

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Заведующая кафедрой факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДОНГМУ МЗ РФ, д.м.н.,
Моногорова Н.Е.

Ассистент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДОНГМУ МЗ РФ Забазнова
Ю.В.

Доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДОНГМУ МЗ РФ, к.мед.н.,
Голубова О.А.

Доцент кафедры внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО ДОНГМУ МЗ РФ, к.мед.н., Канана Н.Н.

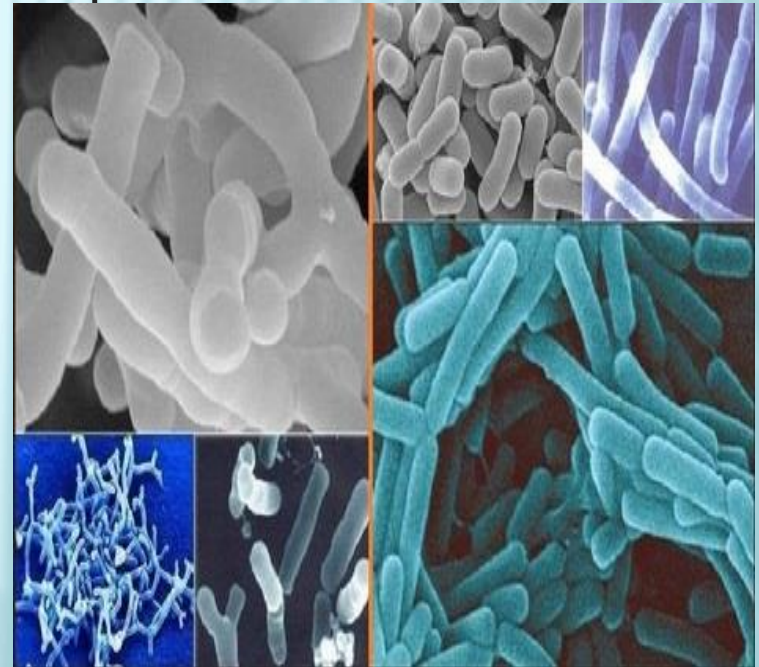
Студент 5 курса 7 группы 1-го Лечебного факультета ФГБОУ ВО ДОНГМУ МЗ РФ, Глухов Д.Р.

АКТУАЛЬНОСТЬ

- ✓ В настоящее время все шире изучается роль микробиоты кишечника в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероза, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни), что связано в т.ч. и с внедрением в практику высокопроизводительного секвенирования
- ✓ Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и дислипидемия попрежнему занимают лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидизации населения по всему миру.

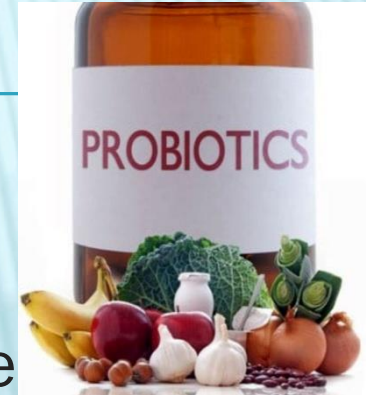
ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- ✓ **Микробиом** - совокупность всех микроорганизмов, живущих в ассоциации с человеческим организмом.
- ✓ **Пробиотики** - живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве оказывают положительный эффект на здоровье организма-хозяина.
- ✓ **Микробиота** – микробиоценоз отдельных органов и систем и взаимоотношения внутри экологической ниши.
- ✓ **Дисбиоз** – количественные и качественные расстройства микробиоты в различных биотопах.



