

Микробиота кишечника — новый фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний

Г. И. Нечаева, Е. А. Лялюкова

Смомента внутриутробного развития организм человека колонизируется разнообразными микробными сообществами, состав и функциональную активность которых определяют генетические, внешние пищевые и экологические факторы.

Мнение о том, что дети рождаются без микробов, в последнее время было оспорено. Развивающийся эмбрион уже внутриутробно подвергается воздействию бактерий-пионеров кишечника, принадлежащих к типу *Propionibacterium* (*Lactobacillus gasseri*), *Actinobacteria* (*Propionibacterium granulosum* и *Propionibacterium acnes*) и *Firmicutes* (*Staphylococcus* spp.) [1, 2].

На момент рождения кишечник колонизируют *Propionibacterium* (*Escherichia* spp. или *Shigella* spp.), через несколько дней количество *Propionibacterium* уменьшается, в то время как количество представителей *Actinobacteria* (*Bifidobacteriaceae*) увеличивается [3, 4]. Количество представителей *Firmicutes* (*Clostridia* spp.) также постоянно увеличивается и становится наиболее многочисленным в развивающемся сообществе во взрослом возрасте [5].

Вариант родоразрешения и рацион младенцев (грудное или искусственное вскармливание), применение антибиотиков матерью во время беременности определяют сроки созревания микробиоты младенца и в последующем могут изменить бактериальное разнообразие кишечника [6].

К концу первого года жизни микробная экосистема соответствует профилю желудочно-кишечного тракта взрослого [7]. Эта сложная экосистема тесно связана с физиологическими процессами макроорганизма [8].

Комменсальная микробиота представляет собой постоянный воспалительный стимул [9], который контролируется иммунными реакциями человека [10]. Изменения в составе кишечной микробиоты ассоциируются с развитием широкого спектра кишечных заболеваний, такими как воспалительные заболевания кишечника, рак кишечника, а также с заболеваниями других систем и органов [11].

Взаимодействия между микробиомом и иммунной системой человека в раннем возрасте определяют состояние местного и системного иммунитета и, как следствие, предрасположенность к различным аутоиммунным заболеваниям, включая аллергию, астму и другие воспалительные заболевания [11].

Результаты недавних экспериментальных и клинических исследований привели к предположению, что молекулы, синтезируемые кишечной микробиотой, участвуют в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и могут увеличивать риск артериального тромбоза, ухудшая прогноз при ишемической болезни сердца [12–14].

В представленном обзоре освещен вклад этой сложной микробной экосистемы в метаболическое воспаление, развитие сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Поскольку ожирение представляет собой основной фактор риска развития кардиоваскулярных заболеваний, важно понять, как микробная экосистема кишечника может влиять на данные состояния.

Известно, что микробиота у лиц с ожирением отличается от микробиоты людей с низкой массой тела [15]. Около 10% ежедневной потребности в энергии макроорганизм получает за счет микробиоты кишечника. Хронический избыток, как и дефицит энергии могут привести соответственно к ожирению или недостаточности питания.

Самые первые экспериментальные исследования показали, что у мышей с ожирением в кишечнике больше *Firmicutes* и меньше *Bacteroidetes* [15].

Высказано предположение, что более высокое соотношение *Firmicutes* связано с увеличением извлечения энергии из пищи, которому способствует микробиота кишечника.

В последующем попытка связать метаболические нарушения только с изменением соотношения двух основных кластеров *Bacteroidetes* и *Firmicutes* оказалась несовершенной. Статистическое моделирование на людях привело к потере ранее найденных корреляций между индексом массы тела и *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [15].

В другом исследовании было показано, что при ожирении чаще регистрируется повышенное содержание *Enterobacteriaceae* и снижение уровня *Desulfovibrio* и *Akkermansia muciniphila* [15].

В настоящее время доказано, что именно продукты жизнедеятельности микробиоты — короткоцепочные жирные кислоты (КЖК) (лактат, ацетат, пропионат, бутират, сукцинат) — регулируют интенсивность метаболических

процессов через систему сигнальных молекул, ключевыми рецепторами для реализации метаболизма питательных веществ в тканях являются рецепторы свободной жирной кислоты FFAR (free fatty acid receptor), а именно FFAR2 и FFAR3 [16].

