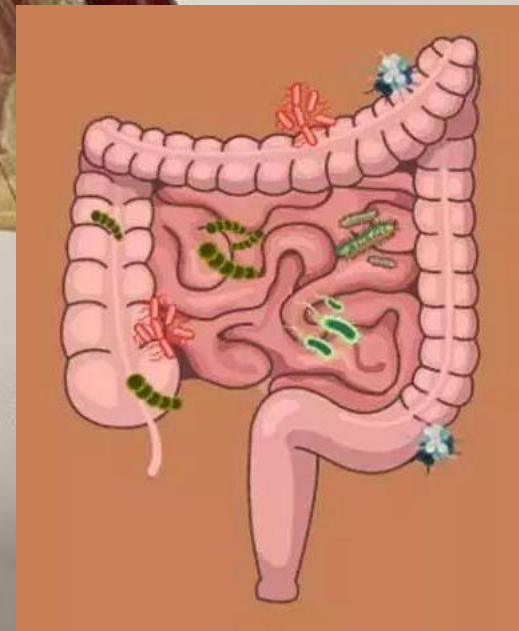


АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И МИКРОБИОТА

Заведующий кафедрой педиатрии №2
ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, главный
внештатный детский специалист гастроэнтеролог МЗ ДНР,
д.м.н., проф. **Налетов Андрей Васильевич**
Асс. кафедры педиатрии №2
Марченко Наталия Александровна
Доц. кафедры пропедевтики педиатрии
к.м.н., доц. **Москалюк О.Н.**



АКТУАЛЬНОСТЬ

- **Артериальная гипертензия (АГ)** – ведущий фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, часто сочетается с другими факторами риска, способствуя развитию патологий сердца, мозга и почек.
- Ведущее значение в возникновении, поддержании и прогрессировании АГ имеют факторы окружающей среды, эпигенетические изменения и генетические особенности макроорганизма.
- За последние 30 лет количество пациентов с АГ удвоилось, при этом эффективный контроль АД достигается лишь у 13%.

Olsen MH et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the lancet commission on hypertension. Lancet. (2016) 388(10060):2665–712.

- **Желудочно-кишечный тракт** играет ключевую роль в регуляции взаимодействия организма с внешними агентами (пищей, бактериями), являясь входными воротами для факторов, повышающих риск АГ.

Dai Y. et al. Unraveling mechanistic insights into the role of microbiome in neurogenic hypertension: a comprehensive review. Pathol Res Pract. (2023) 249:154740.

- **Нарушение численности и разнообразия кишечной микробиоты**, а также повышение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* увеличивает риск АГ.

Luqman A. et al. Role of the intestinal microbiome and its therapeutic intervention in cardiovascular disorder. Front Immunol. (2024) 15:1321395.

АКТУАЛЬНОСТЬ

- Связь состояния кишечника с АГ и регулированием АД находит экспериментальное и клиническое подтверждение: кишечный дисбиоз присутствует при различных вариантах АГ у пациентов, изменения состава кишечной микробиоты обнаруживают уже при регипертензивных состояниях. Отмечено, что восстановление баланса кишечного микробиома как медикаментозными, так и алиментарными путями может снижать АД без применения антигипертензивных препаратов.

Zubcevic J. et al. Impaired autonomic nervous system-microbiome circuit in hypertension. Circ Res. 2019;125(1):104–116.

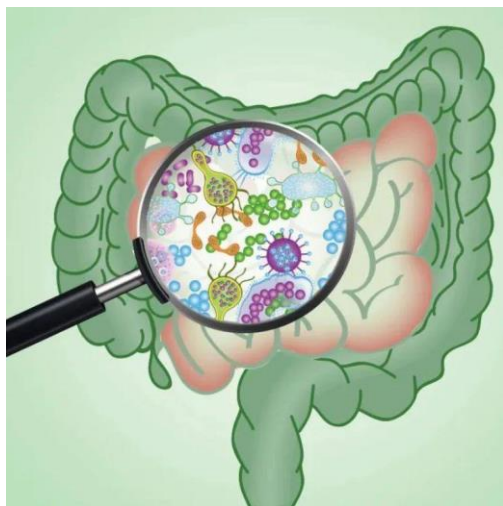
- Пересадка дисбиотических фекальных трансплантатов от пациентов с АГ стерильным мышам вызывала у них АГ.

