

Научный обзор

УДК 616.1-06: 616.34-008.87]-092

DOI: 10.17816/pmj40194-107

ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ПАТОГЕНЕЗ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.С. Степанов*, Н.С. Карпунина, О.В. Хлынова, А.В. Туев, А.П. Годовалов

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

INFLUENCE OF INTESTINAL MICROBIOTA ON PATHOGENESIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

M.S. Stepanov*, N.S. Karpunina, O.V. Khllynova, A.V. Tuev, A.P. Godovalov

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Микробиота кишечника – маркер состояния макроорганизма, способный взаимодействовать с ним напрямую и опосредованно. Основными механизмами, лежащими в основе взаимодействия, являются иммунорегуляция и энергетический обмен. Через данные интеракции реализуется действие метаболитов, образующихся в ходе жизнедеятельности микробиоты. Некоторые метаболиты способны негативно влиять на эндотелий сосудов, запуская и поддерживая системный воспалительный ответ в организме, являющийся предтечей всех главных кардиальных факторов риска. Такие метаболиты и макромолекулы, как липополисахарид или N-оксид триметиламина, посредством активации инфламмасом и провоспалительных цитокинов инициируют эндотелиальную дисфункцию и тем самым запускают процессы атерогенеза, инсулинорезистентности и даже влияют на повышение уровня артериального давления. Короткоцепочечные жирные кислоты, включающие основные метаболиты: ацетат, пропионат и бутират, являются антагонистами липополисахарида и N-оксид триметиламина. Данные вещества служат источником энергии для эпителиальных клеток кишечника. Они поддерживают гомеостаз, а также стимулируют выработку противовоспалительных компонентов и активируют репаративные процессы. Еще одним важным фактором, оказывающим влияние на уровни артериального давления и системного воспаления, является дисфункция кишечного барьера, определяющаяся с помощью белка-регулятора зонулина. Кроме

© Степанов М.С., Карпунина Н.С., Хлынова О.В., Туев А.В., Годовалов А.П., 2023

тел. +7 912 589 02 78

e-mail: maximpractice@gmail.com

[Степанов М.С. (*контактное лицо) – аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии; Карпунина Н.С. – профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии, доктор медицинских наук, доцент; Хлынова О.В. – заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН; Туев А.В. – профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии, доктор медицинских наук, профессор; Годовалов А.П. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии].

© Stepanov M.S., Karpunina N.S., Khllynova O.V., Tuev A.V., Godovalov A.P., 2023

tel. +7 912 589 02 78

e-mail: maximpractice@gmail.com

[Stepanov M.S. (*contact person) – postgraduate student, Department of Hospital Therapy and Cardiology; Karpunina N.S. – MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy and Cardiology; Khllynova O.V. – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Hospital Therapy and Cardiology; Tuev A.V. – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy and Cardiology; Godovalov A.P. – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of Microbiology and Virology].

того, существуют доказанные рецепторные взаимодействия, а также качественные и количественные изменения состава микробиоты, способные влиять на уровень артериального давления, атерогенез, инсулинорезистентность и ожирение. Для каждой отдельной кардиоваскулярной нозологии характерен свой микробиологический паттерн и преобладание конкретных метаболитов. Представлен обзор современной литературы, обобщающий экспериментальные и клинические данные о роли кишечной микробиоты в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова. Микробиота кишечника, триметиламин, короткоцепочечные жирные кислоты, атерогенез, зонулин.

The intestinal microbiota is a marker of the organism state, capable of direct and indirect interacting. The main mechanisms underlying interactions are immunoregulation and energy metabolism. Metabolites, formed during the life of microbiota, realize their actions through these engagements. Some metabolites arouse negative effects on endothelial vessels, causing and maintaining a systemic inflammatory response, which stands behind major cardiac risk factors. Metabolites and molecules such as lipopolysaccharide or trimethylamine N-oxide initiate endothelial dysfunction, and thus trigger the processes of atherogenesis, insulin resistance and even increase blood pressure by activating inflammasomes and pro-inflammatory cytokines. Short-chain fatty acids including the main metabolites such as acetate, propionate and butyrate are antagonists of lipopolysaccharide and trimethylamine N-oxide. These substances are a source of energy for intestinal epithelial cells. They maintain homeostasis, stimulate the production of anti-inflammatory components and activating reparative processes. Another important factor influencing levels on blood pressure and systemic inflammation is intestinal barrier dysfunction, which is determined by the regulatory protein zonulin. Besides, there are proved receptor interactions, as well as qualitative and quantitative changes in the composition of the microbiota that can influence blood pressure and atherogenesis. Each cardiovascular disease is characterized by its own microbiological pattern and the predominance of specific metabolites. The article presents a review, summarizing experimental and clinical data on the role of microbiota in the development of atherosclerosis and cardiovascular diseases.

Keywords. Gut microbiota, trimethylamine, short chain fatty acids, atherogenesis, zonulin.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) с их растущими показателями распространенности и смертности влекут за собой как угрозу здоровью, так и экономическое обременение для нашего общества. Кардиоваскулярные заболевания имеют хроническое прогрессирующее течение и определенный спектр факторов риска. Самыми негативными среди них являются ожирение, дислипопроteinемия, диабет 2-го типа и артериальная гипертензия. Они повреждают сосудистую стенку и приводят к неблагоприятным клиническим исходам. Вклад наследственности в манифестацию ССЗ составляет лишь 20 %, в то время как диета и статус питания являются гораздо более значимыми предикторами с продолжительным воздействием [1].

