

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.34:12-008.331

Микробиота кишечника при артериальной гипертензии

А. Д. Котрова¹, А. Н. Шишкин¹, Е. И. Ермоленко^{1,2},
Д. А. Сарайкина¹, В. А. Воловникова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

² Институт экспериментальной медицины,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Котрова Анна Дмитриевна,
Санкт-Петербургский
государственный университет,
Университетская наб., д. 7–9,
Санкт-Петербург, Россия, 199034.
E-mail: st072505@student.spbu.ru

*Статья поступила в редакцию
30.12.19 и принята к печати 17.06.20.*

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире. Изучение факторов риска, патогенетических механизмов АГ, а также поиск новых методов ее лечения и профилактики остаются актуальными задачами современной медицины. В последние десятилетия накоплены данные, позволяющие говорить о важной роли кишечной микробиоты (КМ) в развитии таких патологий, как хроническая болезнь почек, ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Рассматривается потенциальное участие изменений состава КМ, ее метаболического и иммунного потенциала, как невидимого органа, генерирующего биоактивные метаболиты, в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, сердечную недостаточность, а также АГ. Последние достижения в изучении роли микробиома желудочно-кишечного тракта поддерживают идею, что КМ может быть потенциальной терапевтической мишенью в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии. Тем не менее идентификация и функциональный статус дисбиотических изменений, связанных с артериальной гипертензией, до конца не изучены. В данном обзоре проанализированы исследования состава КМ взрослого человека при АГ, рассмотрены известные на сегодняшний день закономерности и механизмы, связанные с изменением состава КМ, ее метаболитов с развитием и прогрессированием АГ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальное давление, короткоцепочечные жирные кислоты, липополисахарид, воспаление, дисбиоз

Для цитирования: Котрова А. Д., Шишкин А. Н., Ермоленко Е. И., Сарайкина Д. А., Воловникова В. А. Микробиота кишечника при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2020;26(6):620–628. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-620-628

Gut microbiota and hypertension

A. D. Kotrova¹, A. N. Shishkin¹, E. I. Ermolenko^{1,2},
D. A. Saraykina¹, V. A. Volovnikova¹

¹ Saint-Petersburg State University, St Petersburg, Russia

² Institute of Experimental Medicine, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anna D. Kotrova,
St Petersburg State University,
7–9 Universitetskaya Emb.,
St Petersburg, 199034 Russia.
E-mail: st072505@student.spbu.ru

Received 30 December 2019;
accepted 17 June 2020.

Abstract

We reviewed the composition of gut microbiota (GM) in the presence of essential hypertension by analysing Russian and foreign research publications from the database PubMed and Electronic Research eLibrary over the last 5 years from the position of evidence-based medicine. An analytical method has been used. A literature review indicated correlations between bacteria numbers and blood pressure level. *Streptococcus* spp., *Klebsiella* spp. and also such short-chain fatty acid producers as *Bifidobacterium* spp., *Roseburia* spp. and *Faecalibacterium prausnitzii* were shown to have inverse and direct links with blood pressure level in patients with essential hypertension. *Lactobacillus* spp. take part in blood pressure regulation in case of excessive salt consumption. The recent studies confirm the role of GM in the development of essential hypertension. Certain bacterial genus and species of GM producing short-chain fatty acids require further studies.

Key words: microbiota, hypertension, blood pressure, *Bifidobacterium*, *Roseburia*, SCFA

For citation: Kotrova AD, Shishkin AN, Ermolenko EI, Sarajkina DA, Volovnikova VA. Gut microbiota and hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(6):620–628. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-620-628

Введение

В последнее десятилетие все больше внимания уделяется роли кишечной микробиоты (КМ) в патогенезе метаболических нарушений всего организма, в формировании инсулинорезистентности (ИР) и хронического системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, приводящих к сердечно-сосудистой патологии [1–6]. Есть доказательства того, что повышение артериального давления (АД) тесно связано с изменениями бактериального состава микробиоты кишечника [7–11].

С развитием дисбиоза, проявляющегося, в частности, увеличением соотношения представительства филов Firmicutes/Bacteroidetes и представительства фила Proteobacteria, происходят избыточное образование и поступление в кровоток эндотоксина, представляющего собой липополисахарид (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий [12]. Первые предположения о связи ЛПС с сердечно-сосудистыми заболеваниями появились в 1999 году

[13]. В дальнейшем они неоднократно подтверждались многочисленными исследованиями [14–16]. Было доказано, что именно избыток эндотоксина приводит к целому ряду межклеточных взаимодействий и биохимических превращений, стимулируя развитие синдрома системного воспалительного ответа, развитие эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, гиперинсулинизма, атерогенеза, служащих основой для прогрессирования метаболических нарушений, развития системной артериальной гипертензии (АГ) [12, 17, 18].

