



Достанко Н.Ю. ✉, Ягур В.Е., Зыбалова Т.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Вклад микробиоты в развитие, прогрессирование и исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, сбор материала, написание текста, редактирование – Достанко Н.Ю.; сбор материала, написание текста, редактирование – Ягур В.Е.; сбор материала, написание текста – Зыбалова Т.С.

Подана: 01.07.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: n.dostanko@tut.by

Резюме

В обзоре рассматриваются современные данные об участии микробиоты человека в развитии, прогрессировании и исходах основных сердечно-сосудистых заболеваний и патологических процессов, таких как атеросклероз, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность. Особое внимание уделяется микробиоте кишечника. Подробно описываются установленные к настоящему времени механизмы влияния кишечной микробиоты на патофизиологические процессы, лежащие в основе сердечно-сосудистых заболеваний, такие как воздействие на иммунную систему хозяина, участие повышенной проницаемости кишечника, а также действие микробных метаболитов (триметиламинооксида, первичных и вторичных желчных кислот, короткоцепочечных жирных кислот, метаболитов триптофана, фенилацетилглутамина). Указаны основные методологические проблемы, связанные с изучением микробиома. Подчеркивается неоднозначность и многоплановость влияния микробиоты кишечника на сердечно-сосудистую систему в норме и при дисбиозе.

Ключевые слова: кишечная микробиота, микробиом, дисбиоз, сердечно-сосудистые заболевания

Dostanko N. ✉, Yagur V., Zybalova T.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Microbiota Contribution in Development, Progression, and Outcomes of Cardiovascular Diseases: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, material collection, text writing, editing – Dostanko N.; material collection, text writing, editing – Yagur V.; material collection, text writing, editing – Zybalova T.

Submitted: 01.07.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: n.dostanko@tut.by

Abstract

The review presents current data on the implication of human microbiota in development, progression, and outcomes of major cardiovascular diseases and pathological processes in cardiovascular system, such as atherosclerosis, myocardial infarction, arterial hypertension, and heart failure. Particular attention is paid to the intestinal microbiota. The currently revealed mechanisms of influence of the intestinal microbiota on pathophysiological processes underlying cardiovascular diseases are described in detail, such as effects on the host immune system, involvement of increased intestinal permeability, as well as the action of microbial metabolites (trimethylamine N-oxide, primary and secondary bile acids, short-chain fatty acids, tryptophan metabolites, phenylacetylglutamine). The main methodological problems associated with microbiome investigation are considered. The ambiguity and diversity of the intestinal microbiota impact on the cardiovascular system in normal and dysbiosis is emphasized.

Keywords: intestinal microbiota, microbiome, dysbiosis, cardiovascular diseases

■ ВВЕДЕНИЕ

Из года в год последние полвека сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию по смертности во всем мире, несмотря на все усилия, предпринимаемые медицинским сообществом с целью повлиять на данную проблему. Это в очередной раз со всей очевидностью демонстрирует нам необходимость осознания того, что причины ситуации лежат не в плоскости медицины и поэтому требуют новых подходов и решений. К настоящему времени было доказано влияние целого ряда факторов на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них, таких как возраст, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, особенности питания, сидячий образ жизни, курение, артериальная гипертензия. У большинства из них присутствует общий фактор – нарушение углеводного и липидного обмена, неразрывно связанное с характером питания и физической активностью человека. Кроме того, изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе атеросклеротического поражения сосудов, привело к пониманию того, что этот процесс представляет собой результат сложного взаимодействия иммунной системы,

обмена веществ и повреждения сосудистой стенки разными факторами и характеризуется хроническим прогрессирующим низкоуровневым воспалением сосудистой стенки. Но до последнего времени было неясно, кто этот художник, которые шаг за шагом складывает из этих хорошо известных фактов целостную логическую картину сердечно-сосудистого континуума. И только с началом проекта по изучению генома микробиоты человека стало понятно, что это, возможно, и есть то самое недостающее звено, объединяющее и связывающее все остальные факторы в единую трагическую картину.