Li J. et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. Microbiome. 2017;5(1):14

- В недавнем метаанализе исследований, изучающих полногеномный поиск ассоциаций доказана причинно-следственную связь между микробиотой кишечника и АД с помощью метода **менделевской рандомизации**.

Miao C. et al. The causality between gut microbiota and hypertension and hypertension-related complications: a bidirectional two-sample mendelian randomization analysis. Hellenic J Cardiol. (2024).

СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ



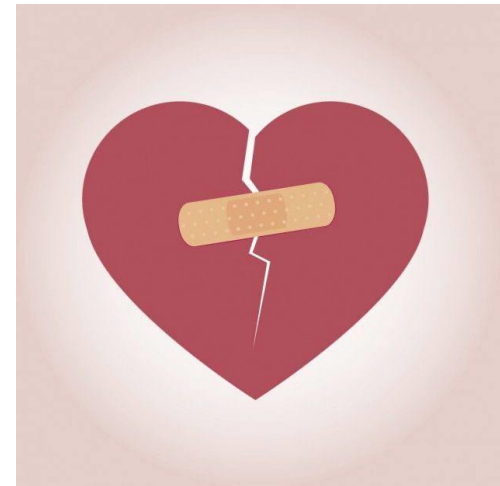
- Микробиота кишечника взрослого человека разнообразна и многочисленна, однако доминирующими являются два типа бактерий: *Firmicutes* и *Bacteroidete*.
- Соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* может служить **биомаркером многих патологических состояний**.
- Дисбаланс микробиоты связан с АГ через метаболиты: короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), оксид триметиламина (ТМАО), сероводород (H_2S) и липополисахарид (ЛПС).
- У пациентов с АГ происходит повышение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*:
 - нарушение кишечного барьера,
 - повышение поступления ЛПС в кровоток;
 - активация иммунокомпетентных клеток с высвобождением медиаторов воспаления

Grahnemo L. et al. Cross-sectional associations between the gut microbe *Ruminococcus gnavus* and features of the metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* (2022) 10(7):481–3.

Jama HA. The effect of diet on hypertensive pathology: is there a link via gut microbiota-driven immunometabolism? *Cardiovasc Res.* (2019) 115(9):1435–47.

СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

- Имеются все более убедительные доказательства **связи между изменениями кишечной микробиоты и сердечно-сосудистыми заболеваниями.**
- При **хронической сердечной недостаточности** наблюдаются:
 - снижение общего количества бактерий,
 - уменьшение бактерий-продуцентов бутирата,
 - возможная связь с хронической активацией иммунной системы.
- У пациентов с **ишемической болезнью сердца (ИБС)** отмечено:
 - изменение структуры микробиоты по мере прогрессирования заболевания,
 - увеличение *Haemophilus* и *Klebsiella* по сравнению с контролем.
- У пациентов с **фибрилляцией предсердий (ФП):**
 - снижается количество бифидобактерий,
 - увеличивается количество лактобактерий, клостридий, гемофильных бактерий,
 - уменьшается уровень изовалериановой и изомасляной кислот.



СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

- При **гипертонии** отмечены:
 - снижение численности, равномерности и разнообразия микробиоты,
 - связь между разнообразием микробов и систолическим АД – **чем выше разнообразие, тем ниже давление,**
 - увеличение количества условно-патогенных микробов (клебсиелла, стрептококк, парабактерия),
 - снижение микробов-продуцентов,
- Анализ кишечного микробного разнообразия 60 пациентов с гипертонией и 60 здоровых выявил снижение бактериального разнообразия и измененный состав микрофлоры.

