

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.34-008.8:616.12-008.331.1



## Роль кишечной микробиоты в развитии артериальной гипертензии: механизмы и терапевтические мишени

Ю. Ю. Борщев, Д. Л. Сонин, С. М. Минасян,  
Е. С. Процак, Н. Ю. Семенова, М. М. Галагудза  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Галагудза Михаил Михайлович,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию  
01.09.23 и принята к печати 07.11.23

### Резюме

Кишечная микробиота не только опосредует влияние на организм ряда факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, но и может играть активную роль в регуляции артериального давления (АД) за счет изменения проницаемости кишечного эпителиального барьера и продукции вазоактивных метаболитов. При этом изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе влияния кишечной микробиоты на уровень АД, находится на начальном этапе. В обзоре проведен анализ научной литературы, посвященной роли кишечной микробиоты в развитии артериальной гипертензии (АГ), описаны ключевые механизмы прогипертензивного действия метаболитов кишечной микробиоты и представлены данные о новых подходах к лечению АГ, основанных на воздействии на состав и функцию кишечной микрофлоры. На уровень АД влияют молекулы, концентрация которых в крови прямо или опосредованно связана с активностью кишечной микрофлоры. Эти биоактивные молекулы могут быть разделены на две группы — образующиеся клетками иммунной системы человека в результате стимуляции со стороны микробиоты и образующиеся ферментативным путем в результате метаболической активности самой микробиоты. К первой группе относятся молекулярные механизмы, связанные с активацией иммунитета и системной воспалительной реакцией, а ко второй — короткоцепочечные жирные кислоты, триметиламин-N-оксид, желчные кислоты, уремические токсины и биогенные амины. АГ сопровождается специфическими изменениями состава кишечной микробиоты, причем в последние годы исследователями установлены причинно-следственные отношения между определенными энтеротипами и развитием АГ. Более того, сформировавшаяся АГ сама по себе является причиной изменений профиля кишечного микробиома. Более глубокое понимание молекулярных механизмов, опосредующих влияние микробиоты на АД, может послужить основой для разработки новых подходов к лечению АГ.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, пробиотики, артериальное давление, артериальная гипертензия, системное воспаление, короткоцепочечные жирные кислоты

Для цитирования: Борщев Ю. Ю., Сонин Д. Л., Минасян С. М., Процак Е. С., Семенова Н. Ю., Галагудза М. М. Роль кишечной микробиоты в развитии артериальной гипертензии: механизмы и терапевтические мишени. Артериальная гипертензия. 2024;30(2):159–173. doi:10.18705/1607-419X-2024-2359. EDN: DXUNEA

---

---

## The role of intestinal microbiota in the development of arterial hypertension: mechanisms and therapeutic targets

Yu. Yu. Borschev, D. L. Sonin, S. M. Minasian,  
E. S. Protsak, N. Yu. Semenova, M. M. Galagudza  
Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

Corresponding author:  
Mikhail M. Galagudza,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov str., St Petersburg,  
197341 Russia.  
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Received 1 September 2023;  
accepted 7 November 2023.

---

---

### Abstract

The intestinal microbiota not only mediates the influence of a number of risk factors for cardiovascular diseases on the body, but can also play an active role in the regulation of blood pressure (BP) by changing the permeability of the intestinal epithelial barrier and the production of vasoactive metabolites. At the same time, the study of the molecular mechanisms underlying the influence of intestinal microbiota on BP levels is at an early stage. The review analyzes the scientific literature on the role of intestinal microbiota in the development of arterial hypertension (HTN), describes the key mechanisms of the prohypertensive action of intestinal microbiota metabolites, and presents data on new approaches to the treatment of HTN based on effects on the composition and function of intestinal microflora. BP levels are affected by molecules whose concentration in the blood is directly or indirectly related to the activity of intestinal microflora. These bioactive molecules can be divided into two groups — those formed by cells of the human immune system as a result of stimulation by the microbiota and those formed enzymatically as a result of the metabolic activity of the microbiota itself. The first group includes molecular mechanisms associated with immune activation and systemic inflammatory response, and the second group includes short-chain fatty acids, trimethylamine-N-oxide, bile acids, uremic toxins and biogenic amines. HTN is accompanied by specific changes in the composition of the intestinal microbiota, and in recent years, researchers have established cause-and-effect relationships between certain enterotypes and the development of HTN. Moreover, established HTN itself causes changes in the intestinal microbiome profile. A deeper understanding of the molecular mechanisms mediating the influence of microbiota on BP may serve as the basis for the development of new approaches to the treatment of HTN.

**Key words:** intestinal microbiota, probiotics, blood pressure, hypertension, systemic inflammation, short-chain fatty acids

*For citation: Borschev YuYu, Sonin DL, Minasian SM, Protsak ES, Semenova NYu, Galagudza MM. The role of intestinal microbiota in the development of arterial hypertension: mechanisms and therapeutic targets. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(2):159–173. doi:10.18705/1607-419X-2024-2359. EDN: DXUNEA*

### Введение

Кишечный микробиом человека представлен всей совокупностью микроорганизмов, населяющих просвет желудочно-кишечного тракта, включая бактерии, грибы, археи и вирусы [1]. Только количество бактерий в составе кишечной микробиоты

равняется  $3,8 \times 10^{13}$ , что приблизительно соответствует количеству собственных клеток организма. Несмотря на огромное видовое разнообразие кишечных бактерий (> 2000 видов), 93,5% всего их состава представлены пятью типами: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria,

Verrucomicrobia, причем Firmicutes и Bacteroidetes составляют более 90% от общего количества кишечных бактерий [2]. Кишечная микробиота выполняет в организме ряд важнейших функций, которые в наиболее общем виде могут быть представлены как пищеварительная, защитная, метаболическая и иммуномодулирующая. Согласно последним данным, в совокупном геноме кишечных микроорганизмов насчитывается порядка 22 миллионов генов, причем половина из них является уникальной для каждого конкретного человека, что создает значительную вариабельность энтеротипов в общей популяции [3]. В последние 10–15 лет представления о роли кишечной микробиоты в регуляции разнообразных физиологических процессов значительно расширились [4]. Параллельно в литературе стали появляться данные о патогенетическом значении нарушений состава кишечной микробиоты в развитии различных заболеваний, а также о способах терапевтического воздействия на микробиоту с целью профилактики и лечения социально значимых видов патологии [5, 6]. В частности, отмечены взаимосвязи между нарушениями состава кишечной микрофлоры и увеличением риска развития таких сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз коронарных и мозговых артерий, хроническая сердечная недостаточность [7]. Эссенциальная АГ представляет собой классическое мультифакториальное заболевание, в этиологии которого играют роль как полигенная наследственная предрасположенность, так и модифицируемые факторы риска. В одном из последних крупных исследований по полногеномному поиску ассоциаций был идентифицирован 901 локус, связанный с уровнем артериального давления (АД), хотя суммарно эти генетические варианты объясняют только 27% из известных 35–50% наследуемости АГ [8]. Дополнительный вклад в наследуемость АГ могут вносить эпигеномные факторы и связанные с ними факторы индивидуального внутреннего экспозома, к которым в первую очередь относится состав кишечной микробиоты. Благодаря существенному уменьшению стоимости технологий секвенирования генома в последние годы был проведен ряд исследований, в которых описаны изменения состава микробиома, характерные для пациентов с АГ. Кишечная микробиота не только опосредует влияние на организм ряда факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая повышенное потребление поваренной соли, употребление западной диеты, малоподвижный образ жизни и другое, но и может играть активную роль в регуляции АД за счет изменения проницаемости кишечного эпителиального барьера и продук-

ции вазоактивных метаболитов. Хотя ранее вопрос о взаимосвязи состава кишечной микробиоты и АГ уже был рассмотрен в ряде описательных обзорных статей [9, 10], накопление знаний в данной области происходит очень быстро, что требует актуализации данных с учетом публикаций последних 2–3 лет. Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе влияния кишечной микробиоты на уровень АД, находится на начальном этапе. В связи с этим в отечественной литературе недостаточно освещены вопросы, касающиеся рецепторных механизмов влияния метаболитов кишечной микрофлоры на АД и способов коррекции АГ, связанных с модуляцией состава кишечной микробиоты. В настоящем обзоре проведен анализ научной литературы, посвященной роли кишечной микробиоты в развитии АГ, описаны ключевые механизмы прогипертензивного действия метаболитов кишечной микробиоты и представлены данные о новых подходах к лечению АГ, основанных на воздействии на состав и функцию кишечной микрофлоры.

