

## Состав микробиоты кишечника и его взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний среди относительно здоровых жителей Москвы и Московской области

Каштанова Д. А.<sup>1</sup>, Ткачева О. Н.<sup>3</sup>, Попенко А. С.<sup>2</sup>, Тяхт А. В.<sup>2</sup>, Алексеев Д. Г.<sup>4</sup>, Котовская Ю. В.<sup>3,5</sup>, Бойцов С. А.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины”. Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Минздрава России ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва; <sup>4</sup>ФГОУВО “Московский физико-химический институт”. Долгопрудный, Московская область; <sup>5</sup>ФГАОВ “Российский университет дружбы народов” Минобрнауки России. Москва; <sup>6</sup>ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Изучить взаимосвязь состава микробиоты кишечника с факторами кардиоваскулярного риска у лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний.

**Материал и методы.** В исследование были включены 92 жителя Москвы и Московской области, мужчины и женщины в возрасте 25–76 лет без клинических проявлений хронических неинфекционных заболеваний, не получающие никакой медикаментозной терапии, но с возможным наличием кардиоваскулярных факторов риска. Все участники прошли предварительное обследование, включавшее физический осмотр, клинический и биохимический анализы крови, электрокардиографию, тредмил-тест, оценку наличия факторов сердечно-сосудистого риска, а также секвенирование переменных участков V3–V4 гена 16S рРНК микробиоты кишечника.

**Результаты.** В ходе исследования было обнаружено, что в исследуемой когорте лиц условно-патогенные бактерии были в большей степени представлены в образцах доноров с наличием факторов кардиоваскулярного риска: рода *Serratia* — у лиц с ожирением и нарушением метаболизма глюкозы, рода *Prevotella* — с ожирением,

нарушением метаболизма глюкозы и повышением систолического артериального давления, рода *Blautia* — с нарушением метаболизма глюкозы и повышением систолического артериального давления. Амилолитические бактерии рода *Oscillospira* в меньшей степени представлены у лиц с ожирением.

**Заключение.** Дисбаланс микробиоты кишечника с повышением уровня условно-патогенных бактерий, потенциально инициирующих системное неспецифическое воспаление, ассоциирован с наличием факторов кардиоваскулярного риска.

**Ключевые слова:** микробиота кишечника, 16S рРНК секвенирование, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, системное неспецифическое воспаление.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 56–61  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-56-61>

Поступила 06/12-2016

Принята к публикации 30/01-2017

### Gut microbiota and its relations with cardiovascular risk factors in almost healthy inhabitants of Moscow and Moscow Region

Kashtanova D. A.<sup>1</sup>, Tkacheva O. N.<sup>3</sup>, Popenko A. S.<sup>2</sup>, Tyakht A. V.<sup>2</sup>, Alexeev D. G.<sup>4</sup>, Kotovskaya Yu. V.<sup>3,5</sup>, Boytsov S. A.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; <sup>2</sup>Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine. Moscow; <sup>3</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) — SD “Russian Gerontological Scientific-Clinical Center”. Moscow; <sup>4</sup>Moscow Institute of Physics and Technology. Dolgoprudny, Moscow Region; <sup>5</sup>Peoples’ Friendship University of Russia. Moscow; <sup>6</sup>Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health. Moscow, Russia

**Aim.** To investigate on the relation of microbiota content and cardiovascular risk factors among persons with no clinical signs of cardiovascular diseases.

**Material and methods.** In the study, 92 Moscow and Moscow Region inhabitants included, men and women at age 25–76 y.o., with no clinical signs of chronic non-infectious diseases, not taking any medications, but with probable existence of cardiovascular risk factors. All participants

underwent prescreening investigation that included physical examination, clinical and biochemical blood collection, electrocardiography, thread-mill test, risk factors assessment, and sequencing of the variable loci V3–V4 of the gene 16S of rRNA of gut microbiota.