Сегодня появляется все больше данных, указывающих на тесную связь между кишечной микробиотой (КМ) и развитием сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Кишечная микробиота включает в себя триллионы микроорганизмов-комменсалов, находящихся в кишечнике в определенной пропорции, которую легко нарушить погрешностями и злоупотреблениями в диете, образом жизни и влиянием окружающей среды [3]. Микробное сообщество является важным и сложным «органом», преобразующим пищу в небольшие соединения и метаболиты, модулирующие структуру кишечника, целостность кишечного барьера, воспалительный статус и метаболизм хозяина как напрямую, так и косвенно [4]. Огромный набор микробных генов и их функции описываются как микробиом, который значительно превосходит геном человека [5]. Хотя характеристики ки-

печного сообщества могут быть унаследованы в раннем возрасте, его состав также может изменяться под воздействием внешних условий [6]. Соответствующая структура кишечной микробиоты и функции метаболитов необходимы для поддержания гомеостаза, тогда как дисбактериоз кишечника способствует атеросклерозу, гипертонии, сердечной недостаточности, аритмиям, сердечным опухолям и другим заболеваниям [7]. В связи с этим *целью настоящего исследования* явилась систематизация актуальных знаний о возможных механизмах влияния качественного, количественного состава микробиоты кишечника, а также ее метаболитов на патогенез различных кардиоваскулярных заболеваний.

Кишечная микробиота состоит из бактерий, грибов и вирусов, основным ее компонентом являются бактерии. В кишечной флоре выделяют пять основных семейств: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia* [8]. Хотя разнообразие видов велико, кишечная микробиота относительно фиксирована в разных местах. Тем не менее различия в количестве кишечных микроорганизмов в разных местах значительны, наиболее густо населенной является восходящая ободочная кишка. В физиологических условиях более 90 % бактерий составляют *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. Было отмечено, что повышенное соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* (*F/B*) связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями [9]. Кроме того, с увеличением индекса массы тела (ИМТ) соотношение *F/B* также увеличивалось [10]. Впоследствии оценка состава микробиоты кишечника детей и ИМТ подтвердила, что соотношение *F/B* является ключевым показателем риска детского ожирения. Вдобавок к этому, отношение *F/B* ассоциировано с вялотекущим воспалением, ведущим к развитию сахарного диабета [11]. Являясь неблагоприятным фоном, они вполне

могут способствовать прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо поддержания целостности кишечника, кишечные метаболиты служат важными мессенджерами в общении между кишечной микробиотой и хозяином. Основными механизмами, лежащими в основе взаимодействия между микробиотой кишечника и хозяином, особенно при сердечно-сосудистых заболеваниях, являются: иммунорегуляция, энергетический обмен и гомеостаз, а также запрограммированная гибель клеток.

ИММУНОРЕГУЛЯЦИЯ

Образующиеся в результате ферментации клетчатки в толстой кишке короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) включают три основных метаболита, а именно ацетат, пропионат и бутират [12]. Они являются питательными веществами и источниками энергии для эпителиальных клеток кишечника и могут поступать в кровоток, участвуя в иммунной регуляции и модуляции воспаления двумя путями: через связывание с рецепторами, связанными с G-белком (GPCR), либо путем ингибирования деацетилаз гистонов (ИДГ), и тем самым влияя на гомеостаз кишечника.

Лоуренс и др. обнаружили, что КЦЖК индуцируют активацию воспаления NLRP3 и последующую обильную секрецию IL-18 GPR43- и GPR109A-методами, тем самым оказывая благоприятное влияние на поддержание целостности кишечного барьера [13]. Следует отметить, что GPR43 и GPR109A представляют собой два рецептора, которые экспрессируются на эпителиальных клетках кишечника и некоторых иммунных клетках, где GPR43 в основном связывается с ацетатом и пропионатом, тогда как GPR109A специфически активируется бутиратом [14]. Исследования показали, что КЦЖК положительно влияют не только на пролиферацию

и дифференцировку регуляторных Т-клеток (Treg), но и на противовоспалительный IL-10, секретируемый из Foxp3+ Treg, который в свою очередь опосредован активацией GPR43 и ингибированием ИДГ [15].

Кроме того, было показано, что бутират подавляет провоспалительные факторы, включая IL-6, IL-12 и NO из кишечных макрофагов, путем ингибирования ИДГ. Точно так же Бартоломеус и соавт. было доказано, что противовоспалительная роль КЦЖК значительно снижает количество эффекторных Т-клеток памяти и Т-хелперов 17, тем самым смягчая сердечно-сосудистые повреждения [16]. Однако существуют и данные о провоспалительных функциях, опосредованных GPR41 и GPR43, что указывает на то, что КЦЖК-индуцированные иммунорегуляторные эффекты зависят от различных типов клеток.

