



О. Ю. Губська¹, А. А. Кузьмінець¹,
О. К. Коляда^{2,3}, В. В. Мосейко^{2,3}, А. В. Панін¹

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України, Київ

³ Генетична лабораторія «Діаген», Київ

Стан кишкового мікробіому в пацієнтів з остеоартритом

Мета — вивчити склад кишкової мікрофлори в пацієнтів, які хворіють на остеоартрит, на тлі приймання нестероїдних протизапальних препаратів та за його відсутності, а також відмінності складу кишкової мікрофлори від такого у здорових осіб.

Матеріали та методи. До дослідження було залучено 26 пацієнтів з остеоартритом. Пацієнтів розподілили на дві групи: 16 осіб, котрі приймали нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), та 10 осіб, які не вживали НПЗП систематично. До контрольної групи залучено 23 здорові особи. Стан кишкового мікробіому вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу з визначенням вмісту *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, «інших» типів (сумарної бактеріальної РНК за винятком зазначених типів) і співвідношення *Firmicutes/Bacteroides*.

Результати. Встановлено, що в пацієнтів з остеоартритом порівняно зі здоровими особами статистично значущо більший вміст *Bacteroides* (медіана — 19% (міжквартильний діапазон — 8,05—27,39%) і 7,36 (3,69—9,22)%, $p < 0,001$), менший вміст *Firmicutes* (51,47 (45,05—56,13) та 71,53 (58,57—74,09)%, $p < 0,01$) та *Actinobacteria* (6,95 (4,71—9,25) і 10,56 (7,07—14,64)%, $p < 0,05$) і майже у 5 разів нижча величина відношення *Firmicutes/Bacteroides* (2,81 (1,73 —6,48) та 9,898 (6,37—18,81), $p < 0,001$), тому цей показник є важливим діагностичним критерієм. Не виявлено статистично значущої різниці за складом кишкової мікрофлори між тими, хто приймав і не приймав НПЗП. Величина співвідношення *Firmicutes/Bacteroides* у підгрупах пацієнтів також не відрізнялася, але за вмістом *Bacteroides* пацієнти, які не приймали НПЗП, відрізнялися від контрольної групи більше. У них виявлено нижчий вміст *Actinobacteria*, ніж у здорових осіб. Встановлено наявність зв'язку середньої сили між віком та вмістом у калі *Bacteroides* ($\rho = +0,595$, $p < 0,001$) та *Firmicutes* ($\rho = -0,523$, $p < 0,001$), а також прямо пропорційний зв'язок середньої сили між наявністю «інших» типів мікрофлори з віком ($\rho = 0,325$, $p < 0,05$) та індексом маси тіла ($\rho = 0,464$, $p < 0,05$), що узгоджується з літературними даними.

Висновки. Виявлено статистично значущу різницю у складі кишкової мікрофлори між групою хворих на остеоартрит і здоровими особами та відсутність такої різниці при порівнянні підгруп. Найбільшу відмінність відзначено за рівнем *Bacteroides* і *Firmicutes*: збільшення вмісту *Bacteroides* та зменшення — *Firmicutes* і *Actinobacteria*. Співвідношення *Firmicutes/Bacteroides* виявилось найчутливішим показником. За вмістом *Bacteroides* пацієнти, які не приймали НПЗП, відрізнялися від контрольної групи більше, ніж особи, котрі приймали НПЗП, та мали нижчий вміст *Actinobacteria*.

Ключові слова: кишковий мікробіом, остеоартрит, нестероїдні протизапальні препарати, бактерії.

Остеоартрит (ОА) є одним із поширених захворювань в осіб старшого віку, яке спричиняє необхідність у частому прийманні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Останні характеризуються різноспрямованим шкідливим впливом зокрема на шлунково-кишковий тракт, причому не лише на верхні його відділи, а і на нижні, та спричиняють стани, відомі як НПЗП-індукована ентеропатія та НПЗП-індукована колопатія.

У літературі є відомості про взаємозв'язок кишкової мікрофлори (КМ) та порушення цілісності слизової оболонки кишечника, індукованого прийманням НПЗП [4, 19]. Змінений КМ при НПЗП-індукованій ентеропатії та НПЗП-індукованій колопатії спричиняє значні ушкодження слизової оболонки [1, 2]. Так, грамнегативні мікроорганізми здатні виділяти везикули, котрі містять ліпополісахариди (зокрема ліпід А) і протеїни, які активують місцеві та системні запальні реакції [12]. При цьому КМ може як спричинити чи модулювати запалення, так

і модулюватися ним [3]. Нові дані щодо патогенезу ОА дають підстави припустити системне запалення при цьому захворюванні [9, 10]. У літературі є багато даних, які свідчать про те, що запальні захворювання суглобів супроводжуються змінами КМ, але відомостей щодо стану КМ при ОА мало, вони стосуються переважно пацієнтів, які страждають на ожиріння [9, 13, 18]. Зв'язок ОА з ожирінням добре відомий, але мало даних щодо взаємозв'язку між станом кишкового мікробіому й ОА [6, 8].

