

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-125-133>

EDN: PIMKHU

Кишечная микробиота и болезни сердечно-сосудистой системы

Нестеренко З. В.¹, Хавкин А. И.², Новикова В. П.¹, Листопадова А. П.¹¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Россия² ГБУЗ МО Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, Россия

Для цитирования: Нестеренко З. В., Хавкин А. И., Новикова В. П., Листопадова А. П. Кишечная микробиота и болезни сердечно-сосудистой системы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;199(3): 125–133. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-125-133

Нестеренко Зоя Васильевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, зав. лабораторией «Медико-социальных проблем в педиатрии»

Листопадова Анастасия Павловна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми

✉ Для переписки:

Нестеренко Зоя Васильевна
zvnesterenko@gmail.com

Резюме

В статье представлен обзор публикаций в отечественной и зарубежной литературе, посвященный современным взглядам на роль метаболитов микробов кишечника как факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Технические возможности последнего десятилетия позволили достаточно точно охарактеризовать кишечную микробиоту, что способствовало более глубокому пониманию происходящих процессов при развитии ряда заболеваний и установить, что на исход их лечения влияют выраженные изменения в составе, разнообразии и метаболической активности микробиоты кишечника человека. Ряд вопросов по взаимодействию кишечной микробиоты и организма хозяина остаются открытыми. Дальнейшие исследования по изучению связи микробиоты кишечника, продуктов ее метаболизма с факторами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний открывают уникальные возможности в лечении и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы с использованием манипулятивных технологий составом микробиоты и ее функций.

Ключевые слова: кишечная микробиота, биоразнообразие, микробные метаболиты, заболевания сердца, заболевания сосудов

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-125-133>

Intestinal microbiota and cardiovascular diseases

Z. V. Nesterenko¹, A. I. Khavkin², V. P. Novikova¹, A. P. Listopadova¹¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya st. St. Petersburg 194100, Russia² Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, 62, Bolshaya Serpuhovskaya street, Moscow 115093, Russia

For citation: Nesterenko Z. V., Khavkin A. I., Novikova V. P., Listopadova A. P. Intestinal microbiota and cardiovascular diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3): 125–133. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-125-133

✉ *Corresponding author:***Zoia V. Nesterenko**

zvnesterenko@gmail.com

Zoia V. Nesterenko, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor of the Department of Propediatrics Childhood Diseases with a Course of care for Patients General Care; ORCID: 0000-0001-9522-897X**Anatoly I. Khavkin**, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery; ORCID: 0000-0001-7308-7280**Valeriya P. Novikova**, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Head of Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of General Child Care, Head of the Laboratory "Medical and social problems in pediatrics"; ORCID: 0000-0002-0992-1709**Anastasia P. Listopadova**, MD, PhD, MS (Medicine), Senior researcher of the Department of Propediatrics Childhood Diseases with a Course of care for Patients General Care; ORCID: 0000-0001-5220-3414

Summary

The article presents a review of publications in in Russian and foreign literature devoted to modern views on the role of intestinal microbial metabolites as risk factors for cardiovascular diseases. The technical capabilities of the last decade made it possible to accurately characterize the intestinal microbiota, which contributed to a deeper understanding of the processes occurring during the development of a number of diseases and to establish that the outcome of their treatment is affected by pronounced changes in the composition, diversity and metabolic activity of the human intestinal microbiota. A number of questions on the interaction of the intestinal microbiota and the host organism remain open. Further research on the relationship of the intestinal microbiota, its metabolic products with risk factors for cardiovascular diseases opens up unique opportunities in the treatment and prevention of diseases of the cardiovascular system using manipulative technologies with the composition of the microbiota and its function.

Keywords: gut microbiota, biodiversity, microbial metabolites, heart disease, vascular disease

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Современные молекулярно-генетические методы изучения микробиоты кишечника позволили установить тесную связь между качественным и количественным составом микроорганизмов, населяющих кишечник и возникновением различных заболеваний [1, 2, 3]. В то же время, сложные взаимодействия между макроорганизмом и микробными агентами полностью не изучены; установление только микробных генотипов не может прояснить фенотипическую экспрессию, поэтому для изучения этой связи необходимо использование новых методик (метатранскриптомики, метапротеомики, метаболомики) [4]. Многочисленными работами установлено влияние нарушений качественного и количественного состава микробиоты кишечника на развитие неинфекционной патологии: заболевания желудочно-кишечного тракта [3, 5, 6, 7, 8], патология обмена веществ [9–12], аллергические и аутоиммунные заболевания [13–17]. Эти данные имеют значение

для выявления эндокринно-метаболических расстройств с использованием состояния микропейзажа желудочно-кишечного тракта в качестве предиктора метаболических нарушений [1, 2, 4].

Жизненный цикл человека предполагает наличие ряда динамичных равновесных состояний, каждое из которых в определенной степени ограничивает другие. Это возможно благодаря фрактальной природе биологических сообществ, в структуре которых экосистемы встроены одна в другую, что обеспечивает стабильность и жизнеспособность биологического организма в целом. Подобная структура создает условия для коэволюции конкурирующих организмов (например, хозяина и микроорганизма), которые в определенной ситуации могут привести к уничтожению одного из них. Но эволюционно стабильная система не является абсолютно фиксированной. Равновесные системы характеризуются достаточной упругостью и в нормальных условиях могут противостоять внешним воздействиям (на-

пример, патогенам). При нарушении определенных границ система утрачивает равновесие, что приводит к гибели одного из партнеров. В биосфере человека подобные границы не установлены и равновесие может нарушиться под действием патогенов, вызывающих гибель других микроорганизмов и/или хозяина, но появление вариантных микробов может восстановить утраченное равновесие [18].

