляхами [2].

Споживання кисломолочних продуктів, таких як маслянка та йогурт, мало сильні зв'язки з молочнокислими бактеріями, ферментацією пірувату до бутандіолу та синтезом пептидоглікану [42].

Споживання рослинної їжі було пов'язане з підвищеним синтезом і перетворенням основних нутрієнтів КМ. Загальне споживання білка рослинного походження мало прямо пропорційний зв'язок зі шляхами, що беруть участь у синтезі КЛЖК, тіаміну, біотину, флавіну, вітаміну В6 і L-орнітину, а також з деградацією похідних цукру. Учасники, які споживали більшу кількість картоплі, мали більшу кількість шляхів розкладання крохмалю (ЧПВ = 0,038, β = 0,003) [2].

Продукти й поживні речовини рослинного та тваринного походження мали обернено пропорційні зв'язки із таксономічними асоціаціями. На вищих таксономічних рівнях зафіксовано обернено пропорційні зв'язки між продуктами та нутрієнтами тваринного і рослинного походження. Загальне споживання тваринного білка і жиру було пов'язано з більшою кількістю *Firmicutes*. Обернено пропорційний зв'язок виявлено для споживання рослинного білка та вуглеводів (відповідно ЧПВ = $1,30 \cdot 10^{-5}$, β = 3,646, ЧПВ = 0,042, β = 2,936, ЧПВ = 0,003, β = -6,081, ЧПВ = $4,67 \cdot 10^{-7}$, β = -1,735). Угрупування, в яких домінували *Firmicutes*, спостерігали у всеїдних у загальній популяції [40]. Хоча споживання рослинного білка та хліба було пов'язане з більшою кількістю *Bifidobacterium* (ЧПВ = 0,049, β = 4,982, ЧПВ = 0,004, β = 0,815), загальний і тваринний жир, споживання білка, сиру та риби асоціювалися з меншою кількістю біфідобактерій (тваринний білок: ЧПВ = $1,30 \cdot 10^{-5}$, β = -4,113), за винятком *Bifidobacterium dentium* [2].

Bifidobacterium dentium, домінуючий вид верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), мав прямо пропорційний зв'язок зі споживанням м'яса, тваринного білка та масла (відповідно ЧПВ = 0,001, ЧПВ = 0,048, ЧПВ = $1,91 \cdot 10^{-5}$). Крім того, виявлено зв'язок більшої чисельності *Erysipelotrichaceae*, видів *Ruminococcus*, роду

Blautia та *Streptococcus* із тваринним білком і зв'язок протилежного напрямку зі споживанням рослинного білка.

Споживання їжі швидкого приготування асоціювалося з більшою кількістю *Blautia*, бактерій *Lachnospiraceae* і *Clostridium bolteae*. У попередніх дослідженнях виявлено значні прямо пропорційні асоціації між споживанням фастфуду та гострих закусок і збільшенням вмісту *Blautia*, бактерій *Lachnospiraceae* і *Clostridium bolteae* [32]. Кластер швидкого харчування (м'ясо, картопля фрі, майонез та безалкогольні напої) мав прямо пропорційний зв'язок із кластером *Clostridium bolteae*, *Coprobacillus* та бактеріями *Lachnospiraceae* (ЧПВ = 0,040, β = 0,057), кластер фастфуду мав прямо пропорційний зв'язок між *Ruminococcus gnavus* і бактеріями *Lachnospiraceae* з популяцією ЗЗК та здоровою популяцією, що при метааналізі не було значущим при ХК та ВК (ЧПВ для здорової популяції = $4,99 \cdot 10^{-5}$, ЧПВ для СПК = $3,22 \cdot 10^{-5}$, ЧПВ для ХК = 0,490, ЧПВ для ВК = 0,761, ЧПВ_{meta} = $4,69 \cdot 10^{-6}$, β_{meta} = 0,128, р-Cochran's-Q = 0,02) [2]. Дані дослідження відображають різницю в розмірі ефекту, оскільки кількість *Ruminococcus gnavus* збільшена при ХК та ВК порівняно з контролем [13, 15, 26]. Крім того, страви швидкого харчування та гострі закуски були прямо пропорційно пов'язані з *Parabacteroides johnsonii*, *Lactobacillus sakei*, бактерією *Lachnospiraceae* 1_1_57FAA та представниками *Ruminococcus* в усіх когортах.