ДЕЙСТВИЕ ПРОБИОТИКОВ

- ✓ купирование кишечных симптомов;
- ✓ лечение и профилактика ОРВИ, инфекций мочевыводящих путей, заболеваний бронхолегочной системы;
- ✓ профилактика развития опухолей;
- ✓ снижение системного воспаления, оксидативного стресса;
- ✓ снижение уровня глюкозы и улучшение почечной функции у пациентов с сахарным диабетом;
- ✓ профилактика формирования и лечение аллергических реакций;
- ✓ все шире изучаются возможности профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

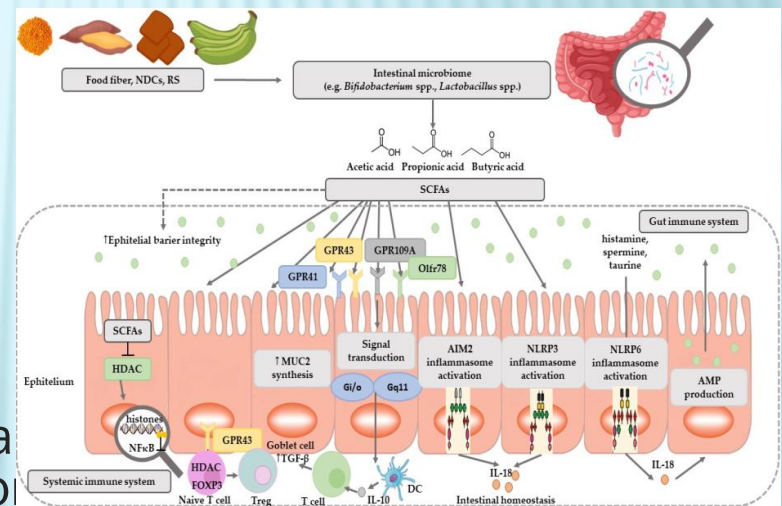


ОСЬ «КИШЕЧНИК-СЕРДЦЕ»

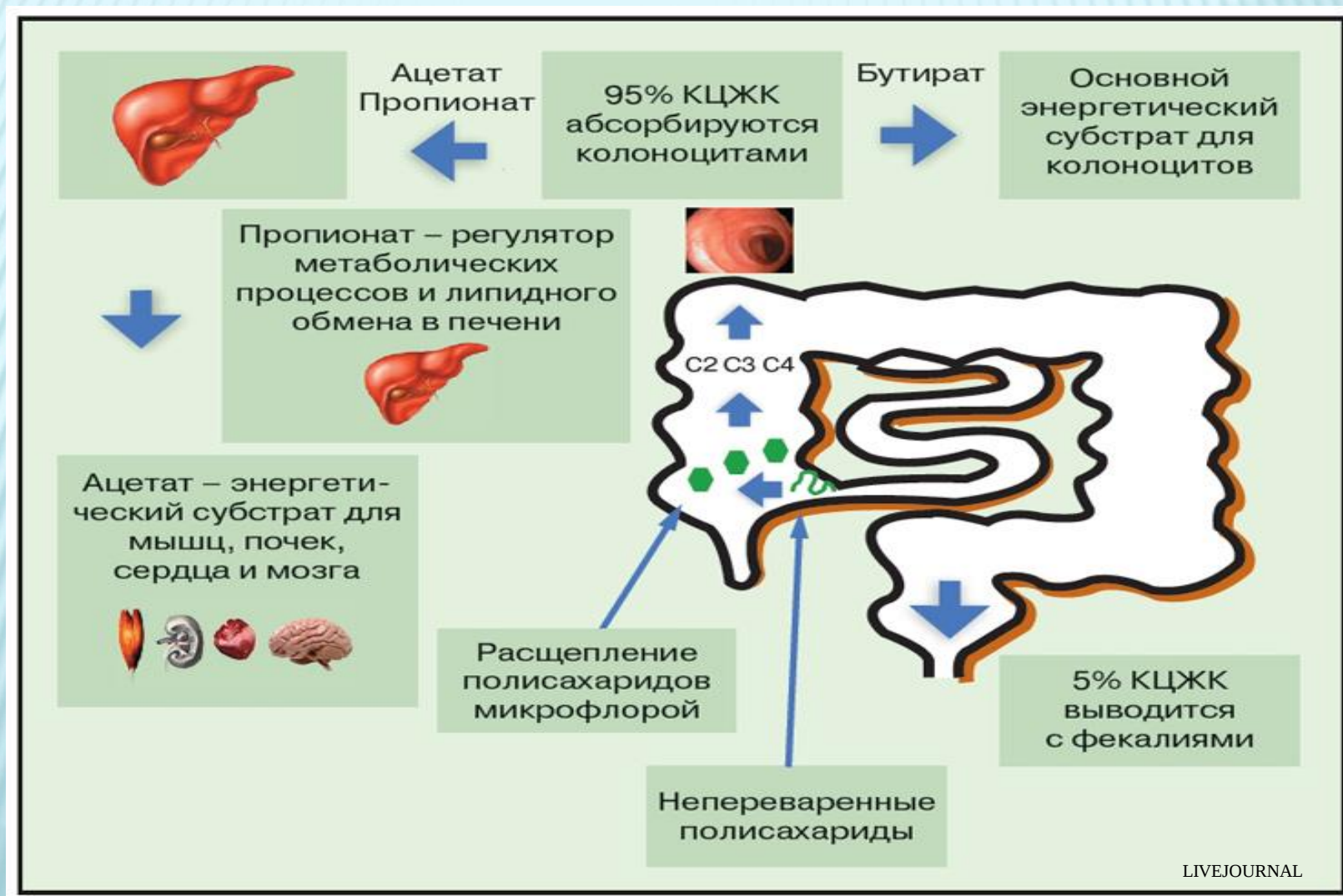
- ✓ Относится к двунаправленной взаимосвязи между кишечной микробиотой и сердцем.
- ✓ Дисбаланс оси «кишечник – сердце», возникающий в результате изменения состава кишечной микробиоты, играет важную роль в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний.
- ✓ Через это взаимодействие все чаще исследуют различные эффекты пробиотиков в комплексном лечении и профилактике ССЗ и их влияние на кардиоваскулярный риск.

