

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть IV. Артериальная гипертензия, курение и микробиота кишечника

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Накопленный опыт в исследовании влияния на человека его кишечной микробиоты открывает новые горизонты для дальнейшего изучения и трансляции в практическую медицину новых методов воздействия на организм в целом и на отдельные системы в частности посредством коррекции состояния кишечной микробиоты. В предыдущих обзорах цикла были представлены новые сведения о взаимосвязи микробиоты кишечника с основными факторами сердечно-сосудистого риска. Заключительная статья в цикле “Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска” посвящена современным представлениям о взаимосвязи состояния микробиоты кишечника и артериальной гипертензии, а также о влиянии курения на микробиоту кишечника. В статье описаны

результаты работ по влиянию молочнокислых бактерий и короткоцепочечных жирных кислот на артериальное давление, а также по воздействию курения на микробиоту кишечника.

Ключевые слова: микробиота кишечника, артериальная гипертензия, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, курение, короткоцепочечные жирные кислоты.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 69–72
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-69-72>

Поступила 22/06-2015

Принята к публикации 29/06-2015

Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part IV. Arterial hypertension, smoking and the gut microbiota

Kashtanova D. A., Tkacheva O. N., Boytsov S. A.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The collected data on the interaction of human-as-host and their gut microbiota reveals new opportunities for further investigation and translation to practice the novel methods of the body influence in whole and on separate systems, particularly via correction of gut microbiota condition. Previous reviews focused on recent data on the interaction of gut microbiota with the main cardiovascular risk factors. Last article in this sequel focuses on the recent data on hypertension and condition of the gut microbiota, as on the influence of smoking on the gut microbiota.

The article presents the results of investigations on the influence of short-chain fatty acids on arterial pressure, and on smoking impact on the gut microbiota.

Key words: gut microbiota, arterial hypertension, cardiovascular risk factors, smoking, short-chain fatty acids.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 69–72
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-69-72>

Информация о предыдущих публикациях:

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть I. Микробиота кишечника, возраст и пол

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 92-95

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-92-95>

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть II. Микробиота кишечника и ожирение

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 83-86

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-83-86>

Ткачева О. Н., Каштанова Д. А., Бойцов С. А.

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть III. Липидный профиль, углеводный обмен и микробиота кишечника

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 83-86

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-83-86>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, Gpr — G-protein coupled receptors (сопряженный с G-белком рецептор), Olfr — olfactory receptors (обонятельные рецепторы).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 393-91-88

e-mail: dr.kashtanova@gmail.com

[Каштанова Д. А.* — аспирант отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, заместитель директора по научной и лечебной работе, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор].

“Смерть начинается в толстом кишечнике”
Гиппократ

Введение

Одним из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является повышенное артериальное давление (АД). Артериальной гипертонией (АГ) страдает ~1 млрд человек в мире, АГ является причиной острого коронарного синдрома и нарушения мозгового кровообращения. Сердечно-сосудистые катастрофы, ассоциированные с повышенным АД, ежегодно являются причиной смерти 9 млн человек [1]. Возможная взаимосвязь АГ и микробиоты открывает новые перспективы в профилактике ССЗ. Давно известно положительное влияние на организм молочнокислых бактерий, И.И. Мечников >100 лет назад выделил “болгарскую палочку” — *Lactobacillus bulgaricus*, содержащуюся в “напитке молодости” долгожителей Болгарии — йогурте. В настоящее время ученые доказали влияние употребления продуктов, содержащих молочнокислые бактерии на АД; разрабатываются йогурты, закваски и другие продукты для снижения АД. Появляются новые сведения о рецепторах к метаболитам некоторых бактерий; эти метаболиты могут, как снижать, так и повышать АД. Одним из широко распространенных в мире и в России факторов риска ССЗ является курение. Шесть млн человек ежегодно умирают от последствий активного и пассивного курения; это составляет одну смерть каждые 6 сек [2]. По всей видимости, курение может оказывать и некоторое влияние на состояние микробиоты кишечника, однако сегодня выполнены единичные исследования, посвященные изучению этой проблемы, они описаны в соответствующем разделе настоящего обзора.

АД и микробиота кишечника

Молочнокислые бактерии и АД

При изучении различных родов, видов и штаммов молочнокислых бактерий было обнаружено, что многие из них могут в некоторой степени снижать АД у пациентов с АГ. Такое “естественное” мягкое снижение АД едва ли может стать основой лечения тяжелых больных АГ, но, возможно, займет свое место в коррекции диеты у пациентов с АГ. Некоторые лактобактерии, например, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* и др. могут оказывать влияние на АД путем синтеза из молочных продуктов белков, ингибирующих ангиотензин-превращающий фермент. Наиболее активными метаболитами молочнокислых бактерий являются трипептиды Ile-Pro-Pro и Val-Pro-Pro. Есть и другие продукты этих бактерий, оказывающих влияние на АД, это α -s1 казокинин-5 (Phe-Phe-Val-Ala-Pro), α -s1 казокинин-6 (Thre-Thre-Met-Pro-Leu-Trp), β -казокинин (Lys-Val-Leu-Pro-Val)

и дипептид Tyr-Pro. Все они устойчивы к действию ферментов и изменению pH [3, 4].