Результати когортного аналізу

Хоча основною метою дослідження було проведення метааналізу в різних умовах, тести на неоднорідність і лінійні моделі, виконані окремо для різних когорт, також виявили специфічні для захворювання результати для видів із великим вмістом при ЗЗК і СПК порівняно з контролем [15, 26, 35]. Так, виявлено прямо пропорційну асоціацію великої кількості толерантних до жовчі бактерій, таких як *Sutterella wadsworthensis*, *Bilophila*, *Bacteroides* та *Alistipes* spp., зі споживанням фастфуду або готового харчування при ХК, ВК і СПК. Цей зв'язок не був статистично значущим у групі здорової популяції, в якій зазначені таксони мали нижчі рівні, але мав такий самий напрям. При СПК споживання маслянки, хліба та пластівців асоціювалося з меншою кількістю водню, що продукує *Dorea* spp., і більшою кількістю *Bifidobacterium* (усі ЧПВ для СПК < 0,05). При ВК кількість *Methanobacter smithii* була прямо пропорційно пов'язана з незбираним молоком, маслом, соусами, солодощами й алкогольними напоями (усі ЧПВ для ВК < 0,05). При ХК

кількість *Bacteroides vulgatus* — із молоком, споживанням тваринного білка та жиру (відповідно ЧПВ = 0,002, β = 1,053, ЧПВ = 0,009, β = 4,561, ЧПВ = 0,01, β = 2,078) [2].

Зв'язок дієтичних режимів із маркерами запалення кишечника

У метааналізі виявлено значні прямо пропорційні асоціації рівня фекального кальпротектину з кластером фастфуду (ЧПВ = $4,14 \cdot 10^{-4}$, β = 0,242) і кластером м'яса з високим вмістом жиру, картоплі і підливи (ЧПВ = 0,003, β = 0,218). Виявлено обернено пропорційний зв'язок між рівнем фекального кальпротектину і кластером риби та горіхів (ЧПВ = 0,038, β = -0,102) та між вмістом CgA та кластером хліба та бобових (ЧПВ = 0,005, β = -2,484), що свідчить як про прозапальну, так і про протизапальну роль мікробних особливостей, пов'язаних із цими харчовими продуктами [2].

Обговорення

Проведені дослідження показали, як вибір дієти може вплинути на екосистему кишечника людини та її запальний потенціал шляхом вивчення зв'язків між неконтрольованим шаблонним харчуванням, кишковим запаленням та складом і функціями КМ у чотирьох когортах. Виявлено тісні асоціації, які відтворюються у пацієнтів із ХК, ВК, СПК та населення загалом, що означає потенціал для майбутніх мікробіологічних дієтичних стратегій для полегшення та запобігання кишковому запаленню.

Установлено, що схеми харчування, які містять бобові, хліб, рибу та горіхи, асоціюються з меншою кількістю кластерів умовно-патогенних бактерій, шляхів синтезу ендотоксинів і маркерів запалення в калі. Вищі пропорції цих бактерій і шляхів, причетних до ЗЗК та колоректального раку, поєднуються із запаленням через такі метаболіти, як ліпополісахариди [16, 29, 36]. Виявлено більшу кількість коменсалів, таких як *Roseburia*, *Faecalibacterium* і *Eubacterium* spp. при споживанні горіхів, жирної риби, фруктів, овочів, круп і червоного вина в усіх когортах. Ці бактерії відомі протизапальною дією на кишечник шляхом ферментації клітковини до КЛЖК [19]. Середземноморська дієта, яка традиційно містить велику кількість зазначених продуктів, пов'язана з меншим ризиком ЗЗК у ретроспективних дослідженнях [17].