Действительно, было неоднократно показано влияние множества факторов на состояние микробиоты человека, в первую очередь кишечной микробиоты, начиная еще до рождения человека, а именно состояния здоровья матери до беременности и во время беременности, ее микрофлоры, генетических особенностей обоих родителей, способа рождения, факта кормления грудью, характера питания человека в детстве и в течение жизни, возраста человека, имеющих заболевания и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, частоты использования антибиотиков, физической нагрузки, психического состояния человека (депрессия, тревога), хронического стресса, употребления алкоголя [1–3].

Эти же самые факторы были описаны и как влияющие на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Были выявлены ассоциации изменения численности и состава многих микроорганизмов, типичных представителей микробиоты кишечника и полости рта, с развитием атеросклеротического поражения сосудов (сонных, коронарных), а генетический материал более пятидесяти различных бактерий и некоторых вирусов был обнаружен в составе атеросклеротических бляшек. Микроорганизмы, ассоциированные с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, включают в себя *C. pneumoniae*, *P. gingivalis*, *H. pylori*, *Lactobacillales*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus parasanguinis*, *Collinsella*, *Veillonella*, *Aggregatibacter*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes*, *Neisseria polysaccharea*, *Neisseria subflava*, *Prevotella*, *Clostridium difficile*, *Influenza A*, *Cytomegalovirus*, *Human immunodeficiency virus* [4].

Совокупность микроорганизмов кишечника, включающую в себя бактерии, вирусы, грибы и простейших, называют кишечной микробиотой, а вместе с их совокупным геномом – кишечным микробиомом (метагеномом), изменения в составе микробиоты/микробиома кишечника и связанное с этим изменение функций – кишечным дисбиозом [5].

Свыше 100 триллионов микробных клеток и 1000 различных видов бактерий населяет кишечник человека, что десятикратно превышает количество клеток в организме человека. Предполагают, что они содержат в 100 раз больше уникальных генов, чем наш геном. В международном проекте по изучению кишечного метагенома было выявлено 3,3 миллиона микробных генов, что приблизительно в 150 раз больше размера генома человека [6]. Свыше 99% генов метагенома кишечника имеют бактериальное происхождение [6], поэтому долгое время именно бактерии находились в центре внимания, в том числе и из-за отсутствия эффективных методов изучения других микроорганизмов кишечника [2].

Исследования, использующие 16S РНК секвенирование бактериальных генов, являются наиболее точным методом оценки микробиоты в настоящее время, но и им свойственны определенные и довольно важные ограничения. Так, например,

уровень разрешения метода недостаточен для определения видов и подвидов, поэтому анализ часто не учитывает менее распространенные микробные таксоны. Кроме того, исследование в основном оценивает распространенность, а не функциональные особенности микроорганизмов, которые и приводят к риску развития заболеваний, тогда как заболевание может быть вызвано микроорганизмами, которые представляют небольшую часть микробного сообщества. Во многих исследованиях образцы микробиоты не собирались проспективно, а представляли собой одиночный срез, представляющий состав микробиоты на конкретный момент времени, что, возможно, не позволяет точно оценить риск развития заболеваний в определенных когортах. Качество выделенной из образцов ДНК может варьировать в зависимости от типа образца, времени его сбора или метода обработки, условий хранения, метода извлечения ДНК, глубины секвенирования, фильтров качества, построения библиотеки. На результат может повлиять также систематическая ошибка амплификации, неправильный внутренний контроль секвенирования или его отсутствие, загрязнение, использование нестандартной базы данных для картирования. Наконец, результат анализа обычно представляет собой пропорции различных групп микроорганизмов, а не их абсолютное число на единицу образца. Поэтому в настоящее время предпринимаются различные усилия по стандартизации методов и протоколов изучения микробиома в больших когортах, начинают чаще использовать полногеномное секвенирование образцов микробиоты (метабеномное), которое обеспечивает лучшее таксономическое разрешение вплоть до видов и штаммов, а также позволяет анализировать функциональные особенности микробиоты, метаболические пути микробного сообщества, хотя это более трудоемкий, времязатратный и дорогостоящий процесс [7].

