

## Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома

Оксана Михайловна Драпкина, Ольга Евгеньевна Широбоких\*

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины  
101990, Москва, Петроверигский переулок, 10 стр. 3

Последние годы внимание ученых привлекает роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболического синдрома. Накоплены данные, подтверждающие, что метаболиты бактерий кишечника вносят вклад в развитие атеросклероза, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, ожирения и сахарного диабета. Взаимодействие микробиоты и организма человека осуществляется посредством различных механизмов, в том числе, через обмен триметиламин-N-оксида (ТМАО), короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и вторичных желчных кислот (ЖК). ТМАО (продукт окисления в печени бактериального метаболита триметиламина) увеличивает гиперреактивность тромбоцитов, риск тромбозов и является предиктором развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. КЦЖК и вторичные ЖК, продуцирующиеся с участием микробиоты, способны влиять на жировой и углеводный обмены человека через такие рецепторы, как G-белок ассоциированные рецепторы 41,43, фарнезоидный X рецептор печени, Takeda-G-белок ассоциированный рецептор 5. Таким образом микробиота может влиять на уровни липидов, набор веса, чувствительность к инсулину. Помимо этих метаболизм-зависимых путей, связывающих микробиоту и патогенез ССЗ, существует несколько иных механизмов. Например, липополисахарид, компонент клеточной стенки бактерий, является причиной эндотоксемии и системного воспаления низкой интенсивности, внося вклад в развитие ожирения и прогрессирование атеросклероза и сердечной недостаточности. Целью данного обзора является освещение роли микробиоты и метаболитов бактерий в развитии и прогрессировании ССЗ и метаболического синдрома. Также обсуждено, как изменения состава кишечной микробиоты и ее функциональной активности посредством диеты, пребиотиков, пробиотиков и трансплантации фекальной микробиоты могут стать объектом профилактики и терапии ССЗ. Безусловно, в этой области остается много нерешенных вопросов, и необходимы дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, ожирение, триметиламин-N-оксид, атеросклероз, фарнезоидный X рецептор.

**Для цитирования:** Драпкина О.М., Широбоких О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):567-574. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574

### Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome

Oxana M. Drapkina, Olga E. Shirobokikh\*

National Medical Research Center for Preventive Medicine  
Petroverigsky per. 10-3, Moscow, 101990 Russia

The role of gut microbiota in the pathogenesis of cardiovascular diseases (CVD) and metabolic syndrome has attracted massive attention in the past decade. Accumulating evidence has revealed that the metabolic potential of gut microbiota can be identified as a contributing factor in the development of atherosclerosis, hypertension, heart failure, obesity, diabetes mellitus. The gut-host interaction occurs through many pathways including trimethylamine-N-oxide pathway (TMAO), short-chain fatty acids and second bile acids pathways. TMAO (the hepatic oxidation product of the microbial metabolite of trimethylamine) enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk and predicts major adverse cardiovascular events. Short-chain fatty acids and second bile acids, which are produced with the help of microbiota, can modulate host lipid metabolism as well as carbohydrate metabolism through several receptors such as G-protein-coupled receptors 41,43, farnesoid X-receptor, Takeda-G-protein-receptor-5. This way microbiota can impact host lipid levels, processes of weight gain, insulin sensitivity. Besides these metabolism-dependent pathways, there are some other pathways, which link microbiota and the pathogenesis of CVD. For example, lipopolysaccharide, the major component of the outer bacterial membrane, causes metabolic endotoxemia and low-grade systemic inflammation and contribute this way to obesity and progression of heart failure and atherosclerosis. This review aims to illustrate the complex interplay between microbiota, their metabolites, and the development and progression of CVD and metabolic syndrome. It is also discussed how modulating of gut microbiota composition and function through diet, prebiotics, probiotics and fecal microbiota transplantation can become a novel therapeutic and preventative target for CVD and metabolic syndrome. Many questions remain unresolved in this field and undoubtedly further studies are needed.

**Keywords:** gut microbiota, obesity, trimethylamine-N-oxide, atherosclerosis, farnesoid X-receptor.

**For citation:** Drapkina O.M., Shirobokikh O.E. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):567-574. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): olgashirobokikh@gmail.com

Received / Поступила: 09.05.2018

Accepted / Принята в печать: 01.06.2018

## Введение

Эпидемия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) побуждает научное сообщество к поиску новых стратегий их профилактики, а также выявлению новых факторов риска [1]. Одним из обсуждаемых последние годы направлений служит изучение влияния микробиоты кишечника человека на метаболизм макроорганизма в контексте патогенеза ССЗ.

Целью настоящей статьи является обзор литературы о роли микробиоты в патогенезе ССЗ и метаболического синдрома. Будут рассмотрены данные о вкладе микробиоты в развитие ожирения и сахарного диабета, описаны возможные патофизиологические механизмы влияния микробиоты на прогрессирование атеросклероза, хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. Наряду с новыми перспективными факторами риска ССЗ исследования микробиоты открывают горизонты новаторских терапевтических стратегий, которые также представлены в данном обзоре.