Установлено протизапальну роль продуктів, багатих на поліфеноли, таких як кава, чай, червоне вино і фрукти. Так, при споживанні кави спостерігали більшу чисельність *Oscillibacter* і меншу кількість прозапальних шляхів. Збільшення кількості *Oscillibacter* у мишей виявлене при застосуванні

фенолів чаю або ягід за рахунок зменшення вмісту потенційно патогенних видів [14]. Крім того, встановлено прямо пропорційні асоціації споживання червоного вина з кількома продуцентами ацетату та бутирату. Показано, що поліфеноли червоного вина збільшують вміст *Faecalibacterium prausnitzii* та *Roseburia hominis* і одночасно зменшують чисельність *E. coli* та *Enterobacter cloacae*, С-реактивного білка (СРБ) і рівень холестерину в здорових осіб та пацієнтів з ожирінням [21, 24, 27]. Навпаки, загальне споживання алкоголю та міцних спиртних напоїв було пов'язане з прозапальними шляхами. Спричинене алкоголем зниження вмісту біфідобактерій та більше вироблення ендотоксину збільшує запалення кишечника в пацієнтів із раком ШКТ і захворюваннями печінки [21]. Ці дані підтверджують попередні висновки, що помірне споживання червоного вина пов'язане з більшою мікробною різноманітністю, що є параметром здоров'я кишечника, але також свідчать про те, що алкоголь є обмежувальним чинником, особливо в контексті запалення кишечника [2]. Екстракти поліфенолів червоного вина можуть потенціювати вплив виробників КЛЖК і сприяти корисній дії пробіотиків через мутуалізм мікробіоти [21, 24, 27].

Також виявлено зв'язок між споживанням рослинного білка та деякими шляхами ферментації та синтезу протизапальних нутрієнтів і амінокислоти L-орнітину. Нещодавнє дослідження за участю вегетаріанців показало збагачення шляхів, пов'язаних із вуглеводами, амінокислотами, кофакторами та метаболізмом вітамінів [7]. Моделі на тваринах продемонстрували, що нутрієнти, що виробляються при мікробному метаболізмі рослинних полісахаридів, знижують експресію прозапальних цитокінів, що свідчить про протизапальний потенціал дієти рослинного походження [1].

Виявлено обернено пропорційні таксономічні асоціації з тваринною та рослинною їжею для всіх когорт. Споживання тваринного білка асоціювалося зі зменшенням кількості біфідобактерій, тоді як споживання рослинного білка — зі збільшенням їхнього вмісту. Меншу чисельність біфідобактерій виявлено у всеїдних порівняно з веганами [6, 40]. Цей зв'язок встановлено також у пацієнтів із ЗЗК та СПК, у яких вміст біфідобактерій зазвичай низький. Раніше на мишах було показано, що втручання з глікованим білком гороху збільшує чисельність біфідобактерій і лактобактерій за рахунок *Bacteroides fragilis* та *Clostridium perfringens*, тому припускають особливу роль рослинного білка, окрім інших поживних речовин рослинного походження, у модуляції КМ [35].

Дієти з переважанням тваринного білка також мають тенденцію до більшого вмісту насичених жирів, які впливають на КМ [30, 37]. Так, встановлено прямо пропорційний зв'язок між загальним споживанням жиру та м'яса й видами, які домінують у верхніх відділах ШКТ і ротовій порожнині, та обернено пропорційний зв'язок — для продуктів рослинного походження. Вище згадано про колонізацію цих бактерій у кишечнику при ЗЗК, цирозі печінки, раку товстої кишки, а також таких імуноопосередкованих запальних захворюваннях, як артрит і розсіяний склероз, що було пов'язано з дієтою з високим вмістом жиру [12, 25, 26, 29]. Мікробне вуглеводне бродіння в нормі створює помірно кисле середовище, яке перешкоджає надмірному росту цих бактерій. Перехід від дієти з нормальним співвідношенням жирів і вуглеводів до дієти з високим вмістом жиру може вплинути на мікробний склад кишечника та рН товстої кишки. Хоча існує багато чинників, пов'язаних із захворюваннями, що впливають на рН кишечника, отримані результати свідчать, що всьедня дієта з високим вмістом жиру більше впливає на рН кишечника та спричинює колонізацію цих бактерій у кишечнику порівняно з рослинною дієтою.

Навпаки, риба демонструвала стійкі прямо пропорційні асоціації з *Roseburia hominis* і *Faecalibacterium prausnitzii*. У рибі багато ω -3-поліненасичених жирних кислот, а їхнє введення на моделях тварин спричиняло зменшення кількості патобіонтів і прозапальних метаболітів та збільшення вмісту протизапальних симбіонтів [30]. Навпаки, дієти з високим вмістом жиру, багаті на ω -6-поліненасичені жирні кислоти, виснажували продуценти КЛЖК і підвищували рівень С-реактивного білка в людей [37]. Це свідчить про важливу роль цільової дієти з оптимізованим співвідношенням жирних кислот ω -6/ ω -3 для КМ.