Иным важным метаболитом кишечного сообщества является N-оксид триметиламина (ТМАО), который обычно исследуется как индикатор риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, неалкогольной жировой болезни печени и других метаболических событий [17–19]. Как конечный продукт диетического холина и L-карнитина, ТМАО превращается из триметиламина (ТМА) в печени с помощью флавиносодержащих монооксигеназ (ФМО). Однако редко обсуждается, как именно ТМАО регулирует гомеостаз. Согласно Sun et al., ТМАО вызывает воспаление, активируя инфламмасому ROS-TXNIP-NLRP3, тем самым способствуя эндотелиальной дисфункции в эндотелиальных клетках пупочной вены человека. ТМАО способствует высвобождению воспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 посредством активации инфламмасы NLRP3 из клеток толстой кишки плода человека. Кроме того, было показано, что инъекция ТМАО значительно увеличивает маркеры воспаления, включая циклооксигеназу 2, IL-6, Е-селектин

и ICAM-1, через сигнальные пути MAPK и NF- κ B, которые затем привлекают лейкоциты и вызывают сосудистое воспаление. Все эти данные подтверждают провоспалительную роль ТМАО.

КМ превращает холестерин в плохо усваиваемый копростанол, снижая риск сердечно-сосудистых заболеваний. Дальнейшее выяснение показывает, что за опосредование такого метаболизма отвечает присутствие генов А метаболизма стеролов в кишечнике [20]. Еще одним ключевым аспектом микробиоты кишечника является метаболизм желчных кислот. Первичные желчные кислоты относятся к стероидным молекулам, образующимся в результате разложения холестерина в печени. Большинство из них рециркулирует в печень, а остальные попадают в кишечник, где с помощью кишечной микробиоты происходит превращение во вторичные желчные кислоты. Наиболее хорошо изученными вторичными желчными кислотами являются: дезоксихолевая кислота (ДХК), литохолевая кислота (ЛХК) и урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Данные кислоты часто функционируют через свои рецепторы, включая BA 1-рецептор, связанный с G-белком (TGR5), фарнезоидный X-рецептор (FXR) и рецептор витамина D (VDR) [21]. При связывании с рецептором TGR5 вторичные желчные кислоты вызывают активацию макрофагов, а затем продукцию воспалительных цитокинов. Известно, что низкие концентрации вторичных желчных кислот оказывают противовоспалительное действие, в то время как высокие концентрации вызывают повреждения. Например, Ванг и др. продемонстрировали, что низкие дозы ДХК смягчают воспалительную реакцию у птиц [22]. Кроме того, эти продукты комменсальной микробиоты запускают передачу сигналов врожденного иммунитета, тем самым связываясь с хозяином. Микробно-ассоциированные молекулярные паттерны

(MAMP), включая ЛПС или пептидогликан, распознаются такими рецепторами, как Toll-подобные рецепторы (TLR), NOD-подобные рецепторы (NLR), и другими. Связь между TLRs и атеросклерозом была подтверждена в генетических исследованиях на мышах. В модели мышей TLR4-/- apoE-/-, получавших диету, богатую холестерином, размер аортальной бляшки был значительно уменьшен. Дефицит TLR2 в миелоидных клетках не влиял на развитие атеросклероза, что свидетельствует о роли эндотелиального TLR2 в атерогенезе [23]. Кроме того, развитие артериального тромбоза было связано с передачей сигналов NOD2, TLR2 и TLR9 в тромбоцитах, а также путями TLR2 и TLR4 в эндотелиальных клетках.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН И ГОМЕОСТАЗ

Среди многочисленных факторов риска, вносящих вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, основными являются патологическая иммунная регуляция и метаболические нарушения. В последние годы большое внимание уделяется связи между микробиотой кишечника, метаболизмом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Например, Ден и его коллеги считали, что КЦЖК несут метаболические преимущества для людей с диетой с высоким содержанием жиров за счет ингибирования гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ), превращая синтез липидов в окисление липидов [24]. Более того, богатая клетчаткой диета повышает уровень КЦЖК в кишечнике, что затем способствует кишечному глюконеогенезу. КЦЖК ускоряют выработку GLP-1, связываясь с GPR41 и GPR43, тем самым способствуя секреции инсулина [25]. Напротив, ТМАО усугублял накопление триглицеридов и липогенез в печени мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров. Было обнаружено, что про-

пионат индуцирует гликогенолиз и гипергликемию за счет усиления секреции глюкагона и белка, связывающего жирные кислоты 4 (FABP4), тем самым препятствуя действию инсулина. У мышей с ожирением желчная кислота способствует секреции GLP-1 через путь TGR5, тем самым модулируя уровень сахара в крови. Примечательно, что существует множество связей между кишечной микробиотой и их микробиомом. Например, ТМАО может изменять профиль и метаболизм желчных кислот, тем самым способствуя стеатозу печени и атеросклерозу [26], тогда как желчные кислоты стимулируют экспрессию FMO3 через FXR, что в конечном счете приводит к продукции ТМАО. Более того, было обнаружено, что бутират восстанавливает дисрегуляцию желчных кислот и противодействует воспалению печени [27]. Таким образом, микробиота кишечника общается с хозяином различными способами. Во-первых, КЦЖК и вторичные желчные кислоты являются ее двумя основными метаболитами. Они играют иммунорегуляторную роль, либо непосредственно влияя на пролиферацию иммунных клеток, либо стимулируя выработку цитокинов. Более того, КЦЖК участвуют как в метаболизме липидов, так и в метаболизме сахаров. Во-вторых, ТМАО, который является продуктом переработки поступающего из пищи L-карнитина и холина, участвует в модуляции воспаления, способствуя высвобождению IL-18 и IL-1 β или активируя сигнальный путь MAPK/NF- κ B, тем самым повышая уровни COX2, IL-6 и ICAM1. Более того, MAMP, включая LPS и пептидогликан, служат еще одним жизненно важным фактором в развитии атеросклероза и артериального тромбоза, в основном через TLR и NLR.