До 98% бактерий кишечника человека принадлежит к филотипам *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*. Определение «нормальной» микробиоты еще не установлено. Предлагавшееся по данным журнала *Nature* выделение трех энтеротипов с преобладанием представителей, соответственно, *Bacteroides*, семейства *Prevotella* или *Ruminococcus* подвергается критике: разнообразие возможных энтеротипов существенно больше [2]. Условия среды (диета, прием антибиотиков, гигиена и т.д.) обуславливают качественное и количественное изменение микробиоты. С развитием методов секвенирования стало возможным выявить корреляции между этими изменениями и развитием тех или иных заболеваний.

## Дислипидемия, ожирение

Проведено более десятка исследований микробиоты тучных людей: их результаты неоднозначны [3]. Большинство работ показали, что люди с ожирением имеют меньшее разнообразие микробиоты по видовому составу, чем лица с нормальным индексом массы тела [3,4]. Однако нет единого мнения, какие именно бактерии ассоциированы с развитием ожирения. Первые исследования в этой области свидетельствовали о повышенном соотношении представителей *Firmicutes/Bacteroidetes*. В работах с использованием шотган-секвенирования (shotgun sequencing) это подтверждено не было. С определенной долей уверенности можно сказать лишь, что у тучных людей чаще снижено количество представителей семейств *Oscillospira*, *Christensenellaceae*, *Rikenellaceae*, рода *Bifidobacterium*, а также меньше мучин-расщепляющих бактерий *Akkermansia muciniphila* [3]. Выявлена обратно пропорциональная связь бактерий

*A. muciniphila* с индексом массы тела и уровнем триглицеридов в плазме крови [5].

Неслучайность наблюдаемых корреляций подтверждается клиническими исследованиями. В 2004 г. трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) гнотобиотическим мышам (лишенным микробиоты) даже на фоне потребления на 27% меньшего количества пищи приводила к увеличению веса на 60% за 2 нед в сравнении с мышами, исходно имевшими микробиоту [6]. В 2013 г. была проведена ТФМ людей, дискондартных по ожирению близнецов, мышам-гнотобионтам. Фенотип мышей-реципиентов совпадал с фенотипом донора-близнеца: мыши, получившие микробиоту от человека с ожирением имели больший процент жировой ткани, чем мыши после ТФМ близнеца с нормальным индексом массы тела ( $p < 0,001$ ). Корреляций с количеством потребляемой пищи не было [7].

Одним из возможных механизмов влияния микробиоты на жировой обмен человека является обмен короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК): ацетата, пропионата, бутирата. Они образуются в результате расщепления бактериями кишечника неперевариваемых ферментами человека сложных углеводов. Практически все КЦЖК в плазме – продукт метаболизма бактерий. Так, у гнотобиотических мышей они почти не определяются в крови, а в присутствии микробиоты концентрация возрастает более чем в 100 раз [8]. КЦЖК способны обеспечить более 10% дневной энергии человека, [9] и, вероятно, не случайно у тучных людей повышен синтез КЦЖК [10]. В то же время КЦЖК являются лигандами для рецепторов, сопряженных с G-белком: GPR43 и 41. Активация этих рецепторов приводит к повышенному синтезу глюкагон-подобного пептида 1 и, как следствие, к секреции инсулина. [10]. Активация GPR41 стимулирует выработку пептида PYY, ответственного за чувство насыщения. Последнее послужило основой клинического исследования, в ходе которого в течение 24 нед 17 человек получали инулин-пропионат, а группа контроля – только инулин. В результате наблюдалось статистически значимое снижение массы висцеральной жировой ткани у людей первой группы ( $p = 0,002$ ) без изменения количества потребляемой пищи.

В жировом обмене человека играют роль и другие метаболиты бактерий: желчные кислоты (ЖК). Наряду с участием во всасывании жиров они выполняют роль сигнальных молекул: являются лигандами для фарнезидного X рецептора (farnesoid X receptor, FXR), экспрессирующегося на клетках печени, кишечника, адипоцитах [11]. Через FXR осуществляется ауторегуляция синтеза ЖК: при их связывании с FXR в тонкой кишке активируется фактор роста фибробластов 15 у мышей (19 у человека). Последний через рецепторы

FGF4/ $\beta$ -Klotho гепатоцитов ингибирует холестерол-7-альфа-гидроксилазу, ответственную за синтез ЖК. Разнообразие пула ЖК обеспечивается ферментативной активностью микробиоты. Из первичных ЖК, синтезирующихся в печени (холевой, хенодесоксихолевой) под воздействием бактериальной гидролазы образуются вторичные ЖК (литохолевая, дезоксихолевая кислота и др.). Последние меньше растворимы и хуже всасываются обратно в кишечнике. При их избыточном образовании и выведении из организма по механизму отрицательной обратной связи повышается синтез ЖК *de novo*, что приводит к снижению концентрации холестерина в плазме [12].

Кроме этого, FXR подавляет липогенез в печени, снижая экспрессию транскрипционного фактора SREBP-1, повышает активность липопротеинлипазы, снижает секрецию липопротеинов очень низкой плотности [13].

Еще одним рецептором ЖК является Takeda-рецептор, ассоциированный с G-белком 5 (TGR5), экспрессирующийся на L-клетках кишечника, клетках бурой жировой ткани. В последних активация этого рецептора приводит к повышению расходования энергии через индукцию экспрессии рецептора тиреоидных гормонов [9, 14]. Также TGR5 способствует «бурению» белой жировой ткани.

Микробиота посредством активности бактериальных ферментов изменяет состав пула желчных кислот, чем способствует активации/подавлению активности вышеописанных рецепторов, и, таким образом, влияет на жировой обмен человека.