Установлено прямо пропорційні асоціації фастфуду, обробленого м'яса, безалкогольних напоїв та цукру з рівнем фекального кальпротектину і великою кількістю *Clostridium bolteae*, *Ruminococcus obeum*, *Ruminococcus gnavus* і *Blautia hydrogenotrophica*, а також з *Firmicutes*, що збільшують збір енергії з раціону та беруть участь в ожирінні та імуноопосередкованих запальних захворюваннях [12, 34]. Функціональні дослідження демонструють вплив обробки їжі на КМ, що призводить до підсилення кишкової проникності та кишкового запалення, збільшення вмісту муколітичних бактерій, таких як *Ruminococcus gnavus*, *Akkermansia muciniphila* та *Proteobacteria*,

виробництва ендотоксинів та індукції клітин TNF17 [3, 5, 28, 30, 33, 38, 41]. При низькому споживанні клітковини ці бактерії перетворюються у слизовому шарі, що призводить до пошкодження кишкового бар'єра та виникнення ерозій [30]. Високе споживання цукру та безалкогольних напоїв у поєднанні з низьким споживанням овочів асоціювалося із ЗЗК [4, 22, 23, 28]. При споживанні продуктів із високим вмістом цукру та жиру спостерігали вищий рівень фекального кальпротектину, тоді як низький його вміст — при споживанні продуктів рослинного походження. Це спостереження може не мати клінічної користі при СПК або в здоровій популяції з доклінічними рівнями кальпротектину, але потребує вивчення для розробки дієтичних стратегій на рівні громадського здоров'я. Отже, КМ може бути посередником між дієтою та ризиком виникнення хвороб [2].

Висновки

Проведені дослідження дають змогу визначити схеми харчування, які корелюють з групами бактерій та їхніми функціями, що забезпечують прозапальні й протизапальні ефекти та захист слизової оболонки. Асоціації різних дієт та особливостей КМ є надійними: результати узгоджуються в різних когортах і залишаються значущими після коригування додаткових чинників, специфічних для когорти (використання лікарських препаратів). Результати свідчать про спільні відповіді КМ на раціон пацієнтів із ХК, ВК, СПК та в загальній популяції, що може мати відношення до інших контекстів захворювань, в яких запалення, зміни КМ і харчування є спільними особливостями. Зменшення кількості ідентифікованих бактерій із протизапальними функціями виявлено при багатьох запальних захворюваннях (рак, атеросклероз, ожиріння, неалкогольний стеатогепатит, цироз печінки та ЗЗК). Тривалі дієти, збагачені бобовими, овочами, фруктами і горіхами, більше споживання рослинної їжі, нежирних кисломолочних продуктів та риби, уникнення міцних алкогольних напоїв, обробленого м'яса з високим вмістом жиру та безалкогольних напоїв мають потенціал для запобігання запальним процесам кишечника. Погане дотримання цих принципів пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ЗЗК і пухлин.

Таким чином, дієта може бути важливою додатковою терапевтичною стратегією, яка опосередковується через модуляцію КМ.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — С. М. Т.;

збір та опрацювання матеріалу — Н. В. Х.; редагування — А. Е. Д.