**Results.** During the study, it was revealed that in the studied cohort there were more opportunistic bacteria in the donors having risk

\*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, директор, Попенко А. С. — к.б.н., м.н.с. лаборатории биоинформатики, Тяхт А. В. — к.б.н., н.с. лаборатории биоинформатики, Алексеев Д. Г. — к.б.н., зав. лабораторией сложных биологических наук, Котовская Ю. В. — <sup>3</sup>д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и персонализированной медицины ФПК МР МИ, <sup>4</sup>руководитель лаборатории сердечно-сосудистого старения, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, и.о. директора].

factors: *Serratia* — in obese and glucose metabolism disorder, *Prevotella* — in obese, disordered glucose metabolism and raised systolic pressure, *Blautia* — glucose metabolism disorder and raised systolic pressure. Amyolytic bacteria *Oscillospira* were less common in obese.

**Conclusion.** The dysbalance of gut microbiota with raised level of opportunistic bacteria that potentially initiate systemic non-specific

inflammation, is associated with the existence of cardiovascular risk factors.

**Key words:** gut microbiota, 16S rRNA sequencing, cardiovascular risk factors, systemic non-specific inflammation.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 56–61  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-56-61>

АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, НГН — нарушение гликемии натощак, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОХС — общий холестерин, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — ведущая причина смертности во всем мире. Современная медицина требует профилактического, персонализированного подхода, ранней доклинической диагностики. Путем принятия мер по ранней профилактике факторов кардиоваскулярного риска ССЗ возможно предотвратить или отложить во времени. В настоящем исследовании выполнен анализ микробиоты кишечника в зависимости от наличия факторов риска (ФР) ССЗ у тщательно обследованных лиц без клинических проявлений ССЗ или других хронических заболеваний.

Развитие технологий молекулярно-генетического анализа позволило глубоко проанализировать состав и геном или метагеном микробиоты кишечника. Оказалось, что микробиота кишечника тесно связана с организмом человека, оказывает существенное влияние на иммунитет, метаболизм и даже нервную систему и высшую нервную деятельность [1]. Всего в кишечнике человека обитает порядка  $10^{14}$  микробов, >800 видов, а весит это микробное сообщество ~1-2 кг. Основные представители кишечной микробиоты — *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, в меньших пропорциях представлены представители *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Cyanobacteria* 30. В кишечнике присутствуют и археи, в основном — род *Methanobrevibacter*. Метагеном кишечника содержит больше генов, чем геном человека, что свидетельствует о его мощном метаболическом потенциале [2].

Цель — изучить взаимосвязь состава микробиоты кишечника с наличием факторов кардиоваскулярного риска у лиц без клинических проявлений ССЗ.

## Материал и методы

В одномоментное исследование были включены пациенты без клинических проявлений ССЗ и других хронических заболеваний в возрасте >25 лет, прошедшие амбулаторное обследование в ФГБУ «ГНИЦПМ» в 2013-2014 гг.

**Критерии включения.** Мужчины и женщины в возрасте >25 лет без клинических проявлений ССЗ, но с возможным наличием факторов кардиоваскулярного риска, и других хронических неинфекционных заболеваний,

постоянно проживающие на территории Москвы и Московской области не менее 4 лет и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения.** Клинические проявления атеросклероза — ишемическая болезнь сердца, включая инфаркт миокарда, цереброваскулярная болезнь, включая острое нарушение мозгового кровообращения, перемежающаяся хромота и др.; наличие ССЗ, клапанных пороков сердца. Регулярный прием любых препаратов, в т.ч. антибактериальных в течение последних 3 мес. и др., сахарный диабет (СД) 1 типа и другие специфические типы СД, тяжелые диабетические микроангиопатии, СД 2 типа (СД-2) в анамнезе, кроме СД-2, впервые выявленного в ходе отбора в данное исследование. Наличие хронической печеночной и почечной недостаточности, онкологических заболеваний, беременности, период лактации, анемия средней и тяжелой степеней тяжести, инфекционные заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, операции на органах брюшной полости, диагностированная лактазная непереносимость, диагностированная аллергическая реакция любого типа на пищевые продукты, трансплантация органов в анамнезе, заболевания ротовой полости, зубочелюстной системы, отказ от участия в исследовании.