Представители двух основных филотипов, *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, составляют 90% микробного сообщества, обитающего в кишечнике, и величины их, по-видимому, остаются удивительно постоянными во времени, остальное приходится на представителей *Actinobacteria*, *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia* [2, 3].

Многочисленные исследования показывают, что микробиота кишечника взаимодействует с организмом хозяина, внося свой определенный вклад как в поддержание его здоровья, так и в формирование болезней. Интересно, что, несмотря на значительные индивидуальные отличия состава микробиоты (у каждого из нас свой уникальный, сравниваемый с отпечатками пальцев состав), основные функциональные способности микробиома здоровых людей сходны, тогда как некоторые заболевания, в том числе сердечно-сосудистые, ассоциируются с микробным дисбиозом. Чаще всего при этом изменяются разнообразие, состав микробиоты и связанные с этим метаболиты, которые могут влиять на развитие и прогрессирование атеросклероза, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии [5]. Тем не менее, нельзя сказать, что есть микробиота хорошая и плохая, так как взаимоотношения между хозяином и микробиотой – это сложный и не всегда предсказуемый процесс [7]. Кроме того, определение «нормальной» микробиоты еще не установлено [8].

Микробиота кишечника является не единственным микробным сообществом, изученным в связи с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, микробиота полости рта, тоже довольно многочисленная (более 10 000 видов бактерий из 22 филотипов), также привлекала к себе внимание исследователей. В крупных

эпидемиологических исследованиях отмечали ассоциацию плохой гигиены полости рта с риском ССЗ, а некоторые бактерии, свойственные микробиоте полости рта, как, например, *Porphyromonas gingivalis*, были выявлены в атеросклеротических бляшках [7].

Исследование у пациентов, поступивших с острым коронарным синдромом, показало более высокую сублингвальную бактериальную нагрузку по сравнению с контролем; виды, которые были в основном увеличены в этом исследовании, это *Streptococcus intermedius*, *S. sanguis*, *S. anginosus*, *Tannerella forsythensis*, *T. denticola* и *Porphyromonas gingivalis*. Следовательно, эти виды могут быть связаны с риском развития острого коронарного синдрома. Кроме того, была описана возможная ассоциация между *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, бактерией группы НАСЕК, обитающей в полости рта, и ишемической болезнью сердца, а также инсультом [2].

По данным секвенирования микробиом кишечника и полости рта в совокупности содержит более 45 миллионов генов, при этом приблизительно 50% всех генов являются уникальными для образцов соответствующего метагенома и только около 550 000, что менее чем 2%, сходны для обеих локализаций [7].

Каким же образом микробиота человека, в первую очередь кишечника, но также и полости рта, а также других клинически значимых локализаций может влиять на состояние сосудистой стенки и обмен веществ, а вследствие этого на риск развития ССЗ?

На сегодняшний день выделяют ряд возможных механизмов этого влияния: посредством воздействия на иммунную систему хозяина, при развитии проницаемости кишечника и бактериемии другого происхождения через действие самих микроорганизмов и компонентов их клеточной стенки, а также посредством действия микробных метаболитов [4, 7].

Для ряда кишечных бактерий было описано влияние на определенные иммунные клетки, например, Т-регуляторные клетки. Одним из возможных механизмов патогенного действия микробиоты является также индукция образования системных воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИФН- γ . Для ряда микроорганизмов описано снижение уровня ФНО- α , ИЛ-1 β , окисленного ЛПНП (в частности при сапплементации с помощью *Lactobacillus plantarum* ATCC 14917, а также при преобладании в микробиоте *Roseburia* and *Blautia*). У пациентов с артериальной гипертензией было выявлено снижение относительного числа образующих бутират бактерий, а также повышение продукции ФНО- α , ИЛ-6, соотношения ФНО- α /ИФН- γ . Солевая гипертензия ассоциировалась со снижением распространенности *Lactobacillus* в кишечнике, а также увеличением IFN- γ ⁺ CD4 T-клеток и уровня ИФН- γ в сыворотке и снижением TGF- β 1⁺ CD4 T-клеток и концентрации TGF- β 1 в сыворотке. Таким образом, как атеросклероз, лежащий в основе многих форм ишемии, который считается хроническим воспалительным заболеванием с участием как врожденного, так и адаптивного иммунитета, так и артериальная гипертензия, которая также ассоциируется с воспалением и некоторыми изменениями в иммунной системе, могут быть частично обусловлены влиянием микробиоты на иммунную систему [7].