Человеческий организм является обладателем громадного количества микроорганизмов, число которых в десятки раз превышает количество человеческих клеток. Бактериальная микробиота человека характеризуется разнообразием видов и штаммов, отражая биологическую неоднородность его организма. Биологическое разнообразие – это термин, который описывает разнообразие живых организмов на Земле, степень изменения жизни, включая

микроорганизмы, растения, животных, экосистемы и представляет собой богатство доступных для нас биологических ресурсов. В биоразнообразии каждый вид играет важную роль. При уменьшении биологического разнообразия многочисленные взаимосвязи ослабляются, а иногда разрушаются, что наносит вред всем видам в экосистеме, изменяя ее баланс (загрязнение окружающей среды, изменение климата), влияя на биологические ресурсы (многообразие видов, экосистем, генов), снижая социальную пользу (уровень образования, научных исследований, культурных ценностей). За последние сто лет биоразнообразие во всем мире резко сократилось, что связывают с антропогенным влиянием. Исчезновение определенных микроорганизмов из микробиоты человека может иметь нежелательные последствия и способствовать распространению целого ряда заболеваний [18].

Связь микробиома кишечника с органами и системами макроорганизма

Уже в начале 21 века было установлено, что различия в составе кишечной микробиоты в неонатальном периоде могут предшествовать развитию атопии: дети с аллергическим дерматитом имели больше клостридий и меньше бифидобактерий в кишечной микробиоте, чем здоровые младенцы [19, 20, 21], а микробо-ассоциированные метаболиты неонатальной кишечной микробиоты могут представлять собой важный доступ к расшифровке фенотипа иммунных клеток в раннем возрасте, связанного с отсроченным развитием болезни [22]. Нарушения состава микробиома кишечника могут вызывать изменения функции различных органов; но, в свою очередь, острые или хронические заболевания органов и систем могут влиять на состав и физиологию микробиома кишечника. Так сформировалось понятие двунаправленной оси «микробиом кишечника – орган макроорганизма» (оси кишечник – легкое, кишечник-мозг, кишечник-почки и др.) [5, 6, 23, 24, 25].

Исследования микробиоты человека, особенно кишечника, стали одним из самых инновационных

направлений в изучении механизма развития различных заболеваний [26, 27]. Эквilibrium (стабильность и разнообразие) микробиоты в нормальных физиологических условиях поддерживается симбиотическими взаимоотношениями сотен видов бактерий с клетками макроорганизма, что играет ключевую роль в обеспечении активной функции экосистемы человека. Комменсальные микроорганизмы (живущие в тесной взаимосвязи с макроорганизмом без причинения вреда), как правило, приносят пользу хозяину. Они регулируют врожденные и адаптивные иммунные ответы, влияют на порог активации патогенных стимулов в большей степени за счет малых молекул, которые опосредуют взаимодействие хозяин-микроорганизм. Тем самым они предотвращают колонизацию патогенными видами [1, 18, 28].

Отмечено, что уменьшение видового разнообразия микробиома представляет риск для здоровья, и в ряде работ показано, что сокращение видового разнообразия нередко связано с сердечно-сосудистой патологией (ССП) [29, 30, 31].

Микробиом кишечника и сердечно-сосудистые заболевания

Большим количеством исследований была показана связь между изменениями микробиома кишечника и сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые являются основными причинами смертности и заболеваемости во многих развитых и развивающихся странах, несмотря на широкое использование медикаментозной терапии в последние десятилетия [1, 2, 9, 24, 32].

Влияние микробиома кишечника на состояние кардиоваскулярной системы представляет большой интерес с точки зрения их тесного контакта при участии многочисленных рецепторов и эффекторов, включая иммунные клетки и иммуномодулирующие факторы, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и триметламин-N-оксид (ТМАО).

Благодаря постоянной прямой связи микробиома кишечника с иммунной и нейроэндокринной системами осуществляется влияние на состояние сердца и сосудов, и это взаимодействие происходит в обоих направлениях. КЦЖК являются классическим примером того, как молекулы бактериального происхождения способствуют поддержанию иммунного гомеостаза кишечника. КЦЖК служат источником энергии для эпителиальных клеток кишечника, питают колоноциты и таким образом предотвращают воспаление и формирование «синдрома дырявой кишки»; модулируют продукцию цитокинов, индуцируют увеличение регуляторных Т-клеток. *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* и *Prevotella* связаны с различными маркерами воспаления, такими как высокочувствительный С-реактивный белок и IL6 [26].