Мета дослідження — вивчити склад кишкової мікрофлори в пацієнтів, які хворіють на остеоартрит, на тлі приймання нестероїдних протизапальних препаратів та за його відсутності, а також відмінності складу кишкової мікрофлори від такого у здорових осіб.

Матеріали та методи

До дослідження було залучено 26 пацієнтів віком від 34 до 82 років, які страждали на ОА переважно великих суглобів нижніх кінцівок та хребта і перебували на лікуванні у трьох лікувальних закладах м. Києва з приводу різних захворювань. Критерії вилучення з дослідження: систематичне приймання проносних препаратів чи антибіотиків та/або пробіотиків упродовж 3 міс до участі в дослідженні, а також наявність захворювань травного тракту, які мають відомий вплив на КМ (запальні захворювання кишечника, целиакія, стани після оперативних утручань на кишечнику та злоякісні пухлини травного тракту).

Пацієнтів розділили на дві групи: 16 осіб, які приймали НПЗП, та 10 осіб, які не вживали НПЗП систематично. До контрольної групи залучено 23 здорові особи віком 22–27 років. Середній вік пацієнтів з ОА становив $(58,75 \pm 2,98)$ року, контрольної групи —

$(24,95 \pm 0,3)$ року. Середній індекс маси тіла (ІМТ) пацієнтів — $(28,60 \pm 1,53)$ кг/м², здорових осіб — $(24,45 \pm 2,3)$ кг/м². Групи пацієнтів, які страждали на ОА, були порівняні за середнім віком ($p = 0,19$), середнім ІМТ ($p = 0,22$), співвідношенням статей ($p = 0,065$), частотою приймання ацетилсаліцилової кислоти ($p = 1$), статинів ($p = 1$) або інгібіторів протонної помпи ($p = 0,66$), виявів симптоматики з боку травного каналу ($p = 1$).

Проведено аналіз вмісту основних типів КМ: *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* та інших представників КМ (показник «інші», який відображає загальний відсоток усієї бактеріальної ДНК, крім представників, наведених вище). Збір та зберігання матеріалу здійснювали відповідно до інструкції, розробленої лабораторією «Діаген».

Полімеразну ланцюгову реакцію в режимі реального часу проведено в лабораторії «Діаген» на термоциклері Rotor-Gene 6000 (Qiagen, Німеччина) із використанням 16S rRNA-праймерів (табл. 1).

Статистичну обробку результатів проведено за допомогою програмного пакета EZR версії 1.38 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Японія), який є графічним інтерфейсом користувача програмного пакета R (The R Foundation for Statistical Computing, Австрія). Для порівняння якісних даних (частот відхилень показників від лабораторної норми) використано точний тест Фішера із поправкою Бонфероні.

Результати

Спочатку ми порівняли показники пацієнтів, які страждали на ОА, та здорових осіб (табл. 2).

У пацієнтів з ОА у складі КМ виявлено достовірно більший вміст *Bacteroides* (більше ніж у 2 рази перевищував такий у групі здорового