По некоторым данным микробиота у грызунов способствует индуцированному диетой ожирению. Вероятно, отчасти это связано с тем, что под воздействием бактериальных ферментов происходит деконъюгация тауро-мурикохолевой кислоты – антагониста FXR. У человека этой ЖК не обнаружено, и результаты многих исследований, проведенные на мышах, не могут быть в полной мере экстраполированы на человека [15].

## Сахарный диабет

Интересно, что у больных сахарным диабетом 2 типа, в отличие от людей с ожирением, наблюдается снижение бактерий, продуцирующих КЦЖК, и нет выраженного обеднения видового состава микробиоты [16]. Часто наблюдаемое повышенное количество *Lactobacillus spp* по данным Forslund и соавт. является следствием терапии метформином [15]. Важным фактором, влияющим на особенности микробиоты, является и регион проживания больных. Так, математическая модель, созданная по итогам изучения микробиоты 145 больных сахарным диабетом 2 типа европейцев, и способная выявить в этой когорте человека с сахарным диабетом, оказалась неприменима

к когорте больных сахарным диабетом из Китая [16]. Более того, получены противоположные данные в отношении влияния *A. muciniphila* на метаболизм человека. В результате исследования, проведенного в Азии, данные бактерии оказались ассоциированы с сахарным диабетом 2 типа, тогда как в европейских странах наблюдалось сниженное их количество у людей с метаболическим синдромом.

Способность микробиоты влиять на углеводный обмен подтверждена клиническими исследованиями. Одним из ярких примеров служит проведенная в 2012 г. ТФМ здоровых добровольцев пациентам с метаболическим синдромом. Группе контроля производилась аутологичная ТФМ. По прошествии 6 нед у людей первой группы, в отличие от контрольной, значительно возросло разнообразие микробиоты, снизилось количество КЦЖК в фекальных образцах и наблюдалось снижение инсулинорезистентности (скорость исчезновения глюкозы изменилась с 26,2 мкмоль/кг/мин на 45,3 мкмоль/кг/мин;  $p < 0,05$ ) [17]. Одним из возможных механизмов этого является способность КЦЖК через рецепторы GPR-41, -43 индуцировать синтез глюкагон-подобного пептида 1 [18].

Микробиота способна влиять на углеводный обмен также через ЖК и их рецепторы. В кишечнике активация FXR изменяет скорость всасывания глюкозы, замедляет гликолиз. Активация TGR5 L-энтероэндокринных клеток приводит к повышению синтеза глюкагон-подобного пептида 1, тогда как FXR подавляет его синтез через снижение активности транскрипционного фактора ChREBP.

С изменением обмена ЖК связывают некоторые эффекты бариатрической хирургии. Снижение инсулинорезистентности после шунтирования желудка может наблюдаться задолго до снижения веса. При этом увеличивается количество ЖК, изменяется их пул, меняется состав микробиоты: в частности, становится меньше бактерий семейства *Prevotellaceae*. Мыши-гнотобиоты после ТФМ людей, перенесших шунтирование желудка, медленнее набирают вес, чем мыши после ТФМ людей с ожирением [9].

## Атеросклероз

Вклад микробиоты в образование атеросклеротических бляшек на сегодняшний день объясняется не только и не столько изменением уровня липидов, сколько сигнальным путем триметиламин-N-оксида (ТМАО). Данное вещество образуется в результате окисления метаболита кишечных бактерий, триметиламина (ТМА) в печени человека (рис. 1). ТМА же синтезируется бактериями из холина – составной части фосфатидилхолина, содержащегося в большом количестве в продуктах животного происхождения.