Триметламин-N-оксид (ТМАО) и сердечно-сосудистая патология

Недавний метаанализ проспективных исследований показал, что повышенные концентрации ТМАО и его предшественников были связаны с повышенным риском основных неблагоприятных сердечно-сосудистых изменений и общей смертности независимо от традиционных причин риска [26]. ТМАО образуется из триметиламина (ТМА), который метаболизируется кишечной микробиотой из холина и L-карнитина; окисляется в печени флавиносодержащей монооксигеназой. Превращение холина и карнитина в ТМАО зависит от баланса и разнообразия микробиоты кишечника. Дисбиоз кишечника может непосредственно привести к образованию высокого уровня ТМАО в плазме крови. Существует четкая корреляция между уровнями ТМАО в плазме и риском сердечно-сосудистых или тромботических заболеваний, с повышенным риском серьезных неблагоприятных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы в целом, имеются

убедительные доказательства, свидетельствующие о прямой связи между уровнем ТМАО и патогенезом атеросклероза [26, 29, 30–33]. Более высокие уровни ТМАО в крови и повышенный риск ССЗ могут быть отнесены к ТМА-продуцирующему микробиому, содержащему ТМА-лиазы. Проводимые перекрестные, когортные, а не интервенционные исследования не отвечают на вопрос: вносит ли ТМАО непосредственный вклад в прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний или отражает наличие вредного микробного метаболизма в толстой кишке, пищевых привычек или дисфункции почечных канальцев. Детальное понимание биологической роли ТМАО у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеет решающее значение для оценки возможности разработки препаратов, которые влияют на уровни ТМАО или возможность использования ТМАО в качестве маркера сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 9, 24, 32].

Ишемическая болезнь сердца и изменение микробного состава кишечника

Заболелаемость ИБС связана с изменением микробного состава кишечника: у пациентов с ИБС в сравнении с пациентами без ИБС с факторами коронарного риска отмечается более низкое содержание бактерий рода *Phylum* и более высокое содержание лактобацилл. Соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes*, показатель дисбиоза, увеличивалось у пациентов с ИБС по сравнению с контролем (пациенты без ИБС). Обилие энтеробактерий было значительно выше у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми субъектами. Увеличение *Streptococcus* spp. было также значительно выше у пациентов с ИБС, чем у здоровых людей. Это может быть связано с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП) у пациентов с ИБС. В соответствии с нашими результатами, *Bacteroides* spp. были значительно истощены у пациентов с ИБС. Учитывая, что *Bacteroides* spp. играют важную роль в поддержании

здоровой кишечной экосистемы, и что было обнаружено снижение обилия *Bacteroides* spp. у пациентов с атеросклеротическим ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой, *Bacteroides* spp. может иметь потенциал для регулирования прогрессирования атеросклероза. Кроме того, бактерии *Faecalibacterium prausnitzii*, обладающие противовоспалительным действием, также значительно истощились у пациентов с ИБС. Негативные корреляции между *Streptococcus* spp. и *Bacteroides* spp. наблюдались только у пациентов с ИБС. С другой стороны, положительная корреляция между *Bacteroides* spp. и *Erysipelotrichaceae bacterium* была замечена только у здоровых субъектов. Эти результаты подразумевают, что специфические межвидовые отношения в кишечном микробиоме могут существовать у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми субъектами [1, 2, 9, 24, 32].

Кишечные метаболиты и сердечно-сосудистые заболевания

Микробиом кишечника использует серосодержащие соединения для производства сероводорода. Сероводород является важным биологическим медиатором, который участвует в различных физиологических процессах, включая регуляцию артериального давления. Кроме того, фенилацетилглутамин является продуктом, который образуется при конъюгации фенилацетата и глутамина. Высокий уровень фенилацетилглутамина в сыворотке был отмечен у пациентов с прогрессирующим хроническим заболеванием почек, а также как сильный и независимый фактор риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти [1, 2, 9, 24, 32].

Ряд других метаболитов также оказывает влияние на функционирование организма, например,

ароматическая аминокислота триптофан, поступающая с пищей. Триптофан метаболизируется бактериями кишечника, в результате чего образуются различные производные, в том числе индоксилсульфат, который оказывает провоспалительное и прооксидантное действие на кардиомиоциты (мышечные клетки сердца) и сердечные фибробласты. Кроме того, недавние сообщения показали, что индол и индоксилсульфат влияют на артериальное давление через периферические и центральные механизмы [1, 2, 9, 24, 29, 32]. Обобщая многочисленные данные литературы, исследователи приходят к пониманию важности колонизационной резистентности и метаболической активности микробиоты кишечника для оптимального физиологического состояния организма, называя это

явление интеграцией метаболизма человека и его микробиома [29].

Известно, что при повреждении эпителия бактериальный эндотоксин липосахарид (ЛПС), попадая в кровоток, вызывает временную эндотоксемию, но быстро удаляется печенью. Однако при хронической эндотоксемии и развитии постоянного воспаления возможно формирование ССП [33].

Диета с низким содержанием клетчатки приводит к микробному дисбиозу, снижению продукции КЦЖК и может способствовать развитию хронического воспаления, связанного с ССП. С другой стороны, сердечная дисфункция может нарушить работу кишечника и вызвать изменение его проницаемости, что также приведет к эндотоксемии и ухудшению деятельности сердца [34, 35]. Эндогенные эндотоксины кишечного происхождения (липополисахариды, индоксилсульфат, паракрезилсульфат) предположительно играют важную метаболическую роль в условиях,

варьирующих от атеросклероза до сердечно-почечной дисфункции [26].