Yan Q. et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension. Front Cell Infect Microbiol. (2017) 7:381.

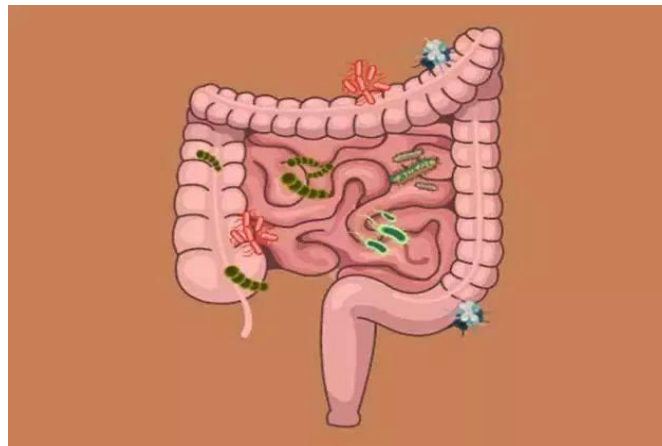
- В недавнем исследовании обнаружено, что **для женщин с АГ характерно изменение состава микробиоты** (повышение *Ruminococcus gnavus*, *Clostridium bolteae*, *Bacteroides ovale*), чего нет у мужчин.

Virwani P. et al. Sex differences in association between gut microbiome and essential hypertension based on ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension. (2023) 80(6):1331–42.



НАРУШЕНИЕ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА ПРИ АГ

- В норме кишечный барьер обеспечивается:
 - плотными межклеточными соединениями,
 - выработкой слизи,
 - иммунными реакциями в слизистой оболочке.
- Это обеспечивает низкую проницаемость кишечника, предотвращая проникновение патогенов и токсинов.
- Повышенная проницаемость и повреждение слизистой приводят к **проникновению бактерий и токсинов в кровоток, вызывая системное воспаление.**
- Хроническое воспаление поддерживает АГ, усугубляет поражение органов-мишеней и способствует формированию резистентному течению заболевания.



НАРУШЕНИЕ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА ПРИ АГ

- У пациентов с АГ выявлены выраженные нарушения микробиоты и дисфункция кишечного барьера.
- Нарушение состава микробиоты способствует:
 - разрушению муцина,
 - адгезии патогенов и липополисахаридов,
 - активации иммунных клеток, вызывающих воспалительный каскад и дисбиоз.
- В крови пациентов с АГ обнаружено повышение:
 - липополисахаридов,
 - провоспалительных Т-хелперов (Th17),
 - **зонулина** – маркера нарушения плотности межклеточных контактов, что свидетельствует о нарушении барьерной функции.



Jama HA. et al. The effect of diet on hypertensive pathology: is there a link via gut microbiota-driven immunometabolism? Cardiovasc Res. (2019) 115(9):1435–47.

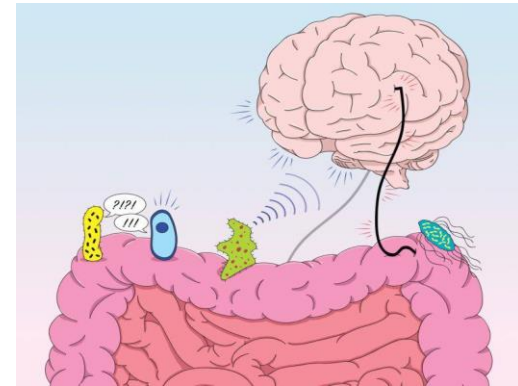
ОСЬ МОЗГ-КИШЕЧНИК И СИМПАТИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ

- **Ось «мозг-кишечник»** — это двунаправленный канал связи, состоящий из центральной нервной системы, кишечной нервной системы и вегетативной нервной системы.
- **Ось мозг-кишечник** — важный механизм влияния микробиоты на АД.
- Дисбаланс микробиоты кишечника вызывает воспалительные процессы, которые, в свою очередь, приводят к вегетативным нарушениям, а вегетативные нарушения влияют на микрофлору кишечника
- Микробиота воздействует на мозг через воспаление и сигналы по блуждающему нерву.