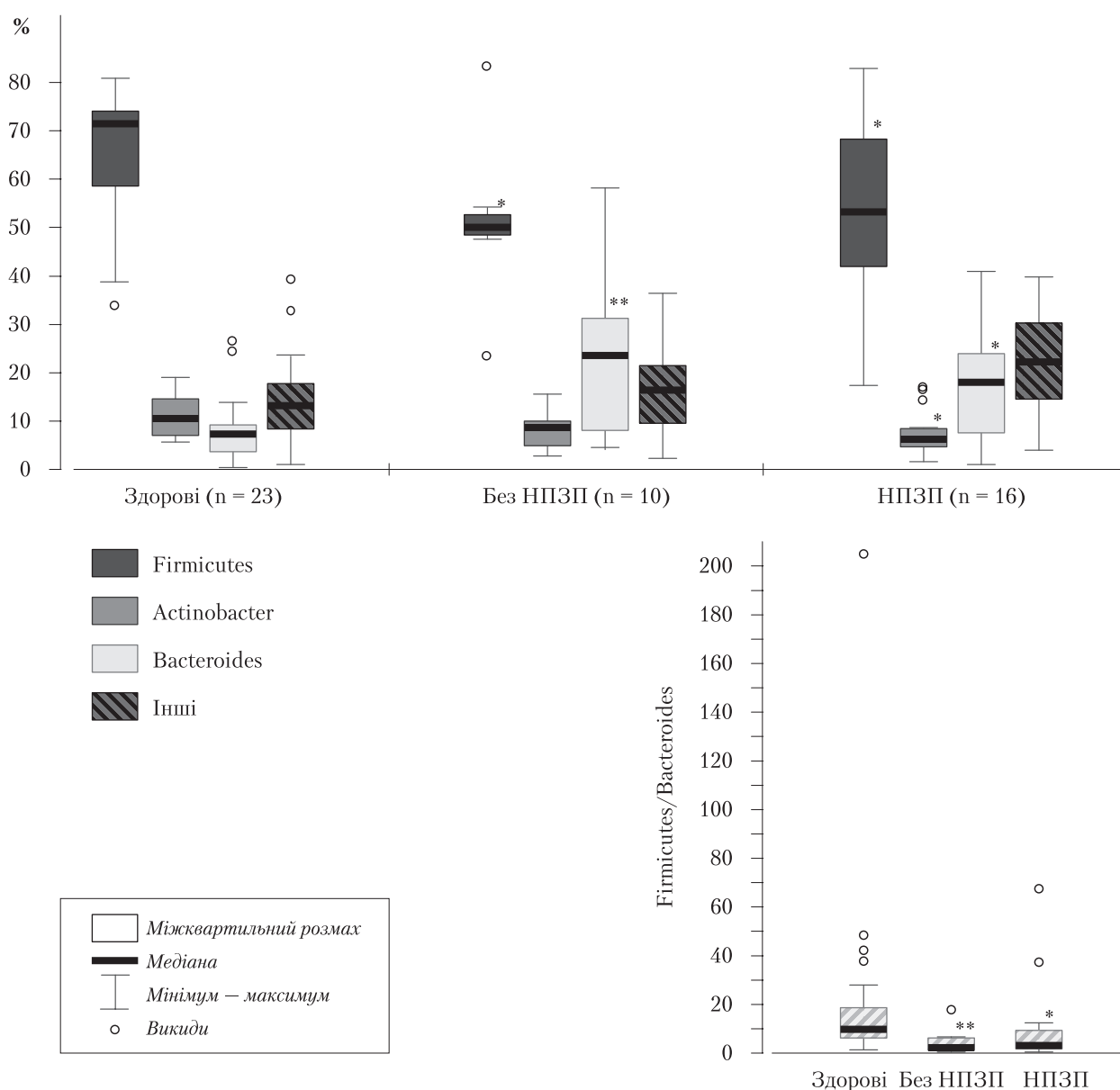
Таблиця 1. Праймери, які використано для визначення вмісту основних типів кишкової мікрофлори

Тип мікроорганізмів	Напря́м	Нуклеотидна послідовність (праймер)
<i>Bacteroides</i>	F	5'-CRAACAGGATTAGATACCCT-3'
	R	5'-GGTAAGGTTCCCTCGCGTAT-3'
<i>Firmicutes</i>	F	5'-TGAAACTYAAAAGGAATTGACG-3'
	R	5'-ACCATGCACCACCTGTG-3'
<i>Actinobacteria</i>	F	5'-TACGGCCGCAAGGCTA-3'
	R	5'-TCRTCCCCACCTTCCTCCG-3'
16S rRNA	F	5'-AAACTCAAAGKAATTGACGG-3'
	R	5'-CCCCGTCAATTTCCTTTGAGTT-3'

Таблиця 2. Вміст основних типів КМ у пацієнтів з остеоартритом та у здорових осіб (n = 49)

Тип мікроорганізмів	Хворі на остеоартрит (n = 26)	Здорові особи (n = 23)	p
<i>Bacteroides</i> , %	19,00 (8,05–27,39)	7,36 (3,69–9,22)	< 0,001
<i>Firmicutes</i> , %	51,47 (45,05–56,13)	71,53 (58,57–74,10)	0,0018
<i>Actinobacteria</i> , %	6,95 (4,71–9,25)	10,56 (7,07–14,64)	0,0045
Інші, %	18,98 (12,72–28,09)	13,22 (8,43–17,78)	0,06
<i>Firmicutes/Bacteroides</i>	2,81 (1,73–6,48)	9,898 (6,37–18,81)	< 0,001

Примітка. Значення наведено як медіана та нижній та верхній квартилі.



Статистично значуща різниця щодо показників здорових осіб: * p < 0,05; ** p < 0,01.

Рис. 1. Вміст типів кишкової мікрофлори

контролю), менший вміст *Firmicutes* та *Actinobacteria* і майже у 5 разів нижчий показник відношення *Firmicutes/Bacteroides* (F/B), що дає підстави вважати його дуже показовим діагностичним критерієм. Відповідно, ми робимо висновок, що вміст *Bacteroides*, *Firmicutes*, їхнє співвідношення та меншою мірою *Actinobacteria* є тими показниками, які достовірно відрізняють ці підгрупи.