**Этические аспекты.** Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России. Протокол заседания ЛЭК № 8 от 29 ноября 2011 г. Конфиденциальность данных пациента была обеспечена использованием кодовых идентификационных номеров, чтобы соотнести пациента с электронными базами данных.

### Клиническое обследование пациентов

Всем пациентам проводили стандартное клиническое обследование: сбор анамнеза, физический осмотр, в т.ч. измерение веса и роста с расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерение систолического и диастолического артериального давления. У участников забирали кровь и мочу для лабораторных анализов — клинического и биохимического. У участников регистрировали электрокардиограмму в 12 отведениях. С целью исключения ишемии миокарда проводилась проба с физической нагрузкой (тредмил-тест по протоколу BRUCE). Биохимический анализ крови включал в себя определение уровней глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия, натрия, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина высокой плотности (ХС ЛВП) и низкой плотности (ХС ЛНП), уровня тиреотропного

гормона. Содержание ОХС, ТГ и ХС ЛВП в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов фирмы “DIASYS” (Германия). Результаты выражены в ммоль/л. Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда:

$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛВП}),$

где  $\text{ТГ}/2,2 = \text{ХС ЛОНП}$ , где ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности. Лица с отклонениями в анализах крови, либо по данным инструментальных обследований, считались не соответствовавшими критериям включения в исследование.

Факторами сердечно-сосудистого риска считались:

- артериальная гипертензия (АГ) 1 степени (уровень артериального давления 140/90-159/99 мм рт.ст.);
- дислипидемия (ОХС  $>5,0$  ммоль/л и/или ХС ЛНП  $>3,0$  ммоль/л и/или ХС ЛВП  $<1,0$  ммоль/л для мужчин и  $<1,2$  ммоль/л для женщин и/или
- ТГ  $>1,7$  ммоль/л);
- ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>);
- абдоминальное ожирение (объем талии  $\geq 94$  см для мужчин и  $\geq 80$  см для женщин) [3];
- курение (вне зависимости от количества выкуриваемых сигарет и стажа);
- нарушение гликемии натощак (НГН) — глюкоза в плазме венозной крови натощак  $\geq 6,1$  и  $<7,0$  ммоль/л и/или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — глюкоза в плазме венозной крови натощак  $<7$  ммоль/л, через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ)  $\geq 7,8$  и  $<11,1$  ммоль/л, как состояние “предиабета”;
- СД-2 (глюкоза в плазме венозной крови натощак  $\geq 7$  ммоль/л или через 2 часа после ПГТТ  $\geq 11,1$  ммоль/л) [4]. Включались только испытуемые с впервые выявленным СД-2, не принимавшие сахароснижающей терапии.

При выявлении критериев исключения участник выбывал из исследования на любом этапе.

**Оценка состояния микробиоты кишечника.** Собранные у участников образцы кала, хранящиеся при температуре  $-20^\circ\text{C}$ , были разморожены, из 2 мл образцов выделены ДНК, после выделения тотальной ДНК и подготовки библиотек для секвенирования было выполнено секвенирование переменных участков V3-V4 гена *16S* рРНК с использованием набора MiSeq Reagent Kit v2 (300 циклов) и прибора MiSeq (Illumina, США) согласно рекомендациям производителя.

**Биоинформатическая обработка.** Фильтрация ридов по качеству и таксономическая классификация происходили с использованием встроенного программного комплекса QIIME [5]. Таксономический состав образцов был оценен путем классификации по базе данных *16S* рРНК генов Greengenes v. 13,5 с помощью байесовского классификатора. Результатом классификации являются количества лучших ридов на операционные таксономические единицы (ОТЕ), выдача классификатора была приведена к виду матрицы образцов ОТЕ, с описанной филогенией последних.