Richards EM, Li J, Stevens BR, Pepine CJ, Raizada MK. Gut microbiome and neuroinflammation in hypertension. Circ Res. (2022) 130(3):401–17.

- **Симпатическая активация**, вызванная дисбиозом, способствует вазоконстрикции и гипертонии.

Santisteban MM, Ahmari N, Carvajal JM, Zingler MB, Qi Y, Kim S, et al. Involvement of bone marrow cells and neuroinflammation in hypertension. Circ Res. (2015) 117(2):178–91.



МИКРОБИОТА И ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

- **Дислипидемия** часто сопутствует АГ и связана с нарушениями микробиоты.
- Диета с высоким содержанием жиров изменяет микробиоту: $\uparrow$ *Firmicutes*, $\downarrow$ *Bacteroides*, $\uparrow$ оксидативный стресс.
- Нарушается барьер кишечника, что способствует воспалению и АГ.
- **Коррекция состава кишечной микробиоты играет важную роль в нормализации липидного обмена, что может быть перспективным подходом к лечению АГ.**

Wang T. et al. Analysis of the mechanism of action of quercetin in the treatment of hyperlipidemia based on metabolomics and intestinal flora. *Food Funct.* (2023) 14(4):2112–27.



МЕТАБОЛИТЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И РЕГУЛЯЦИЯ АД

КЦЖК

- **Основные:** ацетат, пропионат, бутират.
 - **Продуценты:** *Bacteroidetes* (ацетат, пропионат), *Firmicutes* (бутират).
 - **У гипертоников:** ↓ *Faecalibacterium*, *Roseburia*; ↑ *Bacteroides*, *Lachnospiraceae*.
 - **Действуют через «обонятельные» рецепторы** GPCR: GPR41, GPR43, GPR109A, Olfr78.
 - **GPR41** – гипотензивный эффект.
 - **Olfr78** – ↑ ренин, ↑ АД.
 - **КЦЖК подавляют воспаление:** ↓ TLR4, ↑ Treg, ↓ Th17, восстанавливают метаболизм энтероцитов.
 - Снижают симпатическую активность, подавляют окислительный стресс.
- H₂S** – газообразный метаболит, снижает АД, улучшает функцию эндотелия.
- Активация АТФ-чувствительных K⁺-каналов → **вазодилатация**.
 - **NaHS (гидросульфид натрия) снижает АД** в моделях на мышах.
 - **Защитная роль в сосудах почек** через путь PPARδ/eNOS.
 - **Потенциальный антигипертензивный агент, требует дальнейшего изучения.**

МЕТАБОЛИТЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И РЕГУЛЯЦИЯ АД

ТМАО

- **Образуется из ТМА** (продукты: мясо, рыба, яйца) → окисление FMO3 в печени.
- **Способствует вазоконстрикции, ↑АД** (через PERK/ROS/CaMKII/PLCβ3 ось).
- **Участвует в осморегуляции, ↑антидуритический гормон и аквапорин 2** → задержка воды.
- **Вызывает эндотелиальную дисфункцию**, продлевает эффект Ang II.
- **Высокий ТМАО ↑риск гипертонии и инсульта.**
- **Низкие дозы ТМАО могут быть кардиопротективны** – эффект зависит от дозы и условий.

Zhen J. et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. Front Endocrinol (Lausanne). (2023) 14:1085041.