Наряду с патогенетической ролью ЛПС грамотрицательных бактерий немалую роль в регуляции вышеописанных процессов и развитии сердечно-сосудистой патологии играют короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). КЦЖК — основной продукт микробной ферментации углеводов, жиров и белков, вырабатываемый главным образом анаэробными бактериями, которые доминируют в составе КМ. Многие пищевые белки, углеводы и растительная клетчатка

не расщепляются человеческими пищеварительными ферментами и не всасываются в тонкой кишке, а перевариваются бактериями в толстой кишке до КЦЖК [19]. Такие КЦЖК, как бутират, пропионат и ацетат, производимые как грамположительными бактериями, так и грамотрицательными, участвуют в метаболизме, оказывая влияние на многие системы и органы. Поддерживая целостность кишечного барьера, не допуская избыточного поступления ЛПС в кровоток, подавляя активность медиаторов воспаления, КЦЖК способны ограничивать формирование синдрома системного воспалительного ответа, ассоциированного с развитием ожирения, сахарного диабета 2-го типа, АГ, высокого сердечно-сосудистого риска [20–22].

Таким образом, анализируя возможную патогенетическую роль кишечной микробиоты в развитии АГ, необходимо прежде всего учитывать влияние ЛПС грамотрицательных бактерий, КЦЖК, являющихся метаболитами анаэробов. Нельзя исключить, что понимание данных процессов, основываясь на результатах современных бактериологических, молекулярно-генетических исследований, анализа составов метаболома и микробиома кишечника у экспериментальных животных и людей, страдающих метаболическими нарушениями, позволит в перспективе сделать выводы о возможности коррекции уровня АД путем воздействия на микробиоту кишечника.

В данном обзоре рассмотрены исследования оценки состава КМ взрослого человека, страдающего первичной АГ. **Целью** данного обзора является рассмотрение изменений состава микробиоты кишечника при повышенном АД и поиск взаимосвязи между представительством отдельных таксонов бактерий и АГ.

Влияние короткоцепочечных жирных кислот на артериальное давление

Эссенциальная АГ часто ассоциирована с рядом метаболических нарушений: ожирение, непереносимость глюкозы, дислипидемия [23]. Исследование американских ученых, основанное на изучении кардиомиоцитов крыс, подтверждает, что и гипергликемия, и гиперинсулинемия активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему посредством увеличения экспрессии ангиотензиногена, ангиотензина II и АТ1-рецептора, которые могут приводить к развитию АГ у пациентов с инсулинорезистентностью [24]. Кроме того, относительно недавно было установлено наличие продукции адипоцитами альдостерона в ответ на действие ангиотензина II, что подтверждает взаимосвязь ожирения и АГ, составляющих единый метаболический синдром [25].

Все вышеперечисленные метаболические превращения происходят под контролем микробиоты кишечника. Было неоднократно показано влияние бактерий, заселяющих желудочно-кишечный тракт, на уровень системного АД [7–11]. Участие бактерий в регуляции АД обусловлено изменением проницаемости стенки кишечника и активацией иммунной системы под влиянием КЦЖК, продуцируемых микроорганизмами. Основными КЦЖК, влияющими как на состояние кишечника, так и на другие органы и системы, считаются масляная, пропионовая и уксусная кислоты [26]. Лактат также является органической кислотой, образующейся с помощью кишечных бактерий, однако в меньших количествах. Увеличение его содержания ассоциировано с повышенным АД, хотя патогенетический механизм данной связи остается не в полной мере изученным и доказанным [7, 27, 28]. КЦЖК обеспечивают энергией колоноциты, регулируют барьерную функцию кишечника за счет стимуляции синтеза муцина (экспрессия гена MUC-2), участвуют в работе иммунной системы через рецепторы G-белка (GPR 41, GPR 43, GPR 109A) и Olf78 [29].

На модели спонтанно гипертензивной крысы (SHR) было продемонстрировано нарушение целостности кишечного «барьера» в связи со снижением числа белков плотных контактов, что в свою очередь делает кишечник более проницаемым для ЛПС, приводит к развитию воспаления и АГ [7]. В исследовании S. Kim и его коллег (2018) у лиц, страдающих АГ, отмечена повышенная плазменная концентрация белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), ЛПС и провоспалительных кишечник-ориентированных T-хелперов 17 (Th17), что приводит к повышенной проницаемости и воспалению в кишечнике [30].

Связь проницаемости кишечника с АД была подтверждена на крысах с использованием каптоприла (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИАПФ): ИАПФ-ассоциированное снижение АД было связано с уменьшением проницаемости кишечника у спонтанно гипертензивных крыс [7].