В работе, проведенной Li et al., выполняли фекальную трансплантацию от гипертоников к стерильным мышам. Вместе с изменением качественного и количественного

состава бактерий менялось и артериальное давление мышей, что указывает на содействующую роль микробиоты кишечника при артериальной гипертензии [28]. Было продемонстрировано, что бактерии, продуцирующие бутират, и уровни бутирата относительно низки у пациентов с АГ, что указывает на то, что для поддержания гомеостаза и оптимума систолического давления важной опцией является сбалансированная выработка метаболитов КЦЖК. У мышей, получающих в экспериментальных условиях ангиотензин II, добавление бутирата эффективно снижало артериальное давление. Кроме того, было обнаружено, что дисфункция кишечного барьера является еще одним фактором, влияющим на АГ, о чем свидетельствуют повышенные уровни зонулина, белка-регулятора плотного соединения кишечного эпителия [29]. Однако один и тот же метаболит может вызывать противоположные биологические эффекты через разные рецепторы. Например, Дженнифер и др. обнаружили, что пропионат может повышать артериальное давление через обонятельный рецептор 78 (Olf78), оказывая при этом гипотензивное действие посредством активации Gpr41 [30]. У мышей, получавших западную диету, эндотелиальные дисфункция была связана со снижением доли *Bifidobacterium spp.*, тогда как введение антибиотиков помогало смягчить такое сосудистое повреждение. В сравнении со стерильными мышами, мыши, выращенные традиционным способом и получавшие ангиотензин II, имели более высокий уровень IL-4 и IL-10 [31]. В метаанализе восьми исследований более высокий уровень циркулирующего ТМАО был положительно связан с риском артериальной гипертензии, который зависел от его концентрации. Лю и коллеги определили, что введение штамма *Lactobacillus rhamnosus GG* является эффективным подходом для предотвращения дестабилизации АГ, что час-

точно опосредовано снижением уровня ТМАО [32]. Однако стоит отметить, что применение только ТМАО не изменяет уровень артериального давления у нормотензивных крыс, но продлевает сосудосуживающий эффект ангиотензина II. Существует механизм, оказывающий влияние на уровень артериального давления, отличный от воспаления или регуляции иммунитета. У мышей с гипертензией, индуцированной высоким содержанием соли, повышенное артериальное давление тесно связано с повышенным уровнем кортикостерона кишечного происхождения [33].

Таким образом, воспаление сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция при посредничестве метаболитов КМ являются двумя ключевыми процессами в развитии артериальной гипертензии. В совокупности зависимость концентраций КЦЖК, зонулина и отдельных видов микроорганизмов, с одной стороны, и уровня артериального давления – с другой, подтверждают, что кишечная микробиота играет значимую роль в регуляции системной вазоконстрикции и вазодилатации.

В последние годы кишечные микроорганизмы все больше привлекают внимание с точки зрения их регуляторных возможностей при развитии атеросклеротических поражений. Так, имеются данные о негативных и позитивных влияниях конкретных микроорганизмов на различные кардиоваскулярные нозологии. Корен и др. впервые идентифицировали бактериальную ДНК в атеросклеротических бляшках, причем количество ДНК было связано с инфильтрацией атеросклеротических бляшек лейкоцитами [34]. Более того, измененный состав кишечного микробиома был подтвержден в ходе метагеномного ассоциативного исследования, в котором приняли участие 218 человек с атеросклерозом и 187 здоровых людей из контрольной груп-

пы. В частности, количество *Enterobacteriaceae*, *Ruminococcus gnavus* и *Eggerthella lenta* было значительно увеличено у пациентов с атеросклерозом. Тогда как количество *Roseburia enteralis* и *Faecalibacterium cf. prausnitzii*, обе бактерии, выделяющие бутират, было снижено [35]. Приведенные выше данные убедительно свидетельствуют о корреляции между микробиотой кишечника и атеросклерозом.

Касахара и его коллеги продемонстрировали, что *Roseburia intestinalis* способна улучшать течение атеросклероза за счет регуляции экспрессии генов, усиления метаболизма жирных кислот и уменьшения воспалительной реакции. Однако лечение бутиратом заметно снижает образование атеросклеротических бляшек за счет усиления ABCA1 и последующего оттока холестерина. Напротив, производство ТМАО кишечной микробиотой оказывает негативное влияние на атеросклероз [36].