При исследовании метаболических особенностей микробиома кишечника у пациентов с хронической сердечной недостаточностью выявлено увеличение микробных генов для биосинтеза липополисахаридов (LPS), триптофана и ТМАО. Этот результат является убедительным объяснением повышенного уровня липополисахаридов в плазме у пациентов с сердечной недостаточностью, поскольку основным источником липополисахаридов является кишечный микробиом. Кроме того, у пациентов с СН в сравнении с контрольной группой наблюдалось повышение экспрессии генов для систем фосфотрансферазы и снижение экспрессии генов синтеза и транспорта аминокислот, биосинтеза нуклеотидных сахаров и транспортной системы железа. Эти зависимые от заболевания уникальные особенности в функциональных возможностях могут дать ключи к новым терапевтическим подходам [1, 2, 9, 24, 32].

Изменение структуры микробиоты кишечника и заболевания сердца и сосудов

В случае сравнения групп пациентов с ССП и здорового контингента рядом исследователей отмечалось увеличение численности Firmicutes и Bacteroidetes при ССП и снижение количества Roseburia (*R. intestinalis*) или Faecalibacterium (*F. prausnitzii*) [31].

Ряд распространенных видов бактерий кишечника способны продуцировать бутират: Faecalibacterium prausnitzii и Eubacterium rectale (оба представителя Clostridia, Firmicutes). Каждый из них может составлять от 5 до 10% здорового микробиома кишечника [33–35]. Существует различие в количестве этих и других Firmicutes у пациентов с ССП и контрольной группой.

Результаты исследований показали, что пожилые пациенты с сердечной недостаточностью имели более низкую численность Bacteroidetes и более высокую концентрацию протеобактерий по сравнению с более молодыми больными сердечной недостаточностью. Ruminococcus, Acinetobacter и Veillonella увеличились у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), в то время как Alistipes, Faecalibacterium и Oscillibacter уменьшились. Faecalibacterium prausnitzii снизился у пациентов с СН и по сравнению с контрольной группой. Таким образом, измененный кишечный микробиом может оказывать влияние на развитие и прогрессирование сердечной недостаточности. Это доказательство также открывает путь для дальнейших исследований по изучению кишечного микробиома в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 9, 24, 32].

Важнейшим звеном патогенеза изменений сосудистой стенки является системное воспаление [36]. Системное вялотекущее воспаление является связующим звеном между метаболическими нарушениями и качественными, а также количественными изменениями микробиома кишечника. С другой стороны, кишечная микробиота может иметь обратное влияние на воспаление: КЦЖК, снижают

секрецию провоспалительных цитокинов, подавляют пролиферацию и активность Т-клеток [37]. В целом, хроническое воспаление и оксидантный стресс – основные пусковые механизмы изменений сосудистой стенки, которые могут стимулироваться продуктами жизнедеятельности бактерий кишечника, а повышение ТМАО – предиктор развития кардиоваскулярных нарушений [38].

Бактерии, принадлежащие к родам *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* и *Escherichia*, могут вырабатывать нейромедиаторы, изменяющие сосудистый тонус и способствующие развитию артериальной гипертензии или других ССЗ. Таким образом, микробиота имеет опосредованные точки влияния на артериальное давление [26, 39].

Проведенные исследования выявили связь между воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и более высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), независимо от «классических» факторов риска. Накоплены данные о том, что нарушение функции кишечного барьера приводит к бактериальной транслокации и поступлению бактериальных продуктов в кровоток, что может способствовать развитию хронической сердечной недостаточности [40].

В то же время, нарушение сердечной деятельности при хронической сердечной недостаточности влияет на микроциркуляцию кишечника, приводя к нарушению барьерной функции слизистой оболочки кишки и увеличению бактериальной транслокации. Такие известные факторы риска развития гипертонии и ИБС, как ожирение и метаболический синдром, были связаны с относительным преобладанием Firmicutes над Bacteroidetes в составе кишечной микробиоты. Сигналы кишечного микробиома – микробные метаболиты, структурные компоненты микроорганизмов (например, ЛПС, тейхоевые кислоты, микробные ДНК), факторы, индуцированные и секретлируемые эпителиальными или дендритными клетками кишечника, по-видимому, имеют

важные физиологические и патофизиологические функции, влияя на сердечную деятельность [41, 42]. Так, в эксперименте на животных выявлено, что некоторые микробные метаболиты (среды

них – гидроксифенилмолочная кислота) непосредственно участвуют в развитии дисфункции миокарда, и могут обуславливать при поражении миокарда увеличение зоны повреждения [43].

Роль кишечной микробиоты в развитии системной красной волчанки

Недавно была описана причинная роль кишечной микробиоты в развитии системной красной волчанке (СКВ) – хроническом аутоиммунном заболевании, характеризующимся аномально функционирующими В-лимфоцитами, которые способны усилённому производству аутоантител, которые, в свою очередь, вызывают образование и отложение иммунных комплексов с последующим повреждением внутренних органов. Широко распространено мнение, что СКВ является следствием воздействия факторов окружающей среды на людей с генетической предрасположенностью, приводящих к нарушению самотолерантности и активации / увеличению врожденных иммунных клеток и аутореактивных лимфоцитов [44, 45].