Список літератури

- Bhat MI, Kapila R. Dietary metabolites derived from gut microbiota: critical modulators of epigenetic changes in mammals. *Nutr Rev.* 2017;75:374-89. doi: 10.1093/nutrit/nux001.
- Bolte LA, Vich AV, Imhann F, et al. Long-term dietary patterns are associated with proinflammatory and anti-inflammatory features of the gut microbiome. *Gut.* 2021;0:1-12. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322670.
- Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature.* 2015;519:92-6. <https://doi.org/10.1038/nature14232>.
- Chiba M, Tsuji T, Komatsu M. How to optimize effects of infliximab in inflammatory bowel disease: incorporation of a plant-based diet. *Gastroenterology.* 2020;158:1512. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.050.
- Constante B, Frago G, Calvé A, et al. Dietary heme induces gut dysbiosis, aggravates colitis, and potentiates the development of adenomas in mice. *Front Microbiol.* 2017;8:8. doi: 10.3389/fmicb.2017.01809.
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505:559-63. <https://doi.org/10.1038/nature12820>.
- De Angelis M, Ferrocino I, Calabrese FM, et al. Diet influences the functions of the human intestinal microbiome. *Sci Rep.* 2020;10:1-15. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61192-y>.
- Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A dietary fiber-depleted gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell.* 2016;167:1339-53. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.043.
- Erridge C. Diet, commensals and the intestine as sources of pathogen-associated molecular patterns in atherosclerosis, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis.* 2011;216:1-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.043.
- Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science.* 2013;341:1237439. doi: 10.1126/science.1237439.
- Forbes A, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017;36:321-47. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.027.
- Forbes JD, Chen C-Y, Knox NC, et al. A comparative study of the gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases — does a common dysbiosis exist? *Microbiome.* 2018;6:221. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0603-4>.
- Hall AB, Yassour M, Sauk J, et al. A novel *Ruminococcus gnavus* clade enriched in inflammatory bowel disease patients. *Genome Med.* 2017;9:103. <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0490-5>.
- Han J, Meng J, Chen S, et al. Integrative analysis of the gut microbiota and metabolome in rats treated with rice straw biochar by 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics. *Sci Rep.* 2019;9:1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54467-6>.
- Jeffery IB, Das A, O'Herlihy E, et al. Differences in fecal Microbiomes and metabolomes of people with vs without irritable bowel syndrome and bile acid malabsorption. *Gastroenterology.* 2020;158:1016-28. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.301.
- Johnson AJ, Vangay P, Al-Ghalith GA, et al. Daily sampling reveals personalized Diet Microbiome associations in humans. *Cell Host Microbe.* 2019;25:789-802. doi: 10.1016/j.chom.2019.05.005.
- Khalili H, Håkansson N, Chan SS, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies. *Gut.* 2020;69:1637-44. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319505. Epub 2020 Jan 3.
- Klimenko NS, Tyakht AV, Popenko AS, et al. Microbiome responses to an uncontrolled short-term diet intervention in the frame of the citizen science project. *Nutrients.* 2018;10. doi: 10.3390/nu10050576.
- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell.* 2016;165:1332-45. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
- Lamas B, Richard ML, Leducq V, et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med.* 2016;22:598-605. doi: 10.1038/nm.4102.
- Le Roy CI, Wells PM, Si J, et al. Red wine consumption associated with increased gut microbiota α -diversity in 3 independent cohorts. *Gastroenterology.* 2020;158:270-272. e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.024.
- Lo C-H, Lochhead P, Khalili H, et al. Dietary inflammatory potential and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2020;159:873-83. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.011.
- Lobionda S, Sittipo P, Kwon HY, et al. The role of gut microbiota in intestinal inflammation with respect to diet and extrinsic stressors. *Microorganisms.* 2019;7:271. doi: 10.3390/microorganisms7080271.
- Moreno-Indias I, Sánchez-Alcoholado L, Pérez-Martínez P, et al. Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. *Food Funct.* 2016;7:1775-87. doi: 10.1039/c5fo00886g.
- Olsen I, Yamazaki K. Can oral bacteria affect the microbiome of the gut? *J Oral Microbiol.* 2019;11:1586422. doi: 10.1080/20002297.2019.1586422.
- Peters V, Tigchelaar-Feenstra EF, Imhann F, et al. Habitual dietary intake of IBD patients differs from population controls: a case-control study. *Eur J Nutr.* 2021;60:345-56. doi: 10.1007/s00394-020-02250-z.
- Queipo-Ortuño MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:1323-34. doi: 10.3945/ajcn.111.027847.
- Racine A, Carbone F, Chan SSM, et al. Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe: results from the EPIC study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:345-54. doi: 10.1097/MIB.0000000000000638.
- Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe.* 2014;15:317-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.007>.
- Shen W, Gaskins HR, McIntosh MK. Influence of dietary fat on intestinal microbes, inflammation, barrier function and metabolic outcomes. *J Nutr Biochem.* 2014;25:270-80. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.09.009.
- Siebelink E, Geelen A, de Vries JHM. Self-Reported energy intake by FFQ compared with actual energy intake to maintain body weight in 516 adults. *Br J Nutr.* 2011;106:274-81. doi: 10.1017/S0007114511000067.
- Singh RK, Chang H-W, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Transl Med.* 2017;15:73. doi: 10.1186/s12967-017-1175-y.
- Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 2014;514:181-6. <https://doi.org/10.1038/nature13793>.
- Tidjani Alou M, Lagier J-C, Raoult D. Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders. *Human Microbiome Journal.* 2016;1:3-11. <https://doi.org/10.1016/j.humic.2016.09.001>.
- Torres MJ, Sabate J-M, Bouchoucha M, et al. Food consumption and dietary intakes in 36,448 adults and their association with irritable bowel syndrome: Nutrinet-Santé study. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11. doi: 10.1177/1756283X17746625.
- Vich LA, Imhann F, Collif V, et al. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Sci Transl Med.* 2018;10:eaap8914. doi: 10.1126/scitranslmed.aap8914.
- Wan Y, Wang F, Yuan J, et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut.* 2019;68:1417-29. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317609>.
- Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature.* 2017;551:585-9. doi: 10.1038/nature24628.
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;334:105-8. doi: 10.1126/science.1208344.