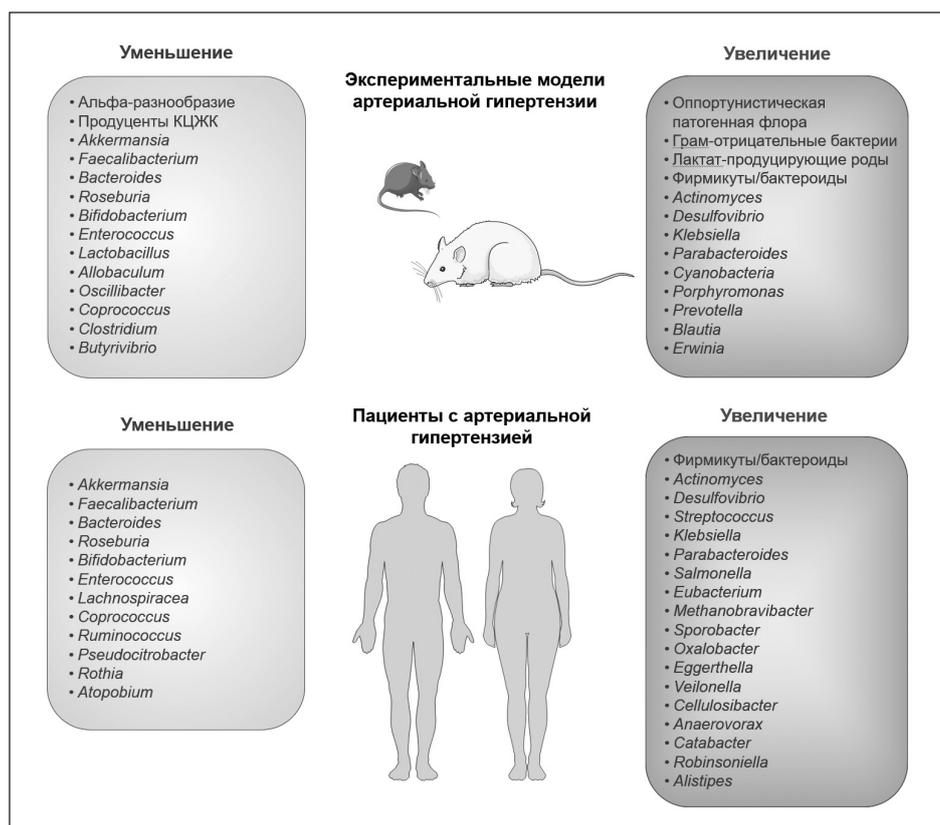
### Материалы и методы

Поиск информации был проведен с использованием ключевых слов «кишечная микробиота», «пробиотики», «системное воспаление» и «артериальная гипертензия» в трех базах данных: PubMed, Medscape, Elibrary. Анализу подвергались только публикации, представленные на английском языке. Глубина поиска составляла 10 лет (2013–2023), хотя в список литературы включены единичные более ранние ключевые публикации. Дополнительно анализировали списки литературы публикаций, идентифицированных путем поиска по ключевым словам.

### Изменения состава кишечной микробиоты при артериальной гипертензии

Значимые изменения состава кишечной микробиоты в настоящее время продемонстрированы как в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных с индуцированной АГ, так и в клинических исследованиях на пациентах с АГ (рис. 1).

Первые экспериментальные исследования в этой области были посвящены поиску изменений состава микробиоты, ассоциированных с развитием АГ, путем сравнения «профилей» микробиоты у животных с АГ и нормотензивных контрольных животных. Этот подход привел исследователей к важному выводу о том, что АГ сопровождается существенным изменением состава кишечной микрофлоры. В частности, было показано, что у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR, крыс с солевоскислительной АГ, а также крыс и мышей с АГ,



**Рисунок 1.** Изменение состава кишечной микробиоты при артериальной гипертензии

**Примечание:** данные об изменениях суммированы отдельно для экспериментальных исследований на лабораторных грызунах (верхняя часть рисунка) и для исследований, проведенных на пациентах с артериальной гипертензией (нижняя часть рисунка); КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты.

индуцированной длительным введением ангиотензина II (АГТ II) либо ацетата дезоксикортикостерона, имеет место уменьшение  $\alpha$ -разнообразия микробиоты и увеличение представительства грамотрицательных и лактат-продуцирующих бактерий, а также увеличение соотношения фирмикуты/бактероиды [11–13]. Эти изменения сочетались с уменьшением количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) [14], и увеличением численности бактерий родов *Actinomyces*, *Desulfovibrio*, *Klebsiella*, *Parabacteroides*, *Cyanobacteria*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Blautia* и *Erwinia* [15]. Более подробные данные об изменениях качественного и количественного состава кишечной микробиоты, обнаруженных при АГ в экспериментальных исследованиях, представлены в обзорных статьях [14, 16]. Следующим этапом разработки концепции стали эксперименты, в которых ставилась задача доказать причинно-следственную связь между определенным составом кишечной микробиоты и развитием АГ. Эта цель достигнута с применением трех основных приемов. Во-первых, доказано, что у безмикробных (аксенных) мышей линии C57BL/6,

в отличие от конвенциональных животных той же линии, не развивается АГ при инфузии АГТ II [17]. Во-вторых, трансплантация кишечной микрофлоры (ТКМ) от животных с генетически детерминированной АГ конвенциональным животным приводит к повышению АД у реципиента [12, 18, 19]. В-третьих, ТКМ от пациентов с АГ аксенным мышам сопровождается формированием характерного для донора паттерна микробиоты и повышением систолического и диастолического АД через 8 недель [20].

Представления о роли кишечной микробиоты в регуляции АД у человека долгое время развивались в тесной связи с анализом влияния особенностей питания на состав микробиоты. Так, в 2010 году С. De Filippo и соавторами было показано, что у детей в европейских странах в фекалиях содержится больше фирмикутов и меньше бактериоидов, чем у африканских детей, пища которых содержит больше неперевариваемых волокон [21]. С этого момента увеличение отношения фирмикуты/бактероиды часто рассматривается как показатель кишечного дисбиоза. В целом дисбиоз характеризуется изменениями состава микробиоты, которые включают

уменьшение микробного разнообразия, уменьшение представительства полезных микробов и экспансию микроорганизмов, могущих играть неблагоприятную роль [22]. Важным компонентом дисбиоза является дисфункция кишечного эпителиального барьера, как правило, приводящая к развитию феномена бактериальной транслокации. В исследованиях состава кишечной микробиоты у лиц с АГ, выполненных с использованием методик секвенирования гена 16S рибосомальной РНК или полного метагеномного секвенирования, показаны уменьшение микробного разнообразия и повышение соотношения фирмикуты/бактероиды [23]. Кроме того, есть данные о связи АГ с увеличением представительства таких родов кишечных бактерий, как *Klebsiella*, *Actinomyces*, *Parabacteroides*, *Veilonella*, *Eubacterium*, *Alistipes* и другими, что соответствует данным, полученным на лабораторных грызунах (рис. 1) [20, 23]. С другой стороны, у пациентов с АГ отмечается уменьшение количества бактерий родов *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Lachnospiraceae* и других [20, 23, 24]. Применительно к изменениям количества некоторых бактерий при АГ в литературе имеются противоречия. Так, например, X. Dan и соавторы (2019) описали уменьшение представительства родов *Prevotella* и *Clostridium* у пациентов с АГ [25], тогда как в других исследованиях их количество при АГ было увеличено [20, 26]. Многие работы, в которых изучалась взаимосвязь АГ и состава кишечной микробиоты, имеют ряд ограничений, к которым можно отнести: 1) самостоятельное измерение АД пациентами; 2) включение пациентов, получающих антигипертензивную терапию; 3) отсутствие учета особенностей питания; 4) недостаточное количество пациентов и многоцентрового дизайна исследований. Необходимо отметить, что в клинических исследованиях сложнее доказать причинную роль изменений состава микробиоты в развитии АГ. Тем не менее с использованием менделевской рандомизации в настоящее время выявлены особенности состава микробиоты, выступающие в роли причины повышения АД при АГ, а также те изменения микробиома, которые индуцированы самой АГ [27].