Весь статистический анализ выполнен на языке программирования R, версия 3.1.0. При статистическом анализе сравнения групп образцов был использован тест Манна-Уитни, поправка на множественное сравнение false discovery rate (FDR) и построение обобщенных линейных моделей [6].

При построении графиков многомерного шкалирования было использовано расстояние UniFrac [7]; для

иллюстраций — пакет ggplot. На графиках “ящики с усами” горизонтальной чертой отмечены медианы, нижняя и верхняя грань прямоугольника отвечают первой и третьей квартили, соответственно, “усы” соответствуют расстоянию между квартилями помноженному на 1,5. Значения, выходящие за пределы “усов” считаются выбросами и отмечаются точками.

## Результаты

В исследование были включены 92 человека (26 мужчин и 66 женщин) в возрасте 25-76 лет. Средний возраст всех участников составил  $57 \pm 34$  лет. Доля мужчин 29% ( $n=28$ ), женщин 71% ( $n=69$ ). Распространенность ФР отражена на рисунке 1.

**Общая картина микробиоты секвенированных образцов кала.** Были секвенированы 92 образца кала по последовательностям *16S* рРНК генов, V3-V4 переменные регионы на приборе Illumina MiSeq. Было получено в среднем  $102582 \pm 46284$  ридов на образец. В результате в анализе были задействованы  $102581 \pm 39210$  высококачественных ридов, что составило  $87\% \pm 2\%$  от их изначального количества. Из них  $87,40 \pm 7,4\%$  были классифицированы. При этом средний процент классификации с точностью до рода составил  $97,41 \pm 0,9\%$ . Результаты секвенирования в целом удовлетворяют критериям качества [8].

Самыми широко представленными оказались филумы *Bacteroidetes* ( $12,7 \pm 9,86\%$ ) и *Firmicutes* ( $57,09 \pm 13,6\%$ ). А самым распространенным родом в изучаемой выборке стал род *Blautia*. В среднем 50% всего состава образцов пришлось на пять родов: *Blautia*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Clostridium*. Разнообразие микробиоты изучалось с помощью индекса Шеннона и было достаточно высоким во всей выборке в сравнении с другими исследованиями у здоровых людей, так например, в схожем исследовании индекс альфа-разнообразия составил  $2,46 \pm 0,29$ , в исследуемой группе —  $3,71 \pm 0,56$  [9].

При изучении распространенности ФР и их связи с состоянием микробиоты было обнаружено, что само количество ФР коррелировало с преобладанием бактерий грамотрицательного рода *Serratia*, количество которых было достоверно ( $p < 0,001$ ) выше у пациентов с большим числом ФР.

**Возраст, пол и микробиота кишечника.** ФР считался возрастом  $>45$  лет для мужчин и  $>55$  лет для женщин, таких участников было 55% ( $n=51$ ). 34 (37%) человека были  $>60$  лет. В старших возрастных группах уровень *Bacteroidetes* и *Prevotella* был достоверно ниже, чем в группах более молодого возраста. В исследовании не было обнаружено различий в составе микробиоты у мужчин и женщин (таблица 1).

**Курение и микробиота кишечника.** В исследовании не было обнаружено достоверных различий в составе микробиоты у курильщиков и некурящих. Возможно, это связано с большой разницей в груп-