40. Wu GD, Compher C, Chen EZ, et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut*. 2016;65:63-72.
41. Yang H, Wang W, Romano KA, et al. A common antimicrobial additive increases colonic inflammation and colitis-associated colon tumorigenesis in mice. *Sci Transl Med*. 2018;10. doi: 10.1126/scitranslmed.aan4116.
42. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, et al. Population-Based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 2016;352:565-9. doi: 10.1126/science.aad3369.
43. Zitvogel L, Pietrocola F, Kroemer G. Nutrition, inflammation and cancer. *Nat Immunol*. 2017;18:843-50. doi: 10.1038/ni.3754.

S. M. Tkach¹, **N. V. Kharchenko**², **A. E. Dorofeyev**²

¹Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The influence of different food products and diet regimens on the pro-inflammatory and anti-inflammatory properties of the gut microbiome. Review

In recent years, it has been established that the gut microbiome directly affects the balance of pro-inflammatory and anti-inflammatory reactions in the intestine, and microbial competition for nutrients plays a key role in controlling this balance. In inflammatory bowel disease (IBD) and its functional pathology, as well as in colorectal cancer, cardiometabolic disorders, and immune-mediated pathology, the homeostasis between the gut microbiota (GM) and the intestinal immune system is significantly disrupted, which plays a major role in their pathogenesis. Epidemiological studies have identified several dietary factors associated with the onset of these diseases. However, the mechanisms underlying this relationship remain largely unknown. The knowledge of pro-inflammatory and anti-inflammatory properties of certain food compounds has increased significantly after various functional experiments and clinical-epidemiological studies. One of the most recent was a large study in the Netherlands that aimed to investigate the complex relationships between habitual diet, gut microbiota, and gut inflammation in 1,425 people in four different cohorts: Crohn's disease, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, and the general population). The relationship between 173 dietary factors included in different dietary models (certain foods and macronutrients) and the composition of the intestinal microbiota and intestinal function is analysed. The conducted studies made it possible to determine food patterns that consistently correlate with groups of bacteria and their functions, which provide pro- and anti-inflammatory effects and protect the mucous membrane. Long-term diets rich in legumes, vegetables, fruits and nuts, greater consumption of plant-based over animal-based foods with a preference for low-fat dairy products and fish, while avoiding strong alcoholic beverages, high-fat processed meats and soft drinks, have the potential to prevent inflammatory intestinal processes. Poor adherence to these principles is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease and tumours.

Keywords: gut microbiota, dietary factors, nutrients, gut inflammation.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Ткач СМ, Харченко НВ, Дорофеев АЕ. Влияние различных пищевых продуктов и режимов питания на провоспалительные и противовоспалительные свойства кишечного микробиома. *Огляд. Сучасна гастроентерологія*. 2024;4:56-63. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-4-56>.

Tkach SM, Kharchenko NV, Dorofeyev AE. The influence of different food products and diet regimens on the pro-inflammatory and anti-inflammatory properties of the gut microbiome. *Review. Modern Gastroenterology (Ukraine)*. 2024;4:56-63. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-4-56>. Ukrainian.