Посредством вышеназванных эффектов КЦЖК в толстой кишке при наличии системной гипертензии наблюдается увеличение числа клеток, участвующих в воспалении, что отчасти является результатом мобилизации клеток костного мозга и их устремлением в кишку [7, 31]. Кроме того, патофизиология воспаления в кишечнике связана с замедлением кишечного кровотока [32].

Еще одним потенциальным механизмом развития АГ может быть активация рецепторов и секреции ренина в почках КЦЖК [33].

Употребление продуктов, богатых пищевыми волокнами, прием препаратов, содержащих бактерии, продуцирующие КЦЖК, положительно влияют на уровень АД [34, 35]. В метаанализе 9 клинических исследований (543 пациента суммарно), проводимом с целью оценки влияния пробиотиков на уровень АД у больных АГ, было доказано, что высокие дозы комбинированных пробиотиков, принимаемых более 2 месяцев, могут приводить к снижению АД (в среднем отмечено снижение систолического АД на 3,56 мм рт. ст., диастолического — на 2,38 мм рт. ст.) у лиц с АГ [34]. Возможно, что главную роль в данном антигипертензивном эффекте пробиотиков играют противовоспалительные свойства свободных жирных кислот, а именно недопущение развития субклинического воспаления за счет подавления ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB) посредством влияния КЦЖК на активность деацетилазы гистонов [36]. Ингибирование NF-κB приводит к подавлению экспрессии генов, ответственных за продукцию хемокинов (интерлейкина 8 (ИЛ-8) и других), молекул клеточной адгезии (ICAM-1, E-селектин и других) и цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (ФНОα), ИЛ-1β и других), что и обуславливает противовоспалительное действие КЦЖК [37, 38].

Таким образом, влияние КЦЖК грамотрицательных и грамположительных бактерий, ЛПС грамотрицательных бактерий на процесс формирования системного воспаления, лежащего в основе формирования нарушений при АГ, имеет целый ряд меха-

низмов (табл. 1), требующих дальнейшего изучения для понимания роли КМ в развитии АГ.

Микробиота кишечника и артериальная гипертензия

Первое предположение о наличии связи АГ с микробиотой появилось в 1982 году, когда было установлено, что лечение антибактериальными препаратами может приводить к повышению АД [39].

Спустя годы D. J. Durgan с соавторами (2016) доказал, что трансплантация микробиоты кишечника от крыс с АГ, получавших диету с высоким содержанием жиров, крысам без диеты привела к повышению АД у последних [9].

T. Yang с коллегами (2015) также занимался изучением бактериального состава микробиоты кишечника у спонтанно гипертензивных крыс (SHR) и крыс линии Wistar Kyoto (WKY) со средним значением систолического АД 148 ± 2 и 108 ± 2 мм рт. ст. соответственно. Кроме того, оценивалась микробиота крыс Sprague Dawley (SD) на фоне непрерывного введения ангиотензина II (200 нг/кг/мин) в течение 4 недель. В результате эксперимента обнаружили определенные изменения в составе микробиоты: уменьшение микробного разнообразия, более низкое содержание Bifidobacteria и увеличение соотношения типов Firmicutes/Bacteroidetes в сравнении с контрольной группой мышей без гипертензии [8]. Видовой анализ микробиоты у крыс с гипертензией выявил значительно большее количество лак-

Таблица 1

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА НА РАЗВИТИЕ ВОСПАЛЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Действующий фактор	Рецепторы	Эффект	Ссылка
ЛПС грамотрицательных бактерий (PAMPs)	TLR 4, ЛПС-связывающие белки	Формирование системного воспаления за счет активации выработки интерлейкинов ИЛ-1β и ИЛ-18, а также ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22 и ИЛ-23 и других медиаторов воспаления	21, 22
КЦЖК грамотрицательных и грамположительных бактерий	Экспрессия гена MUC-2	Стимуляция синтеза муцина, защитная функция	29
	HDAC (гистоновые деацетилазы), подавление ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB)	Противовоспалительный эффект за счет подавления экспрессии генов, ответственных за продукцию хемокинов (ИЛ-8 и других), молекул клеточной адгезии (ICAM-1, E-селектин и других) и цитокинов (ФНОα, ИЛ-1β и других)	36, 37
	Рецепторы G-белка (GPR-41, GPR-43 — ацетат и пропионат, GPR-109A — бутират)	Пролиферация и дифференцировка клеток, апоптоз, иммунный ответ	29
	Рецептор Olfr78 (OR 51E2)	Регуляция секреции ренина	28
	Рецепторы TLR 4, TLR 5	Активация макрофагов костного мозга	31

Примечание: ИЛ — интерлейкин; ФНО — фактор некроза опухоли; ЛПС — липополисахарид; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; HDAC (histone deacetylase) — гистоновая деацетилаза; ICAM (intercellular adhesion molecule) — молекула клеточной адгезии.

