

УДК 616.12:616.34-008.87

Холикова Дилрабо Собиржоновна

Кафедра пропедевтика внутренних болезней

Андижанский государственный медицинский институт

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Резюме: Кишечная микробиота (далее — микробиота, микробиом) представляет собой множество различных видов микроорганизмов, населяющих кишечник человека. Это более 50 родов и более 500 видов бактерий, количество которых в ЖКТ человека превышает 10^{14} , что на один порядок больше числа клеток человеческого организма.

В данной статье описывается современная концепция влияния содержания кишечной микробиоты (КМ) на патогенез и течение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Эти данные показывают, что микробиом кишечника функционирует как эндокринный орган и вырабатывает биологически активные метаболиты, которые могут прямо или косвенно влиять на физиологию хозяина. Было обнаружено, что метаболит триметиламин, короткоцепочечные жирные кислоты и вторичные желчные кислоты играют важную роль в возникновении и развитии атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Экспериментально доказано, что прием пробиотиков предотвращает повышение кровяного давления. Рассмотрение кишечной микробиоты в качестве терапевтической мишени дает импульс новым исследованиям и разработке потенциальных стратегий профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: кишечная микробиота, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, сердечная недостаточность.

Kholikova Dilrabo Sobirzhonovna

Department of Propaedeutics of Internal Diseases

Andijan State Medical Institute

**IMPROVING METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF
METABOLIC ACTIVITY OF INTESTINAL MICROBIOTA IN
PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE**

Resume: The widespread prevalence of diseases of the cardiovascular system encourages scientists to constantly look for solutions to this problem. Progress in the study of the intestinal microbiome has allowed a new look at the state of the human body and its diseases.

This article describes the modern concept of the influence of the content of intestinal microbiota (CM) on the pathogenesis and course of diseases of the cardiovascular system. These data show that the gut microbiome functions as an endocrine organ and produces biologically active metabolites that can directly or indirectly affect the physiology of the host. It was found that the metabolite trimethylamine, short-chain fatty acids and secondary bile acids play an important role in the occurrence and development of atherosclerosis, arterial hypertension, coronary heart disease and heart failure. It has been experimentally proven that taking probiotics prevents an increase in blood pressure. Consideration of the intestinal microbiota as a therapeutic target gives impetus to new research and development of potential strategies for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

Key words: intestinal microbiota, cardiovascular diseases, coronary heart disease, atherosclerosis, heart failure.

Актуальность. В составе причин смерти у людей разных возрастных категорий лидируют сердечно-сосудистые заболевания [2]. Причиной развития многих сердечно-сосудистых заболеваний является атеросклероз - хроническое заболевание эластических и мышечных артерий, сопровождающееся отложением холестерина и липопротеидов в интимае сосудов и слипанием просвета сосудов друг с другом. При выраженном сужении полости коронарных артерий атеросклеротическими бляшками может возникнуть ишемическая болезнь сердца (ИБС).

В настоящее время смертность от этого заболевания остается значительной, несмотря на применение комплекса препаратов для лечения ишемической болезни сердца. В связи с этим ученые уделяют большое внимание изучению сложных процессов возникновения и развития атеросклероза, наряду с другими процессами, приводящими к атеросклерозу, такими как ускорение агрегации тромбоцитов [5].

С развитием новых методов лабораторной диагностики стало возможным изучать состав кишечного микробиома и его метаболическую активность при различных заболеваниях. При анализе метаболического профиля пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями Tang и соавт. обнаружили соединение - триметиламин-у-оксид (ТМАО), продукт метаболизма фосфатидилхолина и L-карнитина, концентрация которого была выше у людей с высоким сердечно-сосудистым риском [3]. Эксперименты на мышинных моделях не позволяют полностью подтвердить или опровергнуть гипотезу об атерогенном и тромбогенном потенциале ТМАО [4]. В исследованиях с участием людей также были получены противоречивые данные о влиянии этого вещества на сердечно-сосудистую систему [1]. Ученые сошлись во мнении о важном влиянии микрофлоры на образование и использование tmao, и поэтому многие исследования были упомянуты в качестве потенциальной мишени для

лечения атеросклероза с неправильным биомом и связанных с ним заболеваний [2].

Известно, что ТМАО в дистальном отделе продуцируется микрофлорой тонкого и толстого кишечника [3]. Однако обычно общее количество бактерий в тонком кишечнике значительно меньше, чем в толстом кишечнике. При многих заболеваниях желудочно-кишечного тракта, наряду с нарушением опорожнения кишечника, рост бактерий в тонком кишечнике и их метаболическая активность приводят к развитию синдрома избыточного бактериального роста (Сибр). Несколько исследований продемонстрировали связь Сибири с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Однако на сегодняшний день изменения в метаболизме метиламинов у пациентов с Сибр и их взаимосвязь у пациентов с ишемической болезнью сердца не изучались.