Роль FFAR2 заключается в преимущественном сохранении энергии, за счет стимуляции липогенеза, ингибирования липолиза и уменьшения расхода энергии [16].

Высокая экспрессия FFAR2 обнаружена в иммунных клетках, жировой ткани, костном мозге, селезенке, поджелудочной железе, толстой кишке [16].

FFAR3 имеет более распространенное представительство в тканях, чем FFAR2, с самым высоким выражением экспрессии в жировой ткани [16].

Предполагается, что влияние на эти рецепторы через уровень КЖК позволит добиться успехов в лечении диабета и других заболеваний, связанных с нарушением метаболического гомеостаза [17].

У мышей, у которых отсутствовали рецепторы FFAR2 или FFAR3, наблюдалась уменьшенная секреция GLP-1, вызванная КЖК *in vitro* и *in vivo*, и развивалось нарушение толерантности к глюкозе. Эти результаты подчеркивают КЖК и их рецепторы в качестве потенциальных целей для лечения нарушений толерантности к глюкозе и коррекции гипергликемии [18].

Помимо этого КЖК способны влиять на уровень холестерина в плазме за счет снижения в печени ферментативной активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA-синтазы (HMGCS) и 3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA-редуктазы (HMGCR). Скорость синтеза холестерина снижается при добавлении КЖК в рацион питания [19, 20].

Дополнительным механизмом регуляции уровня липидов в крови является влияние микробиоты на активность клеточной протеинкиназы, которая выражается прежде всего в ответе мозга, печени и скелетных мышц на изменения соотношения AMP (аденозинмонофосфат)/ATP (аденозинтрифосфат) или NAD⁺ (никотинадениндинуклеотид)/NADH (никотинадениндинуклеотид восстановленный), а также в стимуляции окисления жирных кислот, кетогенеза, поглощения глюкозы и секреции инсулина, ингибировании синтеза холестерина, триглицеридов, липогенеза [19, 20].

Особенности питания и связанные с этим микробиота-зависимые изменения метаболизма — не единственный механизм участия микробиоты в генезе сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Один из путей — активация сигнальных путей врожденного иммунитета, процессы артериального тромбоза запускаются микробными лигандами кишечника через активацию Toll-подобного рецептора-2 фактора Виллебранда и интегрин-опосредованной агрегации тромбоцитов в месте повреждения сосудов [21, 22].

Еще одна область приложения КЖК — влияние на уровни триметиламина-N-оксида (ТМАО). Кишечная микробиота преобразует холин, часть пищевого фосфатидилхолина, в триметиламин, который затем преобразуется в ТМАО в печени с помощью монооксигеназ. Повышенные уровни ТМАО связаны с 3-кратным увеличением риска смерти (95% доверительный интервал 2,39–4,75) и увеличением риска развития инфаркта миокарда или инсульта (95% ДИ 1,48–3,05) [23].

Избыточная продукция ТМАО, образование которого в кишечнике микробиотой зависит от особенностей питания, увеличивает размер атеросклеротической бляшки, запускает агрегацию тромбоцитов и способствует росту артериального тромба [23].

Микробиота также регулирует метаболические процессы опосредованно через метаболизм желчных кислот. Желчные кислоты, поступающие в толстую кишку, метаболизируются под действием кишечной микробиоты. Энтерогепатическая циркуляция токсичных желчных кислот способствует прогрессированию жировой болезни печени, что является дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо этого вторичные желчные кислоты являются лигандами для рецептора, связанного с белком G, который участвует в метаболизме глюкозы, стимулируют экспрессию глюкагоноподобного пептида (GLP-1), снижая уровни триглицеридов в сыворотке крови и печени [16].