тат-продуцирующих бактерий (*Streptococcus* spp. и *Turicibacter* spp.) и меньшее количество бутират- и ацетат-продуцирующих бактерий (*Bifidobacterium* spp.). Аналогичные данные были получены при анализе образцов кала и людей с повышенным систолическим АД (систолическое АД ≥ 125 мм рт. ст.). Полученные результаты подчеркнули возможную связь дисбиоза, ассоциированного с АГ, с балансом органических кислот, производимых кишечными бактериями, а именно — обратную связь АГ с уровнем ацетата и бутирата и прямую связь с уровнем лактата [8].

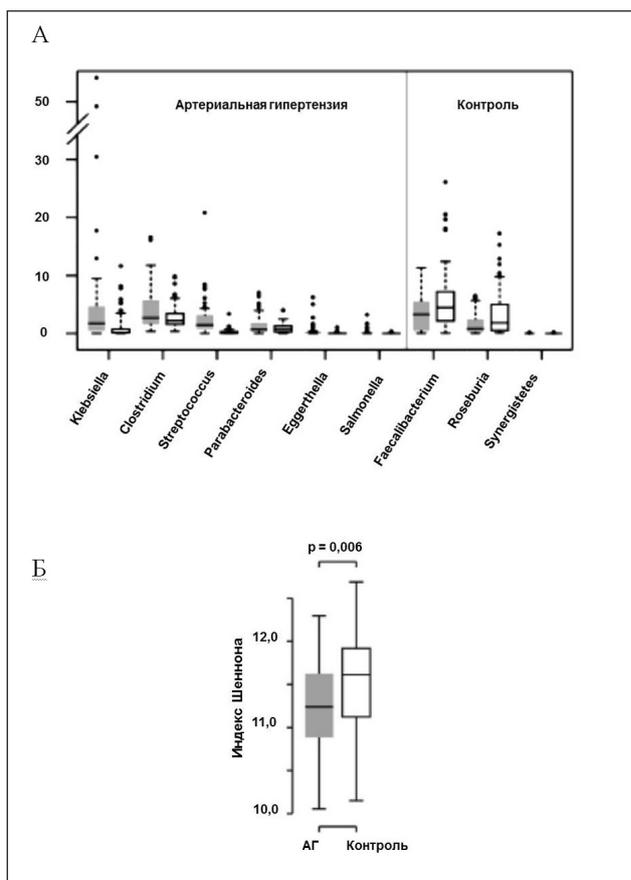
В 2017 году Qiulong Yan сравнивал микробиоту кишечника, выделенную из фекалий 60 пациентов с первичной АГ и 60 пациентов из контрольной группы [10]. Представители таких родов, как *Klebsiella* spp. (преимущественно *K. pneumoniae*, *K. variicola*), *Streptococcus* spp. (*S. infantarius*, *S. pasteurianus* and *S. salivarius*) и *Parabacteroides merdae*, чаще обнаруживались в составе микробиоты при АГ, тогда как количество *Roseburia* spp. (преимущественно *R. intestinalis* и *R. hominis*) и *Faecalibacterium grausnitzii*, продуцирующих КЦЖК, было выше в контрольных группах (рис.) [10]. Аналогичная прямая корреляция между количественным содержанием бактерий, принадлежащих к родам *Bifidobacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*, и нормотонзией подтверждена многими исследованиями (табл. 2) [11, 30, 40]. Стоит отметить, что обнаруживаемые в кишечной микробиоте при АГ виды стрептококков (*S. infantarius*, *S. pasteurianus*) относятся к группе стрептококков (*Streptococcus equinus* complex), ассоциированных с целым рядом патологий, в основе которых лежит воспаление [41]. Кроме того, *Streptococcus* spp. способствует образованию лактата, имеющего прямую связь с развитием АГ [27, 28].

Таким образом, можно высказать предположение о связи системного воспаления, возникающего при дисбиотических изменениях в кишечнике, и наличия лактатпродуцирующих стрептококков с АГ.

В еще одном исследовании 2017 года, посвященном изучению роли микробиоты кишечника в развитии АГ, отмечено увеличение количественного содержания *Klebsiella* spp. в фекалиях пациентов как с прегипертензией (125 мм рт. ст. < систолическое АД ≤ 139 мм рт. ст., 80 мм рт. ст. < диастолическое АД ≤ 89 мм рт. ст.), так и с АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.), при которой возрастало представительство *Prevotella* spp. [11].