ЛПС

- **Продукт грамотрицательных бактерий.**
- **При нарушении барьера кишечника попадает в кровь.**
- **Активирует TLR4 → NF-κB → провоспалительные цитокины.**
- **↑ЛПС → ↑АД, ↑симпатоадреналовая активность, нейровоспаление.**

Zhan L., et al. Toll-like receptor 4 deficiency alleviates lipopolysaccharide-induced intestinal barrier dysfunction. Biomed Pharmacother. (2022) 155:113778.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА МИКРОБИОТУ ПРИ АГ

Диета и физические упражнения

- **Диета с высоким содержанием клетчатки** повышает уровень бактерий, продуцирующих ацетат, и снижает АД.
- **Средиземноморская диета** способствует снижению риска хронических заболеваний и смертности.
- **Витамин С, полифенолы, интервальное голодание** улучшают микробиоту и снижают АД.
- **Умеренные физические нагрузки** изменяют состав микробиоты, повышают уровень КЦЖК, уменьшают воспаление и проницаемость кишечника, способствуют снижению АД.



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА МИКРОБИОТУ ПРИ АГ

Пероральные антигипертензивные препараты

- Каптоприл, лозартан, кандесартан и спиронолактон нормализуют кишечный барьер, увеличивают КЦЖК, снижают воспаление, улучшают структуру микробиоты.
- Эффект препаратов может реализовываться через ось «мозг-кишечник».



Пробиотики

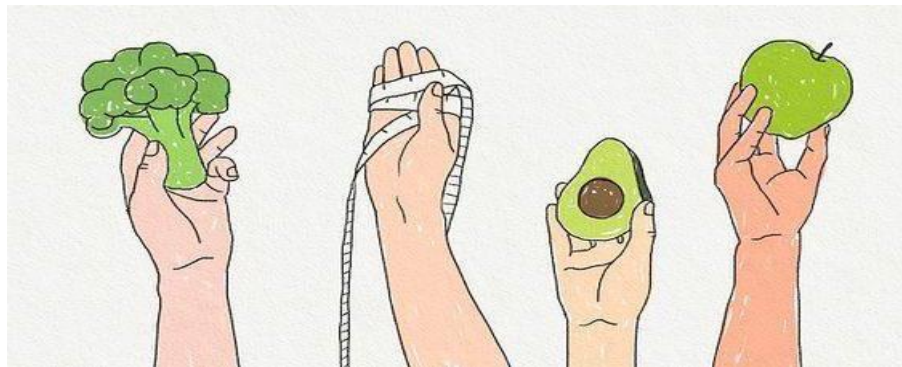
- Пробиотики снижают АД, регулируют микробные метаболиты, уменьшают воспаление.
- Йогурт, кефир и другие продукты улучшают микробный состав, снижают уровень провоспалительных цитокинов, улучшают эндотелиальную функцию.
- Пробиотики улучшают липидный профиль, гликемический контроль, способствуют снижению массы тела.

Антибиотики

- Некоторые антибиотики (например, амоксициллин, доксициклин) снижают АД через влияние на микробиоту и воспаление.
- Результаты противоречивы: антибиотики могут как снижать, так и повышать АД, в зависимости от группы препарата.
- Побочные эффекты и снижение микробного разнообразия требуют осторожного подхода и персонализации терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

- **Кишечная микробиота** все активнее рассматривается как **важная мишень** в патогенезе и терапии АГ.
- Нарушение кишечного барьера при АГ способствует транслокации бактерий и высвобождению эндотоксинов, что запускает **воспалительные и иммунопатологические процессы, усугубляющие заболевание.**
- Метаболиты кишечных бактерий участвуют в регуляции АД, но механизмы этого взаимодействия пока недостаточно изучены.
- Интервенции, такие как:
 - физические упражнения,
 - коррекция питания,
 - приём пробиотиков,
 - антибактериальная терапия,
 - медикаментозное лечение –
- могут изменить состав микробиоты, улучшить выработку метаболитов и способствовать снижению давления.
- Необходимы новые исследования для лучшего понимания механизмов взаимодействия микробиоты и АД, что позволит разработать инновационные стратегии профилактики и лечения.



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