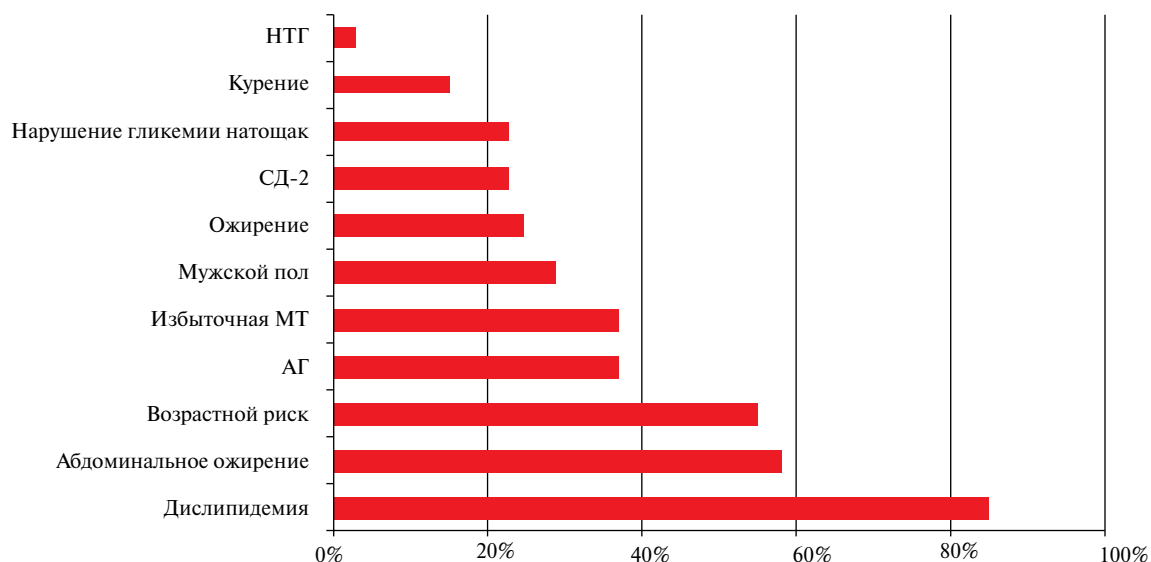


Рис. 1 Частота факторов кардиоваскулярного риска среди всех участников исследования.

Таблица 1

## Возраст и микробиота кишечника

	Размер эффекта	Ст. ошибка	z значение	p значение	Род
Возраст	-0,1214	0,0355	-3,4208	0,0056	<i>Bacteroidetes</i>
	-0,3171	0,0740	-4,2866	0,0010	<i>Prevotella</i>

Таблица 2

ИМТ, абдоминальное ожирение и представленность в микробиоте кишечника родов *Serratia* и *Prevotella*

	Размер эффекта	Ст. ошибка	z значение	p значение	Род
Абдоминальное ожирение	0,4862	0,1162	4,1865	<0,001	<i>Prevotella</i>
	1,2031	0,3274	3,6747	0,004	<i>Serratia</i>
	-0,5065	0,1141	-4,4390	<0,001	<i>Oscillospira</i>
Избыточная масса тела и ожирение по ИМТ	0,6377	0,1658	3,8466	0,003	<i>Serratia</i>
	0,5562	0,1226	4,5376	<0,001	<i>Prevotella</i>

пах — всего в исследование были включены 14 (15%) курильщиков.

**Ожирение и микробиота кишечника.** Средний ИМТ участников составил  $27,31 \pm 5,4$  кг/м<sup>2</sup>. Избыточная масса тела отмечалась у 34 (37%) человек, ожирение — у 23 (25%). Абдоминальное ожирение было выявлено у 53 (58%) человек, а среднее значение объема талии составило  $89 \pm 14,95$  см.

Абдоминальное ожирение, избыточная масса тела и ожирение по ИМТ были ассоциированы с повышением числа бактерий родов *Serratia* и *Prevotella* в составе микробиоты кишечника. Кроме того, была выявлена обратная взаимосвязь абдоминального ожирения с представленностью амилотических бактерий рода *Oscillospira* (таблица 2).

**Липидный обмен и микробиота кишечника.** Дислипидемия оказалась самым распространенным ФР в группе наблюдения и отмечена у 78 (85%) обследованных. Не было выявлено различий состава микробиоты кишечника в зависимости от наличия дисли-

пидемии независимо от критерия ее диагностики: повышение ОХС, ХС ЛНП, ТГ, снижение ХС ЛВП относительно соответствующих пороговых значений или комбинация перечисленных критериев.