В исследовании, проведенном в Китае, с участием 218 пациентов с АГ и другой сердечно-сосудистой патологией и 187 здоровых лиц количество *Klebsiella* spp. и *Streptococcus* spp. было больше в группе с АГ. Количество представителей рода *Streptococcus* spp.

Рисунок. Сравнение микробиомов здоровых людей и пациентов с артериальной гипертензией (Q. Yan и соавторы, 2017)



Примечание: А — представительство (в %, ось ординат) родов бактерий в микробиоме (статистически значимые таксоны); Б — статистически значимое α -разнообразие (индекс Шеннона).

(*Streptococcus* sp. C 300, *Streptococcus* sp. oral taxon 07173H25Ap) имело прямую корреляцию с систолическим и диастолическим АД, а количество *Klebsiella oxytoca* — аналогичную связь с маркерами повреждения миокарда (аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа), что в некоторой мере подтверждает вероятную связь данных бактерий с АГ [40]. В группе людей, страдающих атеросклерозом и сердечной патологией, выявлена сниженная продукция бутирата в сравнении с контрольной группой здоровых пациентов. При наличии атеросклероза отмечено уменьшение количества бутиратпродуцирующих *Roseburia* spp., что в очередной раз указывает на возможную роль бактерий-продуцентов КЦЖК в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследовании S. Kim и соавторов (2018) у лиц, страдающих АГ, также наблюдалось снижение числа таких бутиратпродуцирующих бактерий, как *Roseburia* spp., *Faecalibacterium* spp., *Subdoligranulum* spp., *Fusobacterium* spp., и меньшая активность бути-

БАКТЕРИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Прямая корреляция	Обратная корреляция
<p><u>Фила Proteobacteria</u> Класс gamma-Proteobacteria Семейство Enterobacteriaceae Род <i>Klebsiella</i> spp. (<i>K. oxitoca</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>K. variicola</i>) Род <i>Salmonella</i> spp.</p> <p><u>Фила Bacteroides</u> Класс Bacteroidia Семейство Porphyromonadaceae Род <i>Parabacteroides</i> spp. (<i>P. merdae</i>) Семейство Prevotellaceae Род <i>Prevotella</i> spp.</p> <p><u>Фила, класс Fusobacteria</u> Семейство Fusobacteriaceae Род <i>Fusobacterium</i> spp.</p> <p><u>Фила Firmicutes</u> Класс Bacilli Семейство Streptococcaceae Род <i>Streptococcus</i> spp. (<i>S. infantarius</i>, <i>S. pasteurianus</i>, <i>S. salivarius</i>, <i>Streptococcus equines complex</i>)</p>	<p><u>Фила Firmicutes</u> Класс Bacilli Семейство Lactobacillaceae Род <i>Lactobacillus</i> spp. (<i>L. reuteri</i>, <i>L. coryniformis</i>)</p> <p>Класс Clostridia Семейство Lachnospiraceae Род <i>Roseburia</i> spp. (<i>R. intestinalis</i>, <i>R. hominis</i>) Семейство Ruminococcaceae Род <i>Oscillospira</i> Род <i>Faecalibacterium</i> spp. Род <i>Ruminococcus</i> spp. Род <i>Subdoligranulum</i> spp.</p> <p><u>Фила, класс Actinobacteria</u> Семейство Bifidobacteriaceae Род <i>Bifidobacterium</i> spp.</p>

Примечание: приведены данные исследований из источников [8], [10], [11], [30], [41], [44], [45], [46], [47].

рат-образующих ферментов (бутират-киназа и ацетат-КоА-трансфераза) в сравнении с контрольной группой [30]. В то же время было установлено, что употребление пищевых волокон для стимуляции большего образования бутирата не влияет на систолическое АД, снижая диастолическое [42, 43]. Данный эффект может быть обусловлен влиянием свободных жирных кислот на почечную регуляцию АД.

Бактерии кишечника и артериальное давление при избыточном употреблении соли

Интересно, что избыточное потребление соли приводило к уменьшению количества некоторых важных продуцентов свободных жирных кислот, таких как представители семейств Lachnospiraceae (род *Roseburia*) и Ruminococcaceae (род *Oscillospira*) и меньшему содержанию бутирата в кале [44]. В исследовании на мышях отмечено уменьшение числа *Lactobacillus* spp. и рост числа представителей семейств Lachnospiraceae и Ruminococcaceae (рода *Ruminococcus*) при диете с избытком соли [45].