ПАТОГЕНЕЗ

- ✓ Микробиом кишечника через прямое действие на иммунную и нейроэндокринную системы оказывает влияние на состояние сердца и сосудов, это взаимодействие происходит в обоих направлениях.
- ✓ КЦЖК - молекулы бактериального происхождения, которые способствуют поддержанию иммунного гомеостаза кишечника, служат источником энергии для эпителиоцитов кишечника, профилактируют воспаление и формирование «синдрома дырявой кишки»; модулируют продукцию цитокинов, индуцируют увеличение регуляторных Т-клеток.
- ✓ При ферментации пищевых волокон та количества молекулярного водорода, о действие.



ЭФФЕКТЫ КЦЖК



ПАТОГЕНЕЗ

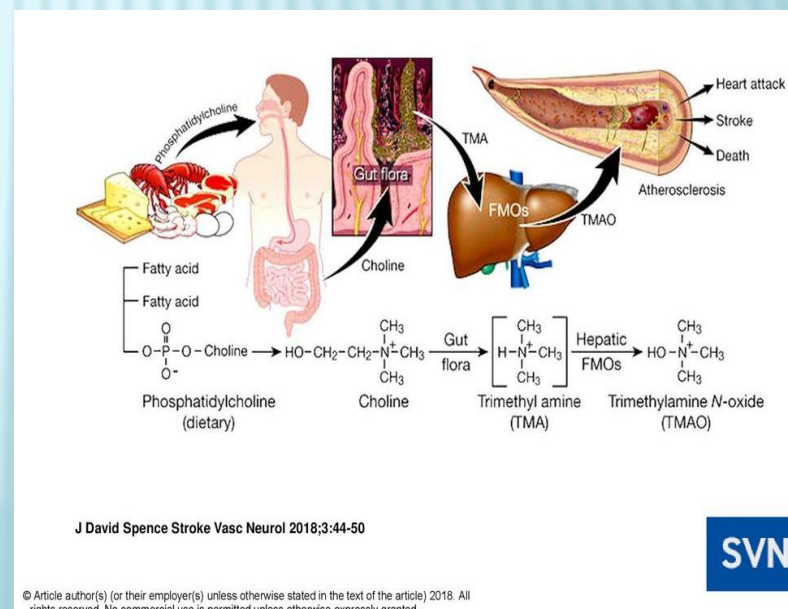
- ✓ Наиболее известными эндотоксинами являются липополисахариды (ЛПС), локализованные на внешней мембране грамотрицательных бактерий, включая *Klebsiella*, *Parabacteroides*, *Desulfovibrio* и *Prevotella*. Проникновение ЛПС в циркуляторное русло усиливает выработку провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6) и метаболические нарушения, что ведет к развитию ожирения и прогрессированию атеросклероза и сердечной недостаточности.
- ✓ *B. vulgatus* и *B. dorei* могут ослаблять формирование атеросклеротического поражения, снижать эндотоксемию с последующим уменьшением продукции кишечных ЛПС, подавляя провоспалительные иммунные реакции.