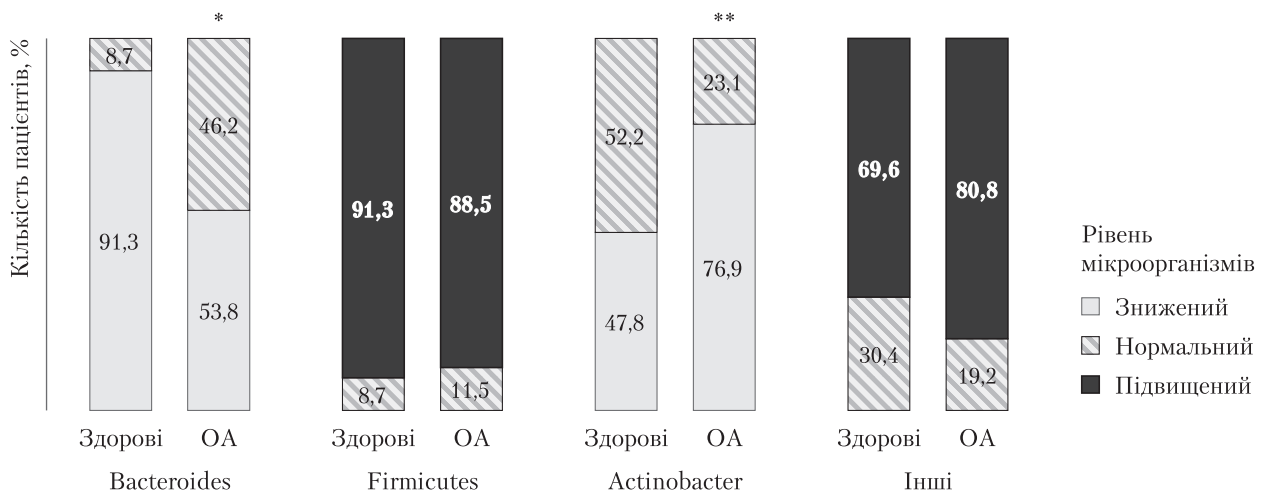
Ми провели детальний аналіз структурних змін основних типів КМ у підгрупах хворих на ОА (рис. 1).

Між групами хворих, які приймали та не приймали НПЗП, статистично значущої різниці не виявлено. Проте за всіма типами мікрофлори,

окрім групи «інших» (мінорних) мікроорганізмів, встановлено статистично значущу різницю між хворими на ОА та контрольною групою, особливо для тих, хто приймав НПЗП. За кількістю *Actinobacteria* виявлено статистично значущу різницю лише між підгрупою НПЗП та групою здорових осіб.

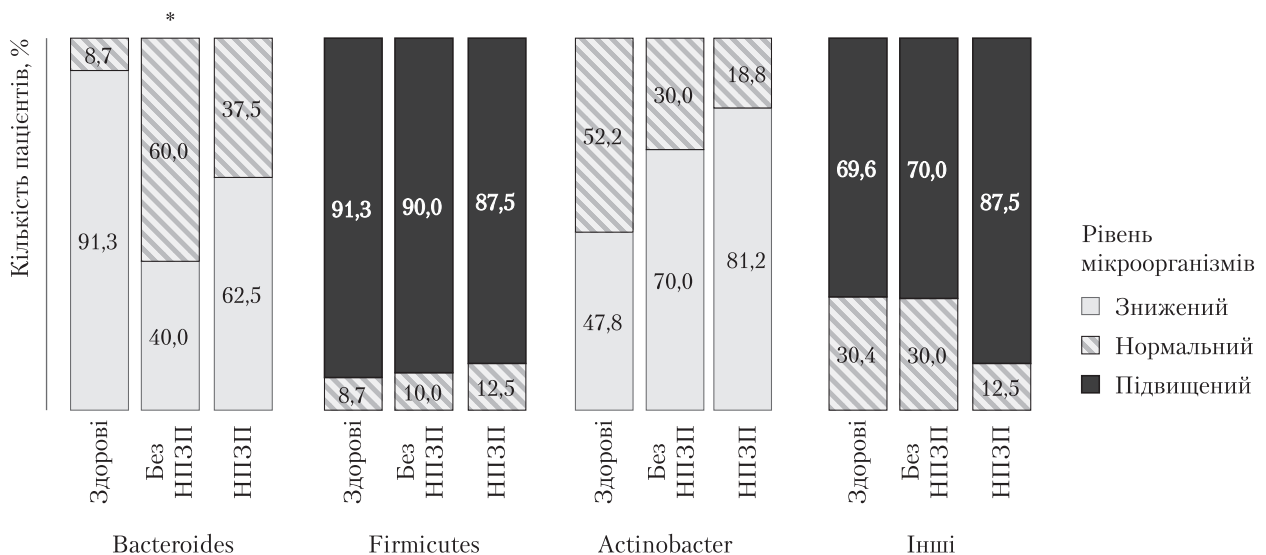
Наступним кроком ми порівняли частоту змін вмісту типів мікроорганізмів щодо лабораторної норми у пацієнтів, які хворіють на ОА, та здорових осіб (рис. 2).