### **Механизмы влияния кишечной микробиоты на артериальное давление**

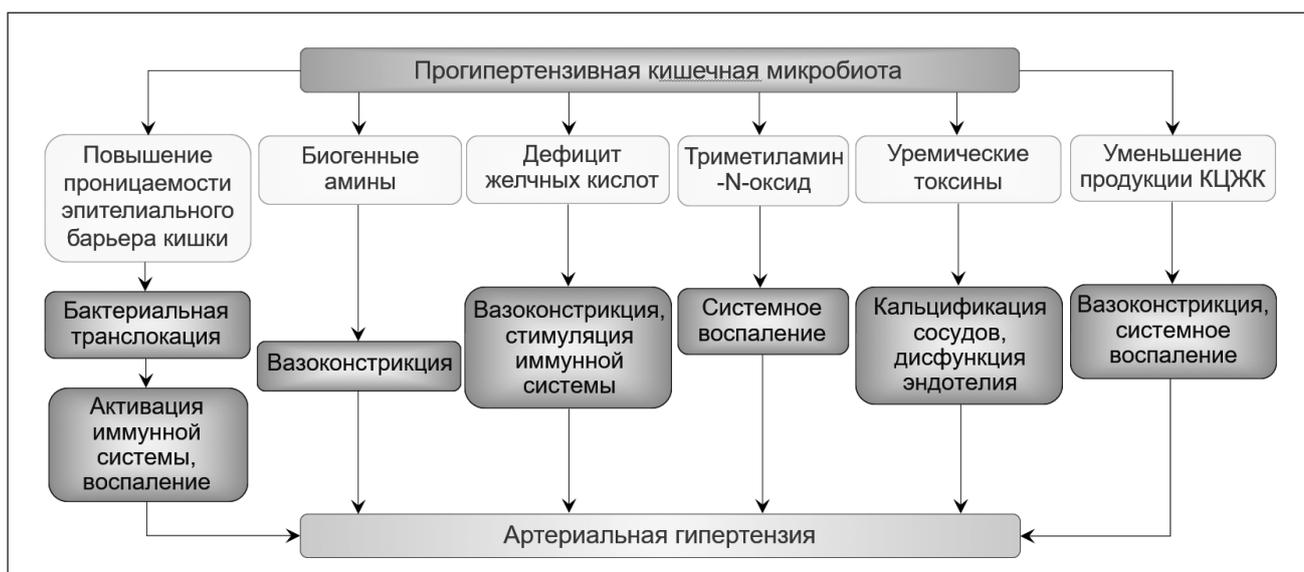
Большое значение для трансляции результатов исследований по влиянию микробиоты на АД в клиническую практику имеет расшифровка молекулярных механизмов прогипертензивного действия определенных энтеротипов. Несмотря на недостаточную изученность этого вопроса, данные литературы позволяют рассматривать в качестве

эффекторов некоторые молекулы, концентрация которых в крови прямо или опосредованно связана с активностью кишечных бактерий. Эти биоактивные молекулы, влияющие на АД, могут быть разделены на 2 группы — образующиеся клетками иммунной системы человека в результате стимуляции со стороны микробиоты и образующиеся ферментативным путем в результате метаболической активности самой микробиоты. К первой группе относятся молекулярные механизмы, связанные с активацией иммунитета и последующей системной воспалительной реакцией, а ко второй — КЦЖК, триметиламин-N-оксид (ТМАО), желчные кислоты (ЖЛК), уремические токсины и биогенные амины (рис. 2). Ниже дается краткая характеристика каждого из указанных механизмов, связывающих кишечную микробиоту и уровень АД.

### **Проницаемость кишечного эпителиального барьера и активация иммунной системы**

Наряду с другими факторами, состав кишечной микробиоты оказывает влияние на проницаемость кишечного эпителиального барьера [28]. В норме слизистая оболочка кишки обеспечивает барьерную функцию за счет трех основных компонентов: 1) слоя слизи, содержащей антимикробные пептиды и секреторный иммуноглобулин А; 2) изолирующих контактов между соседними эпителиоцитами, представленными белками плотных контактов, адгезивными контактами и десмосомами; 3) локальной иммунной системы собственной пластинки слизистой [29]. Повышение проницаемости кишечного эпителия сопровождается бактериальной транслокацией, то есть интенсификацией парацеллюлярного транспорта бактерий и патоген-ассоциированных молекулярных паттернов в собственную пластинку слизистой, где происходит связывание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов с различными типами паттерн-распознающих рецепторов, локализованных как на клетках врожденного иммунитета, так и на эпителиоцитах. Активация клеток приводит к NFκB-зависимой экспрессии генов, участвующих в воспалении, включая адгезивные молекулы, белки острой фазы и провоспалительные цитокины.

Нарушение целостности кишечного эпителиального барьера отмечено в качестве важного патогенетического механизма АГ. В частности, у крыс SHR и у животных с АГТ II-индуцированной АГ было обнаружено повышение проницаемости кишечного эпителия в сочетании с уменьшением экспрессии таких белков плотных контактов, как окклюдин и клаудин-4 [30, 31]. При этом некоторые аспекты нарушенной барьерной функции могут быть инду-



**Рисунок 2.** Общие механизмы влияния кишечной микробиоты на артериальное давление, способствующие его повышению и развитию артериальной гипертензии

**Примечание:** КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты.

цированы у животного-реципиента посредством ТКМ от донора с АГ [31]. По сравнению со здоровыми лицами, нарушение барьерной функции кишки было также показано и у пациентов с АГ, у которых имело место повышение в плазме крови уровней липополисахарида, зонулина и кишечного белка, связывающего жирные кислоты [24]. Следствием повышенной проницаемости эпителиального барьера при АГ и модулирующего влияния микробиоты является активация врожденного и адаптивного иммунитета, опосредованная стимуляцией различных клеток иммунной системы (табл.). Эти данные хорошо согласуются с основными положениями иммунной теории патогенеза АГ, в соответствии с которой баротравма тканей сопровождается формированием неоантигенов и высвобождением аларминов из собственных поврежденных клеток [37, 38]. Далее происходит презентация антигенов наивным Т-клеткам (Тх0) с их поляризацией в направлении провоспалительных клеток — Т-хелперов 1 (Тх1) и Т-хелперов 17 (Тх17). Тх1 и Тх17 вызывают повреждение почек и сосудов за счет гиперпродукции активных форм кислорода, интерферона- $\gamma$  и интерлейкина-17. Примечательно, что антицитокиновая терапия обеспечивает нормализацию АД как у гипертензивных животных, так и в некоторых клинических ситуациях [38]. Т-регуляторные лимфоциты (Трег) противодействуют АГ за счет продукции интерлейкина-10 и трансформирующего фактора роста- $\beta$ , а также супрессии врожденного и адаптивного иммунитета [39]. Отражением системного воспаления и со-

путствующих метаболических нарушений является нейровоспаление, развивающееся в гипоталамусе в результате воздействия на астроциты и микроглию аркуатного и паравентрикулярного ядер свободных жирных кислот, провоспалительных цитокинов и глюкозы [40]. Активация клеток микроглии и астроцитов приводит к локальному синтезу в них провоспалительных цитокинов, что способствует повышению центральной симпатической активности, стрессу эндоплазматической сети, лептинорезистентности, оксидативному стрессу и нарушению нейрогенеза [41]. Немаловажную роль в развитии этих процессов играет кишечная микробиота. Так, ТКМ от крыс линии SHR нормотензивным крысам WKY сопровождалась повышением АД, нейровоспалением и усилением генерации активных форм кислорода в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [31]. Таким образом, дисбиоз способствует повышению проницаемости кишечного эпителиального барьера и развитию АГ за счет активации иммунной системы, системного воспаления и нейровоспаления.