ПАТОГЕНЕЗ

- ✓ Хроническое воспаление и оксидативный стресс – основные пусковые механизмы изменений сосудистой стенки, которые могут стимулироваться продуктами жизнедеятельности бактерий кишечника, а повышение ТМАО – предиктор развития кардиоваскулярных нарушений .
- ✓ Bifidobacterium, Lactobacillus, Streptococcus и Escherichia могут вырабатывать нейромедиаторы, изменяющие сосудистый тонус и способствующие развитию артериальной гипертензии или других ССЗ.

ПАТОГЕНЕЗ. ТМАО

- ✓ Триметиламин-N-оксида (ТМАО) образуется из триметиламина (ТМА), который метаболизируется кишечной микробиотой из холина и L-карнитина; окисляется в печени флавинсодержащей монооксигеназой. Дисбиоз кишечника приводит к повышению уровня ТМАО в плазме крови. Чем выше уровень ТМАО, тем выше риск ССЗ, тромботических заболеваний, серьезных неблагоприятных изменений со стороны ССС в целом.
- ✓ Повышенный уровень ТМАО индуцирует активацию NF-κB пути и повышает экспрессию провоспалительных генов, включая воспалительные цитокины, молекулы адгезии и хемокины.



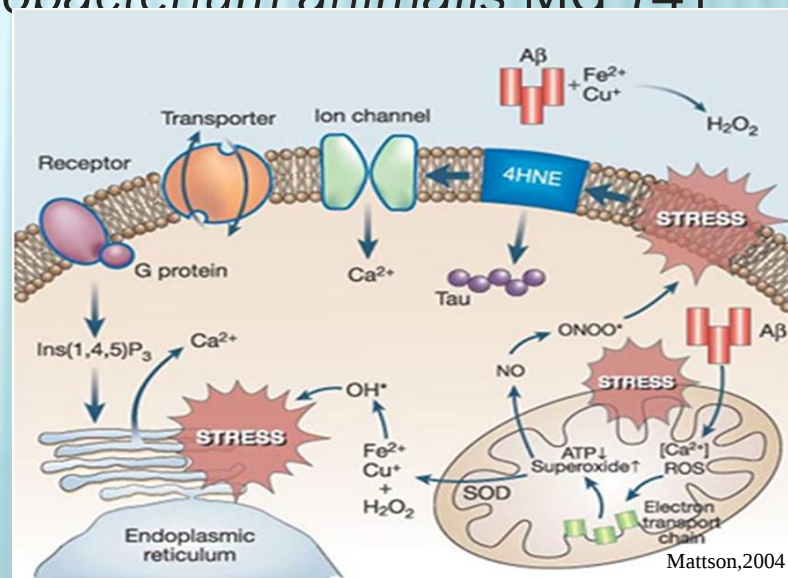
ПАТОГЕНЕЗ

Микробные метаболиты, структурные компоненты микроорганизмов (ЛПС, тейхоевые кислоты, микробные ДНК), факторы, индуцированные и секретируемые эпителиальными или дендритными клетками кишечника, имеют важные физиологические и патофизиологические функции, влияя на сердечную деятельность. В эксперименте на животных выявлено, что некоторые микробные метаболиты (в т.ч. гидроксифенилмолочная кислота) непосредственно участвуют в развитии дисфункции миокарда, и могут способствовать увеличению зоны повреждения при поражении миокарда.

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Пробиотики замедляют прогрессирование атерогенеза:

- ✓ регулируют липидный обмен, улучшая функцию эндотелия сосудов, влияя на поляризацию макрофагов.
- ✓ модифицируют эндотелиальную дисфункцию, подавляя окислительный стресс и воспаление сосудов, восстанавливая структуру эндотелия и повышая уровень оксида азота.
- ✓ антиоксидантная способность: *Lactococcus lactis* MG5125, *Bifidobacterium bifidum* MG731 и *Bifidobacterium animalis* MG 741 повышают общую антиоксидантную способность и ослабляют окислительный стресс, возможно за счет повышения уровня глутатиона и выработки антиоксидантных ферментов. Опосредуют перекисное окисление липидов.