Пацієнти, котрі хворіють на ОА, статистично значущо відрізнялися від здорових осіб за частотою відхилень від норми вмісту *Bacteroides* та



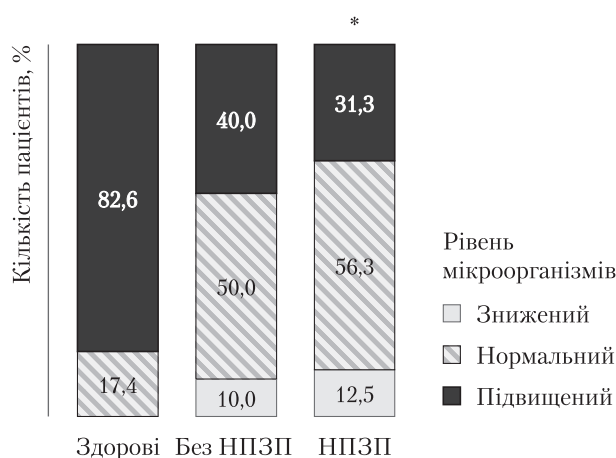
Статистично значуща різниця щодо показників здорових осіб: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

Рис. 2. Вміст типів мікроорганізмів у калі пацієнтів, які страждають на остеоартроз, та здорових осіб (n = 49)



Статистично значуща різниця щодо показників здорових осіб: * $p < 0,05$.

Рис. 3. Вміст типів мікроорганізмів у калі (n = 49)



Статистично значуща різниця щодо показників здорових осіб: * $p < 0,01$.

Рис. 4. Відношення *Firmicutes/Bacteroides* ($n = 49$)

Actinobacteria. Різниця за рівнем *Firmicutes* була статистично незначущою. У пацієнтів з ОА достовірно частіше виявляли нормальний вміст *Bacteroides* та *Actinobacteria*, рідше — знижений.

Щоб деталізувати результати, ми порівняли частоту змін рівня типів мікроорганізмів щодо лабораторної норми між підгрупами хворих на ОА (рис. 3, 4).

Підгрупи статистично значущо відрізнялися лише за частотою відхилення від норми вмісту *Bacteroides*: у групі, яка не приймала НПЗП, їхній рівень частіше був нормальним порівняно з контрольною групою.

У пацієнтів підгруп, які приймали та не приймали НПЗП, виявлено деяке зниження відношення F/B, якого не спостерігали у контрольній групі. У групі пацієнтів, які приймають НПЗП, його виявляють значущо рідше, ніж нормальне значення F/B. Загалом підгрупа НПЗП статистично значущо відрізнялася від контрольної групи за даним показником, а підгрупа без НПЗП не досягла порогу статистичної значущості.

Таким чином, встановлено статистично значущу різницю між підгрупами пацієнтів з ОА за відхиленням від норми вмісту *Bacteroides*: у групі пацієнтів, які не приймали НПЗП, статистично значущо частіше їхній вміст був нормальним порівняно з контрольною групою. За відхиленням від норми вмісту *Actinobacteria* виявлено статистично значущу відмінність лише при порівнянні групи здорових осіб із групою пацієнтів з ОА.

Нами також вивчено наявність кореляційного зв'язку між вмістом кожного з видів кишкових бактерій і віком пацієнтів та індексом маси тіла (ІМТ). Встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем *Bacteroides*

і віком ($\rho = 0,595$, $p < 0,001$), між вмістом інших типів та ІМТ ($\rho = 0,464$, $p < 0,05$) і між рівнем інших типів та віком ($\rho = 0,325$, $p < 0,05$) і негативний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом *Firmicutes* та віком ($\rho = -0,523$, $p < 0,001$), а також між відношенням F/B і віком ($\rho = -0,596$, $p < 0,001$). Вміст *Actinobacteria* не корелював з віком та ІМТ. Побудова лінійної регресійної моделі для кожного з типів мікрофлори з такими чинниками, як приймання ацетилсалцилової кислоти, статинів та інгібіторів протонної помпи, не виявила наявності впливу жодного з них на вміст кишкової мікрофлори ($p > 0,05$), що може бути зумовлене невеликим розміром вибірки.

