

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1.34

Артериальная гипертензия: роль микробиоты кишечника

Н. Е. Баранцевич, А. О. Конради, Е. П. Баранцевич
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Баранцевич Елена Петровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: lenabara2003@inbox.ru

*Статья поступила в редакцию
28.10.19 и принята к печати 21.11.19.*

Резюме

Длительное время в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) рассматривались преимущественно факторы, связанные с генетикой и эпигенетикой, окружающей средой и многочисленными нарушениями различных компонентов гомеостаза (вегетативная нервная система, иммунная система, ренин-ангиотензиновая система). Роль кишечной микробиоты как самостоятельного фактора, способного как благоприятствовать, так и противодействовать развитию АГ, получила признание относительно недавно. В обзоре представлены новые данные о влиянии кишечной бактериобиоты на развитие АГ, прямой регуляции артериального давления ее метаболитами, их влиянии на эпигенетические изменения, иммунитет и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, патогенез, микробиом, дисбиоз, хроническое субклиническое воспаление, микроорганизмы, иммунная система, рецепторы, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК)

Для цитирования: Баранцевич Н. Е., Конради А. О., Баранцевич Е. П. Артериальная гипертензия: роль микробиоты кишечника. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):460–466. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466

Arterial hypertension: The role of gut microbiota

N. E. Barantsevich, A. O. Konradi, E. P. Barantsevich

Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Elena P. Barantsevich,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: lenabara2003@inbox.ru

Received 28 October 2019;
accepted 21 November 2019.

Abstract

Pathogenesis of arterial hypertension (HTN) was predominantly associated with genetics and epigenetics, environment and disturbances in homeostasis systems (autonomous nervous system, immunity, renin-angiotensin system) for a long time. Gut microbiota has recently emerged as a self-controlled factor contributing to or limiting the development of HTN. New data on the role of gut bacteria in the development of HTN, direct blood pressure regulation as well as impact on epigenetics, immunity and renin-angiotensin-aldosterone system of its metabolites are presented.

Key words: hypertension, pathogenesis, microbiome, chronic low-grade inflammation, microorganisms, immune system, receptors, short chain fatty acids (SCFA)

For citation: Barantsevich NE, Konradi AO, Barantsevich EP. Arterial hypertension: The role of gut microbiota. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(5):460–466. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466

Как известно, ведущее значение в возникновении, поддержании и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ) имеют факторы окружающей среды, эпигенетические изменения и генетические особенности макроорганизма [1, 2]. Существенную роль в патогенезе АГ играет также нарушенная регуляция многочисленных компонентов системы гомеостаза, включая ренин-ангиотензиновую систему [3, 4], вегетативную нервную систему [4, 5], иммунную систему [6]. Наряду с упомянутыми факторами в последние годы все более очевидным становится вклад микробиоты человека в развитие и прогрессирование АГ. Изучение взаимоотношений микробиоты и макроорганизма получило мощный импульс с развитием новых технологий — секвенирования следующего поколения, метаболомики [7].

Количество микробных клеток, населяющих различные органы и ткани, в 10 раз превосходит число клеток, составляющих организм человека, что не может не влиять на различные аспекты жизнедеятельности макроорганизма, включая развитие

патологических процессов. Среди микробиоты различных биотопов человека лидирующее положение занимает кишечная микробиота — как по количеству микробных клеток, так и по разнообразию видов микроорганизмов. По композиционному составу кишечной микробиоты различают 3 энтеротипа — энтеротип 1 с преобладанием *Bacteroides spp.*, энтеротип 2 с преобладанием *Prevotella spp.* и энтеротип 3 с преобладанием *Ruminococcus spp.* [8]. Связь состояния кишечника с АГ и регулированием артериального давления (АД) находит экспериментальное и клиническое подтверждение: дисбиотические изменения кишечной микробиоты присутствуют при различных вариантах АГ у пациентов, изменения ее состава обнаруживают уже при регипертензивных состояниях. Более того, отмечено, что восстановление баланса кишечного микробиома как медикаментозными, так и алиментарными путями может снижать АД без применения каких-либо антигипертензивных препаратов [7].