Образование этих соединений происходит при наличии в кишечнике казеина — основного белка молока, творога, сыра и других молочных продуктов, а также от активности штаммов бактерий. Употребление йогурта, содержащего бактерии *Lactobacillus helveticus*, производящие трипептиды Ile-Pro-Pro и Val-Pro-Pro, достоверно снижает систолическое АД и диастолическое АД у гипертоников [5]. Такой продукт был запатентован как средство коррекции эндотелиальной дисфункции, получают его из казеина или казеин-содержащего исходного сырья путем ферментации его со штаммом *Lactobacillus helveticus* DSM 13137 или *Lactobacillus helveticus* DSM 17754 и выделением с помощью концентрирования и нанофильтрации; продукт включает композицию закваски, содержащей выделенные пептиды Ile-Pro-Pro и/или Val-Pro-Pro, и живые молочнокислые бактерии [6].

Некоторые виды родов *Lactobacillus* [7] и *Lactococcus* [8] способны продуцировать гамма-аминомасляную кислоту — один из самых распространенных нейромедиаторов. Продуцируемая бактериями гамма-аминомасляная кислота не проходит через гемато-энцефалический барьер, но она может действовать как миорелаксант гладкой мускулатуры и снижать АД у пациентов на начальных стадиях АГ, в настоящее время ведутся работы с целью изготовления продуктов питания, которые могут снижать АД [9, 10].

Лактобактерии могут индуцировать экспрессию опиоидных мю-рецепторов [11], что приводит к увеличению синтеза оксида азота. С другой стороны, лактобактерии могут продуцировать казоксины — белки антагонисты опиоидных рецепторов. Существуют и другие, малоизученные продукты лактобактерий, которым присваивают морфиноподобные и другие свойства [12]. Продуцируемые кефирными бактериями казеинмакропептиды, например, казоплателин и тромбин-ингибирующий белок, являются олигопептидами, состоящими из 6-11 аминокислот, и обладают также антитромботическим эффектом. Предполагается, что благодаря структурному сходству этих пептидов с γ -цепью фибриногена, они связываются с его рецепторами и предотвращают АДФ-активированную агрегацию тромбоцитов и связывание фибриногена на поверхности тромбоцитов [13].

Короткоцепочечные жирные кислоты и АД

Другими важнейшими для организма человека метаболитами микрофлоры, влияющими на сердечно-сосудистую систему, являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). КЦЖК выполняют большое количество функций в самой кишке, к ним относят дезинтоксикационную, под-

держание водно-электролитного баланса, энергообмена, регуляцию бактериального состава микробиоты кишечника. КЦЖК активно участвуют в процессах иммунного ответа, оказывая, таким образом, влияние на весь организм. В 2013г была опубликована работа, посвященная воздействию этих кислот на специфические обонятельные белковые рецепторы Olfr78 (olfactory receptors), обнаруженные в стенках мелких кровеносных сосудов, в почечных артериях, сердце, скелетной и гладкой мускулатуре, коже, а также на сопряженные с G-белком рецепторы Gpr41 и Gpr43 (G-protein coupled receptors). Olfr78, Gpr41 и Gpr43 рецепторы активируются КЦЖК, вырабатываемыми анаэробными бактериями кишечника в процессе расщепления полисахаридов и других макронутриентов. Было обнаружено, что пропионовая и, вероятно, уксусная КЦЖК обладают вазодилатирующим действием и снижают АД, связываясь с этими рецепторами. Причем связывание КЦЖК с рецепторами Olfr78 провоцирует секрецию ренина и повышение АД, а связывание с рецепторами Gpr41 и Gpr43 снижает АД. Gpr41 и Gpr43 намного более чувствительны к КЦЖК, нежели Olfr78, и эффект от связывания рецепторов Gpr41 и Gpr43 с КЦЖК более сильный, в итоге повышение содержания в крови КЦЖК приводит к снижению АД [14, 15].

Курение и микробиота кишечника

Курение сигарет является фактором риска не только ССЗ, но и многих других заболеваний, связанных с хроническим неспецифическим воспалением. Доказано, что само курение инициирует хроническое воспаление [16]. Дыхательные пути курильщиков населены оппортунистическими патогенами. Этот внешний фактор может влиять и на состав микробиоты кишечника.

В исследовании 2012г, выполненном на мышах, которых в течение 8 нед. подвергали пассивному курению, после чего изучали состояние микробиоты кишечника методом 16 sРНК-секвенирования, в испытуемой группе отмечался рост представителей рода грамотрицательных бактерий *Clostridium*, снижение *Lactococci* и *Ruminococcus*, обладающих противовоспалительной активностью, *Enterobacteriaceae*, а также сегментированных нитчатых бактерий

(segmented filamentous bacteria, SFB, филум *Cytophaga-Flavobacter-Bacteroidesphylum*). Тем временем, при пассивном курении наблюдали ингибирование сигнального пути ядерного транскрипционного фактора каппа-В, а экспрессия генов фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 не изменялась. Отмечалось повышение содержания белков плотных контактов, клаудинов, зонулинов [17].