Обговорення

У цьому дослідженні нами встановлено, що пацієнти з ОА і зокрема ті, хто приймав або не приймав НПЗП, статистично значущо відрізняються від здорових осіб за складом КМ. Найбільшу різницю виявлено за вмістом *Bacteroides*. При порівнянні підгруп хворих відзначено, що на НПЗП реагували здебільшого *Bacteroides*, меншою мірою — *Firmicutes*, що позначилося на відношенні F/B. Крім того, показник F/B виявився чутливішим порівняно із вмістом окремих типів (що пов'язане з різною спрямованістю змін) та може бути рекомендованим для аналізу зміни кишкового мікробіому на тлі приймання НПЗП.

Отримані нами дані частково узгоджуються з літературними. Так, відомо, що з віком у калі збільшується вміст ентерококів та кишкової палички (нами встановлено збільшення вмісту «інших» типів мікроорганізмів).

При якісному порівнянні груп ОА та контролю встановлено їхню відмінність за вмістом *Actinobacteria*, а при порівнянні підгруп із контролем — ні. Це, ймовірно, спричинене малою кількістю пацієнтів у підгрупах. На початку дослідження ми припускали, що здорові особи частіше мають нормальний вміст КМ, ніж пацієнти з ОА. Однак ми виявили, що в останніх статистично значущо частіше вміст *Bacteroides* та *Actinobacteria* є нормальним і рідше — зниженим. Цей парадокс може бути наслідком недиференційованості загальнодоступних лабораторних норм КМ, а також, гіпотетично, особливістю української популяції.

Деякі автори виявили зміни у КМ на тлі приймання НПЗП [14, 16, 17], на думку інших — НПЗП майже не впливають на КМ [5]. У декількох статтях є дані про вплив кишкової (грамнегативної) мікрофлори на розвиток ОА [9, 11, 15]. Інші автори наголошують, що такий вплив не підтверджено [7]. У нашому дослідженні не

виявлено статистично значущу відмінність між субгрупами хворих на ОА. Можливо, це є наслідком невеликого розміру вибірки.

Висновки

Нами виявлено статистично значущу різницю за складом КМ між групою хворих на ОА (та її підгрупами на тлі та без приймання НПЗП) і здоровими особами та її відсутність при порівнянні підгруп.

При порівнянні групи хворих на остеоартроз та здорових осіб відзначено найбільшу відмінність за рівнем *Bacteroides* та *Firmicutes*: підвищення рівня *Bacteroides* та зниження *Firmicutes* і *Actinobacteria*; показник F/B виявився найчутливі-

шим. При порівнянні підгруп із контрольною групою також виявлено цю відмінність; за вмістом *Bacteroides* група без НПЗП відрізнялася від контрольної більше, ніж група НПЗП, та, на додаток, відрізнялася від контрольної нижчим вмістом *Actinobacteria*.

Установлено позитивну залежність вмісту *Bacteroides* та негативну *Firmicutes* від віку, «інших» типів мікрофлори – позитивну від віку та індексу маси тіла, що узгоджується з літературними даними.

Перспективи подальших досліджень. Для уточнення отриманої інформації необхідно провести додаткові дослідження на більших вибірках.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування тексту – О.Г.; збір матеріалу – А.К., А.П.; опрацювання матеріалу – О.Г., О.К., В.М.; статистична обробка, написання тексту – А.К.