В крысиной модели острого инфаркта миокарда (ОИМ), по сравнению с группой контроля, преобладали тип *Synergistetes*, семейство *Lachnospiraceae*, тип *Spirochaetes*, семейство *Syntrophomonadaceae* и роды *Tissierella* и *Soehgenia*, что одновременно коррелировало с нарушением кишечного барьера [37]. У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) также наблюдалось системное изменение КМ. Было установлено, что более 12 % плазматических бактерий подвергались транслокации из кишечника после ИМпST, что частично связано с воспалительной реакцией. Соответственно, по истечении бактериальной транслокации было замечено уменьшение воспалительной реакции и повреждения сердца. Имеющие клиническое значение уровни ТМАО в плазме могут быть потенциальными маркерами для прогнозирования риска возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с болью в груди. Такая

эффективность может быть частично объяснена провоспалительным увеличением моноцитов, связанным с ТМАО [38]. Более того, Танг и соавт. продемонстрировали, что КЦЖК, полученные из кишечной микробиоты, способствуют восстановлению сердца и улучшат исход после ИМ за счет уменьшения воспалительного ответа. При введении пробиотика *Lactobacillus plantarum* 299v уровень лептина в крови снижался, что приводило к повышению ишемической толерантности миокарда и меньшему поражению сердца после ИМ [39].

Снижение сердечного выброса при ХСН приводит к повреждению барьера слизистой оболочки кишечника и дисбактериозу с повышением уровня патогенных микроорганизмов, таких как *Candida* [40], и снижением уровня противовоспалительных бактерий, таких как *Faecalibacterium prausnitzii*. В свою очередь, кишечная флора способствует развитию сердечной недостаточности (СН), участвуя в модуляции иммунитета слизистых оболочек. Сегментообразующие нитчатые бактерии могут стимулировать секрецию IL-6 и IL-23, а затем способствовать дифференцировке клеток Th17. *Bacteroides fragilis* увеличивает количество клеток Foxp3⁺ Treg и индуцирует секрецию противовоспалительных цитокинов, которые, как было обнаружено, уменьшают ремоделирование желудочков у мышей с ИМ [41].

Истощение КЦЖП приводит к разрушению кишечного барьера, что затем облегчает транслокацию эндотоксина и других воспалительных молекул в кровоток, вызывая системную реакцию и в конечном счете приводя к СН [42]. Сави и др. обнаружили, что ТМАО способствует высвобождению ионов кальция в клетках сердечной мышцы здоровых мышей и тем самым изменяет их сократительную способность [43]. Работа, проведенная Jin et al., показала, что ТМАО оказывает пагубное воздействие на кардиомиоциты взрос-

лых, индуцируя повреждение сети Т-тубочек и нарушение обработки Са. Когда ТМАО вводили мышам с СН, Organ et al. обнаружили, что глобальная сократимость сердца мышей значительно ухудшилась, что привело к отеку легких, увеличению сердца и снижению фракции выброса. Шуэйт и др. доказали, что ТМАО может повышать восприимчивость пациентов к СН за счет усиления миокардиального фиброза. Точно так же Ван и его команда доказали, что 3,3-диметил-1-бутанол (ДМБ) улучшает неблагоприятное структурное ремоделирование сердца у мышей с СН, вызванной перегрузкой, путем снижения уровня ТМАО [44]. Учитывая критическую роль ТМАО при СН, он может служить потенциальной терапевтической мишенью.

Аритмии, в том числе фибрилляция и трепетание предсердий, желудочковые аритмии и атриовентрикулярная блокада, способствуют развитию сердечной недостаточности или внезапной сердечной смерти. Цзо и др. ранее выявили вариабельные метаболические паттерны, а также несбалансированный состав кишечной микробиоты у пациентов с ФП, у которых достоверно повышена доля руминококков, стрептококков и энтерококков, тогда как *Faecalibacterium*, *Alistipes*, *Oscillibacter* и *Bilophila* явно снижены [45]. Позже было обнаружено, что пациенты с персистирующей ФП более подвержены различным дисбиотическим нарушениям в толстой кишке. В их последнем исследовании была изучена фекальная микробиота пациентов с персистирующей ФП в сравнении с пароксизмальной формой ФП, что подтвердило сходную картину кишечной микробиоты с аналогичным соотношением *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [46].

Свинген и др. провели исследование с участием тысяч пациентов с подозрением на стабильную стенокардию и предположили, что уровни ТМАО в плазме определенно связаны с ФП. Хорошо известно, что у пациен-

тов с ФП в ушке левого предсердия легко могут образовываться тромбы, что затем приводит к эмболии. Гонг и др. обнаружили, что у пациентов с ФП повышенный уровень ТМАО связан с образованием тромбов, что проявляется гиперреактивностью тромбоцитов. Мэн и др. впервые предположили, что сохранение дисбактериоза или влияние на метаболиты, такие как ТМАО, может быть целью лечения аритмии из-за способности ТМАО стимулировать ВНС сердца и уменьшать количество вызванных ишемией желудочковых аритмий путем высвобождения провоспалительных маркеров, таких как IL-1 β и TNF- α [47]. Точно так же, согласно эксперименту Yu et al., кишечные микробы обладают способностью противодействовать прогрессированию ФП, продуцируя ТМАО, и, таким образом, могут активировать ВНС сердца в модели ФП у собак, индуцированной быстрой предсердной стимуляцией [48]. Аналогичным образом в модели мышей с гипертензией, получавших пропионат, была значительно снижена восприимчивость к сердечным желудочковым аритмиям, что указывает на возможные связи между КЦЖК и развитием аритмии.