### Короткоцепочечные жирные кислоты

КЦЖК содержат в своей основной цепочке от 1 до 6 атомов углерода, образуются определенными представителями кишечной микрофлоры (*Bifidobacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium* и другими) из поступающих с пищей неперевариваемых полисахаридов и обладают рядом положительных биологических эффектов [42]. Так, непосредственно в кишке КЦЖК обеспечи-

Таблица

**ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

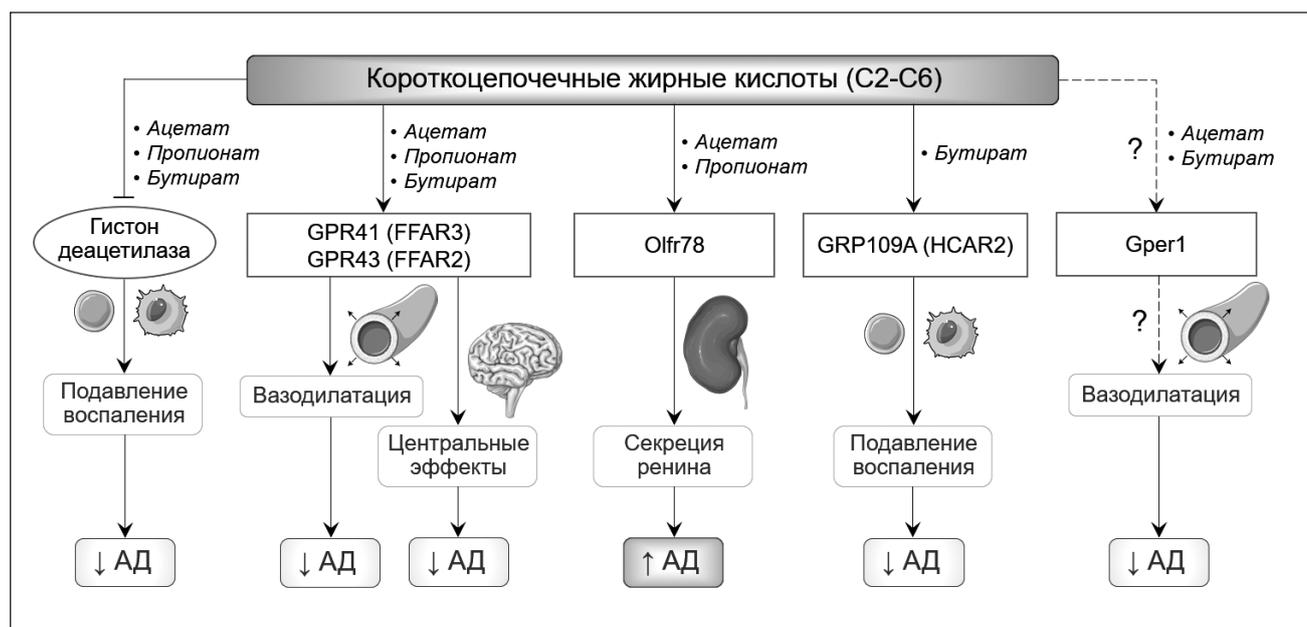
Клетки иммунной системы	Механизм связи с АГ	Влияние на развитие АГ	Регуляция кишечной микробиотой	Ссылка
<i>Клетки адаптивного иммунитета</i>				
Цитотоксические CD8 <sup>+</sup> Т-клетки	При АГ имеет место активация CD8 <sup>+</sup> Т-клеток с усилением пролиферации перфорина/гранзима В и провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ )		Повышение в толстой кишке пациентов с АГ, потребляющих избыточное количество соли	[30]
			Степень активации выше у мышей с АГТ II-индуцированной АГ, получающих высокосолевую диету	[30]
Т-хелперы 17 (Т <sub>х</sub> 17)	Вырабатывают ИЛ-17, способствующий развитию АГ и вызывающий дисфункцию эндотелия и почек	Способствуют	Введение пробиотика уменьшает количество Т <sub>х</sub> 17 в крови у мышей с АГ	[31]
			Введение <i>Lactobacillus mirinus</i> уменьшает количество Т <sub>х</sub> 17 и уменьшает повышение АД, вызванное высокосолевой диетой у мышей	[9]
Т-регуляторы (Т <sub>рег</sub> )	Вырабатывают противовоспалительные цитокины (ИЛ-10)	Препятствуют	Повышение количества Т <sub>х</sub> 17 у мышей с АГ, индуцированной высокосолевой диетой	[9]
			Увеличение содержания в корме неперевариваемого крахмала или добавление ацетата увеличивает количество Т <sub>рег</sub> в селезенке у мышей	[32]
<i>Клетки врожденного иммунитета</i>				
Дендритные клетки	Играют ключевую роль в активации Т-клеток, осуществляя презентацию антигена и продуцируя провоспалительные цитокины	Способствуют	Трансплантация активированных повышенных концентрацией NaCl дендритных клеток обычным мышам усиливала у них АГ, вызванную инфузией АГТ II	[33]
			Соль активирует дендритные клетки через сывороточную глюкокортикоид-регулируемую киназу 1 (SGK1), усиливая воспаление и индуцированную L-NAME АГ	[34]
Макрофаги	Распознают алармины и неонатигены, синтезируя провоспалительные цитокины; выступают в роли антиген-презентирующих клеток	Способствуют	Увеличенное количество в толстой кишке пациентов с ЭАГ, потребляющих высокосолевую диету, по сравнению с пациентами, получающими нормальное количество NaCl	[30]

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; ФНО $\alpha$  — фактор некроза опухоли- $\alpha$ ; ИФН $\gamma$  — интерферон гамма; АГТ II — ангиотензин II; ИЛ-17 — интерлейкин-17; АД — артериальное давление; ИЛ-10 — интерлейкин-10; SGK1 — сывороточная глюкокортикоид-регулируемая киназа 1; L-NAME — L-нитро-метиларгинин; ЭАГ — эссенциальная артериальная гипертензия.

вают нормализацию повышенной проницаемости эпителиального слоя и служат энергетическим субстратом для эпителиоцитов. В контексте влияния КЦЖК на АД большое значение имеют их системные эффекты, которые возникают при всасывании КЦЖК в кровь и включают подавление воспаления, ослабление оксидативного стресса и снижение АД за счет вазодилатации [43]. 80% определяющихся в крови КЦЖК представлены тремя их видами — уксусной, пропионовой и масляной кислотами. В клинических исследованиях было показано, что уровень КЦЖК в крови обратно коррелирует с уровнем АД [44]. Эти данные позволили высказать предположение о том, что дисбиоз при АГ характеризуется снижением представительства продуцентов КЦЖК. Данное предположение было подтверждено результатами метагеномного анализа кишечной микробиоты у лиц с АГ. Экзогенное введение бутирата или ацетата с питьевой водой предотвращало повышение АД у крыс линии SHR [45], а добавление в рацион пропионата сопровождалось уменьшением уровня АД у крыс с АГ, индуцированной длительным введением АГТ II [33]. Ведущим механизмом антигипертензивного эффекта КЦЖК являются вазодилатация и снижение общего периферического сопротивления сосудов [46].

Основные биологические эффекты КЦЖК опосредованы их влиянием на G-белок связанные рецепторы (рис. 3).