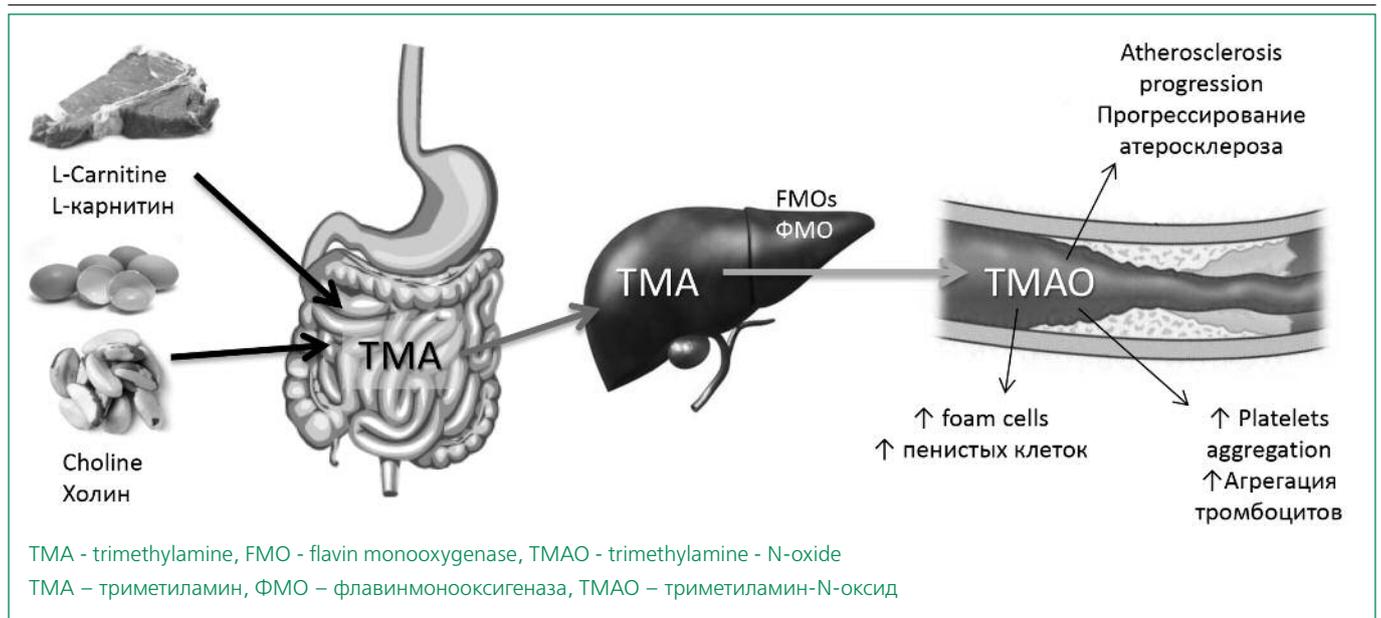


Figure 1. Metabolic effects of trimethylamine-N-oxide in the human body [20 with additions]

Рисунок 1. Метаболические эффекты триметиламин-N-оксида в организме человека [по 20 с дополнениями]

Уровень TMAO в плазме коррелирует с определенными видами бактерий: чаще всего он повышен при энтеротипе II, в меньшей же степени – при энтеротипе I [19]. В исследовании на мышах, лишенных ApoE и находившихся на диете с повышенным содержанием холина, L-карнитина или непосредственно TMAO, наблюдали увеличение атеросклеротического поражения аорты. При этом уровень TMAO и число пенистых клеток в атеросклеротических бляшках уменьшались при использовании антибиотиков с широким спектром действия [20]. Более того, в исследовании 2014 г. с использованием мышей, лишенных микробиоты, была продемонстрирована возможность передачи восприимчивости к атеросклерозу от организма организму в результате ТФМ. Изменений в липидном профиле при этом не отмечалось [21].

Облигатная роль микробиоты в образовании TMAO и корреляция его с ССЗ была продемонстрирована в крупном исследовании Tang и соавт. 2013 г. [22]. Авторы изучали уровень TMAO в плазме в зависимости от приема антибиотиков, используя меченый изотопом дейтерия фосфатидилхолин. Антибиотики приводили к резкому снижению уровня TMAO. Во второй части исследования на когорте из 4007 человек было установлено, что повышенный уровень TMAO ассоциирован с крупными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями: относительный риск (ОР) для последнего квартиля в сравнении с первым составил 2,54; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,96-3,28 ( $p < 0,001$ ). Таким образом, у пациентов из последнего квартиля, с наибольшей концентрацией TMAO в плазме, риск был в 2,5 раза больше, чем у пациентов

из первого квартиля. Более того, повышенный уровень TMAO оставался предиктором и после добавления к традиционным факторам риска ССЗ. Согласно данным недавно опубликованного мета-анализа 19 проспективных исследований ( $n=19256$ ) пациенты с повышенным уровнем TMAO ( $\geq 8$  мкмоль/л) имеют риск перенести сердечно-сосудистое событие приблизительно в 1,3-1,4 раза больше, чем пациенты с низким уровнем TMAO ( $< 5$  мкмоль/л). Кроме того, наблюдается корреляция между повышенным уровнем TMAO и смертностью от всех причин: ОР 1,63 (95% ДИ 1,36-1,95) [23].

Исследование 2016 г. показало, что добавление значения уровня TMAO в плазме к шкале GRACE имело дополнительную прогностическую ценность: рекласифицировало пациентов из группы высокого риска в группу низкого риска, а также оказалось независимым прогностическим фактором смертности/повторного инфаркта миокарда через 2 года для пациентов с острым инфарктом миокарда [24].

Механизм проатерогенного эффекта TMAO до конца не изучен. Вероятно, TMAO индуцирует воспалительный каскад в клетках эндотелия и гладкой мускулатуры сосудов через внутриклеточный сигнальный путь, центральным компонентом которого является транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B [25]. По данным одного из исследований на мышах диета с повышенным содержанием холина коррелирует с повышением экспрессии задействованных в процессе воспаления генов эндотелиальных клеток, в частности, моноцитарного хемотаксического протеина-1, фактора некроза опухоли альфа, циклооксигеназы 2, маркера макро-

фагов CD 68. Использование ингибиторов NF-κB приводило к блокированию индуцированной ТМАО повышенной экспрессии указанных генов. При этом никаких изменений в липидном профиле мышей не наблюдалось.

Также существуют данные, согласно которым ТМАО нарушает процесс обратного транспорта холестерина, способствует повышению экспрессии сквэнджер-рецепторов макрофагов, подавляет синтез фермента холестерол-7-альфа-1-гидроксилазы в печени, снижая синтез желчных кислот [9]. Безусловно, все это способно приводить к прогрессированию атеросклероза.

Большой интерес ученых вызывают недавно опубликованные данные о способности ТМАО увеличивать агрегационную способность тромбоцитов [25]. Это происходит посредством повышенного высвобождения ионов кальция из внутриклеточных депо в ответ на физиологические стимуляторы. При этом наблюдается «дозозависимая» корреляция между уровнем ТМАО и активностью тромбоцитов.