Среди средств, влияющих на состав и метаболизм микрофлоры, предлагаются пробиотики и антибиотики. Применение антибиотиков служит стандартом лечения Сибр [3]. Исследования с участием здоровых добровольцев показали значительное снижение концентрации тмао в крови на фоне приема антибиотиков широкого спектра действия (фторхинолонов) с последующим ее восстановлением [1]. Что касается пробиотиков, то были проведены только отдельные исследования с небольшой выборкой, что не позволяет сделать вывод о целесообразности их применения для влияния на концентрацию ТМАО [5].

Цель исследования. Обобщить результаты исследований по изучению взаимодействия кишечной микробиоты с организмом человека в аспекте возникновения и течения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы исследования. Для решения поставленной перед нами задачи были отобраны пациенты, страдавшие сердечно-

сосудистыми заболеваниями и имевшие патологию кишечной микробиоты.

Результаты исследования. При изучении кардиоваскулярных эффектов пробиотиков *Bifidobacterium breve* и *Lactobacillus fermentum* при спонтанной артериальной гипертензии обнаружено, что регулярное лечение данными препаратами повышает количество бутират-производящих бактерий и предотвращает рост артериального давления. В другой работе показано, что перорально принятые КЦЖК бутират или ацетат также предупреждали повышение артериального давления. При этом прием любого из этих препаратов восстанавливает баланс Th17 лимфоцитов и регуляторных Т-клеток (T-reg) в мезентериальных лимфатических узлах, нормализует эндотоксемию и предотвращает нарушение эндотелий-зависимого ослабления к ацетилхолину в результате снижения продукции активных форм кислорода, управляемых НАДФН-оксидазой. Эти защитные реакции могут быть опосредованы как снижением в сосудах отношения липополисахарида к toll-подобному рецептору-4, так и увеличением проникновения T-reg в сосуды.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), тесно связанный с артериальной гипертензией (примерно 75% пациентов, резистентных к лечению артериальной гипертензии имеют СОАС), характеризуется остановкой или резким ослаблением дыхания во сне.

В настоящее время появляются доказательства того, что дисбиоз кишечника играет причинную роль в развитии гипертензии, вызванной СОАС. Хроническая гипоксия во время сна вызывает периодическое снижение градиента парциального давления кислорода (PO₂) в просвете кишечника, что способствует изменению относительного обилия аэробных бактерий наряду с появлением облигатных и факультативных анаэробов. Имитация СОАС на животных, проводившаяся в нескольких исследованиях, позволила обнаружить увеличение соотношения

Firmicutes/ Bacteroidetes, уменьшение содержания КЦЖК, которые являются очень важными питательными веществами и источниками энергии для эпителия толстой кишки (особенно бутирата, пропионата и ацетата).

Таким образом, было подтверждено, что СОАС приводит к изменениям в микробиоте, в свою очередь способствующим патофизиологическим механизмам сердечно-сосудистых заболеваний.

Инфаркт миокарда (ИМ). Работы, посвященные изучению роли кишечной микробиоты при инфаркте миокарда, пока в большей степени ограничены экспериментальными исследованиями на животных. Однако полученные результаты демонстрируют роль микробиоты в формировании воспаления в миокарде и его уменьшении при нормализации состава микробного пейзажа с помощью пробиотиков, фекальной трансплантации микробиоты. Микробное восстановление с помощью фекальной трансплантации значительно повышает выживаемость, что свидетельствует об участии кишечной микро-биоты в ранней репарации миокарда.

Вывод. Таким образом, кишечная микробиота, играющая жизненно важную роль в поддержании здоровья и восприимчивости к болезням, экспериментально и клинически демонстрирует свою роль в течение ряда жизненно важных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кишечная микробиота наделена огромным потенциалом для производства целого ряда функционально активных метаболитов. Известно, что она функционирует как пищеварительный и эндокринный орган.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Дроздов В.Н., Воробьева О.А., Астаповский А.А., Ших Е.В. Пробиотики в педиатрии: как подойти к выбору эффективного и безопасного препарата для детей // Вопросы современной педиатрии. - 2019 - Том 18, №4ю - С.277-284.

2. Искаков Е.Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний // Медицина и экология. - 2017. - № 2. - С. 19-28.

3. Bennett, B.J., de Aguiar Vallim, T.Q., Wang, Z., Shih, D.M., Meng, Y., Gregory, J., Allayee, H., Lee, R., Graham, M., Crooke, R., et al. TrimethylamineN-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation// Cell Metab. - 2013. - Vol.17. - P. 49-60.

4. Karlsson FH, Fak F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome // Nat. Commun. - 2012. - Vol.3 - P.1245.

5. Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, Pompili M, Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation // World J. Gastroenterol. - 2017. - Vol.7.- P.4491-4499.