Клетки эпителия в кишечнике выполняют барьерную функцию по отношению к бактериям кишечника, которая поддерживается плотными контактами между ними, продукцией слизи и активностью эпителий-ассоциированных иммунных клеток. При нарушении этого барьера в результате различных причин липополисахариды грамотрицательных бактерий могут попадать в кровоток, приводя к эндотоксемии,

которая является мощным фактором риска раннего атеросклероза. Циркулирующие липополисахариды могут связываться с toll-подобными рецепторами хозяина, приводя к развитию у него воспалительного ответа. Имеются данные о том, что некоторые бактерии могут влиять на проницаемость кишечника и эндотоксемию. Например, *Akkermansia muciniphila* снижала кишечную проницаемость, уровень циркулирующих эндотоксинов и выраженность атеросклероза аорты у мышей и уровни циркулирующих липополисахаридов у пациентов с ожирением [7].

Систематический обзор исследований на людях показал, что *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* и *Prevotella* связаны с различными маркерами воспаления, такими как высокочувствительный С-реактивный белок и интерлейкин (IL) 6 [2].

Кроме того, бактерии кишечника могут влиять на хозяина своими метаболитами или продуктами их дальнейшего преобразования в организме хозяина. К таковым метаболитам, наиболее изученным сегодня, относятся триметиламиноксид (ТМАО), короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), метаболиты желчных кислот и метаболиты триптофана.

■ ТРИМЕТИЛАМИНОКСИД

Триметиламиноксид (ТМАО) – это соединение, которое образуется из карнитина, холина, фосфатидилхолина и бетаина, содержащихся в пище, особенно богаты которыми яичный желток, красное мясо, некоторые виды рыб. При этом вначале под влиянием лиаз некоторых микроорганизмов, присутствующих в кишечнике, образуется триметиламин, который в дальнейшем окисляется печеночными флаavin-монооксигеназами, главным образом ФМОЗ, до ТМАО.

Данный механизм описан для таких бактерий, как Firmicutes (*Campylobacter*, *Escherichia*, *Pseudomonas*), Proteobacteria (*Bacillus*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Sarcina*), Actinobacteria (*Micrococcus*, *Mobiluncus*). Есть и другие микроорганизмы, влияющие на метаболизм карнитина, холина и бетаина, среди которых такие известные патогены, как *Streptococcus*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*.

ТМАО может играть роль в развитии атеросклероза, влияя на транспорт холестерина, образование пенистых клеток и агрегацию тромбоцитов, а также пролонгировать гипертензивный эффект ангиотензина II за счет возможного участия в процессе белка некоторых рецепторов к АТII или АТII-подобным пептидным гормонам. Описана большая частота сердечно-сосудистых событий в течение 3 лет у пациентов с высокими концентрациями ТМАО в плазме крови [9].

В клинических исследованиях было показано, что уровень ТМАО ассоциировался с риском тромботических событий (инфаркт миокарда и инсульт), а использование сапплементации холином у здоровых веганов и всеядных добровольцев увеличивало уровни циркулирующего ТМАО и повышало ответную реакцию тромбоцитов на агонисты. Несколько недавних метаанализов подтвердили сильную взаимосвязь между повышением уровня ТМАО и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, а также риском смерти в разных популяциях [10].

В экспериментах на мышах повышенные уровни ТМАО ассоциировались со значимым увеличением размеров бляшек и количеством пенистых клеток, что было связано с активацией NF-κB сигнального пути в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, запускающей воспалительную реакцию в стенке сосудов, увеличивающей

накопление в ней пенистых клеток и риск развития атеросклероза. Сообщалось также, что ТМАО может ингибировать обратный транспорт холестерина и регулировать активность транспортеров холестерина в макрофагах, приводя тем самым к развитию атеросклероза [9].