О связи микробиоты и атеросклероза свидетельствует и обнаружение генетического материала бактерий кишечника в атеросклеротических бляшках [26]. В условиях дисбиоза накопление азотистых соединений, а также изменение уровня КЦЖК способны приводить к нарушению функции белков плотных контактов эпителия кишки, повышению проницаемости слизистой оболочки для различных веществ, в том числе метаболитов, генетического материала, компонентов клеточной стенки бактерий [27]. Среди последних значимую роль играет липополисахарид. На поверхности макрофагов он связывается с толл-подобными рецепторами 4 (TLR4), ответственными за распознавание консервативных структур микроорганизмов и активацию клеточного иммунного ответа. В результате этого взаимодействия активируется внутриклеточный сигнальный путь, который через цитозольный белок MyD88 и ряд промежуточных реакций приводит к проникновению в ядро из цитоплазмы макрофага ядерного фактора транскрипции NF-κB и синтезу провоспалительных цитокинов: интерлейкинов -6, -1β, -27, фактора некроза опухоли-α и белка, ответственного за адгезию лейкоцитов и эндотелиальных клеток (VCAM-1) [9, 28]. Развивается системное воспаление значительно меньшей выраженности, чем при септическом шоке, однако потенциально способного ускорить прогрессирование атеросклероза. Показано также, что связывание липополисахарида с толл-подобными рецепторами 4 подавляет активность печеночного X рецептора макрофагов напрямую и опосредованно через фактор некроза опухоли-α и интерлейкин-1β. Оба пути приводят к снижению экспрессии и функции АТФ-связывающих кассетных транспортеров А1 и G1, обеспечивающих перенос хо-

лестерина с клеточных мембран периферических тканей на липопротеиды высокой плотности, и играющих, таким образом, важную роль в ограничении атеросклеротического процесса [9,29].

Необходимо помнить и о важной роли бактерий-комменсалов кишечника в регуляции иммунного ответа на попадание антигенов с пищей: активации иммунокомпетентных клеток и элиминации патогенных микроорганизмов или подавлению иммунного ответа при встрече с «неопасным» антигеном для предотвращения избыточного синтеза провоспалительных цитокинов [30]. Силу и продолжительность иммунного ответа контролируют регуляторные Т-лимфоциты. Показано, что бактерии *Clostridium* кластеров IV и XIV, а также КЦЖК способны влиять на их функционирование [31]. При дисбиозе вероятны нарушение этих механизмов и избыточный синтез провоспалительных цитокинов. В кишечнике мышей после курса антибиотиков наблюдался иммунный ответ на присутствие непатогенной бактерии, отсутствующий у мышей с интактной микробиотой [32].

### Сердечная недостаточность

Все больше данных появляется о роли микробиоты в патофизиологии сердечной недостаточности. Согласно так называемой кишечной гипотезе сердечной недостаточности снижение сердечного выброса и застой по большому кругу кровообращения, отек кишечной стенки приводит к ее гипоксии и повышению проницаемости слизистой оболочки кишки для метаболитов микроорганизмов и цитокинов [33]. Показано, что при сердечной недостаточности повышена концентрация в плазме провоспалительных цитокинов, и, более того, концентрация интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α коррелирует со степенью тяжести состояния и клиническим прогнозом [34].

Pasini и соавт. исследовали состав кишечной микробиоты 60 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, нормальным индексом массы тела, не страдающих сахарным диабетом [36]. Пациенты находились на стандартизированной по процентному содержанию нутриентов диете. В сравнении с группой контроля различий в количестве бактерий-комменсалов или сапрофитов обнаружено не было, однако в микробиоте пациентов с сердечной недостаточностью было значимо повышено количество патогенных микроорганизмов: грибов рода *Candida* (21 против 0,8 КОЕ/мл × 10<sup>5</sup>; p<0,001), *Campylobacter* (85 против 1,0 КОЕ/мл × 10<sup>5</sup>; p<0,001), *Shigella* (39 против 1,6 КОЕ/мл × 10<sup>5</sup>; p<0,001), *Salmonella* (31,3 против 0,0 КОЕ/мл × 10<sup>5</sup>; p<0,001), *Yersinia enterocolitica* (23 против 0,0 КОЕ/мл × 10<sup>5</sup>; p<0,001). Кроме того, наблюдалась повышенная проницаемость кишечной стенки, оцениваемая с помощью теста с дисахаридом целлобиозой.

Данные «в пользу» ТМАО как возможного фактора риска получены и в контексте работ по сердечной недостаточности. Tang и соавт. в проспективном когортном исследовании наблюдали корреляцию между уровнем ТМАО в плазме и смертностью от всех причин за 5 лет в группе 720 пациентов со стабильной сердечной недостаточностью [36]. Средний уровень ТМАО был 5 мкмоль/л, что выше, чем у пациентов без сердечной недостаточности (3,5 мкмоль/л;  $p < 0,001$ ). Повышение уровня ТМАО в плазме ассоциировалось с повышением риска смерти в 3,4 раза. При добавлении к традиционным факторам риска повышенное значение концентрации ТМАО в плазме оставалось прогностическим фактором риска смерти (ОР 2,2; 95% ДИ 1,42-3,43;  $p < 0,01$ ). Примечательно, что, несмотря на установленную корреляцию концентрации ТМАО и худшего прогноза пациентов с ишемической болезнью сердца, прогностическая ценность ТМАО в отношении смертности пациентов сохранялась и в подгруппе пациентов с сердечной недостаточностью неишемического генеза. Это может говорить о существовании дополнительных механизмов патогенеза у данных пациентов.