Выделяют 4 типа G-белок связанных рецепторов КЦЖК — GPR41 (FFAR3), GPR43 (FFAR2), GPR109A (HSCAR2) и Olfr78 (ольфакторный рецептор 78) [47]. GPR41 и GPR43 экспрессируются гладкомышечными клетками сосудов, клетками иммунной системы и энтероцитами толстой кишки. Воздействие ацетата, пропионата и бутирата на GPR41 и GPR43 сопровождается вазодилатацией и снижением АД. Показана также экспрессия GPR41 и GPR43 в симпатических ганглиях и в нейронах гипоталамуса, причем стимуляция этих рецепторов сопровождается снижением тонуса симпатической нервной системы и снижением АД у крыс SHR [48]. Стимуляция GPR43 на Т-хелперах стимулирует продукцию в них противовоспалительного интерлейкина-10 и сопровождается уменьшением воспаления толстой кишки [49]. GPR109A (HSCAR2) рецепторы, лигандом которых является исключительно бутират, преимущественно экспрессируются клетками Лангерганса в коже, дендритными клетками, макрофагами и Т-клетками. Применительно к патогенезу АГ, стимуляция GPR109A сопровождается подавлением воспалительного ответа и уменьшением продукции провоспалительных цитокинов, что опосредованно способствует нормализации повышенного АД. В отличие от всех прочих G-белок связанных рецепторов КЦЖК, активация рецепторов Olfr78 ацетатом и пропионатом у мышей приводит к усилению секреции ренина юкстагло-



**Рисунок 3.** Влияние короткоцепочечных жирных кислот на уровень артериального давления

**Примечание:** GPR — G-белок связанный рецептор; FFAR — рецептор свободной жирной кислоты; Olfr78 — ольфакторный рецептор 78; HSCAR2 — рецептор гидроксикарбоновой кислоты 2; Gper1 — G-белок сопряженный рецептор эстрогенов 1; АД — артериальное давление.

мерулярными клетками в почке, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышению АД [50]. Известно также, что нокаутные по Olf78 мыши имеют более низкое АД, чем мыши дикого типа [51]. В то же время опосредованный активацией Olf78 гипертензивный эффект КЦЖК слабее, чем гипотензивный эффект стимуляции GRP43, что привело к предположению о том, что Olf78 может выполнять роль петли отрицательной обратной связи в процессе функционирования GRP43 [52]. Еще одним G-белок связанным рецептором, участвующим в регуляции АД, является G-белок сопряженный рецептор эстрогенов 1 (Gper1), который активируется эстрогенами и альдостероном [53]. Солечувствительные нокаутные по Gper1 крысы имели более низкое АД и более близкий к норме состав кишечной микробиоты, чем животные дикого типа. Однако эти эффекты исчезали при ТКМ от животных дикого типа нокаутным крысам, что свидетельствует о значительной роли микробиоты в формировании фенотипа. Предположение о том, что КЦЖК могут воздействовать на Gper1, базируется на том, что брыжеечные артерии Gper1<sup>-/-</sup> крыс хуже расслаблялись в ответ на воздействие ацетата и бутирата [53]. Вопрос о функциональной взаимосвязи КЦЖК и Gper1 требует дальнейшего изучения.

Большой интерес вызывает способность КЦЖК к ингибированию гистондеацетилазы, что открывает перспективы эпигеномной регуляции экспрессии генов [54]. Известно, что противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты КЦЖК могут быть опосредованы в том числе ингибированием гистондеацетилазы, поскольку именно этим механизмом объясняется подавление созревания дендритных клеток из костномозговых предшественников под действием бутирата и пропионата [55]. Таким образом, КЦЖК в целом обладают антигипертензивным действием, а уменьшение их выработки кишечной микробиотой или снижение биодоступности могут играть роль в поддержании повышенного АД при АГ.

### Триметиламин-N-оксид

Одним из ключевых механизмов, связывающих изменения состава кишечной микробиоты с развитием атеросклероза, является увеличение продукции кишечными бактериями триметиламина, который окисляется в печени до ТМАО. Хотя рецепторный механизм действия ТМАО до настоящего времени не известен, обнаружены такие его атерогенные эффекты, как уменьшение обратного транспорта холестерина, стимуляция образования пенных клеток из макрофагов, стимуляция

сборки NLRP3 инфламмосомы, а также активация тромбоцитов и эндотелиоцитов [56]. Провоспалительные эффекты ТМАО могут способствовать повышению АД при АГ. В частности, показано, что введение ТМАО вызывает дополнительное повышение АД и усиление констрикторного ответа почечных афферентных артериол и брыжеечных артерий у мышей с АГ, индуцированной АГТ II [57]. Кроме того, уровень ТМАО коррелирует с выраженностью возраст-ассоциированной сосудистой дисфункции у мыши и у человека [58], а в крупном метаанализе была отмечена положительная корреляция между уровнем ТМАО в плазме крови и значением АД у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [59]. Хотя роль ТМАО в патогенезе АГ требует дальнейшего изучения, можно констатировать наличие прогипертензивного действия данного метаболита, сопряженного с его провоспалительными эффектами.

### Желчные кислоты

Первичные ЖЛК — холевая и хенодезоксихолевая — синтезируются в гепатоцитах из холестерина и секретируются в составе желчи в просвет кишки, где бактериальная 7 $\alpha$ -дегидроксилаза превращает их в дезоксихолевую и литохолевую кислоты соответственно [60]. Таким образом, активность кишечной микробиоты является одним из факторов, влияющих на метаболизм ЖЛК и определяющих их уровень в крови, поступающей в печень по воротной вене, а также в системном кровотоке. Гипотензивное действие ЖЛК хорошо известно и может объясняться различными механизмами, включая вазодилатацию и подавление системного воспалительного ответа. Циркулирующие в крови ЖЛК воздействуют на ядерный фарнезоеидный рецептор X (FXR) и G-белок связанный мембранный рецептор желчных кислот 1 (TGR5). Добавление холевой кислоты в корм крыс линии SHR приводило к TGR5-зависимому уменьшению АД и улучшению релаксации ветвей брыжеечной артерии [61], а введение дезоксихолевой кислоты мышам ослабляло выраженность солечувствительной АГ [62]. Применительно к эффектам кишечной микробиоты на АД, опосредованным уровнем продукции ЖЛК, следует упомянуть исследование Q. Zhu и соавторов (2022), в котором пероральное введение продуцента ЖЛК *Klebsiella oxytoca* сопровождалось снижением АД у мышей с солечувствительной АГ [62]. Существуют и другие сигнальные пути, обеспечивающие участие ЖЛК в регуляции АД. Так, показано, что стимуляция TGR5 сопровождается усилением секреции глюкагоноподобного пептида-1 энтероэндокринными L-клетками тонкой киш-

ки [63]. Глюкагоноподобный пептид-1 не только обеспечивает нормализацию нарушенной секреции инсулина при сахарном диабете 2-го типа, но и обладает гипотензивным действием [64].

### Уремические токсины

Уремические токсины входят в обширную группу веществ, уровень которых в плазме крови повышается в терминальной стадии хронической болезни почек при неадекватной почечной заместительной терапии. Некоторые представители данного семейства синтезируются представителями кишечной микробиоты [65]. Так, индоксил сульфат, являющийся продуктом метаболизма незаменимой аминокислоты триптофана, может вырабатываться бактериями родов *Bacteroides* и *Blautia*, а пара-крезил сульфат — бактериями родов *Enterococcus*, *Akkermansia*, *Dialister* и *Ruminococcus* [66]. Индоксил сульфат и пара-крезил сульфат стимулируют процесс кальцификации артериальной стенки посредством провоспалительного, протромботического и атерогенного действия [67]. Кроме того, обозначенные уремиические токсины провоцируют развитие оксидативного стресса, который способствует возникновению дисфункции эндотелия [68]. Возникающие в стенке артерий морфологические и функциональные изменения сопровождаются повышением сосудистого сопротивления и АД.

### Биогенные амины

Некоторые метаболиты кишечной микробиоты модулируют активность симпатической нервной системы, что нашло отражение в концепции оси «кишечник — головной мозг» [69]. К таким метаболитам относятся дофамин, норадреналин и серотонин, вырабатываемые *Candida*, *Escherichia*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* и *Enterococcus* [70]. Дисбаланс микробных метаболитов, возникающий при кишечном дисбиозе, провоцирует усиление продукции серотонина энтерохромаффиноподобными клетками слизистой кишки [71]. Повышение локальной концентрации серотонина активирует серотониновые рецепторы 3-го типа на вагусных афферентных окончаниях кишки, что снижает тонус парасимпатической нервной системы, а поступающий в системный кровоток серотонин вызывает вазоконстрикцию [72]. Повышение тонуса симпатической нервной системы способствует повышению проницаемости кишечного барьера и поступлению метаболитов в кровоток, что замыкает порочный круг, связанный с активацией синтеза биогенных аминов микрофлорой.