Связь *Lactobacillus* spp. с употреблением соли подтверждена как на экспериментальной модели (на мышях), так и в исследованиях с участием

людей. Употребление большого количества соли приводило к уменьшению популяции *Lactobacillus* в желудочно-кишечном тракте, а также к повышению АД и росту числа Т-хелперов 17 [46]. Введение *Lactobacillus reuteri* приводило к снижению АД, вызванному избыточным употреблением соли, а *Lactobacillus coryniformis* — к повышению чувствительности к инсулину и стабилизации сосудистого тонуса у мышей с ожирением [46, 47].

Влияние молочнокислых бактерий (лактобацилл и энтерококков) на АД может быть опосредовано действием пептидов с АПФ-ингибирующей активностью. Данные молекулы, полученные из молочных продуктов под действием протеолитических ферментов лактобацилл, оказывают антигипертензивный эффект, что было продемонстрировано *in vivo* [48–51]. Подводя итог, можно сказать, что роль лактобацилл в регуляции АД при избыточном потреблении соли на настоящий момент доказана, однако тонкие молекулярно-генетические и патофизиологические механизмы требуют уточнения.

Заключение

Анализ результатов исследований, посвященных влиянию КМ на уровень АД, подтверждает

наличие связи между микробным составом толстой кишки и АГ.

Целесообразность прицельного воздействия на микробиоту кишечника для лечения сердечно-сосудистых нарушений еще требует доказательств. Для этого необходимо четкое понимание изменений количества и относительного соотношения, представительства, типов, родов, видов бактерий в толстой кишке при первичной АГ.

В данном обзоре можно выделить *Streptococcus* spp., *Klebsiella* spp., а также такие продуценты КЦЖК, как *Bifidobacterium* spp. и *Roseburia* spp., *Ruminococcus*, *Oscillospira*, имеющих доказанную прямую и обратную связь с уровнем давления у пациентов с первичной АГ.

Требуются дальнейшие исследования для подтверждения взаимосвязи АГ с отдельными родами и видами КМ, что, вероятно, позволит по-новому взглянуть на патогенез сердечно-сосудистых нарушений.

Нельзя исключить, что анализ состава микробиоты кишечника, определение уровня содержания КЦЖК в фекалиях и сыворотке крови, определение уровня содержания ЛПС в сыворотке крови позволит осуществлять прогнозирование течения заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе развитие АГ.

После выяснения природы и последствий нарушений кишечного микробиоценоза при АГ будут получены предпосылки для разработки новых направлений в лечении АГ, в частности персонализированной терапии при помощи специально подобранных с учетом состава микробиоценоза пробиотиков и их метаболитов: КЦЖК, антимикробных пептидов и других биологически активных молекул, прямо и косвенно влияющих на АГ.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16–15–10085. / The work is supported by the grant of the Russian Scientific Foundation № 16–15–10085.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология: некоторые итоги и перспективы исследований. Вестник Российской академии медицинских наук. 2005;12:13–17. [Shenderov BA. Medical microbial ecology: some of the outcomes and perspective of studies. Vestnik Rossiyskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2005;12:13–17. In Russian.]

2. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. Consilium Medicum. Приложение «Гастроэнтерология». 2006;8(2):4–18. [Ardatskaya MD, Minushkin ON. Gut dysbacteriosis: the evolution of perspectives. Modern principles of diagnosis and pharmacological correction. Consilium Medicum. Prilozhenie "Gastroenterologiya". 2006;8(2):4–18. In Russian.]

3. Гриневич В. Б., Захарченко М. М. Современные представления о значении кишечного микробиоценоза человека и способы коррекции его нарушений. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2003;3:13–20. [Grinevich VB, Zaharchenko MM. Modern concept of human gut microbiocenosis and ways of its disorders correction. Novye Sankt-Peterburgskii Vrachebnye Vedomosti = New St Petersburg Medical Gazette. 2003;3:13–20. In Russian.]

4. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. Curr Pharma Des. 2009;15(13):1546–1558.

5. Tilg H, Moschen AR, Kaser A. Obesity and the microbiota. Gastroenterology. 2009;136(5):1476–1483.

6. Tsukumo DM, Carvalho BM, Carvalho-Filho MA, Saad MJ. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009;53(2):139–144.