Дисбиоз кишечника обнаруживали как у пациентов с АГ, так и при моделировании гипертензии *in vivo* [9–12]. Пересадка дисбиотических фекальных трансплантатов от пациентов с АГ стерильным мышам вызвала у них АГ [12, 13]. Аналогичное действие на реципиентов оказывало проведение фекальной трансплантации от спонтанно-гипертензивных крыс (СГК) нормотензивным [14, 15]. В опыте по пересадке фекального трансплантата от нормотензивной группы грызунов спонтанно-гипертензивной наблюдали снижение систолического и диастолического АД у реципиентов [15]. К сожалению, в экспериментах по изучению влияния микробиоты на АД на моделях *in vivo* с применением фекальных трансплантатов был недостаточно изучен иммунный ответ на фекальную трансплантацию и патологические изменения, происшедшие в кишечнике после пересадки микробиоты, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований [16].

При исследовании кишечной стенки взрослых СГК наблюдали выраженное уменьшение длины ворсинок, снижение количества бокаловидных клеток, значительный уровень фиброзных изменений по сравнению с нормотензивными крысами той же линии (Wistar Kyoto) и возраста [13]. Очень интересным представляется выявление изменений стенок кишки у молодых регипертензивных СГК. Эти животные демонстрировали снижение уровня белков плотных контактов при сохраненной проницаемости кишки в сравнении с молодыми нормотензивными крысами. Это указывает на то, что развитию гипертензии у СГК предшествуют патологические изменения кишечника.

Исследования, проведенные у пациентов с АГ, а также на животных моделях, показали, что мероприятия, направленные на изменения микробиоты кишечника (обогащенная пищевыми волокнами диета, применение антибиотиков и пробиотиков) приводили к ребалансированию микробиоты кишечника и снижению АД [7, 9, 14, 17–23]. Так, применение пробиотического штамма *Lactobacillus murinus* у грызунов, находившихся на высокосолевого диете, приводило к снижению систолического АД и нормализации диастолического АД [14]. Приведенные примеры показывают значительную роль дисбиотических изменений кишечной микробиоты в развитии АГ.

Микробиота кишечника взрослого человека разнообразна и многочисленна, однако доминирующими являются два типа бактерий: Firmicutes и Bacteroidetes. Соотношение F/B — соотношение микробных сообществ Firmicutes (F) и Bacteroidetes (B) — применяется в качестве биомаркера для

оценки состояния кишечной микробиоты и ряда патологических процессов. Это соотношение повышается у СГК на модели ангиотензин II-зависимой гипертензии и у пациентов с эссенциальной АГ [24]. При повышении этого показателя происходит нарушение кишечного барьера, сопровождающееся более активной пенетрацией липополисахаридов грамотрицательных бактерий (эндотоксинов) в кровоток. Следствием этого является активация иммунокомпетентных клеток с высвобождением медиаторов воспаления [6, 25, 26]. Хроническое субклиническое воспаление, характеризующееся повышением уровней С-реактивного белка и/или других биомаркеров — например, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли-альфа, значимо выше у пациентов с циркулирующей в крови бактериальной ДНК по сравнению с больными, у которых бактериальная ДНК в крови не определяется. Эти данные наиболее вероятно обусловлены транслокацией бактерий из кишечника в кровоток, где они способствуют развитию субклинического воспаления, что связывают с АГ [16].