**Углеводный обмен и микробиота кишечника.** Средний уровень глюкозы натощак составил  $5,74 \pm 1,53$  ммоль/л. Нарушения регуляции углеводного обмена были отмечены у 24 (26%): НГН у 21 (23%) человека, НТГ — у 3 (3%). СД по данным ПГТТ был выявлен у 21 (23%) человека. Менее распространенными оказались нарушения обмена глюкозы.

Ранее упомянутые филумы различались в группах с СД-2 и без него (таблица 3).

Наличие СД-2 было ассоциировано с большим количеством бактерий *Blautia*, при этом наблюдалась достоверная динамика увеличения числа этих бактерий по мере усугубления нарушений углеводного обмена в клиническом ряду: нормальный углеводный обмен — предиабет (НГН+НТГ) — СД-2. Регрессионный анализ показал, что в этом клини-



Таблица 3

Представленность филумов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* у пациентов без и с СД-2

Представленность <i>Bacteroidetes</i>		Представленность <i>Firmicutes</i>	
Пациенты без СД-2	Пациенты с СД-2	Пациенты без СД-2	Пациенты с СД-2
13,57±10,2%	9,07±7,87%	55,79±13,96%	63,78±9,77%
p=0,0009		p=0,031	

Таблица 4

Нарушения углеводного обмена и состав микробиоты кишечника

	Размер эффекта	Ст. ошибка	z значение	p значение	Таксон
СД-2	0,1952	0,0549	3,5573	0,007	<i>Blautia</i>
Клинический ряд “Нормальный обмен — предиабет — СД-2”	0,1237	0,0293	4,2182	0,0007	<i>Blautia</i>
	0,5651	0,1492	3,7887	0,0028	<i>Serratia</i>

Таблица 5

Уровень артериального давления и представленность бактерий родов *Prevotella* и *Blautia*

	Размер эффекта	Ст. ошибка	z значение	p значение	Род
САД ≥140 мм рт.ст. (все обследованные, n=92)	0,5661	0,1230	4,6027	<0,001	<i>Prevotella</i>
САД ≥140 мм рт.ст. (подгруппа без СД-2, n=71)	0,3150	0,0797	3,9543	0,002	<i>Blautia</i>

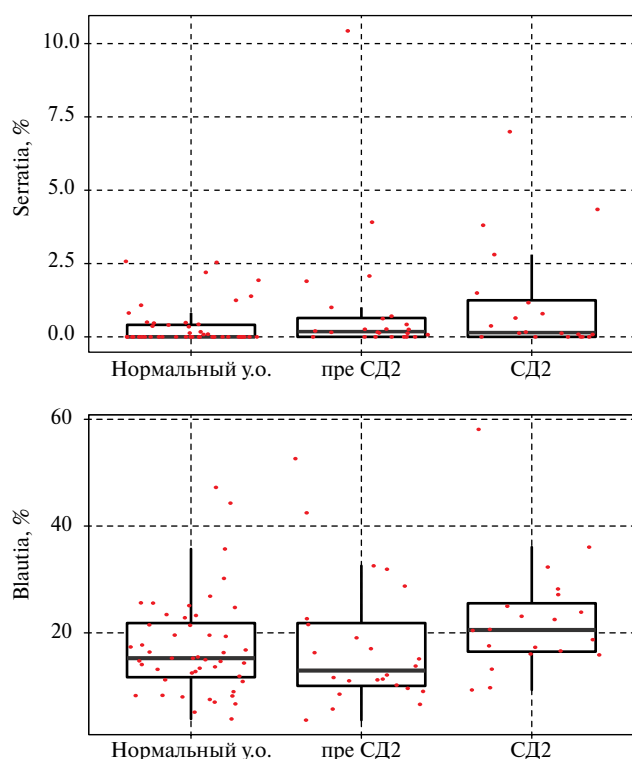


Рис. 2 Увеличение представленности бактерий родов *Serratia* и *Blautia* в клиническом ряду пациентов: нормальный углеводный обмен (у.о.) — предиабет (преСД-2) — СД-2.