7. 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

8. 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

9. 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

10. Yan Q, Gu Y, Li X, Yang W, Jia L, Chen C et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension. Front Cell Infect Microbiol. 2017;7:381. doi:10.3389/fcimb.2017.00381

11. 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

12. Razavi AC, Potts KS, Kelly TN, Bazanno LA. Sex, gut microbiome and cardiovascular disease risk. Biol Sex Differ. 2019;10(1):29. doi:10.1186/s13293-019-0240-z

13. Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S, Schratzberger P, Egger G, Oberhollenzer F et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. J Am Coll Cardiol. 1999;34(7):1975–1981. doi:10.1016/S0735-1097(99)00448-9

14. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. Lancet. 1999;353(9167):1838–1842. doi:10.1016/S0140-6736(98)09286-1

15. Miller MA, McTernan PG, Harte AL, Silva NF, Strazullo NF, Alberti KG et al. Ethnic and sex differences in circulating endotoxin levels: a novel marker of atherosclerotic and cardiovascular risk in a British multi-ethnic population. Atherosclerosis. 2009;203(2):494–502. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.018

16. Mitra S, Drautz-Moses DI, Alhede M, Maw MT, Liu Y, Purbojati RW et al. In silico analyses of metagenomes from human atherosclerotic plaque samples. Microbiome. 2015;3:38. doi:10.1186/s40168-015-0100-y

17. Яковлев М. Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека. Физиология человека. 2003;29(4):476–485. [Yakovlev MU. Elements of endotoxin theory

in human physiology and pathology. *Fiziologiya Cheloveka = Human Physiology*. 2003;29(4):476–485. In Russian].

18. Ковальчук Л. В. Роль TOLL-подобных рецепторов и дефензинов в противомикробной защите урогенитального тракта женщин. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2008;1:46–50. [Kovalchuk LV. The antimicrobial defensive role of TOLL-like receptors and defensins in woman urogenital tract. *Zhurnal Microbiologii, Epidemiologii i Immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2008;1:46–50. In Russian].

19. Pluznick JL. Microbial short-chain fatty acids and blood pressure Regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(4):25. doi:10.1007/s11906-017-0722-5

20. Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(4):198–206.

21. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470–1481. doi:org/10.2337/db07–1403

22. Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev*. 2010;31(6):817–844. doi:org/10.1210/er.2009–0030

23. Шишкин А. Н. Нерешенные вопросы метаболического синдрома. *Медицинский академический журнал. Специальный выпуск*. 2013;85–86. Shishkin AN. Outstanding issues of metabolic syndrome. *Meditinskiy Akademicheskiy Zhurnal. Spetsial'nyy Vypusk = Medical Academy Journal. Special Issue*. 2013;85–86. In Russian].

24. Malhotra A, Kang BPS, Cheung S, Opawumi D, Meggs LG. Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I. *Diabetes*. 2001;50(8):1918–1926. doi:10.2337/diabetes.50.8.1918

25. Briones AM, Cat AND, Callera GE, Yogi A, Burger D, He Y et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2012;59(5):1069–1078.

26. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017;19:29–41. doi:10.1111/1462-2920.13589

27. Chen L, Luo Y, Wang HR, Liu S, Shen Y, Wang M. Effects of glucose and starch on lactate production by newly isolated streptococcus bovis S 1 from saanen goats. *Appl Environ Microbiol*. 2016;82(19):5982–5989.

28. Lawrence O, Morolake O, Olufemi O. A8914 Plasma lactate is independently associated with high pulse pressure in hypertensive Nigerians. *J Hypertens*. 2018;36:e299. doi:10.1097/01.hjh.0000549222.69730.6d

29. Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(4):198–206.

30. Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(6):701–718. doi:10.1042/CS20180087

31. Iraporda C, Errea A, Romanin DE, Cayet D, Pereyra E, Pignataro O et al. Lactate and short chain fatty acids produced by microbial fermentation downregulate proinflammatory responses in intestinal epithelial cells and myeloid cells. *Immunobiology*. 2015;220(10):1161–1169. doi:10.1016/j.imbio.2015.06.004

32. Granger DN, Holm L, Kviety P. The gastrointestinal circulation: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol*. 2015;5(3):1541–1583.

33. Smiljanec K, Lennon SL. Sodium, hypertension, and the gut: does the gut microbiota go salty? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(6):H1173–H1182. doi:10.1152/ajpheart.00312.2019

34. 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.114.0346

35. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2013;347: f6879. doi:10.1136/bmj.f6879

36. Ni YF, Wang J, Yan XL, Tian F, Zhao JB, Wang YJ et al. Histone deacetylase inhibitor, butyrate, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Respir Res*. 2010;11(1):33.