Выводы

Данные, полученные в результате компиляции исследований на животных и людях, показывают, что влияние кишечной микробиоты и ее метаболитов на сердечно-сосудистые заболевания продолжает всесторонне изучаться. Благодаря высокопроизводительным технологиям, становится доступной проверка состава кишечной флоры, ее метаболитов и механизмов обоюдного влияния. Связь между кишечной микробиотой и развитием заболеваний крайне сложна: должны учитываться иммунная регуляция, воспалительная реакция, целостность кишечного барьера и метаболический гомеостаз.

Необходимы дальнейшие исследования конкретных механизмов, обуславливающих инсулинорезистентность, ожирение, повышение уровня артериального давления, стимулирование атерогенеза, прогрессирования ХСН. Управление количественным и качественным составом микробиоты кишечника и ее метаболитами может стать новой терапевтической мишенью и позволит напрямую и опосредованно влиять на прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Brown J.M. and Hazen S.L. Microbial modulation of cardiovascular disease. *Nature Reviews Microbiology* 2018; 16: 171–181.
2. Tang W.H., Kitai T., and Hazen S.L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circulation Research* 2017; 120: 1183–1196.
3. Tang W., Li D.Y., and Hazen S.L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nature Reviews Cardiology* 2019; 16: 137–154.
4. Kiouptsi K. and Reinhardt C. Contribution of the commensal microbiota to atherosclerosis and arterial thrombosis. *British journal of pharmacology* 2018; 175: 4439–4449.
5. Marques F.Z., Mackay C.R., and Kaye D.M. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nature Reviews Cardiology* 2018; 15: 20–32.
6. Li Y., Faden H.S., and Zhu L. The response of the gut microbiota to dietary changes in the first two years of life. *Frontiers in Pharmacology* 2020; 11: 334.
7. Tang W.H.W., Backhed F., Landmesser U., and Hazen S.L. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 73: 2089–2105.
8. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635–1638.
9. Gill S.R., Pop M., DeBoy R.T. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355–1359.
10. Koliada A., Syzenko G., Moseiko V. et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiology* 2017; 17: 1–6.
11. Pascale A., Marchesi N., Govoni S., Coppola A., and Gazzaruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. *Current Opinion in Pharmacology* 2019; 49: 1–5.
12. Chang P.V., Hao L., Offermanns S., and Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2014; 111: 2247–2252.
13. Macia L., Tan J., Vieira A.T. et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nature communications* 2015; 6: 6734.
14. Tan J., McKenzie C., Potamitis M., Thorburn A.M., Mackay C.R., and Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Advances in Immunology* 2014; 121: 91–119.
15. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569–573.
16. Bartolomeus H., Balogh A., Yakoub M. et al. Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage. *Circulation* 2019; 139: 1407–1421.
17. Schiattarella G.G., Sannino A., Toscano E. et al. Gutmicrobe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *European Heart Journal* 2017; 38: 2948–2956.
18. Zhuang R., Ge X., Han L. et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine

N-oxide and the risk of diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Obesity Reviews* 2019; 20: 883–894.

19. Manor O., Zubair N., Conomos M.P. *et al.* A multi-omic association study of trimethylamine N-oxide. *Cell Reports* 2018; 24: 935–946.

20. Kenny D.J., Plichta D.R., Shungin D. *et al.* Cholesterol metabolism by uncultured human gut bacteria influences host cholesterol level. *Cell Host & Microbe* 2020; 28: 245–257.e6.

21. Ridlon J.M., Harris S.C., Bhowmik S., Kang D.J., and Hylemon P.B. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes* 2016; 7: 22–39.

22. Wang H., Latorre J.D., Bansal M. *et al.* Microbial metabolite deoxycholic acid controls *Clostridium perfringens*-induced chicken necrotic enteritis through attenuating inflammatory cyclooxygenase signaling. *Scientific Reports* 2019; 9: 14541.

23. Mullick A.E., Tobias P.S., and Curtiss L.K. Modulation of atherosclerosis in mice by Toll-like receptor 2. *The Journal of Clinical Investigation* 2005; 115: 3149–3156.

24. den Besten G., Bleeker A., Gerding A. *et al.* Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR γ -Dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. *Diabetes* 2015; 64: 2398–2408.

25. Hernandez M., Canfora E.E., Jocken J., and Blaak E.E. The short-chain fatty acid acetate in body weight control and insulin sensitivity. *Nutrients* 2019; 11: 1943.

26. Ding L., Chang M., Guo Y. *et al.* Trimethylamine-N-oxide(TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism. *Lipids in Health and Disease* 2018; 17: 286.

27. Sheng L., Jena P.K., Hu Y. *et al.* Hepatic inflammation caused by dysregulated bile acid synthesis is reversible by butyrate supplementation. *The Journal of pathology* 2017; 243: 431–441.

28. Li J., Zhao F., Wang Y. *et al.* Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017; 5: 14.

29. Kim S., Goel R., Kumar A. *et al.* Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clinical Science* 2018; 132: 701–718.

30. Pluznick J.L., Protzko R.J., Gevorgyan H. *et al.* Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013; 110: 4410–4415.

31. Man A.W. C., Li H., and Xia N. Resveratrol and the interaction between gut microbiota and arterial remodeling. *Nutrients* 2020; 12: 119.

32. Liu J., Li T., Wu H. *et al.* *Lactobacillus rhamnosus* GG strain mitigated the development of obstructive sleep apnea-induced hypertension in a high salt diet via regulating TMAO level and CD4 (+) T cell induced-type I inflammation. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2019; 112: 108580.