### Подходы к лечению артериальной гипертензии, основанные на изменении состава кишечной микробиоты

В настоящем разделе кратко рассмотрены результаты клинических исследований, посвященных лечению АГ и направленных на изменение состава кишечной микробиоты. Подходы к оптимизации состава микробиоты основаны на изменении состава употребляемой пищи, применении про- и пребиотиков, антибиотиков, а также использовании ТКМ. Одним из важнейших мероприятий с доказанной при АГ эффективностью является ограничение употребления поваренной соли. В последние годы получены интересные данные о том, что избыточное потребление NaCl наряду с другими механизмами повышения АД вызывает изменения состава микробиоты, которые способствуют росту АД. В частности, происходит уменьшение количества бактерий рода *Lactobacillus*, что ведет к уменьшению продукции ими индол-3-молочной кислоты, дефицит которой приводит к усилению поляризации T<sub>H</sub>0 в гипертензиогенные T<sub>H</sub>17 [11]. С другой стороны, повышенное употребление NaCl связано со снижением представительства *Bacteroides fragilis* и снижением продуцируемой им арахидоновой кислоты, в норме подавляющей образование кортикостерона в кишке [73]. Повышенное поступление NaCl в организм ассоциировано с увеличением образования в толстой кишке изолевугландинов — токсичных производных липидов, вызывающих активацию дендритных клеток с усилением продукции цитокинов и стимуляцией созревания клонов T-клеток [74]. В настоящее время доказано, что умеренное ограничение потребления NaCl у ранее не получавших антигипертензивную терапию лиц ассоциировано со значимым повышением концентрации КЦЖК в крови, что косвенно свидетельствует об изменениях микробиома под действием NaCl [75]. Еще одно направление, связанное с изменением диеты, касается увеличения содержания в пище неперевариваемых волокон, служащих субстратом для образования КЦЖК. В перекрестном плацебо-контролируемом исследовании II фазы MICROBIA было показано, что назначение ацетилованного и бутилированного высокоамилозного крахмала сопровождалось снижением систолического АД на 6,1 мм рт. ст. [76]. Назначение бутирата натрия и полисахарида инулина приводило к уменьшению диастолического АД, маркеров воспаления и оксидативного стресса у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, причем эти благоприятные изменения были ассоциированы с увеличением представительства *Akkermansia muciniphila*

в составе кишечного микробиома [77]. Наиболее очевидным трансляционным подходом в области коррекции состава кишечной микробиоты является ТКМ [78]. На сегодняшний день имеется только одно зарегистрированное клиническое исследование, направленное на изучение эффективности ТКМ при АГ [79]. В данном исследовании планируется оценить влияние ТКМ от здоровых доноров на величину офисного систолического АД у пациентов с АГ через 30 дней после начала терапии. Вторичными конечными точками являются изменения систолического и диастолического АД при суточном мониторинге, скорость распространения пульсовой волны, лодыжечно-плечевой индекс, а также состав кишечного микробиома и метаболома.

Достаточно большое количество исследований посвящено оценке влияния терапии различными пробиотиками на уровень АД у пациентов с АГ. Проведенные в последние годы метаанализы показали значимое, хотя и весьма умеренное снижение АД под действием пробиотической терапии на основе лакто- и бифидобактерий [80–83]. Так, S. Khalesi и соавторы (2014) при анализе 14 рандомизированных исследований показали, что использование пробиотической терапии вызывало снижение систолического АД на 3,10 мм рт. ст., а диастолического АД — на 1,09 мм рт. ст. [80]. В целом имеющиеся результаты использования пробиотиков для лечения АГ вселяют определенный оптимизм. Необходимо учитывать, что эффективность воздействия пробиотиков при АГ является максимальной при использовании дозировок выше 10<sup>11</sup> колониеобразующих единиц в день и при продолжительности лечения не менее 8 недель [80]. Тем не менее любые подходы к лечению АГ, основанные на воздействии на кишечную микробиоту, имеют вспомогательный характер и в перспективе требуют оценки эффективности в сочетании с традиционной терапией антигипертензивными препаратами.

### Заключение

Анализ современной литературы показывает, что кишечная микробиота участвует в регуляции АД за счет различных механизмов. АГ сопровождается специфическими изменениями состава кишечной микробиоты, причем в последние годы исследователями установлены причинно-следственные отношения между определенными энтеротипами и развитием АГ. Более того, сформировавшаяся АГ сама по себе является причиной изменений профиля кишечного микробиома. Основные направления дальнейших исследований в области изучения взаимосвязи микробиоты

и АГ включают оценку влияния на АД представителей микробиома, не относящихся к бактериям (бактериофаги, грибы, археи), анализ влияния на уровень АД получаемой при рождении микробиоты, детальное изучение фенотипов, возникающих у животных-биомоделей при выключении ключевых генов (рецепторов КЦЖК и ЖЛК), а также проведение многоцентровых клинических исследований эффективности пре-, про- и постбиотиков при АГ. Более глубокое понимание молекулярных механизмов, опосредующих влияние микробиоты на АД, может послужить основой для разработки новых подходов к лечению АГ.

### Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23–15–00139, <https://rscf.ru/project/23-15-00139/>). / The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation (project No. 23–15–00139, <https://rscf.ru/project/23-15-00139/>).

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Юдина Ю. В., Корсунский А. А., Аминова А. И., Абдуллаева Г. Д., Продус А. П. Микробиота кишечника как отдельная система организма. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(4):36–43. doi:10.17116/dokgastro2019804-05136 [Yudina YuV, Korsunsky AA, Aminova AI, Abdullaeva GD, Prodeus AP. Gut microbiota as a separate body system. Dokazatel'naya Gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2019;8(4):36–43. doi:10.17116/dokgastro2019804-05136. In Russian].
2. Ибрагимова Л. И., Колпакова Е. А., Дзагахова А. В., Егшатын Л. В., Покровская Е. В., Деревянко О. С. и др. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1-го типа. Сахарный диабет. 2021;24(1):62–69. doi:10.14341/DM10326 [Ibragimova LI, Kolpakova EA, Dzaghakhova AV, Egshatyan LV, Pokrovskaya EV, Derevyanko OS et al. The role of the gut microbiota in the development of type 1 diabetes mellitus. Saharnyj Diabet = Diabetes Mellitus. 2021;24(1):62–69. doi:10.14341/DM10326. In Russian].
3. Tierney BT, Yang Z, Lubner JM, Beaudin M, Wibowo MC, Baek C et al. The landscape of genetic content in the gut and oral human microbiome. Cell Host Microbe. 2019;26(2):283–295.e8. doi:10.1016/j.chom.2019.07.008
4. Postler TS, Ghosh S. Understanding the holobiont: how microbial metabolites affect human health and shape the immune system. Cell Metab. 2017;26(1):110–130. doi:10.1016/j.cmet.2017.05.008
5. Борщев Ю. Ю., Ермоленко Е. И. Метаболический синдром и микробиология кишечника. Трансляционная медицина. 2014;1:19–28. doi:10.18705/2311-4495-2014-0-1-23-31 [Borschhev YuI, Ermolenko EI. Metabolic syndrome and intestinal microecology. Transl'atsionnaya Medicina = Translational