В исследовании, где использовались пероральные селективные ингибиторы продукции ТМА у кишечных симбионтов, образование ТМА и ТМАО из пищевых источников было практически полностью подавлено, что снижало агрегацию тромбоцитов и тромбозы, риск атеросклероза, а также приводило к обратному изменению в составе кишечной микробиоты, вызванному употреблением ранее богатой холином пищи, и увеличивало количество бактерий *Akkermansia muciniphila*, что ассоциируется с большей продолжительностью жизни [10].

Повышенные уровни ТМАО могут нарушать восстановление митохондриального пула и метаболизма миокарда и повышать риск развития и тяжесть инфаркта миокарда. ТМАО может увеличивать высвобождение ионов кальция в клетках, усиливая кальциевый сигналинг, это повышает чувствительность тромбоцитов и способствует развитию тромбоза, что также может способствовать развитию инфаркта миокарда [9].

Недавние исследования показали, что ТМАО напрямую участвует в развитии сердечной недостаточности. Уровни ТМАО были значимо выше в крови пациентов с сердечной недостаточностью, чем у контрольной группы здоровых лиц, прогноз пациентов с высокими уровнями ТМАО также был хуже. Повышение уровня ТМАО коррелировало с вероятностью смерти, ухудшением состояния пациентов и вероятностью рецидива в течение короткого промежутка времени после успешного лечения. В исследовании на животных, где использовали 3,3-диметил-1-бутанол у мышей с сердечной недостаточностью, который может снижать уровни ТМАО в плазме, наблюдали улучшение структурного и электрического ремоделирования миокарда. Кроме того, ТМАО напрямую приводил к прогрессированию тубулоинтерстициального фиброза и дисфункции почек, что также может быть одним из механизмов, связанных с прогрессированием сердечной недостаточности [9].

Механизмы, посредством которых ТМАО может способствовать развитию ССЗ, многочисленны и включают в себя также нарушение метаболизма стеролов в тканях, повышение активации эндотелиальных клеток, воспаление сосудистой стенки, стимуляцию сигнальных путей фиброобразования [10].

■ ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ

Желчные кислоты синтезируются печенью из холестерина в многоступенчатом процессе, включающем в себя несколько ферментативных реакций, и выполняют различные функции: эмульгируют жирорастворимые вещества (жиры, жирорастворимые витамины), способствуя тем самым их перевариванию и всасыванию, проявляют выраженную антимикробную активность, являются важным путем элиминации холестерина, снижающим уровни циркулирующего холестерина и риск образования атеросклеротических бляшек. Микробиота кишечника модифицирует первичные желчные кислоты с помощью гидролаз, которые отщепляют ОН группы, превращая первичные желчные кислоты во вторичные, менее растворимые и менее токсичные для бактерий. Кроме того, поскольку вторичные желчные кислоты менее растворимы, вероятность их реабсорбции меньше и они с большей вероятностью

выводятся из организма, обеспечивая выведение холестерина, тогда как 95% первичных желчных кислот реабсорбируется в терминальном отделе подвздошной кишки. Этот сложный цикл представляет собой энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, которая жестко регулируется через печеночный фарнезоидный X-рецептор (FXR). Снижение активности гидролаз из-за кишечного дисбиоза приводит к меньшему образованию вторичных желчных кислот и увеличению реабсорбции первичных желчных кислот, которые выполняют функцию сигнальных молекул, влияя на метаболизм и действуя как лиганды ядерных рецепторов. В частности, они активируют рецептор FXR, что подавляет экспрессию фермента холестерол-7-альфа-гидроксилазы (CYP7A1), участвующего в синтезе первичных желчных кислот из холестерина, что снижает поглощение холестерина печенью, и ингибируют ядерный рецептор LXR, активность которого увеличивает отток холестерина из гепатоцитов и энтероцитов. Таким образом, снижение образования вторичных желчных кислот приводит в конечном итоге к накоплению холестерина в клетках печени, кишечника, снижению поглощения холестерина печенью, увеличивая тем самым уровни ЛПНП в плазме и повышая риск атеросклероза [11].

■ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

В результате ферментации анаэробными бактериями в слепой кишке и проксимальных отделах толстого кишечника неперевариваемых пищевых волокон образуются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), такие как ацетат, бутират и пропионат. Они представляют собой насыщенные жирные кислоты с прямой цепью, состоящей из менее чем шести атомов углерода. КЦЖК могут всасываться через эпителий кишечника для участия в различных физиологических процессах либо выделяться с фекалиями. Известно, что бутират является основным источником энергии для колоноцитов [5], а также обладает атеропротективным и противовоспалительным действием: снижает продукцию противовоспалительных цитокинов и вызванную ФНО-альфа экспрессию VCAM-1, уменьшая тем самым адгезию моноцитов к эндотелию и препятствуя образованию пенистых клеток. Было показано, что дисбиоз кишечника при атеросклерозе характеризуется снижением популяции таких продуцирующих бутират бактерий, как *Eubacterium* и *Roseburia* [11].

Основными производителями бутирата в толстой кишке человека являются филотип *Firmicutes* и семейства *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*. Кроме того, у бактерий, утилизирующих молочную кислоту, существует дополнительный путь, при котором лактат и ацетат могут превращаться в бутират, а также имеются разные пути синтеза бутирата в зависимости от поступающего пищевого источника (белки, углеводы). Известно, что виды *Bifidobacterium* продуцируют ацетат и лактат, а *Akkermansia muciniphila* продуцирует ацетат и пропионат [7].

Описано влияние КЦЖК на регуляцию артериального давления. Первоначально клинические исследования показали, что потребление клетчатки снижает артериальное давление, затем на животных моделях были уточнены механизмы этого влияния через КЦЖК через активацию рецепторов в клетках сердечно-сосудистой системы. Метаболиты КЦЖК модулируют рецептор свободных жирных кислот 3, сопряженный с G-белком (GPR41), рецептор свободных жирных кислот 2 (GPR43) и обонятельный рецептор 78 (Olfr78) *in vitro* и *in vivo*. Активация этих рецепторов оказывает противоположное влияние на регуляцию артериального давления. Было показано,

что добавление в рацион КЦЖК защищает от развития гипертонии и включает рецептор КЦЖК GPR43/GPR109A, который регулирует также количество Treg-клеток у мышей. Подтверждением этих исследований являются данные контролируемого клинического исследования, показавшие, что бутират в дозе 600 мг/день значительно снижает диастолическое артериальное давление [7].

GPR41 экспрессируется главным образом в жировой ткани, а самые высокие уровни экспрессии GPR43 были выявлены в иммунных клетках. GPR41 активируется в большей степени пропионатом, в меньшей – бутиратом и еще меньше ацетатом, тогда как GPR43 активируется всеми тремя КЦЖК одинаково. Оба протеина, GPR41 и GPR43, были обнаружены в ткани толстого кишечника, белой жировой ткани, печени и скелетной мускулатуре, что позволяет предполагать влияние КЦЖК на метаболизм энергии в периферических тканях [9].

Было показано, что КЦЖК оказывают положительное влияние на модулирование аппетита, ожирение и воспаление толстой кишки. Тем не менее имеются данные о том, что неконтролируемо повышенный уровень КЦЖК в кале (ацетата и пропионата) при дисбиозе микробиоты был связан с метаболическим синдромом, ожирением, со снижением разнообразия микробиоты кишечника, более высокой проницаемостью кишечника, системным воспалением, уровнем глюкозы в плазме, дислипидемией и гипертонией даже после корректировки на сопутствующие факторы, включая диету, общее количество калорий и физическую активность. Недавно в двух независимых исследованиях на людях было высказано предположение, что нарушение регуляции продукции КЦЖК является также триггером развития диабета.