### Артериальная гипертензия

Согласно исследованиям последних лет в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) также есть место влиянию микробиоты. В работах на нескольких линиях крыс был продемонстрирован феномен передачи фенотипа АГ в результате ТФМ: ТФМ от соль-резистентных крыс линии Dahl соль-чувствительным крысам приводила к повышению артериального давления (АД) последних. То же самое наблюдалось при ТФМ спонтанно гипертензивных крыс нормотензивным крысам линии Wistar-Kyoto [37, 38]. В исследовании 2015 г. Yang и соавт. продемонстрировали значительное снижение разнообразия микробиоты спонтанно гипертензивных крыс по сравнению с нормотензивными [39]. С АГ оказались ассоциированы повышение соотношения *Firmicutes/Bacteroides* ( $p < 0,001$ ), снижение количества бактерий, продуцирующей КЦЖК и увеличение количества бактерий, продуцирующих лактат. Схожие изменения в микробиоте были выявлены и у небольшой когорты пациентов с АГ ( $n=7$ ;  $p < 0,05$ ).

По данным литературы роль КЦЖК в патогенезе АГ опосредована рецепторами Olfr78 и GPR41 [8]. В исследованиях на мышах было выявлено противоположное влияние активации этих рецепторов на АД. GPR41 расположен в эндотелии, его стимуляция приводит к снижению АД, а мыши, лишённые данного рецептора, имеют АГ. В противоположность этому Olfr78 локализованы в приносящей артериоле неф-

ронов, играющей важную роль в регуляции секреции ренина, а также в гладкомышечных клетках периферических сосудов. Стимуляция рецепторов Olfr78 приводит к повышению АД; мыши, лишённые этих рецепторов, имеют сниженное содержание ренина в плазме и гипотонию. Интересно, что чувствительность указанных рецепторов к КЦЖК различна: для активации Olfr78 требуется значительное повышение концентрации КЦЖК [40].

Исследование микробиоты у людей, страдающих АГ, было проведено Li и соавт. в 2017 г. В работу были включены 99 пациентов с АГ, 56 пациентов с «прегипертензией» ( $125 < \text{систолическое АД} \leq 139$  мм рт.ст.,  $80 < \text{диастолическое АД} \leq 89$  мм рт.ст.) и 41 человек контрольной группы (систолическое АД  $\leq 125$  мм рт.ст., диастолическое АД  $\leq 80$  мм рт.ст.) [41]. Было выявлено, что пациенты с АГ и «прегипертензией» отличаются обедненной по видовому составу микробиотой с преобладанием бактерий филотипа *Prevotella*, что подтверждает данные работ с животными. Сниженным оказалось количество представителей филотипов *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Roseburia* и других продуцентов КЦЖК. Авторы провели также ТФМ больных с АГ мышам, в результате чего наблюдалось повышение АД у последних, что в очередной раз подтвердило участие микробиоты в регуляции АД. Исследуя микробиом (совокупность генов микроорганизмов микробиоты) и метаболический профиль участников, авторы отметили, что они оказались способны отличать представителей каждой группы по преобладанию определенных генов и метаболитов. Это рождает надежду на возможное открытие в будущем молекулярных биомаркеров АГ на основе микробиома кишечника.

Исследователи также подчеркнули важность того факта, что лица с уже развившейся АГ и «прегипертензией» имеют сходный состав микробиоты, и последние, таким образом, составляют особую группу риска.

В отношении связи микробиоты и АГ, по мнению авторов, важным является способность грамм-отрицательных бактерий посредством липополисахаридов вызывать воспалительный ответ в организме человека. Существуют данные о нарушении функционирования белков плотных контактов колоноцитов и повышенной проницаемости кишечной стенки у больных АГ, однако не получено данных об ассоциации АД и уровня липополисахаридов в плазме [42].

Ведутся исследования связи микробиоты и резистентной АГ. По данным литературы биодоступность амлодипина может повыситься после использования антибиотиков [38]. Кроме того, по мнению некоторых ученых микробиота может играть важную роль в наследовании фенотипа АГ от родителей детям [38].

Получены данные и о роли ТМАО в патогенезе АГ – амин продемонстрировал способность продлевать гипертензивный эффект ангиотензина II [43].

### Терапевтические стратегии

Наряду с новыми работами, предоставляющими доказательства связи микробиоты и ССЗ, появляется все больше исследований, стремящихся использовать эти факты в терапевтических целях. Основными терапевтическими стратегиями в этой области являются изменение диеты (увеличение доли клетчатки), использование пребиотиков, пробиотиков, антибиотиков, поиск новых соединений с прицельным механизмом действия, в частности, направленных на ТМАО, и использование ТФМ. Результаты исследований, однако, зачастую противоречивы, и необходимы мультицентровые крупные исследования с использованием унифицированных протоколов и одинаковых по составу пре-/пробиотиков.

Эпидемиологические исследования демонстрируют связь повышенного потребления клетчатки овощей и фруктов со снижением смертности от ССЗ [44]. Получены убедительные данные о способности такой диеты изменять состав микробиоты: снижать соотношение *Firmicutes/Bacteroides*, приводить к увеличению количества бактерий, продуцирующих КЦЖК, и, более того, снижать АД, и через изменение уровня экспрессии определенных генов замедлять гипертрофию миокарда левого желудочка [45].

Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований в 2014 г. показал корреляцию между использованием пробиотиков и АД. В то же время некоторые исследования не подтверждают это [46]. Несколько исследований продемонстрировали позитивное влияние пробиотиков, содержащих бактерии рода *Lactobacillus* [46]. В исследовании Lam и соавт. пробиотик, содержащий *Lactobacillus plantarum* 299v, принятый внутрь за 30 мин до искусственно вызванной ишемии сердца и последующей реперфузии, приводил у мышей к снижению зоны инфаркта миокарда на 27% и увеличению в последующем фракции выброса левого желудочка на 35% по сравнению с группой контроля, которой пробиотик не давали [47]. В исследовании 2014 г. в течение 6 нед у группы крыс на одну коронарную артерию была наложена лигатура, части крыс добавляли в корм пробиотик с *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, контрольной группе – не добавляли. По данным секвенирования образцов содержимого кишечника колонизации лактобактерий не наблюдалось, однако в группе, получавшей пробиотик, статистически значимо меньше была выражена гипертрофия левого желудочка и выше его фракция выброса [48].

Особый интерес ученых привлекает возможность создания пробиотика на основе *A.muciniphila*. В экспериментах над лабораторными мышами с сахарным диабетом было показано, что добавление в их корм *A.muciniphila* приводило к снижению образования иРНК глюкозо-6-фосфатазы, и, таким образом, к замедлению глюконеогенеза [49]. Наблюдалось замедление набора веса на фоне диеты с высоким содержанием жира, снижалась эндотоксемия. Безопасность нового потенциального пробиотика уже протестирована на людях.

Результаты исследований по применению пребиотиков также неоднозначны. Вероятно, это связано отчасти с различным составом используемых препаратов. Так, в одной из работ три месяца использования олигофруктозы у пациентов с ожирением коррелировало со снижением массы тела и улучшением гликемического профиля [50]. В то же время по данным других исследователей потребление короткоцепочечных фруктоолигосахаридов 10 г/день в течение 2 мес не привело к значимым изменениям липидограммы [51].

Безусловно, накопление данных о роли ТМАО в патогенезе ССЗ порождает вопрос, можно ли создать терапевтическое средство, которое непосредственно бы воздействовало на это вещество, и каков будет эффект от его применения. Ответом служат исследования структурного аналога холина – 3,3-диметил-1-бутанола, который подавляет продукцию ТМА микробиотой, что приводит к снижению уровня ТМАО в плазме. В исследовании 2016 г. продемонстрирована способность этого вещества нивелировать проатерогенное действие диеты с избыточным содержанием холина на артерии у лабораторных мышей [52]. При этом не наблюдалось изменения в составе микробиоты. Возможно ли создание принципиально нового препарата на основе ингибитора ТМАО – для ответа на этот вопрос необходимы дальнейшие исследования.