ческом ряду наблюдается достоверное повышение представленности рода *Serratia* (рисунок 2) и снижение числа бактерий филума *Bacteroidetes* (таблица 4).

**АГ и микробиота кишечника.** АГ 1 степени была обнаружена у 34 (37%) участников. Первичный анализ показал, что у лиц с повышенным систолическим

артериальным давлением (САД) обнаруживают больше бактерий рода *Prevotella*, чем у пациентов с нормальным САД.

Принимая во внимание ассоциацию состава микробиоты кишечника с СД-2, с использованием метода обобщенного линейного анализа было обнаружено, что среди лиц без СД-2 САД было повышено у пациентов, чья микробиота кишечника содержала больше бактерий рода *Blautia* (таблица 5).

## Обсуждение

В представленном исследовании наиболее распространенными в микробиоте кишечника участниками оказались филумы *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, причем последних было сравнительно больше. Филогенетический состав *Bacteroidetes* более стабилен, чем *Firmicutes*, но оба филума могут изменяться под воздействием различных факторов. Соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* выше у людей с ожирением, метаболическим синдромом, а также с СД-2 [10], что подтвердилось в исследовании.

Отличительной чертой изучаемой когорты стал бактериальный состав; 50% состава пришлось на рода *Blautia*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Clostridium*, тогда как обычно наиболее представленными являются *Bacteroides*, *Prevotella* или *Ruminococcus* [11]. Разнообразие микробиоты оказалось достаточно высоким [9], что свидетельствует о ее стабильности как экосистемы. Вероятно, это связано с особенностями питания, образа жизни лиц, проживающих на территории Москвы и Московской области. Можно предположить, что высокое разнообразие также взаимосвязано с относительно благополучным состоянием здоровья пациентов.

В анализе ФР обращает на себя внимание тот факт, что относительно много взаимосвязей было обнаружено для грамотрицательных оппортунистических патогенов — бактерий, которые в норме присутствуют в микробиоте, однако дисбаланс в сторону увеличения их количества ведет к повышенной проницаемости кишечного эпителия, эндотоксемии за счет высвобождения липополисахарида — компонента наружной мембраны. Бактерии родов *Serratia* и *Prevotella* в большей степени были представлены среди участников с ожирением, повышенным артериальным давлением, нарушениями углеводного обмена. Их метаболиты инициируют воспаление путем активации продукции интерлейкинов, ядерного фактора NF-κB и других участников воспаления путем стимуляции протеиназ активируемых рецепторов типа 2 (PAR-2) [12], а также могут нарушать барьерную функцию слизистой кишечной стенки, т.к. активно расщепляют олигосахариды слизистого слоя [13]. Представленность бактерий рода *Prevotella* снижалась с возрастом. Учитывая тот факт, что в исследование включали относительно здоровых добровольцев, и соответственно, лица старшей возрастной группы были представителями т.н. “благополучного старения”, таким образом, такая картина может свидетельствовать о некоторой перестройке в составе микробиоты для поддержания баланса иммунной системы.

Еще одним интересным представителем флоры участников стал род *Blautia*, который был одним из самых распространенных, и оказался ассоциированным с повышением артериального давления и нарушениями углеводного обмена. По данным исследования [14] *Blautia coxoides* активируют секрецию фактора некроза опухоли α, цитокинов,

причем интерлейкина-8 даже в большей степени, чем токсин грамотрицательных бактерий липополисахарид.