33. Yan X., Jin J., Su X. *et al.* Intestinal flora modulates blood pressure by regulating the synthesis of intestinal-derived corticosterone in high salt-induced hypertension. *Circulation Research* 2020; 126: 839–853.

34. Koren O., Spor A., Felin J. *et al.* Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011; 108: 4592–4598.

35. Jie Z., Xia H., Zhong S.L. *et al.* The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Communications* 2017; 8: 845.

36. He Z., Hao W., Kwek E. *et al.* Fish oil is more potent than flaxseed oil in modulating gut microbiota and reducing trimethylamine-N-oxide-exacerbated atherogenesis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2019; 67: 13635–13647.

37. Wu Z.X., Li S.F., Chen H. *et al.* The changes of gut microbiota after acute myocardial infarction in rats. *PLoS One* 2017; 12: 0180717.

38. Hagbikia A., Li X.S., Liman T.G. et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide predicts risk of cardiovascular events in patients with stroke and is related to proinflammatory monocytes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2018; 38: 2225–2235.
39. Lam V., Su J., Koprowski S. et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *The FASEB journal* 2011; 26: 1727–1735.
40. Pasini E., Aquilani R., Testa C. et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC: Heart Failure* 2016; 4: 220–227.
41. Jia Q., Li H., Zhou H. et al. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in heart failure. *Cardiovascular Therapeutics* 2019; 5164298: 1–10.
42. Nagatomo Y. and Tang W.H. Intersections between microbiome and heart failure: revisiting the gut hypothesis. *Journal of Cardiac Failure* 2015; 21: 973–980.
43. Savi M., Bocchi L., Bresciani L. et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) -induced impairment of cardiomyocyte function and the protective role of urolithin B-glucuronide. *Molecules* 2018; 23: 549.
44. Wang G., Kong B., Shuai W., Fu H., Jiang X., and Huang H. 3,3-Dimethyl-1-butanol attenuates cardiac remodeling in pressure-overload-induced heart failure mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2020; 78: 108341.
45. Zuo K., Li J., Li K. et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation. *GigaScience* 2019; 8: 6.
46. Zuo K., Yin X., Li K. et al. Different types of atrial fibrillation share patterns of gut microbiota dysbiosis. *Mosphere* 2020; 5: 2.
47. Meng G., Zhou X., Wang M. et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N oxide activates the cardiac autonomic nervous system and facilitates ischemia-induced ventricular arrhythmia via two different pathways. *EBioMedicine* 2019; 44: 656–664.
48. Yu L., Meng G., Huang B. et al. A potential relationship between gut microbes and atrial fibrillation: trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derived metabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 2018; 255: 92–98.

REFERENCES

1. Brown J.M. and Hazen S.L. Microbial modulation of cardiovascular disease. *Nature Reviews Microbiology* 2018; 16: 171–181.
2. Tang W.H., Kitai T., and Hazen S.L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circulation Research* 2017; 120: 1183–1196.
3. Tang W., Li D.Y., and Hazen S.L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nature Reviews Cardiology* 2019; 16: 137–154.
4. Kiouptsi K. and Reinhardt C. Contribution of the commensal microbiota to atherosclerosis and arterial thrombosis. *British journal of pharmacology* 2018; 175: 4439–4449.
5. Marques F.Z., Mackay C.R., and Kaye D.M. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nature Reviews Cardiology* 2018; 15: 20–32.
6. Li Y., Faden H.S., and Zhu L. The response of the gut microbiota to dietary changes in the first two years of life. *Frontiers in Pharmacology* 2020; 11: 334.
7. Tang W.H.W., Backhed F., Landmesser U., and Hazen S.L. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 73: 2089–2105.
8. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635–1638.
9. Gill S.R., Pop M., DeBoy R.T. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355–1359.
10. Koliada A., Syzenko G., Moseiko V. et al. Association between body mass index and

Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiology* 2017; 17: 1–6.

11. Pascale A., Marchesi N., Govoni S., Coppola A., and Gazzaruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. *Current Opinion in Pharmacology* 2019; 49: 1–5.

12. Chang P.V., Hao L., Offermanns S., and Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2014; 111: 2247–2252.

13. Macia L., Tan J., Vieira A.T. et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nature communications* 2015; 6: 6734.

14. Tan J., McKenzie C., Potamitis M., Thorburn A.M., Mackay C.R., and Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Advances in Immunology* 2014; 121: 91–119.

15. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569–573.

16. Bartolomeus H., Balogh A., Yakoub M. et al. Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage. *Circulation* 2019; 139: 1407–1421.

17. Schiattarella G.G., Sannino A., Toscano E. et al. Gutmicrobe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *European Heart Journal* 2017; 38: 2948–2956.

18. Zhuang R., Ge X., Han L. et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine N-oxide and the risk of diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Obesity Reviews* 2019; 20: 883–894.

19. Manor O., Zubair N., Conomos M.P. et al. A multi-omic association study of trimethylamine N-oxide. *Cell Reports* 2018; 24: 935–946.

20. Kenny D.J., Plichta D.R., Shungin D. et al. Cholesterol metabolism by uncultured human gut bacteria influences host cholesterol level. *Cell Host & Microbe* 2020; 28: 245–257.e6.