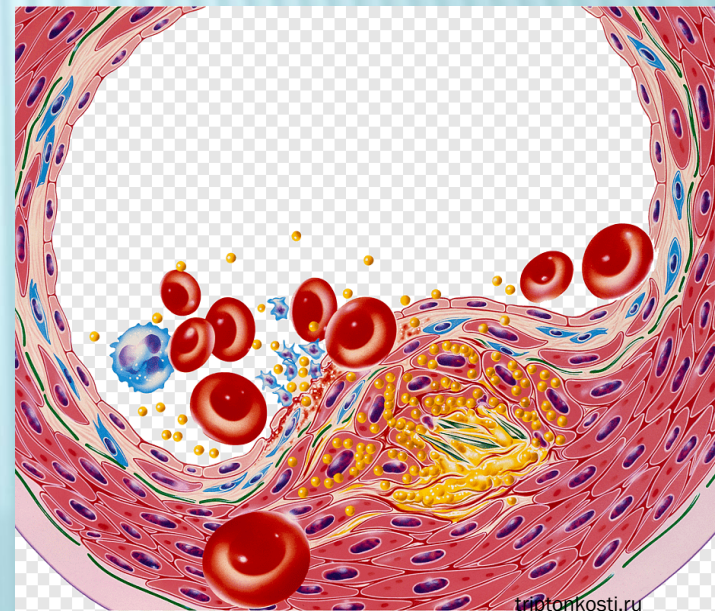


АТЕРОСКЛЕРОЗ

Положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию: при приеме пробиотиков, состоящих из лактобактерий, бифидобактерий, стрептококков и энтерококков отмечается снижение систолического артериального давления, уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), тромбомодулина и других параметров, связанных с дисфункцией эндотелия. Высокая доза пробиотиков (1×10^{10} КОЕ/день) эффективнее, чем низкая ($2,5 \times 10^9$ КОЕ/день).

АТЕРОСКЛЕРОЗ

- ✓ *Bifidobacterium longum* BB536 способствует нормализации липидного профиля крови, а также способствует активации синтеза фитоэстрогенов (эквол, даидзеин) из изофлавонов соевого молока, что является дополнительным механизмом нормализации жирового состава крови.
- ✓ Ожирение и метаболический синдром - факторы риска ГБ и ИБС – связаны с относительным преобладанием Firmicutes над Bacteroidetes в составе кишечной микробиоты.



КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК И ЗАПОР

- ✓ Тесная связь запора и КВР. Причинно-следственная связь запора с фибрилляцией предсердий. У пациентов с запорами смертность от всех причин на 12% выше, частота ИБС – на 11% выше и на 19% выше частота ишемического инсульта.
- ✓ Запоры и сопровождающее их вздутие живота ассоциированы с повышенным риском развития ряда ССЗ, в частности венозных тромбозов. Неблагоприятным сочетанием является запор у лиц с ожирением.
- ✓ Прием пробиотиков, возможно в сочетании с пребиотиками (лактолоза) способствует устранению явлений дисбиоза, нормализации стула, тем самым опосредованно снижает КВР.

АНЕВРИЗМА АОРТЫ

Микробиом кишечника может оказывать влияние на возникновение аневризмы брюшного отдела аорты (АБОА). В исследовании на мышах при АБОА отмечалось снижение количества бактерий

Akkermansia и *Lachnospiraceae* A2, а количество *Lachnospiraceae* bacterium, COE1, *Corynebacterium stationis*, *Firmicutes* Bacterium ASF500, *Helicobacter bilis* и *Clostridium leptum* было повышено.