Микробиота кишечника может способствовать хроническому вялотекущему воспалению и ожирению через абсорбцию бактериального липополисахарида (LPS), внешнего мембранного компонента грамотрицательных бактерий, который все чаще признается причиной при хроническом вялотекущем воспалении, признаком ожирения. Измененная функция барьера слизистой оболочки из-за уменьшенной экспрессии глюкагоноподобных пептидов 1 и 2 (GLP-1 и GLP-2) приводит к измененной функции слизистой оболочки и уменьшению синтеза плотных белков соединения, Zonula Occludin-1 и Zonula Occludin-2 (ZO-1, ZO-2), увеличивая проницаемость кишечника. Это позволяет LPS поступать в системную циркуляцию, вызывая высвобождение провоспалительных цитокинов [23]. Кроме того, LPS стимулируют маркеры воспаления (например, ингибитор активатора плазминогена 1 и фактор некроза опухоли альфа) и окислительный стресс (например, перекисное окисление липидов) в висцеральной жировой ткани через рецептор CD14 (распознающий LPS).

Повышение уровней LPS в печени, жировой ткани и мышцах в два-три раза больше у лиц с ожирением, носит название «метаболическая эндотоксемия» и тесно связано с процессами атеротромбоза [23].

Исследования на животных показали, что применение отдельных штаммов пробиотиков (*Pediococcus acidilactici* R037; *Lactobacillus acidophilus* ATTC4356) может предотвратить развитие атеросклероза [24–26].

Несмотря на большое количество экспериментальных и клинических исследований, до настоящего времени метаанализ рандомизированных контролируемых исследований не мог продемонстрировать общую пользу антибактериальной и пробиотической терапии в снижении смертности от сердечно-сосудистых событий у пациентов [24–26].

В литературе имеются ограниченные данные об эффективности применения отдельных штаммов пробиотических культур в коррекции факторов риска кардиоваскулярных заболеваний.

В 2015 г. Н. Sugahara с соавт. опубликовали результаты экспериментального исследования, в котором показана способность штамма *B. longum* BB536 повышать концентрацию КЖК — фекального бутирата и биотина [27]. Известно, что бутират вызывает дифференцировку регуляторных Т-клеток толстой кишки, которые способствуют противовоспалительному воздействию на эпителиальные клетки. Биотин является важным питательным веществом, усиливающим стимулированную глюкозой секрецию инсулина [27].

В 2009 г. S. Andrade с соавт. в исследовании показали, что штаммы *B. longum* BB536 позволяют снизить в крови уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и повысить концентрацию липопротеидов высокой плотности. В двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование включены 34 женщины в возрасте от 18 до 65 лет. Цель исследования — оценить влияние молока, сброженного с помощью *Lactobacillus acidophilus* 145 и *B. longum* BB536, на уровень липидов в плазме в пробе взрослых женщин. Женщины, принимающие тестируемый продукт с базовым уровнем общего холестерина выше 190 мг/дл, показали статистически значимое снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности [28].

Литературные данные свидетельствуют, что штамм *B. longum* BB536 является одним из немногих пробиотиков, обладающих на сегодняшний день необходимой доказательной базой, позволяющей использовать данный штамм в качестве средства профилактики и лечения нарушений микробного пейзажа в кишечнике и ассоциированных с ним состояний, включая гиперхолестеринемию и другие факторы риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Обзор литературы продемонстрировал достаточный уровень доказательной базы про штамму *B. longum* BB536 (табл.). Сила доказательств соответствует градации уровня В-С.