37. Li M, van Esch BCAM, Wagenaar GTM, Garssen J, Folkerts G, Henricks PAJ. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2018;831:52–59. doi:10.1016/j.ejphar.2018.05.003

38. Bartolomeaus H, Markó L, Wilck N, Luft FC, Forslund SK, Muller DN. Precarious symbiosis between host and microbiome in cardiovascular health. *Hypertension*. 2019;73(5):926–935. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.11786

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

40. Jie Z, Xia H, Zhong SL, Feng Q, Li S, Liang S et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2017;8(1):845. doi:10.1038/s41467-017-00900-1

41. Kaindi DWM, Kogi-Makau W, Lule GN, Kreikemeyer B, Renault P, Bonfoh B et al. Colorectal cancer-associated *Streptococcus infantarius* subsp. *infantarius* differ from a major dairy lineage providing evidence for pathogenic, pathobiont and food-grade lineages. *Sci Rep*. 2018;8(1):9181. doi:10.1038/s41598-018-27383-4

42. Roshanravan N, Mahdavi R, Alizadeh E, Ghavami A, Rahbar Saadat Y, Mesri Alamdari N et al. The effects of sodium butyrate and inulin supplementation on angiotensin signaling pathway via promotion of *Akkermansia muciniphila* abundance in type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2017;9(4):183–190. doi:10.15171/jcvtr.2017.32

43. Bouter K, Bakker GJ, Levin E, Hartstra AV, Kootte RS, Udayappan SD et al. Differential metabolic effects of oral butyrate treatment in lean versus metabolic syndrome subjects. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9(5):e155. doi:10.1038/s41424-018-0025-4

44. Miranda PM, De Palma G, Serkis V, Lu J, Louis-Auguste MP, McCarville JL et al. High salt diet exacerbates colitis in mice by decreasing *Lactobacillus* levels and butyrate production. *Microbiome*. 2018;6(1):57. doi:10.1186/s40168-018-0433-4

45. Wang C, Huang Z, Yu K, Ding R, Ye K, Dai C et al. High salt diet has a certain impact on protein digestion and gut microbiota: a sequencing and proteome combined study. *Front Microbiol*. 2017;8:1838. doi:10.3389/fmicb.2017.01838

46. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomeaus H et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*. 2017;551(7682):585–589. doi:10.1038/nature24628

47. Toral M, Gómez-Guzmán M, Jiménez R, Sánchez M, Utrilla MP, Garrido-Mesa N et al. The probiotic *Lactobacillus coryniformis* CECT5711 reduces the vascular pro-oxidant and pro-inflammatory status in obese mice. *Clin Sci (Lond)*. 2014;127(1):33–45. doi:10.1042/CS20130339

48. Quirós A, Ramos M, Muguera B, Delgado MA, Miguel M, Aleixandre A et al. Identification of novel antihypertensive peptides in milk fermented with *Enterococcus faecalis*. *Int Dairy J*. 2007;17(1):33–41.

49. Yamamoto N, Maeno M, Takano T. Purification and characterization of an antihypertensive peptide from a yogurt-like product fermented by *Lactobacillus helveticus* CPN 4. *J Dairy Sci.* 1999;82(7):1388–1393. doi:10.3168/jds.S0022-0302(99)75364-6

50. Qian B, Xing M, Cui L, Deng Y, Xu Y, Huang M et al. Antioxidant, antihypertensive, and immunomodulatory activities of peptide fractions from fermented skim milk with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* LB 340. *J Dairy Res.* 2011;78(1):72–79. doi:10.1017/S0022029910000889

51. Chen Y, Li C, Xue J, Kwok LY, Yang J, Zhang H et al. Characterization of angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of fermented milk produced by *Lactobacillus helveticus*. *J Dairy Sci.* 2015;98(8):5113–5124. doi:10.3168/jds.2015-9382

Информация об авторах

Котрова Анна Дмитриевна — аспирант кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, ORCID: 0000–0002–9430–6339, e-mail: st072505@student.spbu.ru;

Шишкин Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, ORCID: 0000–0001–5111–2131, e-mail: alexshishkin@bk.ru;

Ермоленко Елена Игоревна — доктор медицинских наук, профессор Санкт-Петербургского государственного университета, заведующая отделом молекулярной микробиологии Института экспериментальной медицины, ORCID: 0000–0002–2569–6660, e-mail: lermolenko1@yandex.ru;

Сарайкина Диана Александровна — студентка 6-го курса медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, e-mail: saradiana@yandex.ru;

Воловникова Виктория Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, e-mail: vict.volovnikova@yandex.ru.

Author information

Anna D. Kotrova, MD, PhD Student, Department of Internal Diseases, Saint-Petersburg State University, ORCID: 0000–0002–9430–6339, e-mail: PhD student;

Alexandr N. Shishkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Saint-Petersburg State University, ORCID: 0000–0001–5111–2131, e-mail: alexshishkin@bk.ru;

Elena I. Ermolenko, MD, PhD, DSc, Professor, Saint-Petersburg State University, Head, Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine, ORCID: 0000–0002–2569–6660, e-mail: lermolenko1@yandex.ru;

Diana A. Saraykina, 6th year Student, Saint-Petersburg State University, e-mail: saradiana@yandex.ru;

Victoria A. Volovnikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Saint-Petersburg State University, e-mail: vict.volovnikova@yandex.ru