### Заключение

В настоящее время мы видим начало истории изучения роли микробиоты в патогенезе ССЗ и метаболического синдрома. Остается много нерешенных вопросов, необходимы дальнейшие исследования, однако очевидно, что эта область может дать медицине как новые факторы риска для профилактики, так и новые терапевтические стратегии для лечения ССЗ.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2015;385:117-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
2. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80. doi:10.1038/nature09944
3. Moran-Ramos S., López-Contreras B.E., Canzales-Quinteros S. Gut Microbiota in Obesity and Metabolic Abnormalities: A Matter of Composition or Functionality? *Archives of Medical Research*. 2017;48(8):735-53. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.11.003.
4. Metagenomics of the Human Intestinal Tract. [cited 2018 May 25]. Available from: <http://www.metahit.eu/index.php?id=234>.
5. Jingyuan F., Bonder M., Carmen Cenit M. et al. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circulation Research*. 2015;117:817-24. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306807.
6. Bäckhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;44:15718-23. doi: 10.1073/pnas.0407076101.
7. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Cheng J. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013;341(6150):1241214. doi: 10.1126/science.1241214.
8. Pluznick J. Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(4):25. doi: 10.1007/s11906-017-0722-5.
9. Khan M., Gerasimidis K., Edwards C. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *Journal of Obesity*. 2016;2016:7353642. doi: 10.1155/2016/7353642.
10. Tang W.H., Kitai T., Hazen S.L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 2017;120(7):1183-96. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.
11. Kaska L., Slezinski T., Chomiczewska A. Improved glucose metabolism following bariatric surgery is associated with increased circulating bile acid concentrations and remodeling of the gut microbiome. *World J Gastroenterol*. 2016;22(39):8698-8719. doi: 10.3748/wjg.v22.i39.8698.
12. Lau K., Srivastav V., Rizwan A. et al. Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2017;9:859; doi: 10.3390/nu9080859.
13. Chávez-Talavera O., Tailleux A., Lefebvre P. et al. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1679-94.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.055.
14. Qin J., Li Y., Cai Z. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490:55-60. doi: 10.1038/nature11450.
15. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen E. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528:262-6. doi: 10.1038/nature15766.
16. Karlsson F.H., Tremaroli V., Nookaew I. et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498(7452):99-103. doi: 10.1038/nature12198.
17. Vriee A., Van Nood E., Holleman F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913-6.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.
18. Samuel B.S., Shaito A., Motoike T. et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:16767-72. doi: 10.1073/pnas.0808567105.
19. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(5):576-85. doi: 10.1038/nm.3145.
20. Wang Z. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472:57-63. doi: 10.1038/nature09922.
21. Gregory J.C., Buffa J.A., Org E. et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation. *J Biol Chem*. 2015;290:5647-60. doi: 10.1074/jbc.M114.618249.
22. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368:1575-84. doi: 10.1056/NEJMoa1109400.
23. Heianza Y., Ma W., Manson J.E. et al. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):e004947. doi: 10.1161/JAHA.116.004947.
24. Seldin M.M., Meng Y., Qi H. et al. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor- $\kappa$ B. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):e002767. doi: 10.1161/JAHA.115.002767.
25. Zhu W., Gregory J.C., Org E. et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016;165(1):111-24. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.011.
26. Koren O., Spor A., Felin J. et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(1):4592-8. doi: 10.1073/pnas.1011383107.
27. Koren O., Spor A., Felin J. et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl1):4592-8. doi: 10.1073/pnas.1011383107.
28. Neves A.L., Coelho J., Couto L. et al. Metabolic endotoxemia: A molecular link between obesity and cardiovascular risk. *J Mol Endocrinol*. 2013;11;51(2):R51-64. doi: 10.1530/JME-13-0079.
29. Ohashi R., Mu H., Wang X. et al. Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis. *QJM Mon. J Assoc Physicians*. 2005;98:845-56. doi: 10.1093/qjmed/hci136.
30. Ahmadmehrabi S., Tang W. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(6):761-6. doi: 10.1097/HCO.0000000000000445.
31. Diehl G.E., Longman R.S., Zhang J-X, et al. Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX3CR1hi cells. *Nature*. 2013;494:116-20. doi: 10.1038/nature11809.
32. Yamashita T., Kasahara K., Emoto T. et al. Intestinal Immunity and Gut Microbiota as Therapeutic Targets for Preventing Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Circ J*. 2015;79(9):1882-90. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0526.
33. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A., et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1561-9. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.016.
34. Kitai T., Kirsop J., Tang W. et al. Exploring the Microbiome in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2016;13(2):103-9. doi: 10.1007/s11897-016-0285-9.
35. Pasini E., Aquilani R., Testa C. et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4:220-7. doi: 10.1016/j.jchf.2015.10.009.
36. Tang W.H., Wang Z., Fan Y. et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1908-14. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.617.
37. Mell B., Jala V.R., Mathew A.V. et al. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiol Genomics*. 2015;47:187-97. doi: 10.1152/physiolgenomics.00136.2014.
38. Qi Y., Kim S., Richards E.M. et al. Gut Microbiota: Potential for a Unifying Hypothesis for Prevention and Treatment of Hypertension. *Circ Res*. 2017;120(11):1724-6. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310734.
39. Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V. et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertens*. 2015;65:1331-40. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.
40. Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes*. 2014;5(2):202-7. doi: 10.4161/gmic.27492.
41. Li J., Zhao F., Wang Y. et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017;5(1):14. doi: 10.1186/s40168-016-0222-x.
42. Marques F.Z., Mackay C.R., Kaye D.M. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(1):20-32. doi: 10.1038/nrcardio.2017.120.
43. Ufnal M., Jazwicz R., Dadlez M. et al. Trimethylamine-N-oxide: a carnitinederived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats. *Can J Cardiol*. 2014;30:1700-5. doi: 10.1016/j.cjca.2014.09.010.
44. Wang X., Ouyang Y., Liu J. et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2014;349:g4490. doi: 10.1136/bmj.g4490.
45. Marques F.Z., Nelson E.M., Chu P.Y. et al. High fibre diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in docal salt hypertensive mice. *Circulation*. 2016;7:024545. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545.
46. Gómez-Guzmán M., Toral M., Romero M. et al. Antihypertensive effects of probiotics *Lactobacillus* strains in spontaneously hypertensive rats. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59:2326-36. doi: 10.1002/mnfr.201500290.
47. Lam V., Su J., Koprowski S. et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J*. 2012;26:1727-35. doi: 10.1096/fj.11-197921.
48. Gan X.T., Ettinger G., Huang C.X. et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail*. 2014;7:491-9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.009978.
49. Everard A., Belzer C., Geurts L. et al. Cross-talk between Akkermansiamuciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(22):9066-71.
50. Parnell J.A., Reimer R.A. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1751-9. doi:10.3945/ajcn.2009.27465.
51. Giacco R., Clemente G., Luongo D. et al. Effects of short-chain fructooligosaccharides on glucose and lipid metabolism in mild hypercholesterolaemic individuals. *Clin Nutr*. 2004;23(3):331-40. doi: 10.1016/j.clnu.2003.07.010.
52. Wang Z., Roberts A.B., Buffa J.A., et al. Nonlethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell*. 2015;163:1585-95. doi: 10.1016/j.cell.2015.11.055.

### About the Authors:

**Oxana M. Drapkina** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Olga E. Shirobokikh** – MD, Resident, National Medical Research Center for Preventive Medicine

### Сведения об авторах:

**Драпкина Оксана Михайловна** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НМИЦ ПМ

**Широбокых Ольга Евгеньевна** – клинический ординатор, НМИЦ ПМ