Связь хронического субклинического воспаления с АГ была неоднократно подтверждена в эксперименте, а также демонстрацией роли макрофагов, Т-клеток, В-клеток в ее развитии [27–29]. Так, например, уровни АД стерильных мышей соответствуют таковым у мышей, выращенных в обычных условиях, однако у них не удается добиться индуцированного ангиотензином II подъема АД. Это связывают с недостаточной индукцией оксидативного стресса и воспаления ангиотензином II в отсутствие кишечной микробиоты [30, 31]. Известно, что супрессия интестинальной микробиоты антибиотиками приводит к супрессии плюрипотентных клеток костного мозга. Колонизация комменсальной микробиотой кишечника стерильных мышей приводила к изменению цитокинового профиля костного мозга. Микробиота кишечника, таким образом, оказывает влияние не только на местный иммунитет, но и на состояние костного мозга и, соответственно, иммунную систему в целом. Связь иммунной системы и системы регуляции АД является общеизвестным фактом [32, 33]. Так, введение крысам линии Wistar Kyoto после абляции собственного костного мозга костного мозга СГК той же линии приводило к АГ и наоборот [32]. После выхода из костного мозга зрелые иммунные клетки активируются микробиотой кишечника в органах лимфатической системы [34]. Повышенная проницаемость кишечной стенки приводит к аккумуляции бактерий и продуктов их метаболизма в циркуляторном русле и способствует развитию хронического системного субклинического воспаления.

Значительную роль в прогрессировании АГ, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями почек, играют уремические токсины, являющиеся метаболитами микробиоты кишечника — PCS (p-cresylsulfate) и IS (indoxylsulfate). Их уровни в циркуляции возрастают с прогрессированием хронической болезни почек, что связывают с увеличением продукции этих метаболитов кишечной микробиотой вследствие дисбиоза кишечника с одновременным снижением почечного клиренса [35, 36]. Уремические токсины, продуцируемые микробиотой кишечника, вызывают воспаление в желудочно-кишечном тракте, что сопровождается повышением проницаемости кишечного барьера, в том числе для грамотрицательных бактерий, возрастанием уровня эндотоксинов в кровотоке [37–41]. Патологическое аккумуляирование PCS и IS в кровотоке приводит к нарушению функции эндотелия, снижению чувствительности к инсулину и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что является характерной чертой АГ [42, 43].

Еще одним метаболитом, влияющим на уровень АД, на синтез которого оказывает влияние микробиота кишечника, является триметиламин N-оксид (ТМАО). Он синтезируется в печени из триметиламина, который, в свою очередь, образуется благодаря микробному метаболизму [44]. Одним из эффектов ТМАО, продемонстрированном в экспериментах на грызунах, является пролонгация гипертензивного действия ангиотензина [43]. Интересно, что пациенты с энтеротипом 2 демонстрируют более высокие уровни ТМАО в плазме, чем пациенты с энтеротипом 1 [8].

Все большее признание в качестве регулятора кишечной микробиоты получает диета, обогащенная пищевыми волокнами — именно перевариваемые волокна в большей степени, по сравнению с белками, являются источниками энергии для эпителиальных клеток кишечника [46]. При достаточном потреблении волокон вырабатываемые в процессе переваривания белков азотистые соединения практически полностью выводятся с фекальными массами. Недостаток волокон в пище или избыток животных белков приводит к накоплению этих соединений, которые микробиота кишки может легко превратить в уремические токсины [47].

При изучении роли кишечной микробиоты в развитии АГ у СГК наблюдали значимую редукцию биомассы бактерий в кишечнике, соотношение F/V превышало таковую у контрольной группы в 5 раз. Эти изменения сопровождались изменением соотношения бактерий, производящих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и лактат: попу-

ляция бутират- и ацетат-продуцирующих бактерий уменьшалась, содержание лактат-продуцирующих бактерий увеличивалось. Эти результаты были подтверждены на ограниченной группе пациентов с АГ [22]. Как известно, в крови у больных АГ повышено содержание лактата, что может быть связано с дисбиотическими изменениями кишечной микробиоты [48]. В другом исследовании обнаружили отрицательную корреляцию уровня микроорганизмов родов *Blautia* и *Odoribacter* у экспериментальных грызунов с высоким систолическим АД. При исследовании микробиоты беременных женщин получили сходные данные — избытие *Odoribacter spp.*, продуцирующих бутират, было ассоциировано со снижением АД [15]. Приведенные факты свидетельствуют в пользу непосредственной роли изменения состава кишечной микробиоты в патогенезе АГ [22].