Бактерии *Akkermansia* и *Parvibacter* отрицательно коррелировали с диаметром аневризмы. *Odoribacter*, *Helicobacter*, *Ruminococcus*, *Megamonas*, *Bacteroides*, *Alistipes* и *Alloprevotella* - положительная взаимосвязь. *Akkermansia* и *Parvibacter* могут иметь важное значение в лечении АБОА.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (АГ)

- ✓ При гипертонической болезни микробиом кишечника характеризуется меньшим разнообразием с повышенным соотношением бактерий *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, снижением количества ацетат- и бутиратпродуцирующих бактерий, увеличением численности бактерий, продуцирующих лактат.
- ✓ Прием пребиотиков, пробиотиков и КЦЖК уменьшают АГ.
- ✓ *Lactobacillus casei* способствуют снижению САД и ДАД у пациентов с ГБ.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

- ✓ *Bifidobacterium breve* и *Lactobacillus fermentum* повышают количество бутират-производящих бактерий и предотвращают рост АД.
- ✓ Перорально принятые КЦЖК - бутират или ацетат - предупреждают повышение АД. Восстанавливают баланс Th17 и T-reg в мезентериальных лимфатических узлах, нормализуют эндотоксемию и предотвращают нарушение эндотелий-зависимого снижения чувствительности к ацетилхолину в результате снижения продукции активных форм кислорода.
- ✓ Эти защитные реакции могут быть опосредованы как снижением в сосудах отношения ЛПС к toll-подобному рецептору-4, так и увеличением проникновения T-reg в сосуды.

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

- ✓ Дисбиоз кишечника может играть причинную роль в развитии гипертензии, вызванной СОАС. Хроническая гипоксия во время сна вызывает периодическое снижение градиента PO_2 в просвете кишечника, что может способствовать изменению относительного обилия аэробных бактерий и появлению облигатных и факультативных анаэробов. При этом увеличивается соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes*, уменьшается содержание КЦЖК.
- ✓ Т. о., СОАС приводит к изменениям в микробиоте, которые могут способствовать патофизиологическим механизмам ССЗ.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

- ✓ Дисбиоз кишечника может оказывать влияние на патогенез ИБС.
- ✓ При ИБС разнообразие микробиоты снижено. Отмечается повышение числа *Escherichia*, *Shigella* и *Enterococcus*, на фоне снижения количества *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Roseburia* и *Eubacterium rectale*.
- ✓ Отмечается преобладание в составе микробиоты рода Firmicutes и недостаток Bacteroidetes.
- ✓ Уровни кишечных метаболитов взаимосвязаны с тяжестью заболевания. Уровни фекальных ЛПС у больных ИБС выше и отрицательно коррелируют с обилием *B. Vulgatus* и *B. dorei*.
- ✓ Прием *Lactobacillus Plantarum* снижает уровень воспалительных маркеров у больных стабильной ИБС.
- ✓ При приеме синбиотиков в течение 6 месяцев отмечено снижение уровня липопротеина (фактор риска ИБС и др. ССЗ).

Amin A.M., Mostafa H., Arif N.H. et al. Metabolomics profiling and pathway analysis of human plasma and urine reveal further insights into the multifactorial nature of coronary artery disease // Clin. Chim. Acta. — 2019 — Vol. 493 — P. 112-122.

Liu H., Chen X., Hu X. et al. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity // Microbiome. — 2019 — Vol. 7 (1). — P. 68-74.

Malik M., Suboc T.M., Tyagi S. et al. Lactobacillus plantarum 299v Supplementation Improves Vascular Endothelial Function and Reduces Inflammatory Biomarkers in Men With Stable Coronary Artery Disease // Circulation Research. — 2018 — Vol. 123 (9). — P. 1091-1102.

Horvath A., Leber B., Feldbacher N. et al. Effects of a multispecies synbiotic on glucose metabolism, lipid marker, gut microbiome composition, gut permeability, and quality of life in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study // European Journal of Nutrition. — 2019

ИНФАРКТ МИОКАРДА (ИМ)

- ✓ *Bacteroides*, *Clostridium* и *Lactobacillus* могут улучшать прогноз при ИБС, ИМ.
- ✓ Бифидобактерии антагонистически воздействуют на некоторые специфические вредные бактерии в кишечнике и повышают уровень полезных таксонов микроорганизмов.
- ✓ Отмечается преобладание рода *Collins* в кале пациентов с симптомным атеросклерозом, в т.ч. с перенесенным ИМ.
- ✓ Пробиотики могут усиливать противовоспалительные и антиоксидантные свойства, оказывать влияние на регуляцию обмена веществ и работу кишечника для ослабления или предотвращения ремоделирования миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью или после перенесенного ИМ.