21. Ridlon J.M., Harris S.C., Bhowmik S., Kang D.J., and Hylemon P.B. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes* 2016; 7: 22–39.

22. Wang H., Latorre J.D., Bansal M. et al. Microbial metabolite deoxycholic acid controls *Clostridium perfringens*-induced chicken necrotic enteritis through attenuating inflammatory cyclooxygenase signaling. *Scientific Reports* 2019; 9: 14541.

23. Mullick A.E., Tobias P.S., and Curtiss L.K. Modulation of atherosclerosis in mice by Toll-like receptor 2. *The Journal of Clinical Investigation* 2005; 115: 3149–3156.

24. den Besten G., Bleeker A., Gerding A. et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR γ -Dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. *Diabetes* 2015; 64: 2398–2408.

25. Hernandez M., Canfora E.E., Jocken J., and Blaak E.E. The short-chain fatty acid acetate in body weight control and insulin sensitivity. *Nutrients* 2019; 11: 1943.

26. Ding L., Chang M., Guo Y. et al. Trimethylamine-N-oxide(TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism. *Lipids in Health and Disease* 2018; 17: 286.

27. Sheng L., Jena P.K., Hu Y. et al. Hepatic inflammation caused by dysregulated bile acid synthesis is reversible by butyrate supplementation. *The Journal of pathology* 2017; 243: 431–441.

28. Li J., Zhao F., Wang Y. et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017; 5: 14.

29. Kim S., Goel R., Kumar A. et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clinical Science* 2018; 132: 701–718.
30. Pluznick J.L., Protzko R.J., Gevorgyan H. et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013; 110: 4410–4415.
31. Man A.W.C., Li H., and Xia N. Resveratrol and the interaction between gut microbiota and arterial remodeling. *Nutrients* 2020; 12: 119.
32. Liu J., Li T., Wu H. et al. Lactobacillus rhamnosus GG strain mitigated the development of obstructive sleep apnea-induced hypertension in a high salt diet via regulating TMAO level and CD4 (+) T cell induced-type I inflammation. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2019; 112: 108580.
33. Yan X., Jin J., Su X. et al. Intestinal flora modulates blood pressure by regulating the synthesis of intestinal-derived corticosterone in high salt-induced hypertension. *Circulation Research* 2020; 126: 839–853.
34. Koren O., Spor A., Felin J. et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011; 108: 4592–4598.
35. Jie Z., Xia H., Zhong S.L. et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Communications* 2017; 8: 845.
36. He Z., Hao W., Kwek E. et al. Fish oil is more potent than flaxseed oil in modulating gut microbiota and reducing trimethylamine-N-oxide-exacerbated atherogenesis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2019; 67: 13635–13647.
37. Wu Z.X., Li S.F., Chen H. et al. The changes of gut microbiota after acute myocardial infarction in rats. *PLoS One* 2017; 12: 0180717.
38. Hagbikia A., Li X.S., Liman T.G. et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide predicts risk of cardiovascular events in patients with stroke and is related to proinflammatory monocytes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2018; 38: 2225–2235.
39. Lam V., Su J., Koprowski S. et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *The FASEB journal* 2011; 26: 1727–1735.
40. Pasini E., Aquilani R., Testa C. et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC: Heart Failure* 2016; 4: 220–227.
41. Jia Q., Li H., Zhou H. et al. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in heart failure. *Cardiovascular Therapeutics* 2019; 5164298: 1–10.
42. Nagatomo Y. and Tang W.H. Intersections between microbiome and heart failure: revisiting the gut hypothesis. *Journal of Cardiac Failure* 2015; 21: 973–980.
43. Savi M., Bocchi L., Bresciani L. et al. Trimethylamine-N-oxide(TMAO)-induced impairment of cardiomyocyte function and the protective role of urolithin B-glucuronide. *Molecules* 2018; 23: 549.
44. Wang G., Kong B., Shuai W., Fu H., Jiang X., and Huang H. 3,3-Dimethyl-1-butanol attenuates cardiac remodeling in pressure-overload-induced heart failure mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2020; 78: 108341.
45. Zuo K., Li J., Li K. et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation. *GigaScience* 2019; 8: 6.
46. Zuo K., Yin X., Li K. et al. Different types of atrial fibrillation share patterns of gut microbiota dysbiosis. *Mosphere* 2020; 5: 2.
47. Meng G., Zhou X., Wang M. et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N oxide activates the cardiac autonomic nervous

system and facilitates ischemia-induced ventricular arrhythmia via two different pathways. *EBioMedicine* 2019; 44: 656–664.

48. Yu L., Meng G., Huang B. et al. A potential relationship between gut microbes and atrial fibrillation: trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derived metabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 2018; 255: 92–98.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 16.12.2022

Одобрена: 25.12.2022

Принята к публикации: 14.01.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Влияние кишечной микробиоты на патогенез кардиоваскулярных заболеваний / М.С. Степанов, Н.С. Карпунина, О.В. Хлынова, А.В. Туев, А.П. Годовалов // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 94–107. DOI: 10.17816/pmj40194-107

Please cite this article in English as: Stepanov M.S., Karpunina N.S., Khlynova O.V., Tuev A.V., Godovalov A.P. Influence of intestinal microbiota on pathogenesis of cardiovascular diseases. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 94–107. DOI: 10.17816/pmj40194-107