На людях работ проведено очень немного. Большинство исследований либо не учитывали факт курения, либо исключали курильщиков из исследования, либо не выявляли различий в микробиоте кишечника. В 2013г было проведено интересное исследование, посвященное изучению состава микробиоты кишечника после отказа от курения. Исследовали микробиоту кишечника у курильщиков методом 16s-РНК-секвенирования до и через 9 нед. после отказа от курения [18]. После отказа от курения увеличивался уровень *Firmicutes* и *Actinobacteria*, снижался уровень *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*, увеличивалось разнообразие микробиоты.

Стоит отметить, что, например, неспецифический язвенный колит у курящих пациентов протекает легче, в то же время курение является фактором риска, и отягощает течение болезни Крона; курильщики имеют меньшие риски развития Болезни Паркинсона. Некоторые авторы связывают это с изменением микробиоты под воздействием курения [19, 20]. Таким образом, вероятно, курение оказывает сложное влияние на организм, механизмы такого воздействия недостаточно изучены, и, возможно, микробиота играет в этом определенную роль.

Заключение

Подводя итоги, можно отметить, что организм человека тесно взаимодействует со своим “населением” — микробиотой. И одни из наиболее распространенных факторов кардиоваскулярного риска — АГ и курение — взаимосвязаны с состоянием микробиоты кишечника. Персонифицированный подход в профилактике и лечении ССЗ вскоре будет подразумевать не только оценку состояния непосредственно сердечно-сосудистой системы, но и оценку состояния его микрофлоры.

Литература

- Geller M, Drouin D, Dawes M, et al. World Health Day: focusing on hypertension in 2013. Can Fam Physician 2013; 59(4): 341-2.
- World Health Organization. WHO global report on mortality attributable to tobacco. 2012, Geneva: World Health Organization. 392 p.
- Chen Y, Liu W, Xue J, et al., Angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of *Lactobacillus helveticus* strains from traditional fermented dairy foods and antihypertensive effect of fermented milk of strain H9. J Dairy Sci 2014; 97(11): 6680-92.
- Qian B, Xing M, Cui L, et al. Antioxidant, antihypertensive, and immunomodulatory activities of peptide fractions from fermented skim milk with *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* LB340. J Dairy Res 2011; 78(1): 72-9.
- Jauhiainen T, Vapaatalo H, Poussa T, et al. Lactobacillus helveticus fermented milk lowers blood pressure in hypertensive subjects in 24-h ambulatory blood pressure measurement. Am J Hypertens 2005; 18(12 Pt 1): 1600-5.
- Jauhiainen T, Korpela R, Roennback M, et al. New use of therapeutically useful peptides. 2007, Patents WO2007132054 A1.
- Cho YR, Chang JY, Chang HC. Production of gamma-aminobutyric acid (GABA) by *Lactobacillus buchneri* isolated from kimchi and its neuroprotective effect on neuronal cells. J Microbiol Biotechnol 2007; 17(1): 104-9.
- Mazzoli R, Pessione E, Dufour M, et al. Glutamate-induced metabolic changes in *Lactococcus lactis* NCDO 2118 during GABA production: combined transcriptomic and proteomic analysis. Amino Acids 2010; 39(3): 727-37.

9. Inoue K, Shirai T, Ochiai H, et al. Blood-pressure-lowering effect of a novel fermented milk containing gamma-aminobutyric acid (GABA) in mild hypertensives. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(3): 490-5.
10. Penas E, Diana M, Frias J, et al. A multistrategic approach in the development of sourdough bread targeted towards blood pressure reduction. *Plant Foods Hum Nutr* 2015; 70(1): 97-103.
11. Ringel-Kulka T, Goldsmith JR, Carroll IM, et al. *Lactobacillus acidophilus* NCFM affects colonic mucosal opioid receptor expression in patients with functional abdominal pain — a randomised clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(2): 200-7.
12. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007; 13(1): 35-7.
13. Ebner J, Asci Arslan A, Fedorova M, et al. Peptide profiling of bovine kefir reveals 236 unique peptides released from caseins during its production by starter culture or kefir grains. *J Proteomics* 2015; 117: 41-57.
14. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(11): 4410-5.
15. Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes* 2014; 5(2): 202-7.
16. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res* 2012; 91(2): 142-9.
17. Wang H, Zhao JX, Hu N, et al. Side-stream smoking reduces intestinal inflammation and increases expression of tight junction proteins. *World J Gastroenterol* 2012; 18(18): 2180-7.
18. Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J, et al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLoS One* 2013; 8(3): e59260.
19. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis* 2014; 8(8): 717-25.
20. Derkinderen P, Shannon K.M, Brundin P. Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29(8): 976-9.