Emoto T., Yamashita T., Kobayashi T., et al. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphism: gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease. *Heart and Vessels*. 2017; 32: 39-46.

Din A. U., Hassan A., Zhu Y., et al. Amelioration of TMAO through probiotics and its potential role in atherosclerosis, *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2019; 103: 9217-9228.

Taslim N. A., Yusuf M., Ambari A. M., et al. Anti-Inflammatory, Antioxidant, Metabolic and Gut Microbiota Modulation Activities of Probiotic in Cardiac Remodeling Condition: Evidence from Systematic Study and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2023; 15 (4): 1049-1061.

ИНФАРКТ МИОКАРДА

- ✓ Симбионтные бактерии способствуют уменьшению ишемии/реперфузионного повреждения и воспаления, АД, апоптоза, размера ИМ, регулируют липидный обмен у пациентов с ИМ, т.о. могут улучшать общую выживаемость.
- ✓ Положительное влияние пробиотиков можно объяснить и опосредованными эффектами КЦЖК, ответственных за процесс привлечения миелоидных клеток к миокарду.
- ✓ Модуляция микробиоты с помощью физических упражнений может применяться для профилактики и лечения ССЗ. Упражнения средней интенсивности улучшали сердечные функции у мышей с ИМ. Более высокое разнообразие представителей микробиоты отмечалось у спортивной группы мышей.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (СН)

- ✓ Снижение сердечного выброса при СН приводит к отеку стенки и ишемии кишечника, нарушению барьерной функции кишечника. Что ведет к изменению состава микробиоты, усугубляя сердечную недостаточность за счет активации системного воспаления.
- ✓ При СН отмечается снижение бактериального разнообразия и соотношения Firmicutes/Bacteroidetes.
- ✓ При тяжелой ХСН отмечается преобладание патогенных родов бактерий *Campylobacter*, *Shigella* и *Salmonella*.
- ✓ При ХСН наблюдается увеличение микробных генов для биосинтеза ЛПС, триптофана и ТМАО.
- ✓ Повышенный уровень ТМАО отмечается у пациентов с неблагоприятным течением СН.
- ✓ У пациентов с ХСН на фоне коррекции микробиоты кишечника снижаются уровни С-реактивного белка, общего холестерина и мочевой кислоты, уменьшается объем левого предсердия, улучшается фракция выброса.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

- ✓ Наблюдается преобладание родов Streptococcus, Enterococcus, Blautia, Dorea, Veillonella и Eubacterium.
- ✓ Снижение содержания 14 метаболитов, включая холевую, олеиновую, линолевую и α -линоленовую кислоты.
- ✓ При персистирующей форме ФП более года, отмечается снижение родов Butyricicoccus и Paraprevotella и повышение Blautia, Dorea и Coprococcus. При персистирующей и пароксизмальной формах ФП значимых различий в составе микробиоты не выявили.

ГИПЕРТРОФИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

- ✓ Bartolomaeus H. и соавт. в 2019 г., исследуя влияние КЦЖК(припионата) на гипертоническое повреждение сердца и атеросклероз в мышинных моделях, показали уменьшение степени гипертрофии, фиброза, сосудистой дисфункции и гипертонии.
- ✓ В эксперименте на крысах доказано, что использование пре-, про- или синбиотики значительно снижает выраженность гипертрофии миокарда.

ВЫВОДЫ

- ✓ Актуальным направлением современной медицины является изучение влияния микробиоты кишечника на заболевания различных органов и систем организма.
- ✓ Особого внимания при этом заслуживает взаимосвязь с возникновением, течением и прогнозом ССЗ, учитывая их высокую распространенность, а так же значительное влияние на качество жизни пациентов, инвалидизацию и смертность.
- ✓ Воздействие на микробиоту кишечника является перспективным направлением, способным улучшить течение и прогноз ССЗ, а так же расширить возможности терапии за счет диетических рекомендаций, применения пре-, про- или синбиотиков. В связи с чем необходимо его дальнейшее изучение.

Благодарю за внимание