Бактерии-комменсалы обеспечивают переваривание пищевых волокон с образованием КЦЖК. Эти соединения, являющиеся важным источником энергии для кишечного эпителия и попадающие через эпителий в кровеносную систему, образуются в результате микробной ферментации сложных полисахаридов и практически полностью отсутствуют у животных без кишечной микробиоты [7]. КЦЖК производятся различными микроорганизмами: бутират производится преимущественно микроорганизмами семейств *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Acidaminococcaceae*, ацетат — *Streptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *A. muciniphila*, пропионат — *Bacteroides spp.*, *Salmonella spp.*, *Dialister spp.*, *Veillonella spp.*, *Roseburia inulinivorans*, *Coprococcus catus*, *Blautia obeum* [49].

Наибольшее значение для макроорганизма имеет масляная кислота или бутират [25]. Ведущие продуценты бутирата, по современным представлениям, принадлежат к типу Firmicutes (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.*) [6]. В опыте, проведенном на моделях грызунов, была обнаружена ассоциация с избытием бутират-продуцирующих *Odoribacter spp.* снижения уровня АД после фекальной трансплантации от нормотензивных крыс СГК [15].

Бутират является ингибитором деацетилазы гистонов, что свидетельствует о его значительной роли в эпигенетических механизмах развития различных заболеваний [26, 50]. Важный аспект действия бутирата при заболеваниях сердечно-сосудистой системы заключается в возможном ингибировании биосинтеза холестерина в кишечнике [51]. Масляная кислота также активирует регуляторные Т-клетки, участвует в дифференцировке эпителиальных клеток, предупреждает Т-клеточную

инфильтрацию [52] и улучшает функцию почек после ишемического повреждения [53]. Бутират оказывает влияние на экспрессию цитокинов, адгезию и миграцию иммунных клеток. Все перечисленные противовоспалительные функции бутирата сопряжены с антигипертензивными эффектами. Влияние бутирата на уровни АД наблюдали также у беременных женщин с ожирением — снижение бутиратпродуцирующих микроорганизмов и, соответственно, снижение уровня бутирата у таких пациенток являлось прогипертензивным фактором [54]. Ведущими механизмами противовоспалительного действия бутирата считают ингибирование продукции γ -интерферона, подавление активности ядерного фактора каппа В, ингибирование деацетилазы гистонов.

С продукцией КЦЖК — ацетата, бутирата, пропионата, производимых кишечными бактериями, связано одно из звеньев регуляции АД, привлекающее особое внимание в последние годы. Как было установлено, обонятельные рецепторы, связанные с G белком трансмембранные рецепторы выполняют хемосенсорную функцию не только в органе обоняния, но и в тканях, с ним не связанных [17]. КЦЖК, являясь лигандами для ряда рецепторов макроорганизма, взаимодействуют, в том числе, с обонятельными рецепторами. Обнаружение этих рецепторов в почках и сосудах — Olf59 и Olf78 (Olfactory Receptor 59 и 78), Gpr41 и Gpr43 (G protein-coupled receptor 41 и 43) позволило лучше понять взаимодействие цепи хозяин–микробиота при АГ [7, 17]. Стимуляция этих рецепторов модулирует секрецию ренина и тонус сосудов и, таким образом, метаболиты микроорганизмов могут регулировать давление в макроорганизме [7]. Olf78, обнаруженный в юкта-гломерулярном аппарате почек, имеет прогипертензивное действие [7, 18]. На модели грызунов было продемонстрировано, что грызуны с отсутствием функционирующего рецептора Olf78 под действием пропионата имели более низкий уровень ренина в плазме и более низкое АД, чем грызуны с функционирующим рецептором [17]. КЦЖК, помимо активации рецептора, связанного с гипертензивным эффектом, активируют рецепторы, обеспечивающие вазодилатацию: Gpr41 и Gpr43. Грызуны с отсутствием функционирующего рецептора Gpr41 демонстрируют более высокий уровень систолического АД, чем грызуны с функционирующим рецептором [18]. В опыте на моделях грызунов было показано, что проведение фекальной трансплантации от СГК нормотензивным крысам наблюдалось обеднение кишечной микробиоты бутиратпродуцирующими микроорганизмами рода *Odoribacter*, что может при-

водить к дисрегуляции экспрессии Olf59, Gpr41, Gpr43, обнаруженной в гипертензивных группах [15]. КЦЖК, таким образом, способны регулировать уровень АД, обладая способностью активировать как про-, так и антигипертензивные механизмы [9]. Отмечено, что у гипертензивных пациентов, как и у гипертензивных грызунов, наблюдается снижение микроорганизмов, продуцирующих КЦЖК и самих циркулирующих кислот. И наоборот, при применении КЦЖК происходит редукция симптомов гипертензии [7].