Известно, что бактерии, принадлежащие к родам *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* и *Escherichia*, могут вырабатывать нейромедиаторы в вегетативной нервной системе. Изменения в распространенности этих бактерий могут привести к изменению сосудистого тонуса и способствовать развитию артериальной гипертензии. Была показана положительная корреляция между артериальным давлением и уровнем КЦЖК. Такие микробные метаболиты, как гиппурат, фенилацетилглутамин и 4-крезилсульфат, обнаруживаемые в моче, также были связаны с повышением артериального давления [2].

Исследования на людях продемонстрировали также, что существует обратная связь между показателями разнообразия микробиоты и артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией помимо снижения разнообразия наблюдается повышенное количество оппортунистических патогенных таксонов, таких как *Klebsiella* и *Streptococcus* [7].

Таким образом, несмотря на то, что КЦЖК играют очень важную регулирующую роль при определенном количестве (дисбиоз кишечника с гиперпродукцией КЦЖК, гиперкалорийная диета, большое количество жира в пище), они могут служить субстратом для образования глюкозы и холестерина. Ацетат и пропионат, попадая в порталную циркуляцию, метаболизируются в печени, входят в цикл трикарбоновых кислот и могут влиять на различные метаболические пути, включая метаболизм липидов и глюконеогенез, а также высвобождаются в системный кровоток, где они способны связываться с рецепторами эндотелия сосудов, уменьшать адгезию нейтрофилов и моноцитов к сосудистой стенке, тем самым уменьшая сосудистую эндотелиальную дисфункцию, неоднозначно участвовать в регуляции артериального давления и метаболизме энергии в периферических тканях [5].

Ряд исследований показывают, что КЦЖК играют определенную роль в патогенезе и других сердечно-сосудистых состояний, таких как ишемическое реперфузионное повреждение, восстановление сердца после инфаркта миокарда, нарушение растяжимости (жесткость) стенки артерий [12].

■ ДРУГИЕ МЕТАБОЛИТЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Индолы – это бактериальные метаболиты триптофана, полузаменимой аминокислоты, содержащейся в различных источниках пищи, таких как красное мясо, яйца и рыба. Индолы метаболизируются несколькими типами бактерий, в том числе *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Clostridium*, с образованием целого ряда метаболитов, таких как триптамин, индол, индолуксусная кислота, индолпропионовая, индолмолочная кислота, индолальдегид, 3-метилиндол (скатол). Метаболиты триптофана обладают различными биологическими эффектами, включая усиление эпителиального барьера кишечника, стимуляцию сократительной функции желудка и кишечника, содействие секреции гормонов кишечника, противовоспалительные и антиоксидантные свойства, проявляемые в системной циркуляции, модуляцию состава микробиоты кишечника. Тем не менее не все метаболиты триптофана ассоциируются с положительными эффектами в отношении здоровья кишечника или риска сердечно-сосудистых заболеваний. Индоксилсульфат и индолуксусная кислота действуют как эндогенные лиганды факторов транскрипции, взаимодействуя с различными регуляторными и сигнальными путями, тем самым опосредуя кардиотоксичность и воспаление сосудов. Индоксилсульфат ассоциировался с кальцификацией аорты, увеличением толщины комплекса интима-медиа в сонной артерии, повышением экспрессии цитокинов в клетках стенки сосудов [7, 13].

В недавних исследованиях были описаны и другие метаболиты кишечной микробиоты, которые также могут способствовать регуляции артериального давления хозяина. Считается, что растущее число продуктов, зависящих от микробиоты, включая уремические токсины, такие как *p*-крезолсульфат и различные метаболиты ароматических аминокислот, потенциально могут изменять метаболизм хозяина через специфические рецепторы, включая рецептор ароматических углеводов [14].