Клинические и экспериментальные исследования, продемонстрировавшие эффективность <i>B. longum</i> BB536 [24–27]		Таблица
Исследования показывают, что <i>B. longum</i> BB536 уменьшает симптомы, связанные с аллергией на пыльцу японского кедр.	В	
В настоящее время имеется ограниченная информация о других типах аллергии		
Добавление <i>B. longum</i> BB536 в рацион, отдельно или в сочетании с другими пробиотиками, нормализует работу кишечника и улучшает характеристики кала.	С	
Добавление <i>B. longum</i> BB536 нормализуют микробиоценоз в кишечнике человека		
Исследования показали, что <i>B. longum</i> BB536 уменьшает количество привитых людей, которые заболели гриппом. Дополнительные исследования необходимы в этой области	С	
Ферментированное молоко с <i>B. longum</i> BB536 снижает уровень холестерина ЛПНП. Дополнительные исследования необходимы в этой области	С	
<i>B. longum</i> BB536 сокращает время достижения полноценного вскармливания у младенцев с очень низкой массой тела при рождении. Дополнительные исследования необходимы в этой области	С	
Примечание: А — сильные научные доказательства для этого использования; В — хорошие научные доказательства для этого использования; С — неясные научные доказательства для этого использования; D — достоверные научные доказательства для этого использования; F — сильные научные доказательства против этого использования		

В России штамм *B. longum* BB536 входит в состав препарата, зарегистрированного под торговым названием Lactoflorene® Холестерол. *B. longum* BB536 содержится в нем в количестве 1×10^9 КОЕ. Также в состав препарата входят: ферментированный красный рис, коэнзим Q₁₀, витамин PP. Ферментированный красный рис (природный статин) блокирует синтез холестерина в печени. Бифидобактерии *B. longum* BB536 ограничивают всасывание производных холестерина, секретлируемых через желчь. Коэнзим Q₁₀ способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и помогает снизить риск возникновения миалгии. Витамин PP (витамин B₃) способствует повышению уровня липопротеидов высокой плотности (хороший холестерин) и снижению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (плохой холестерин) и триглицеридов. В состав препарата не входят глютен и лактоза, что позволяет применять его пациентам с непереносимостью глютена и лактазной недостаточностью. Рекомендуемая доза для взрослых — 1 пакетик в сутки перед приемом пищи. Продолжительность приема: 6–8 недель.

Таким образом, Lactoflorene® Холестерол — комплексный препарат, который помогает поддерживать уровень холестерина в норме и в целом способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Изучение микробиоты и продуктов ее метаболизма во взаимосвязи с морфофункциональным состоянием органов и систем позволит уточнить отдельные звенья патогенеза и ответить на вопрос, возможно ли манипулировать

составом микробиоты и ее функцией предсказуемым образом, чтобы оказать клинически значимое влияние на риски заболеваний.