В обратной взаимосвязи с ожирением оказался род *Oscillospira*, что подтверждается более ранним исследованием, проведенном у монозиготных близнецов и показавшем сильную обратную взаимосвязь бактерий *Oscillospira* с ожирением, авторы также делают акцент на том, что бактерии этого рода расщепляют сложные углеводы, т.е. их большое количество свидетельствует об относительно “здоровом” питании. Амилолитические бактерии могут продуцировать короткоцепочечные кислоты, которые обладают противовоспалительным эффектом, подавляют активность ядерного фактора NF-κB, снижают синтез провоспалительных интерлейкинов, участвуют в регуляции моторики и выполняют дезинтоксикационную функцию [15]. Как известно, системное вялотекущее воспаление является общим звеном для различных патологических состояний и нарушений, в т.ч. метаболического синдрома, атеросклероза и др. Таким образом, вероятно, микробиота кишечника взаимосвязана с ФР ССЗ через иммунную систему, работу которой бактерии могут как подавлять, так и стимулировать.

## Заключение

Проведенное исследование впервые среди относительно здоровых жителей Москвы и Московской области выявило ассоциацию между изменением баланса микробиоты кишечника в сторону условно-патогенных бактерий и присутствием ФР ССЗ, в то время как большая представленность в микробиоте кишечника амилолитических бактерий, потенциально обладающих противовоспалительным действием, была ассоциирована с отсутствием ФР.

## Литература

1. Rook GA, Raison CL, Lowry CA. Microbiota, immunoregulatory old friends and psychiatric disorders. *Adv Exp Med Biol* 2014;817:319-56. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4\_15.
2. Ley RE, Peterson DA, Gordon JL. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124(4): 837-48. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.017.
3. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015; 8(6): 402-24. doi: 10.1159/000442721.
4. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 Suppl 1: S81-90. doi: 10.2337/dc14-S081.
5. Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods* 2010; 7(5): 335-6. doi: 10.1038/nmeth.f.303.
6. Zhang H, Lu N, Feng C, et al. On fitting generalized linear mixed-effects models for binary responses using different statistical packages. *Stat Med* 2011; 30(20): 2562-72. doi: 10.1002/sim.4265.
7. Lozupone C, Hamady M, Knight R. UniFrac—an online tool for comparing microbial community diversity in a phylogenetic context. *BMC Bioinformatics* 2006; 7: 371. doi: 10.1186/1471-2105-7-371.
8. Thomas V, Clark J, Dore J. Fecal microbiota analysis: an overview of sample collection methods and sequencing strategies. *Future Microbiol* 2015; 10(9): 1485-504. doi: 10.2217/fmb.15.87.
9. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457(7228): 480-4. doi: 10.1038/nature07540.
10. Remely M, Aumüller E, Jahn D, et al. Microbiota and epigenetic regulation of inflammatory mediators in type 2 diabetes and obesity. *Benef Microbes* 2014; 5(1): 33-43. doi: 10.3920/BM2013.006.
11. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473(7346): 174-80. doi: 10.1038/nature09944.
12. Kida Y, Inoue H, Shimizu T, et al. *Serratia marcescens* serralyisin induces inflammatory responses through protease-activated receptor 2. *Infect Immun* 2007; 75(1): 164-74. doi: 10.1128/IAI.01239-06.
13. Wright DP, Rosendale DJ, Robertson AM. *Prevotella* enzymes involved in mucin oligosaccharide degradation and evidence for a small operon of genes expressed during growth on mucin. *FEMS Microbiol Lett* 2000; 190(1): 73-9.
14. Tuovinen E, Keto J, Nikkila J, et al. Cytokine response of human mononuclear cells induced by intestinal *Clostridium* species. *Anaerobe* 2013; 19: 70-6. doi: 10.1016/j.anaerobe.2012.11.002.
15. Tims S, Derom C, Jonkers DM, et al. Microbiota conservation and BMI signatures in adult monozygotic twins. *ISME J* 2013; 7(4): 707-17. doi: 10.1038/ismej.2012.146.