Поражение сердечно-сосудистой системы при СКВ встречается часто: наиболее характерным является возникновение асептического эндокардита Либмана-Сакса. (50–77%); миокардита (40%); перикардита (25,6%), который чаще сочетался с эндокардитом [45].

Состояние кишечной микробиоты у пациентов с СКВ характеризуется увеличением *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria* и сокращением *Firmicutes*. Недавно было описано снижение *Tenericutes* и повышение количества *Fusobacteria* при СКВ [46, 47]. В целом, эти изменения характеризуются дисбиозом кишечника, связанным с изменением соотношения филоципов *Firmicutes/Bacteroidetes* – увеличение *Bacteroidetes* и уменьшение *Firmicutes*. Анализ микробиоты кишечника у пациентов с СКВ в стадии ремиссии обнаружил увеличение *Bifidobacterium*. Также установлена положительная корреляция между индексом активности системной красной волчанки и количеством *Streptococcus*, *Campylobacter* и *S. anginosus* в фекалиях больных СКВ [47].

Помимо этих изменений, в кишечной микробиоте у пациентов с СКВ наблюдается изменение состояния кишечного барьера, характеризующееся нарушением синтеза соединительных белков, таких как окклюдин, зонулин и клаудин, а также увеличением проницаемости кишечника, измеряемой с помощью изотиоцианата флуоресцина [46]. Исследователи связывают эти изменения с течением СКВ, так как некоторые бактерии и их структурные компоненты (или продукты бактериального метаболизма) могут проникать через кишечный эпителий [47].

Таким образом, сердечно-сосудистые осложнения, связанные с СКВ, являются следствием иммунного ответа, усугубленного большим количеством бактерий *Lachnospiraceae* или *Bacteroidetes*, снижением *Firmicutes*, что приводит к снижению уровня бутирата, дисфункции Т-клеток и возникновению хронического воспаления, риска сердечно-сосудистой патологии [48]. Однако до сих пор неясно, является ли дисбиоз кишечника при СКВ причиной или следствием [49, 50]. Современные данные свидетельствуют о том, что кишечные микробы, имея системный эффект, могут быть вовлечены в инициацию и усиление аутоиммунных заболеваний. Возможно, что уменьшение поляризации Th17 (за счет увеличения количества бактерий, продуцирующих бутират) и эндотоксемии (за счет улучшения целостности кишечника), снижение продукции аутоантител (за счет уменьшения количества комменсальных бактерий, содержащих РНК-связывающий аутоантиген, также в связи с предотвращением транслокации специфических бактерий, таких как *Enterococcus gallinarum* или *Lactobacillus reuteri*), может предотвратить сердечно-сосудистые осложнения при СКВ [51, 52].

Микробиом кишечника и атеросклероз

Пусковым механизмом развития большинства сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда, ИБС, инсульта мозга, сердечной недостаточности, нарушения кровообращения конечностей, органов брюшной полости и др., как правило, является атеросклероз. Развитие атеросклероза связывают с нарушением липидного и белкового обмена. При выраженном атеросклеротическом процессе в организме удается выявить дислипидемии – дисбаланс жиров. Они могут быть врожденными, генетически обусловленными и приобретенными, например, в результате поражения печени, эндокринных желез и т.д.

Дислипидемия также может иметь алиментарное происхождение, т.е. быть связанной с нерацио-

нальным питанием. Однако, несмотря на использование современной гиполипидемической терапии с применением высоких доз статинов, остаточный кардиоваскулярный риск остается высоким. Проводимые исследования показали причастность микробиома кишечника к развитию атеросклероза. Сниженное потребление пищевых источников L-карнитина и холина не дает развиваться бактериям, синтезирующим ТМАО. Даже при включении L-карнитина в рацион людей, длительное время соблюдавших растительную диету, уровень ТМАО в крови и моче остается низким, т.е. не подтверждается связь между значительным потреблением насыщенных жиров в пище и высоким риском развития атеросклероза [51, 52]. Выявленные связи

между пищевыми предпочтениями человека и метаболической активностью микроорганизмов его кишечника позволяют выдвигать новые гипотезы профилактики и лечения атеросклероза, т.к. модификация диеты могла бы служить профилактикой развития атеросклероза в связи с возможным фор-

мированием предпочтительного состава микробиоты кишечника. Полученные результаты показывают потенциал изучения метаболизма ТМАО для выяснения фундаментальных механизмов, лежащих в основе развития атеросклероза, и разработки новой терапевтической стратегии [53–55].

Выводы

Исследования последних лет показали влияние патологически изменённого состава кишечной микробиоты на состояние здоровья. Метаболиты микробов кишечника считаются новыми факторами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти. Доказана связь между концентрациями кишечных микробных метаболитов в крови, триметиламин-N-оксида и его

предшественников с возникновением нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Большое значение имеет более глубокое понимание роли микробиома кишечника, продуктов его метаболизма как факторов риска возникновения ССП, что открывает новые возможности в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы с использованием манипуляции составом микробиоты и ее функций.