КЦЖК могут оказывать влияние и на нервную систему. Бутират, например, благодаря способности проникать через гематоэнцефалический барьер, может влиять на центральное регулирование АД [15]. В опыте на грызунах при интратекальном введении бутирата нормотензивным крысам и СГК наблюдались существенные различия — у нормотензивных животных происходило снижение давления, в то время как у СГК эффект от введенного бутирата был снижен, что было ассоциировано со снижением количества рецепторов, чувствительных к этому соединению в гипоталамусе [7]. Кроме того, КЦЖК обладают прямым регуляторным действием на симпатическую нервную систему благодаря воздействию на рецепторы, экспрессированные на симпатических ганглиях, и, возможно, могут оказывать влияние на обратную связь кишечника с вегетативной нервной системой через афферентные волокна блуждающего нерва [7]. В эксперименте по пересадке фекального трансплантата нормотензивным грызунам от СГК было показано, что у реципиентной группы отмечались повышение давления и активности симпатической нервной системы, более высокие уровни норадреналина плазмы, что коррелировало с более высоким давлением [7, 15]. В этом исследовании микробиота кишечника оказывала влияние на НАДФН-оксидазную активность и нейровоспаление [15].

Дисбиотическое состояние микробиоты кишечника может оказывать прогипертензивное действие благодаря вазоконстрикции в результате окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Повышение уровней окисленных ЛПНП ингибирует продукцию оксида азота и эндотелина-1, что влияет на уровень АД макроорганизма [49].

Таким образом, многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о важном значении микробиоты, в первую очередь, бактериобиоты кишечника как самостоятельного фактора регуляции АД. Влияние метаболитов микроорганизмов, в первую очередь КЦЖК, на различные звенья патогенеза АГ — симпатическую нервную систему, почки, сосудистый тонус, кост-

ный мозг — позволили говорить о существовании оси мозг — почки — костный мозг — микробиота кишечника [16]. Дисбиотические изменения микробиоты способствуют развитию АГ. Механизмы влияния микробиоты на факторы, способствующие и противодействующие развитию АГ, требуют дальнейшего изучения.