Литература

1. Collado M. C., Rautava S., Aakko J., Isolauri I., Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid // *Sci. Rep.* 2016. 6: 23129.
2. Nagpal R., Tsuji H., Takahashi T., Kawashima K., Nagata S., Nomoto K., Yamashiro Y. Sensitive quantitative analysis of the meconium bacterial microbiota in healthy term infants born vaginally or by cesarean section // *Front. Microbiol.* 2016. 7: 2997.
3. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P., Li Y. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life // *Cell Host Microbe.* 2015. 17: 690–703.
4. Adlerberth I., Wold A. E. Establishment of the gut microbiota in Western infants // *Acta Paediatr.* 2009. 98: 229.
5. Reinhardt C., Reigstad C. S., Bäckhed F. Intestinal microbiota during infancy and its implications for obesity // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009. 48: 249–256.
6. Bokulich N. A., Chung J., Battaglia T., Henderson N., Jay M., Li H., Lieber A. et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life // *Sci. Transl. Med.* 2016. 8: 343ra82.
7. Palmer C., Bik E. M., DiGiulio D. B., Relman D. A., Brown P. O. Development of the human infant intestinal microbiota // *PLoS Biol.* 2007. 5: e177.
8. Bäckhed F., Ley R. E., Sonnenburg J. L., Peterson D. A., Gordon J. I. Host-bacterial mutualism in the human intestine // *Science.* 2005. 307: 1915–1920.
9. Cani P. D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A. M., Delzenne N. M., Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia?induced inflammation in high?fat diet?induced obesity and diabetes in mice // *Diabetes.* 2008. 57: 1470–1481.
10. Reinhardt C., Bergentall M., Greiner T. U., Schaffner F., Östergren-Lundén G., Petersen L. C., Ruf W. et al. Tissue factor and PAR1 promote microbiota?induced intestinal vascular remodeling // *Nature.* 2012. 483: 627–631.
11. Schroeder B. O., Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease // *Nat. Med.* 2016. 22: 1079–1089.
12. Zhu W., Gregory J. C., Org E., Buffa J. A., Gupta N., Wang Z., Li L. et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk // *Cell.* 2016. 165: 111–124.
13. Rosenfeld M. E., Campbell L. A. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis // *Thromb. Haemost.* 2011. 106: 858–867.
14. Wang Z., Klipfell E., Bennett B. J., Koeth R., Levison B. S., Dugar B., Feldstein A. E. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease // *Nature.* 2011. 472: 57–63.
15. Ascher S., Reinhardt C. The gut microbiota: An emerging risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease [Review Clinical] // *Eur. J. Immunol.* 2018, vol. 48, p. 564.
16. Tolhurst G., Heffron H., Lam Y. S., Parker H. E., Habib A. M., Diakogiannaki E., Cameron J., Grosse J., Reimann F., Gribble F. M. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2 // *Diabetes.* 2012. 61: 364–371.
17. Wang Z., Klipfell E., Bennett B. J., Koeth R., Levison B. S., Dugar B., Feldstein A. E. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease // *Nature.* 2011. 472: 57–63.
18. Freeland K. R., Wolever T. M. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor- α // *Br. J. Nutr.* 2010. 103: 460–466.
19. Collins H. L., Drazul-Schrader D., Sulpizio A. C., Koster P. D., Williamson Y., Adelman S. J., Owen K. et al. L-Carnitine intake and high trimethylamine N-oxide plasma levels correlate with low aortic lesions in ApoE(-/-) transgenic mice expressing CETP // *Atherosclerosis.* 2016. 244: 29–37.
20. Mueller D. M., Allenspach M., Othman A., Saely C. H., Muendlein A., Vonbank A., Drexel H. et al. Plasma levels of trimethylamine N-oxide are confounded by impaired kidney function and poor metabolic control // *Atherosclerosis.* 2015. 243: 638–644.
21. Benakis C., Brea D., Caballero S., Faraco G., Moore J., Murphy M., Sita G. et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells // *Nat. Med.* 2016. 22: 516–523.
22. Matsumoto T., Emoto T. et al. Oral administration of lactic acid bacterium *Pediococcus acidilactici* attenuates atherosclerosis in mice by inducing tolerogenic dendritic cells // *Heart Vessels.* 2017. 32: 768–776.
23. Li J., Lin S., Vanhoutte P. M., Woo C. W., Xu A. Akkermansia Muciniphila protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in ApoE-/- mice // *Circulation.* 2016. 133: 2434–2446.
24. Andraws R., Berger J. S., Brown D. L. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA.* 2005. 239: 2641–2647.
25. Ridker P. M., Everett B. M., Thuren T., MacFadyen J. G., Chang W. H., Ballantyne C., Fonseca F. et al. Antiinflammatory therapy with Canakinumab for atherosclerotic disease // *N. Engl. J. Med.* 2017. 377: 1119–1131.
26. Gregory J. C., Buffa J. A., Org E., Wang Z., Levison B. S., Zhu W., Wagner M. A. et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation // *J. Biol. Chem.* 2015. 290: 5647–5660.
27. Hirotsuke Sugahara. Probiotic *Bifidobacterium longum* alters gut luminal metabolism through modification of the gut microbial community // *Scientific Reports.* 2015. Vol. 5, Article № 13548.
28. Akatsu H., Iwabuchi N., Xiao J. Z., Matsuyama Z., Kurihara R., Okuda K., Yamamoto T., Maruyama M. Clinical Effects

Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Лялюкова¹, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

¹ Контактная информация: lyalykova@rambler.ru

Микробиота кишечника - новый фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний/ Г. И. Нечаева, Е. А. Лялюкова

Для цитирования: Лечащий врач № 2/2019; Номера страниц в выпуске: 50-55

Теги: кишечник, микробиоценоз, сердце, сосуды