Метаболическое производное фенилаланина – фенилацетилглутамин (ФАГ), который вырабатывается кишечной микробиотой при метаболизме фенилаланина и который был повышен у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и не имел значимой корреляции с контролем гликемии, показал сильную связь с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, такими как инфаркт, инсульт и смерть. Это было подтверждено в дальнейшем в независимой и непересекающейся когорте, состоящей из 4000 пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний, при этом было показано, что ФАГ является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий как у диабетиков, так и у лиц без диабета. Дополнительные функциональные исследования показали, что связь ФАГ с риском возникновения сердечно-сосудистых событий, вероятно, возникает из-за того, что метаболит взаимодействует с GPCR, включая $\alpha 2A$, $\alpha 2B$ и $\beta 2$ -адренорецепторы, которые играют большую роль при заболеваниях сердца и влияют на функции тромбоцитов. До открытия ФАГ участие системы сигналинга адренорецепторов еще не было описано как фактор влияния кишечной микробиоты на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Открытие сигнальной оси «микробиота – адренорецепторы» представляет

особый интерес, учитывая широкое влияние последних на функцию сердечно-сосудистой системы и метаболизм. Кроме того, возможно, что ФАГ влияет и на другие подтипы адrenoцерепторов, а значит, этот метаболит кишечной микробиоты также нуждается в дальнейшем тщательном изучении [14, 15].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активный интерес исследователей во всем мире к микробиоте кишечника и других биотопов и влиянию микробиома на развитие, прогрессирование и исходы сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдающийся в последнее время, не случаен. Новое понимание сложного и разностороннего взаимодействия микроорганизмов и макроорганизма во всем его раскрывающемся многообразии является многообещающим с точки зрения формирования новых подходов к профилактике и лечению данной патологии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nechaeva G., Lyalyukova E. (2019) Gut microbiota – a new risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Lechazhij vrach*, no 2, pp. 50–55. (in Russian)
2. Sanchez-Rodríguez E., Egea-Zorrilla A., Plaza-Díaz J. (2020) The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, vol. 12, no 3, p. 605. doi: 10.3390/nu12030605
3. Novakovic M., Rout A., Kingsley T. (2020) Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *World journal of cardiology*, vol. 12, no 4, pp. 110–122. Available at: <https://doi.org/10.4330/wjc.v12.i4.110>
4. Kazemian N., Mahmoudi M., Halperin F. (2020) Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*, vol. 8, no 36. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00821-0>
5. Ahmad A.F., Dwivedi G., O'Gara F. (2019) The gut microbiome and cardiovascular disease: current knowledge and clinical potential. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 317, no 5, pp. 923–938. doi: 10.1152/ajpheart.00376.2019
6. Qin J., Li R., Raes J. (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, vol. 464, no 7285, pp. 59–65. doi: 10.1038/nature08821
7. Myungsuk Kim, Md Nazmul Huda, Brian J Bennett (2022) Sequence meets function – microbiota and cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*, vol. 118, no 2, pp. 399–412. Available at: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab030>
8. Drapkina O., Shirobokih O. (2018) The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of cardiovascular diseases and metabolic syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, vol. 14, no 4, pp. 567–574. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574
9. Li Q., Gao B., Siqin B. (2021) Gut Microbiota: A Novel Regulator of Cardiovascular Disease and Key Factor in the Therapeutic Effects of Flavonoids. *Front Pharmacol*, vol. 12, no 651926. doi: 10.3389/fphar.2021.651926
10. Roberts A.B., Gu X., Buffa J.A. (2018) Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. *Nat Med.*, vol. 24, no 9, pp. 1407–1417. doi: 10.1038/s41591-018-0128-1
11. Lau K., Srivatsav V., Rizwan A. (2017) Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, vol. 9, no 8, pp. 859. doi: 10.3390/nu9080859
12. Battson M.L., Lee D.M., Li Puma L.C. (2019) Gut microbiota regulates cardiac ischemic tolerance and aortic stiffness in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, vol. 317, no 6, pp. 1210–1220. doi: 10.1152/ajpheart.00346.2019
13. Trøseid M., Andersen G.Ø., Broch K., Hov J.R. (2020) The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: current knowledge and future directions. *EBioMedicine*, vol. 52, no 102649. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102649>
14. Marco Witkowski, Taylor L. Weeks, Stanley L. Hazen (2020) Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, vol. 127, no 4, pp. 553–570. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316242>
15. Nemet I., Saha P.P., Gupta N. (2020) A Cardiovascular Disease-Linked Gut Microbial Metabolite Acts via Adrenergic Receptors. *Cell*, vol. 180, no 5, pp. 862–877. e22. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.016