Финансирование / Financial support

Исследование выполнялось при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 075-15-2019-161 от 23.05.2019). / The study was supported by the Grant of the President of the Russian Federation for the Leading Scientific Schools of the Russian Federation НШ-5508.2018.7 (agreement № 075-15-2019-161, 23.05.2019).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Wise IA, Charchar FJ. Epigenetic modifications in essential hypertension. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):451. doi:10.3390/ijms17040451
2. Ahn SY, Gupta C. Genetic programming of hypertension. *Front Pediatr.* 2017;5:285. doi:10.3389/fped.2017.00285
3. Aroor AR, Demarco VG, Jia G, Sun Z, Nistala R, Meininger GA et al. The role of tissue Renin-Angiotensin aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Front Endocrinol.* 2013;4:161. doi:10.3389/fendo.2013.00161
4. Young CN, Davison RL. Angiotensin-II, the brain, and hypertension: an update. *Hypertension.* 2015;66(5):920–926.
5. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res.* 2014;114(11):1804–1814. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.03624
6. Harrison DG. The immune system in hypertension. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2014;125:130–138. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.03624
7. Zubcevic J, Richards EM, Yang T, Kim S, Sumners C, Pepine CJ et al. Impaired autonomic nervous system-microbiome circuit in hypertension. *Circ Res.* 2019;125(1):104–116. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.313965
8. Roager HM, Licht TR, Poulsen SK, Larsen TM, Bahla MI. Microbial enterotypes, inferred by the prevotella-to-bacteroides ratio, remained stable during a 6-month randomized controlled diet intervention with the new Nordic diet. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(3):1142–1149. doi:10.1128/AEM.03549-13
9. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* 2015;65(6):1331–1340. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315
10. Mell B, Jala VR, Mathew AV, Byun J, Waghulde H, Zhang Y et al. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiol Genom.* 2015;47(6):187–197. doi:10.1152/physiolgenomics.00136.2014
11. Durgan DJ, Ganesh BP, Cope JL, Ajami NJ, Phillips SC, Petrosino JF et al. Role of the gut microbiome in obstructive sleep apnea-induced hypertension. *Hypertension.* 2016;67(2):469–474. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06672
12. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome.* 2017;5(1):14. doi:10.1186/s40168-016-0222-x
13. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, Kim S, Yang T, Shenoy V et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut. *Circ Res.* 2017;120(2):312–323. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309006
14. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomeus H et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature.* 2017;551(7682):585–589. doi:10.1038/nature24628
15. Toral M, Robles-Vera I, de la Visitacion N, Romero M, Yang T, Sanchez M et al. Critical role of interaction gut microbiota — sympathetic nervous system in regulation of blood pressure. *Front Physiol.* 2019;10:231. doi:10.3389/fphys.2019.00231
16. Yang T, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(7):442–456. doi:10.1038/s41581-018-0018-2
17. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, Han J et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(11):4410–4415. doi:10.1073/pnas.1215927110
18. Natarajan N, Hori D, Flavahan S, Stepan J, Flavahan NA, Berkowitz DE et al. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiol Genom.* 2016;48(11):826–834. doi:10.1152/physiolgenomics.00089.2016
19. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circulation.* 2017;135(10):964–977. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545
20. Aleixandre A, Miguel M. Dietary fiber and blood pressure control. *Food Fund.* 2016;7(4):1864–1871. doi:10.1039/c5fo00950b
21. Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, Yi Y, Whelton PK, He J et al. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertens.* 2005;23(3):475–481.
22. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension.* 2014;64(4):897–903. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469
23. Qi Y, Aranda JM, Rodriguez V, Raizada MK, Pepine CJ. Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a patient with resistant hypertension — a case report. *Int J Cardiol.* 2015;201:157–158. doi:10.1016/j.ijcard.2015.07.078
24. Jose PA, Raj D. Gut microbiota in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(5):403–409. doi:10.1097/MNH.0000000000000149
25. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, Krozowski Z, Campbell DJ, Lambert G et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension.* 2004;43(2):169–175.
26. Ley RE, Tumbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444(7122):1022–1023.
27. Wenzel P, Knorr M, Kossmann S, Stratmann J, Hausding M, Schuhmacher S et al. Lysozyme M-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular

dysfunction. *Circulation*. 2011;124(12):1370–1381. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034470

28. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med*. 2007;204(10):2449–2460.

29. Chan CT, Sobey CG, Lieu M, Ferens D, Kett MM, Diep Henry et al. Obligatory role for b cells in the development of angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension*. 2015;66:1023–1033.

30. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, Pellegrini G, Pucci L, Del Prato S et al. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(12):2414–2419.

31. Costello-White R, Ryff CD, Coe CL. Aging and low-grade inflammation reduce renal function in middle-aged and older adults in Japan and the USA. *Age*. 2015;37(4):9808. doi:10.1007/s11357-015-9808-7

32. Santisteban MM, Ahmari N, Carvajal JM, Zingler MB, Qi Y, Kim S et al. Involvement of bone marrow cells and neuroinflammation in hypertension. *Circ Res*. 2015;117(2):178–191. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.305853

33. Callen IR, Limarzi LR. Blood and bone marrow studies in renal diseases. *Am J Clin Pathol*. 1950;20(1):3–23.

34. Jung C, Hugot JP, Barreau F. Peyer's patches: the immune sensors of the intestine. *Int J Inflam*. 2010;2010:823710. doi:10.4061/2010/823710