Литература | References

- Bel'mer S.V., Havkin A.I., Aleshina E. O., et al. [Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction]. Moscow. Medpraktika Publ., 2020, 472 P. (in Russ.)
Бельмер С. В., Хавкин А. И., Алешина Е. О., Алешкин А. В., Бехтерева М. К., Богданова Н. М. и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Под редакцией С. В. Бельмера и А. И. Хавкина. Москва: Медпрактика; 2020: 472. (Второе издание, переработанное и дополненное) /
- Karpееva YU.S., Novikova V.P., Havkin A.I. [Microbiota and human diseases]. *Voprosy dietologii = Questions of dietology*. 2020; 10(4):45–53. (in Russ.) doi: 10.20953/2224–5448–2020–4–45–53
Карпеева Ю. С., Новикова В. П., Хавкин А. И. Микробиота и болезни человека. Вопросы диетологии. 2020; 10(4):45–53. doi: 10.20953/2224–5448–2020–4–45–53
- Baryshnikova N.V., Gurova M. M., Ivanova I. I., et al. [Gastrointestinal microbiota in chronic gastritis]. St-Peterburg, 2014. (in Russian.)
Барышников Н. В., Гурова М. М., Иванова И. И., Кузьмина Д. А., Мельникова И. Ю., Новикова В. П. и др. Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастрите. Под редакцией А. Н. Суворова, В. П. Новиковой, И. Ю. Мельниковой. Санкт-Петербург, 2014.
- Belyaeva I. A., Bombardirova E. P., Mitish M. D., Potekhina T. V., Kharitonova N. A. Ontogenesis and Dysontogenesis of the Gut Microbiota in Young Children: a Trigger Mechanism of Child Health Disorders. *Current Pediatrics*. 2017;16(1):29–38. (In Russ.) doi:10.15690/vsp.v16i1.1692
Беляева И. А., Бомбардилова Е. П., Митиш М. Д., Потехина Т. В., Харитонов Н. А. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(1):29–38. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1692
- Shapovalova N.S., Novikova V. P. [The gut-brain axis and its role in the development of functional gastrointestinal disorders]. *Children's medicine of the North-West*. 2021;9(4):33–51. (in Russian). ID: 47578965.
Шапвалова Н. С., В. П. Новикова Ось кишечник-мозг и ее роль в развитии функциональных гастро-
- интестинальных расстройств. *Children's medicine of the North-West* 2021;9(4):33–51.
- Agostino Di Ciaula, Piero Portincasa et al. Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors. *A Never-Ending Bidirectional Cross-Talk J. Clin. Med.* 2020, 9(8), 2648.
- Wu L., Li J., Feng J., Ji J., Yu Q., Li Y., Zheng Y., Dai W., Wu J., Guo C. Crosstalk between PPARs and gut microbiota in NAFLD. *Biomed Pharmacother*. 2021 Apr;136:111255. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111255
- Alshehri D., Saadah O., Mosli M., Edris S., Alhindi R., Bahieldin A. Dysbiosis of gut microbiota in inflammatory bowel disease: Current therapies and potential for microbiota-modulating therapeutic approaches. *Bosn J Basic Med Sci*. 2021 Jun 1;21(3):270–283. doi: 10.17305/bjms.2020.5016
- Gurova M.M., Novikova V. P., Khavkin A. I. The state of gut microbiota and clinical-metabolic features in children with overweight and obesity. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2018;7(3):4–10. (in Russ.) doi: 10.17116/dokgastro201870314
Гурова М. М., Новикова В. П., Хавкин А. И. Состояние кишечной микробиоты и клинико-метаболические особенности у детей с избыточной массой тела и ожирением. Доказательная гастроэнтерология. 2018. Т. 7. № 3. С. 4–10. DOI: 10.17116/dokgastro201870314
- Vorontsov P.V., Gurova M. M., Novikova V. P., Procopova N. E. Proatherogenic composition of intestinal microbiota in overweight and obese children. *Obesity Facts*. 2019;12(S1):193. ID: 38193081
- Novikova V.P., Baryshnikova N. V. Gastrointestinal microbiota and obesity in children. In the book: *Multidisciplinary Problems of Obesity in Children*. St-Peterburg, 2018. pp. 83–93. ID: 36924774 (in Russ.)
Новикова В. П., Барышников Н. В. Микробиота ЖКТ и ожирение у детей. В книге: *Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей*. Санкт-Петербург, 2018. С. 83–93. ID: 36924774
- Novikova V.P., Gurova M. M., Havkin A. I. Gut microbiota and obesity. In the book: *Gut microbiota in children: norm, disturbances, correction*. Moscow, 2019. pp. 336–347. (in Russ.)
Новикова В. П., Гурова М. М., Хавкин А. И. Микробиота кишечника и ожирение. В книге: *Кишечная*

- микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Бельмер С. В., Хавкин А. И., Алешина Е. О., Алешкин А. В., Бехтерева М. К., Богданова Н. М., Бойцова Е. А. и др. Москва, 2019. С. 336–347. /
13. Novikova V.P., Listopadova A. P., Kosenkova T. V., Pavlova S. E., Demchenkova O. A. Gut microbiota in children with asthma. *Preventive and Clinical Medicine*. 2017;4 (65): 30–34. (in Russ.)
Новикова В. П., Листопадова А. П., Косенкова Т. В., Павлова С. Е., Демченкова О. А. Кишечная микробиота у детей с бронхиальной астмой. Профилактическая и клиническая медицина. 2017. № 4 (65). С. 30–34.
 14. Gurova M.M., Novikova V. P. Evolutional aspects of neonatal gastroenterology (part часть 2): formation of the gut microbiome and the significance of the nutritional factor in the first months of life. *Vopr. det. diatol. (Pediatric Nutrition)*. 2018; 16(1): 34–41. (In Russian). doi: 10.20953/1727–5784–2018–1–34–41
Гурова М. М., Новикова В. П. Эволюционные аспекты неонатальной гастроэнтерологии (часть 2): формирование кишечного микробиома и значение фактора питания в первые месяцы жизни. Вопросы детской диетологии. 2018. Т. 16. № 1. С. 34–41. doi: 10.20953/1727–5784–2018–1–34–41 /
 15. Kosenkova T.V., Novikova V. P., Lavrova O. V., Boitsova E. A. Vaginal microbiota as an epigenetic factor of early debut of allergic diseases in children born from mothers with bronchial asthma. В сборнике: Scientific research of the SCO countries: synergy and integration. Materials of the International Conference. 2019. pp. 58–65. ID: 38226616
 16. Khavkin A.I., Kosenkova T. V., Boitsova E. A., Novikova V. P., Bogdanova N.M. [Gut microbiota as an epigenetic factor in the formation of food allergy. In the book: Gut microbiota in children: norm, disturbances, correction]. Moscow, 2020. pp. 324–337. (in Russ.)
Хавкин А. И., Косенкова Т. В., Бойцова Е. А., Новикова В. П., Богданова Н. М. Микробиота кишечника как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии. В книге: Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Бельмер С. В., Хавкин А. И., Алешина Е. О., Алешкин А. В., Бехтерева М. К., Богданова Н. М., Бойцова Е. А. и др. Под редакцией С. В. Бельмера и А. И. Хавкина. Москва, 2020. С. 324–337.
 17. Yu D., Meng X., de Vos W.M., Wu H., Fang X., Maiti A.K. Implications of Gut Microbiota in Complex Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 23;22(23):12661. doi: 10.3390/ijms222312661
 18. Cho I., Blaser M. J.. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012;13(4):260–270. Published 2012 Mar 13. doi:10.1038/nrg3182
 19. Fujimura K.E., Sitarik A. R., Havstad S., et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multi-sensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016;22(10):1187–1191. doi: 10.1038/nm.4176.
 20. Donia M. S., Fischbach M. A. Small molecules from the human microbiota science. *Science*. 2015; 349 (6246): 1254766. doi: 10.1126/science.1254766
 21. Biedermann L., Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur. J. Pediatr*. 2015; 174 (2): 151–167. doi: 10.1007/s00431–014–2476–2. PMID: 25563215.
 22. Fujimura K.E., Sitarik A. R., Havstad S., et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multi-sensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016;22(10):1187–1191. doi: 10.1038/nm.4176.
 23. O’Neill C.A., Monteleone G., McLaughlin J.T., Paus R. The gut-skin axis in health and disease: a paradigm with therapeutic implications. *Bioessays*. 2016; 38: 1167–1176. 10.1002/bies.201600008
 24. Novikova V.P., Havkin A.I., Gorelov A. V., Polunina A. V. The lung-gut axis and COVID infection. *Infekcionnye bolezni= infectious diseases*. 2021;19(1):91–96. (in Russ.) doi: 10.20953/1729–9225–2021–1–91–96
Новикова В. П., Хавкин А. И., Горелов А. В., Полунина А. В. Ось “легкие-кишечник” и COVID-инфекция. Инфекционные болезни. 2021. Т. 19. № 1. С. 91–96. DOI: 10.20953/1729–9225–2021–1–91–96
 25. Generoso J.S., Giridharan V. V., Lee J., Macedo D., Barichello T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Braz J Psychiatry*. 2021 May-Jun;43(3):293–305. doi: 10.1590/1516–4446–2020–0987
 26. Sanchez-Rodrigues E., Egea -Zorrilla A., Plaza-Diaz Ju., Aragon-Vela Je., Munoz-Quezada S., Tercedor-Sanchez L., et al. The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related *Cardiovascular Diseases*. 2020 Feb 26;12(3):605. doi: 10.3390/nu12030605
 27. Qin J., Li Y., Cai Z., et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55–60. doi:10.1038/nature11450
 28. Ranjan R., Rani A., Metwally A., McGee H.S., Perkins D. L. Analysis of the microbiome: Advantages of whole genome shotgun versus 16S amplicon sequencing. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;469(4):967–977. doi:10.1016/j.bbrc.2015.12.083
 29. Zeisel S.H., Warrier M. Trimethylamine N-Oxide, the Microbiome, and Heart and Kidney Disease. *Annu Rev Nutr*. 2017;37:157–181. doi:10.1146/annurev-nutr-071816–064732
 30. Subramaniam S., Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life. *Br J Pharmacol*. 2018;175(8):1344–1353. doi:10.1111/bph.13959
 31. Heianza Y., Ma W., Manson J.E., Rexrode K.M., Qi L. 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. Published 2017 Jun 29. doi:10.1161/JAHA.116.004947
 32. Yoshida N., Yamashita T, Hirata K-i. Gut Microbiome and Cardiovascular Diseases. *Diseases* 2018, 6(3): 56. doi:10.3390/diseases6030056
 33. Gomes J.M.G., Costa J. A., Alfenas R. C.G. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism*. 2017;68:133–144. doi:10.1016/j.metabol.2016.12.009
 34. Louis P., Flint H. J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017;19(1):29–41. doi:10.1111/1462–2920.13589
 35. Mamic P., Chaikijurajai T., Tang W.H.W. Gut microbiome – A potential mediator of pathogenesis in heart failure and its comorbidities: State-of-the-art review. *J Mol Cell Cardiol*. 2021;152:105–117. doi:10.1016/j.yjmcc.2020.12.001
 36. Trudy M. Wassenaar, Valentina A. Juncos and Kurt Zimmermann..Interactions between the Gut Microbiome, Lung Conditions, and Coronary Heart Disease and How Probiotics Affect These. *Int.J.Mol.Sci*. 2021,22(18), 9700. doi:10.3390/ijms22189700.Mikhed