Список літератури

1. Губська О.Ю., Кузьмінєць А.А. НПЗП-ентеротоксичність: фокус на проблему // Сучасна гастроентерологія. – 2018. – Т. 103, № 5. – С. 50–59.
2. Губська О.Ю., Таран А.І., Лавренчук І.О. та ін. Ацетилсаліцилова кислота в кардіологічній практиці: фокус на ентеротоксичність // Український терапевтичний журнал. – 2018. – № 3–4. – С. 79–85.
3. Квач С.М., Пучков К.С., Сизенко А.К. Кишечная микробиота в норме и при патологии // Современные подходы к диагностике и коррекции кишечного дисбиоза. – Київ: ООО «Твіста ЛТД», 2014. – 147 с.
4. Blackler R.W., Gemici B., Manko A. et al. NSAID-gastroenteropathy: New aspects of pathogenesis and prevention // Curr. Opin. Pharmacol. – 2014. – Vol. 19. – P. 11–16.
5. Bokulich N.A., Battaglia T., Aleman J.O. et al. Celecoxib does not alter intestinal microbiome in a longitudinal diet-controlled study // Clin. Microbiol. Infect. – 2016. – Vol. 22, N 5. – P. 464–465. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.013.
6. Gubska O.Y., Kuzminets A.A., Hutsul V.M. et al. Intestinal microbiome and osteoarthritis // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 53, N 2. – P. 132–137.
7. Hernandez C.J. The microbiome and bone and joint disease // Curr. Rheumatol. Rep. – 2017. – Vol. 19, N 12. – P. 77.
8. Huang Z., Kraus V.B. Does lipopolysaccharide-mediated inflammation have a role in OA? // Nat. Rev. Rheumatol. – 2016. – Vol. 12, N 2. – P. 123. doi: 10.1038/nrrheum.2015.158.
9. Huang Z.Y., Stabler T., Pei F.X. et al. Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation // Osteoarthr. Cartil. – 2016. – Vol. 24, N 10. – P. 1769–1775.
10. Lei M., Guo C., Wang D. et al. The effect of probiotic *Lactobacillus casei* Shirota on knee osteoarthritis: a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial // Benef. Microbes. – 2017. – Vol. 8, N 5. – P. 697–703. doi: 10.3920/BM2016.0207.
11. Li Y., Luo W., Deng Z. et al. Diet-intestinal microbiota axis in osteoarthritis: a possible role // Mediators Inflamm. – 2016. – Vol. 2016. – C. 1–4. doi: 10.1155/2016/3495173.
12. Lorenz W., Buhrmann C., Mobasher A. et al. Bacterial lipopolysaccharides form procollagen-endotoxin complexes that trigger cartilage inflammation and degeneration: implications for the development of rheumatoid arthritis // Arthritis Res. Ther. – 2013. – Vol. 15, N 5. – P. R111.
13. Maruvada P., Leone V., Kaplan L.M. et al. The human microbiome and obesity: moving beyond associations // Cell Host Microbe. – 2017. – Vol. 22, N 5. – P. 589–599. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.005.
14. Montalto M., Gallo A., Curigliano V. et al. Clinical trial: The effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy – A randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol. 32, N 2. – P. 209–214.
15. Otani K., Tanigawa T., Watanabe T. et al. Microbiota plays a key role in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage // Digestion. – 2017. – Vol. 95, N 1. – P. 22–28. doi: 10.1159/000452356.
16. Rogers M.A.M., Aronoff D.M. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome // Clin. Microbiol. Infect. – 2016. – Vol. 22, N 2. – P. 178.e1–178.e9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.003.
17. Scarpignato C., Dolak W., Lanas A. et al. Rifaximin reduces the number and severity of intestinal lesions associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in humans // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 152, N 5. – P. 980–982. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.007.
18. Schott E.M., Farnsworth C.W., Grier A. et al. Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity // JCI insight. – 2018. – Vol. 3, N 8. – P. e95997.
19. Syer S.D., Blackler R.W., Martin R. et al. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship // J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 50, N 4. – P. 387–393. doi: 10.1007/s00535-014-1032-1.

Е. Ю. Губская¹, А. А. Кузьминець¹, А. К. Коляда^{2,3},
В. В. Мосейко^{2,3}, А. В. Панин¹

¹ Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

² Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины, Киев

³ Генетическая лаборатория «Диаген», Киев

Состояние кишечного микробиома у пациентов с остеоартритом

Цель — изучить состав кишечной микрофлоры у пациентов, страдающих остеоартритом, на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов и при его отсутствии, а также отличия состава кишечной микрофлоры от такового у здоровых лиц.

Материалы и методы. В исследование включено 26 пациентов с остеоартритом. Пациентов разделили на две группы: 16 лиц, которые принимали НПВП нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), и 10 лиц, которые не принимали НПВП систематически. В контрольную группу вошли 23 здоровые лица. Состояние кишечного микробиома изучали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с определением содержания *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, других типов (суммарной бактериальной РНК, за исключением указанных типов) и соотношения *Firmicutes/Bacteroides*.

Результаты. Установлено, что у пациентов с остеоартритом по сравнению со здоровыми лицами статистически значимо большее содержание *Bacteroides* (медиана — 19% (межквартильный диапазон — 8,05—27,39%) и 7,36 (3,69—9,22)%, $p < 0,001$), меньшее содержание *Firmicutes* (51,47 (45,05—56,13) и 71,53 (58,57—74,098)%, $p < 0,01$) и *Actinobacteria* (6,95 (4,71—9,25) и 10,56 (7,07—14,64)%, $p < 0,05$) и почти в 5 раз ниже величина отношения *Firmicutes/Bacteroides* (2,81 (1,73—6,48) и 9,898 (6,37—18,81), $p < 0,001$), поэтому этот показатель является важным диагностическим критерием. Не выявлено статистически значимой разницы в составе кишечной микрофлоры между теми, кто принимал и не принимал НПВП. Величина соотношения *Firmicutes/Bacteroides* в подгруппах пациентов также не отличалась, но по содержанию *Bacteroides* пациенты, которые не принимали НПВП, отличались от контрольной группы в большей мере. У них обнаружено более низкое содержание *Actinobacteria*, чем у здоровых лиц. Установлено наличие связи средней силы между возрастом и содержанием в кале *Bacteroides* ($\rho = +0,595$, $p < 0,001$) и *Firmicutes* ($\rho = -0,523$, $p < 0,001$), а также прямо пропорциональной связи средней силы между наличием других типов микрофлоры и возрастом ($\rho = 0,325$, $p < 0,05$) и индексом массы тела ($\rho = 0,464$, $p < 0,05$), что согласуется с литературными данными.