35. Wu IW, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Hsu HJ, Tsai CJ et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):938–947. doi:10.1093/ndt/gfq580

36. Lin CJ, Chen HH, Pan CF, Chuang CK, Wang TJ, Sun FJ et al. p-Cresylsulfate and indoxyl sulfate level at different stages of chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal*. 2011;25(3):191–197. doi:10.1002/jcla.20456

37. Magnusson M, Magnusson KE, Sundqvist T, Denneberg T. Increased intestinal permeability to differently sized polyethylene glycols in uremic rats: effects of low- and high-protein diets. *Nephron*. 1990;56(3):306–311.

38. Magnusson M, Magnusson KE, Sundqvist T, Denneberg T. Impaired intestinal barrier function measured by differently sized polyethylene glycols in patients with chronic renal failure. *Gut*. 1991;32(7):754–759.

39. de Almeida Duarte JB, de Aguilar-Nascimento JE, Nascimento M, Nochi RJ. Bacterial translocation in experimental uremia. *Urol Res*. 2004;32(4):266–270.

40. Wang F, Jiang H, Shi K, Ren Y, Zhang P, Cheng S et al. Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients. *Nephrology*. 2012;17(8):733–738. doi:10.1111/j.1440-1797.2012.01647.x

41. Shi K, Wang F, Jiang H, Liu H, Wei M, Wang Z et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. *Dig Dis Sci*. 2014;59(9):2109–2117. doi:10.1007/s10620-014-3202-7

42. Ito S, Yoshida M. Protein-bound uremic toxins: new culprits of cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *Toxins*. 2014;6(2):665–678. doi:10.3390/toxins6020665

43. Sun CY, Chang SC, Wu MS. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e34026. doi:10.1371/journal.pone.0034026

44. Tang WHW, Hazen SL. Microbiome, Trimethylamine N-Oxide (TMAO), and cardiometabolic disease. *Transl Res*. 2017;179:108–115. doi:10.1016/j.trsl.2016.07.007

45. Cho CE, Caudill MA. Trimethylamine-N-Oxide: friend, foe, or simply caught in the cross-fire? *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(2):121–130. doi:10.1016/j.tem.2016.10.005

46. Scheppach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. *Gut*. 1994;35 (1Suppl): S35–38.

47. Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD, Hostetter TH, Meyer TW. Effect of increasing dietary fiber on plasma levels of colon-derived solutes in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(9):1603–1610. doi:10.2215/CJN.00490114

48. Andrade-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M, Castoldi A, Felizardo RJ, de Almeida DC et al. Gut bacteriaproducts prevent AKI induced by ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):1877–1888. doi:10.1681/ASN.2014030288

49. Ma J, Li H. The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension. *Front Pharmacol*. 2018;9:1082. doi:10.3389/fphar.2018.01082

50. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(1):73–83. doi:10.1016/j.bpg.2013.03.007

51. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2003;108(24):2993–2999.

52. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Pedata M, Meli R, Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2011;17(12):1519–1528. doi:10.3748/wjg.v17.i12.1519

53. Vieira EL, Leonel AJ, Sad AP, Beltrao NR, Costa TF, Ferreira TM. Oral administration of sodiumbutyrate attenuates inflammation and mucosal lesion in experimental acute ulcerative colitis. *J Nutr Biochem*. 2012;23(5):430–436. doi:10.1016/j.jnutbio.2011.01.007

54. Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK, Kim S. The gut, its microbiome, and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(4):36. doi:10.1007/s11906-017-0734-1

Информация об авторах

Баранцевич Наталья Евгеньевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории внутрибольничных инфекций ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Баранцевич Елена Петровна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией внутрибольничных инфекций ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Natalia E. Barantsevich, MD, Researcher, Unit of Nosocomial Infections. Almazov National Medical Research Centre;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director General on Research, Almazov National Medical Research Centre;

Elena P. Barantsevich, MD, PhD, DSc, Head, Unit of Nosocomial Infections. Almazov National Medical Research Centre.