37. Mikhed Y., Daiber A., Stiven S., Mitochondrial Oxidative Stress, Mitochondrial DNA Damage and Their Role in Age-Related Vascular Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2015;16(7):15918–15953. doi: 10.3390/ijms160715918
38. Vinolo M.A., Rodrigues H.G., Nochbar R.T., Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients.* 2011;3(10):858–876. doi:10.3390/nu3100858
39. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Eng J Med.* 2013; 368(17):1575–1584. doi:10.1038/nm.3145
40. Pluznick J.A. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes.* 2014;5(2): 202–207. doi:10.4161/gmic.27492
41. Rogler G., Rosano G. The heart and the gut. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (7): 426–430. doi: 10.1093/eurheartj/eh271. PMID: 23864132.
42. Черневская Е. А., Белобородова Н. В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология.* 2018;14(5):96–119. (in Russ.) doi: 10.15360/1813–9779–2018–5–96–119
Черневская Е. А., Белобородова Н. В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология.* 2018;14(5):96–119. doi: 10.15360/1813–9779–2018–5–96–119
43. Pathan N., Burmester M., Adamovic T., et al. Intestinal injury and endotoxemia in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (11): 1261–1269. doi: 10.1164/rcm.201104–0715OC
44. Lam V., Su J., Hsu A., Gross G. J., Salzman N. H., Baker J.E. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats. *PLoS One.* 2016; 11 (8): e0160840. doi: 10.1371/journal.pone.0160840
45. Johnson B.M., Gaudreau M.C., Al-Gadban M.M., Gudi R., Vasu C. Impact of dietary deviation on disease progression and gut microbiome composition in lupus-prone SNF1 mice. *Clin Exp Immunol.* 2015;181(2):323–337. doi:10.1111/cei.12609
46. Ключникова О.А., Мазуров В.И., Макеева Т.И., Вильбурн П. Поражения сердца у больных системной красной волчанкой. [Heart disease in patients with systemic lupus erythematosus]. *Rossijskij semejnyj vrach.* 2006; 4:41–43. (in Russ.)
Ключникова О. А., Мазуров В. И., Макеева Т. И., Вильбурн П. Поражения сердца у больных системной красной волчанкой. *Российский семейный врач.* 2006; 4:41–43.
47. Li Y., Wang H.F., Li X., et al. Disordered intestinal microbes are associated with the activity of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(7):821–838. doi:10.1042/CS20180841
48. Mu Q., Zhang H., Liao X., et al. Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota. *Microbiome.* 2017;5(1):73. Published 2017 Jul 11. doi:10.1186/s40168–017–0300–8
49. de la Visitación N., Robles-Vera I., Toral M., Duarte J.. Protective Effects of Probiotic Consumption in Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Nutrients.* 2019;11(11):2676. Published 2019 Nov 5. doi:10.3390/nu11112676
50. Kasselmann L.J., Vernice N.A., DeLeon J., Reiss, A.B. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity. *Atherosclerosis.* 2018, 271, 203–213. doi: 10.1016/j.atherosclerosis
51. López P., de Paz B., Rodríguez-Carrío J., et al. Th17 responses and natural IgM antibodies are related to gut microbiota composition in systemic lupus erythematosus patients. *Sci Rep.* 2016;6:24072. Published 2016 Apr 5. doi:10.1038/srep24072
52. Zegarra-Ruiz D.F., El Beidaq A., Iñiguez A.J., et al. A Diet-Sensitive Commensal Lactobacillus Strain Mediates TLR7-Dependent Systemic Autoimmunity. *Cell Host Microbe.* 2019;25(1):113–127.e6. doi:10.1016/j.chom.2018.11.009
53. Маталыгина О. А. Питание – кишечная микробиота – сердечно-сосудистые заболевания. *Новое измерение. Медицина: теория и практика.* 2019;4(1):271–276. (in Russian)
Маталыгина О. А. Питание – кишечная микробиота – сердечно-сосудистые заболевания. *Новое измерение. Медицина: теория и практика.* 2019;4(1):271–276.
54. Ierardi E., Sorrentino C., Principi M., et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine: a novel insight in the cardiovascular risk scenario. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015; 4(4): 289–92. doi: 10.3978/j.issn.2304–3881.2015.02.01
55. Liu Ya., Dai M. Trimethylamine N-Oxide Generated by the Gut Microbiota Is Associated with Vascular Inflammation: New Insights into Atherosclerosis. *Mediators of Inflammation.* 2020, Feb:4634172. doi: 10.1155/2020/4634172