- Medicine. 2014;1:19–28. doi:10.18705/2311-4495-2014-0-1-23-31. In Russian].
6. Santos-Paulo S, Costello SP, Forster SC, Travis SP, Bryant RV. The gut microbiota as a therapeutic target for obesity: a scoping review. *Nutr Res Rev.* 2022;35(2):207–220. doi:10.1017/S0954422421000160
  7. Rahman MM, Islam F, Harun-Or-Rashid MH, Mamun AA, Rahaman MS, Islam MM et al. The gut microbiota (microbiome) in cardiovascular disease and its therapeutic regulation. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:903570. doi:10.3389/fcimb.2022.903570
  8. Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, Mifsud B, Pazoki R, Gao H et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet.* 2018;50(10):1412–1425. doi:10.1038/s41588-018-0205-x
  9. 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 [Kotova AD, Shishkin AN, Ermolenko EI, Saraikina DA, Volovnikova VA. Intestinal microbiota in arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26(6):620–628. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-620-628. In Russian].
  10. 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 [Barantsevich NE, Konradi AO, Barantsevich EP. Arterial hypertension: the role of the intestinal microbiota. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2019;25(5):460–466. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466. In Russian].
  11. 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
  12. 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
  13. Wu Q, Xu Z, Song S, Zhang H, Zhang W, Liu L et al. Gut microbiota modulates stress-induced hypertension through the HPA axis. *Brain Res Bull.* 2020;162:49–58. doi:10.1016/j.brainresbull.2020.05.014
  14. Yang Z, Wang Q, Liu Y, Wang L, Ge Z, Li Z et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clin Exp Hypertens.* 2023;45(1):2195135. doi:10.1080/10641963.2023.2195135
  15. Sun D, Xiang H, Yan J, He L. Intestinal microbiota: a promising therapeutic target for hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:970036. doi:10.3389/fcvm.2022.970036
  16. Jama HA, Kaye DM, Marques FZ. The gut microbiota and blood pressure in experimental models. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(2):97–104. doi:10.1097/MNH.0000000000000476
  17. Karbach SH, Schonfelder T, Brandao I, Wilms E, Hormann N, Jackel S et al. Gut microbiota promote angiotensin ii-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(9):e003698. doi:10.1161/JAHA.116.003698
  18. 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 Genomics.* 2015;47(6):187–197. doi:10.1152/physiolgenomics.00136.2014
  19. Adnan S, Nelson JW, Ajami NJ, Venna VR, Petrosino JF, Bryan RM Jr et al. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiol Genomics.* 2017;49(2):96–104. doi:10.1152/physiolgenomics.00081.2016
  20. 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
  21. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(33):14691–14696. doi:10.1073/pnas.1005963107
  22. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol.* 2014;16(7):1024–1033. doi:10.1111/cmi.12308
  23. Jama HA, Beale A, Shihata WA, Marques FZ. The effect of diet on hypertensive pathology: is there a link via gut microbiota-driven immunometabolism? *Cardiovasc Res.* 2019;115(9):1435–1447. doi:10.1093/cvr/cvz091
  24. 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
  25. Dan X, Mushi Z, Baili W, Han L, Enqi W, Huanhu Z et al. Differential analysis of hypertension-associated intestinal microbiota. *Int J Med Sci.* 2019;16(6):872–881. doi:10.7150/ijms.29322
  26. 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
  27. Li Y, Fu R, Li R, Zeng J, Liu T, Li X et al. Causality of gut microbiome and hypertension: A bidirectional mendelian randomization study. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1167346. doi:10.3389/fcvm.2023.1167346
  28. Lama Tamang R, Juritsch AF, Ahmad R, Salomon JD, Dhawan P, Ramer-Tait AE et al. The diet-microbiota axis: a key regulator of intestinal permeability in human health and disease. *Tissue Barriers.* 2023;11(2):2077069. doi:10.1080/21688370.2022.2077069
  29. Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(1):9–21. doi:10.1038/nrgastro.2016.169
  30. 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
  31. Toral M, Robles-Vera I, de la Visitacion N, Romero M, Yang T, Sanchez M et al. Critical role of the interaction gut microbiota — sympathetic nervous system in the regulation of blood pressure. *Front Physiol.* 2019;10:231. doi:10.3389/fphys.2019.00231
  32. Ferguson JF, Aden LA, Barbaro NR, Van Beusecum JP, Xiao L, Simmons AJ et al. High dietary salt-induced dendritic cell activation underlies microbial dysbiosis-associated hypertension. *JCI Insight.* 2019;5(13):e126241. doi:10.1172/jci.insight.126241
  33. Bartolomeus H, Balogh A, Yakoub M, Homann S, Marko L, Hoges S et al. Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage. *Circulation.* 2019;139(11):1407–1421. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036652
  34. 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
  35. Barbaro NR, Foss JD, Kryshchal DO, Tsyba N, Kumaresan S, Xiao L et al. Dendritic cell amiloride-sensitive channels mediate sodium-induced inflammation and hypertension. *Cell Rep.* 2017;21(4):1009–1020. doi:10.1016/j.celrep.2017.10.002

36. Van Beusecum JP, Barbaro NR, McDowell Z, Aden LA, Xiao L, Pandey AK et al. High salt activates CD11c<sup>+</sup> antigen-presenting cells via SGK (serum glucocorticoid kinase) 1 to promote renal inflammation and salt-sensitive hypertension. *Hypertension*. 2019;74(3):555–563. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12761
37. Idris-Khodja N, Mian MO, Paradis P, Schiffrin EL. Dual opposing roles of adaptive immunity in hypertension. *Eur Heart J*. 2014;35(19):1238–1244. doi:10.1093/eurheartj/ehu119
38. Van Beusecum JP, Moreno H, Harrison DG. Innate immunity and clinical hypertension. *J Hum Hypertens*. 2022;36(6):503–509. doi:10.1038/s41371-021-00627-z
39. Alexander MR, Dale BL, Smart CD, Elijovich F, Wogslund CE, Lima SM et al. Immune profiling reveals decreases in circulating regulatory and exhausted T cells in human hypertension. *JACC Basic Transl Sci*. 2023;8(3):319–336. doi:10.1016/j.jacbs.2022.09.007
40. Richards EM, Li J, Stevens BR, Pepine CJ, Raizada MK. Gut microbiome and neuroinflammation in hypertension. *Circ Res*. 2022;130(3):401–417. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319816
41. Rahman MH, Bhusal A, Lee WH, Lee IK, Suk K. Hypothalamic inflammation and malfunctioning glia in the pathophysiology of obesity and diabetes: translational significance. *Biochem Pharmacol*. 2018;153:123–133. doi:10.1016/j.bcp.2018.01.024
42. Fusco W, Lorenzo MB, Cintoni M, Porcari S, Rinninella E, Kaitsas F et al. Short-chain fatty-acid-producing bacteria: key components of the human gut microbiota. *Nutrients*. 2023;15(9):2211. doi:10.3390/nu15092211
43. Lu Y, Zhang Y, Zhao X, Shang C, Xiang M, Li L et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids: implications for cardiovascular and metabolic disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:900381. doi:10.3389/fcvm.2022.900381
44. Chen L, He FJ, Dong Y, Huang Y, Wang C, Harshfield GA et al. Modest sodium reduction increases circulating short-chain fatty acids in untreated hypertensives: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2020;76(1):73–79. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14800
45. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitacion N, Sanchez M, Gomez-Guzman M, Romero M et al. Probiotics prevent dysbiosis and the rise in blood pressure in genetic hypertension: role of short-chain fatty acids. *Mol Nutr Food Res*. 2020;64(6):e1900616. doi:10.1002/mnfr.201900616
46. Miller FN, Nolph KD, Joshua IG, Wiegman DL, Harris PD, Andersen DB. Hyperosmolality, acetate, and lactate: dilatory factors during peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 1981;20(3):397–402. doi:10.1038/ki.1981.152
47. Xu J, Moore BN, Pluznick JL. Short-chain fatty acid receptors and blood pressure regulation: council on hypertension mid-career award for research excellence 2021. *Hypertension*. 2022;79(10):2127–2137. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18558
48. Yang T, Magee KL, Colon-Perez LM, Larkin R, Liao YS, Balazic E et al. Impaired butyrate absorption in the proximal colon, low serum butyrate and diminished central effects of butyrate on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol (Oxf)*. 2019;226(2):e13256. doi:10.1111/apha.13256
49. Sun M, Wu W, Chen L, Yang W, Huang X, Ma C et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis. *Nat Commun*. 2018;9(1):3555. doi:10.1038/s41467-018-05901-2
50. Wang L, Zhu Q, Lu A, Liu X, Zhang L, Xu C et al. Sodium butyrate suppresses angiotensin II-induced hypertension by inhibition of renal (pro)renin receptor and intrarenal renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2017;35(9):1899–1908. doi:10.1097/HJH.0000000000001378
51. 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
52. 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
53. Waghulde H, Cheng X, Galla S, Mell B, Cai J, Pruetz-Miller SM et al. Attenuation of microbial dysbiosis and hypertension in a CRISPR/Cas9 gene ablation rat model of GPER1. *Hypertension*. 2018;72(5):1125–1132. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11175
54. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(6):2247–2252. doi:10.1073/pnas.1322269111
55. Singh N, Thangaraju M, Prasad PD, Martin PM, Lambert NA, Boettger T et al. Blockade of dendritic cell development by bacterial fermentation products butyrate and propionate through a transporter (Slc5a8)-dependent inhibition of histone deacetylases. *J Biol Chem*. 2010;285(36):27601–27608. doi:10.1074/jbc.M110.102947
56. Oktaviono YH, Dyah Lamara A, Saputra PBT, Arnindita JN, Pasahari D, Saputra ME et al. The roles of trimethylamine-N-oxide in atherosclerosis and its potential therapeutic aspect: a literature review. *Biomol Biomed*. 2023;23(6):936–948. doi:10.17305/bb.2023.8893
57. Jiang S, Shui Y, Cui Y, Tang C, Wang X, Qiu X et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide aggravates angiotensin II-induced hypertension. *Redox Biol*. 2021;46:102115. doi:10.1016/j.redox.2021.102115
58. Brunt VE, Casso AG, Gioscia-Ryan RA, Sapinsley ZJ, Ziemba BP, Clayton ZS et al. Gut microbiome-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces aortic stiffening and increases systolic blood pressure with aging in mice and humans. *Hypertension*. 2021;78(2):499–511. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16895
59. Heianza Y, Ma W, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):e004947. doi:10.1161/JAHA.116.004947
60. Chiang JY. Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol*. 2013;3(3):1191–212. doi:10.1002/cphy.c120023
61. Shi H, Zhang B, Abo-Hamzy T, Nelson JW, Ambati CSR, Petrosino JF et al. Restructuring the gut microbiota by intermittent fasting lowers blood pressure. *Circ Res*. 2021;128(9):1240–1254. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.318155
62. Zhu Q, Zhu Y, Liu Y, Tao Y, Lin Y, Lai S et al. Moderation of gut microbiota and bile acid metabolism by chlorogenic acid improves high-fructose-induced salt-sensitive hypertension in mice. *Food Funct*. 2022;13(13):6987–6999. doi:10.1039/d2fo00038e
63. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab*. 2009;10(3):167–177. doi:10.1016/j.cmet.2009.08.001
64. Asmar A, Asmar M, Simonsen L, Madsbad S, Holst JJ, Hartmann B et al. Glucagon-like peptide-1 elicits vasodilation in adipose tissue and skeletal muscle in healthy men. *Physiol Rep*. 2017;5(3):e13073. doi:10.14814/phy2.13073
65. Rysz J, Franczyk B, Lawinski J, Olszewski R, Cialkowska-Rysz A, Gluba-Brzozka A. The impact of CKD on uremic toxins and gut microbiota. *Toxins*. 2021;13(4):252. https://doi.org/10.3390/toxins13040252