Выводы. Выявлена статистически значимая разница в составе кишечной микрофлоры между группой больных остеоартритом и здоровыми лицами и отсутствие такой разницы при сравнении подгрупп. Наибольшее отличие отмечено по уровню *Bacteroides* и *Firmicutes*: увеличение содержания *Bacteroides* и уменьшение — *Firmicutes* и *Actinobacteria*. Соотношение *Firmicutes/Bacteroides* оказалось чувствительным показателем. По содержанию *Bacteroides* пациенты, которые не принимали НПВП, отличались от контрольной группы больше, чем лица, которые принимали НПВП, и имели низкое содержание *Actinobacteria*.

Ключевые слова: кишечный микробиом, остеоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, бактерии.

О. Ю. Губська¹, А. А. Кузьминець¹, О. К. Кольяда^{2,3},
В. В. Мосейко^{2,3}, А. В. Панин¹

¹ О. О. Богомолец National Medical University, Kyiv

² SI «D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine», Kyiv

³ Genetic Laboratory «Diagen», Kyiv

Sate of intestinal microbiome in patients with osteoarthritis

Objective — to study the composition of intestinal microflora (CM) in patients with osteoarthritis (OA) against the background of administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and without them, as well as define difference in the CM of patients and healthy subjects.

Materials and methods. The study involved 26 OA patients, who were divided into two groups: 16 subjects on NSAIDs (NSAID group) and 10 patients who did not take NSAIDs (non-NSAID group). Control group consisted of 23 healthy individuals. The state of intestinal microbiome was studied by real-time PCR, with the determina-

tion of the content of *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, «other» types (total bacterial RNA with the exception of the above types) and the ratio of *Firmicutes/Bacteroides*.

Results. It following significant differences have been established in OA patients in comparison with the healthy controls: *Bacteroides* levels was significantly higher, the median 19% (interquartile range 8.05—27.39)% versus 7.36 (3.69—9.22)%, $p < 0.001$; the *Firmicutes* and *Actinobacteria* levels were lower (51.47 (45.05—56.13)% versus 71.53 (58.57—74.098)%, $p < 0.01$) and (6.95 (4.71—9.25)% versus 10.56 (7.07—14.64)%, $p < 0.05$), respectively. The *Firmicutes/Bacteroides* ratio was almost five times lower in the OA group than in healthy control (2.81 (1.73—6.48) versus 9.898 (6.37—18.81), $p < 0.001$), which makes it a very important diagnostic criterion. No significant difference was revealed in the CM compositions between the patients of NSAID group and non-NSAID group, as well as in the *Firmicutes/Bacteroides* ratio. However, *Bacteroides* levels differed from healthy controls in a higher extent in the group of OA patients from non-NSAID group, and they demonstrated more low *Actinobacteria* levels than healthy controls. Moreover, a middle-strength correlation has been established between the age and fecal *Bacteroides* content (positive, $\rho = 0.595$, $p < 0.001$) and between age and fecal *Firmicutes* content (negative, $\rho = -0.523$, $p < 0.001$). A positive correlation of the average strength was established between the «other» types of flora and age ($\rho = 0.325$, $p < 0.05$) and body mass index ($\rho = 0.464$, $p < 0.05$), which is consistent with the previous literature data.

Conclusions. The significant difference has been established in the intestinal microflora composition between the group of OA patients and healthy subjects, and absence of such difference in case of subgroups comparison. The most significant difference was revealed in the levels of *Bacteroides* and *Firmicutes*: an increase of *Bacteroides* level and decrease in *Firmicutes* and *Actinobacteria* levels. The *Firmicutes/Bacteroides* ratio was the most sensitive indicator. In terms of *Bacteroides* levels, the non-NSAID group differed from the control group in more extension than the NSAID group, and they had the low *Actinobacteria* level.

Key words: intestinal microbiome, osteoarthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, bacteria.

Контактна інформація

Кузьмінєць Андрій Анатолійович, аспірант кафедри терапії,
інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти
E-mail: andrewkuzminets@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 8 жовтня 2019 р.