66. Graboski AL, Redinbo MR. Gut-derived protein-bound uremic toxins. *Toxins (Basel)*. 2020;12(9):590. doi:10.3390/toxins12090590
67. Opdebeeck B, D'Haese PC, Verhulst A. Molecular and cellular mechanisms that induce arterial calcification by indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate. *Toxins*. 2020;12(1):58. doi.org/10.3390/toxins12010058
68. Nguyen C, Edgley AJ, Kelly DJ, Kompa AR. Aryl hydrocarbon receptor inhibition restores indoxyl sulfate-mediated endothelial dysfunction in rat aortic rings. *Toxins (Basel)*. 2022;14(2):100. doi:10.3390/toxins14020100
69. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877–2013. doi:10.1152/physrev.00018.2018
70. Muller PA, Schneeberger M, Matheis F, Wang P, Kerner Z, Hanges A et al. Microbiota modulate sympathetic neurons via a gut-brain circuit. *Nature*. 2020;583(7816):441–446. doi:10.1038/s41586-020-2474-7
71. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015;161(2):264–276. doi:10.1016/j.cell.2015.02.047
72. Zubcevic J, Richards EM, Yang T, Kim S, Summers 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
73. Yan X, Jin J, Su X, Yin X, Gao J, Wang X et al. Intestinal flora modulates blood pressure by regulating the synthesis of intestinal-derived corticosterone in high salt-induced hypertension. *Circ Res*. 2020;126(7):839–853. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.316394
74. Kirabo A, Fontana V, de Faria AP, Loperena R, Galindo CL, Wu J et al. DC isoketal-modified proteins activate T cells and promote hypertension. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4642–4656. doi:10.1172/JCI174084
75. Chen L, He FJ, Dong Y, Huang Y, Wang C, Harshfield GA et al. Modest sodium reduction increases circulating short-chain fatty acids in untreated hypertensives: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2020;76(1):73–79. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14800
76. Rhys-Jones D, Climie RE, Gill PA, Jama HA, Head GA, Gibson PR et al. Microbial interventions to control and reduce blood pressure in Australia (MICROBIA): rationale and design of a double-blinded randomised cross-over placebo controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):496. doi:10.1186/s13063-021-05468-2
77. 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
78. Papanicolas LE, Gordon DL, Wesselingh SL, Rogers GB. Improving risk-benefit in faecal transplantation through microbiome screening. *Trends Microbiol*. 2020;28(5):331–339. doi:10.1016/j.tim.2019.12.009
79. Fan L, Ren J, Chen Y, Wang Y, Guo Z, Bu P et al. Effect of fecal microbiota transplantation on primary hypertension and the underlying mechanism of gut microbiome restoration: protocol of a randomized, blinded, placebo-controlled study. *Trials*. 2022;23(1):178. doi:10.1186/s13063-022-06086-2
80. 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
81. He J, Zhang F, Han Y. Effect of probiotics on lipid profiles and blood pressure in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of RCTs. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9166. doi:10.1097/MD.00000000000009166
82. Hendijani F, Akbari V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2018;37(2):532–541. doi:10.1016/j.clnu.2017.02.015
83. Lewis-Mikhael AM, Davoodvand A, Jafarnejad S. Effect of *Lactobacillus plantarum* containing probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020;153:104663. doi:10.1016/j.phrs.2020.104663

### Информация об авторах

Борщев Юрий Юрьевич — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательским отделом токсикологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3096-9747, e-mail: borshchev\_yuyu@almazovcentre.ru;

Сонин Дмитрий Леонидович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательского отдела микроциркуляции и метаболизма миокарда ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1705-7217, e-mail: sonin\_dl@almazovcentre.ru;

Минасян Саркис Минасович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6382-5286, e-mail: carkis@yandex.ru;

Процак Егор Сергеевич — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела токсикологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9217-9890, e-mail: protsak\_es@almazovcentre.ru;

Семенова Наталья Юрьевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патоморфологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4069-0678, e-mail: semenova\_nyu@almazovcentre.ru;

Галагудза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела микроциркуляции и метаболизма миокарда, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5129-9944, e-mail: galagudza\_mmm@almazovcentre.ru.

### Author information

Yury Yu. Borshchev, PhD in Biological Sciences, Leading Researcher, Department of Toxicology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-3096-9747, e-mail: borshchev\_yuyu@almazovcentre.ru;

Dmitry L. Sonin, MD, PhD, Leading Researcher, Research Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-1705-7217, e-mail: sonin\_dl@almazovcentre.ru;

Sarkis M. Minasian, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-6382-5286, e-mail: carkis@yandex.ru;

Egor S. Protsak, MD, Junior Researcher, Department of Toxicology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-9217-9890, e-mail: protsak\_es@almazovcentre.ru;

Natalia Yu. Semenova, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, Department of Patomorphology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-4069-0678, e-mail: [semenova\\_nyu@almazovcentre.ru](mailto:semenova_nyu@almazovcentre.ru);

Mikhail M. Galagudza, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Research Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Director of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-5129-9944, e-mail: [galagudza\\_mm@almazovcentre.ru](mailto:galagudza_mm@almazovcentre.ru).