

Взаимосвязь метаболического синдрома и кишечной микробиоты: обзор литературы

А.Н. Баранова¹, О.Н. Глушко^{2✉}, olchic_gl1207@mail.ru, В.П. Васильева³, М.А. Федорова⁴, А.В. Володина⁵, К.П. Раевский¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

⁵ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Метаболический синдром – патологическое состояние, включающее в себя ожирение, повышенный уровень глюкозы крови, артериальную гипертензию и дислипидемию и являющееся глобальной проблемой современности. По данным исследования INTERHEART, метаболический синдром встречается более чем у 26% населения мира. В РФ у 40% проживающих имеются два составляющих компонента метаболического синдрома, у 11% – 3 и более. Помимо общеизвестных факторов риска развития метаболического синдрома, таких как генетическая предрасположенность, избыточное питание, гиподинамия, гормональные нарушения и др., в последние годы все большее внимание отводится изучению кишечной микробиоты и влиянию ее на метаболический синдром. Так, например, сравнение кишечной микробиоты людей с нормальным ИМТ и ожирением продемонстрировало различную видовую принадлежность микроорганизмов, заселяющих наш желудочно-кишечный тракт. Анализируя пациентов с диагнозом «Сахарный диабет 2-го типа», можно отметить уменьшение количества бутират-продуцирующих бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia*), изменяющих чувствительность инсулина к тканям организма. Некоторые виды *Lactobacillus* способны нормализовать липидный обмен, снижать количество адипоцитов, уменьшать всасывание холестерина путем превращения его в нерастворимый копростанол. У пациентов с артериальной гипертензией отмечается дисбактериоз I и II степени, при артериальной гипертензии с метаболическим синдромом – отсутствие дисбактериоза I степени и наличие дисбактериоза II и III степеней с превалированием условно-патогенных форм. Понимание роли микробиоты кишечника становится ключевым элементом не только в диагностике, но и в разработке эффективных методов лечения и применении их в комплексном лечении метаболического синдрома.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия, дисбактериоз

Для цитирования: Баранова АН, Глушко ОН, Васильева ВП, Федорова МА, Володина АВ, Раевский КП. Взаимосвязь метаболического синдрома и кишечной микробиоты: обзор литературы. *Медицинский совет*. 2024;18(15):232–240. <https://doi.org/10.21518/ms2024-407>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The relationship between metabolic syndrome and intestinal microbiota: a review of the literature

Anita N. Baranova¹, Olga N. Glushko^{2✉}, olchic_gl1207@mail.ru, Valeria P. Vasilyeva³, Maria A. Fedorova⁴, Alexandra V. Volodina⁵, Kirill P. Raevskiy¹

¹ Military Medical Academy named after. S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

² Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

³ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after. I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

⁵ First St Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Metabolic syndrome is a pathological condition that includes obesity, elevated blood glucose levels, hypertension and dyslipidemia. This comorbid condition is a global problem of our time. According to the INTERHEART study, metabolic syndrome occurs in more than 26% of the world's population. In the Russian Federation, 40% of residents have 2 components of the metabolic syndrome, 11% have 3 or more of its components. In addition to well-known risk factors for the development of metabolic syndrome, such as genetic predisposition, overeating, physical inactivity, hormonal disorders and others, in recent years, increasing attention has been paid to the study of the intestinal microbiota and its effect on the metabolic syndrome. For example, a comparison of the intestinal microbiota of people with normal BMI and obesity showed different species of microorganisms

inhabiting our gastrointestinal tract. Analyzing patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus we can note a decrease in butyrate-producing bacteria (*Faecalibacterium prausnitzii* and *Roseburia*) that modify insulin sensitivity to body tissues. Some species of *Lactobacillus* are able to normalize lipid metabolism, reduce the number of adipocytes, reduce the absorption of cholesterol by converting it into insoluble coprostanol. In patients with arterial hypertension there is dysbacteriosis of I and II degree, in arterial hypertension with metabolic syndrome – absence of dysbacteriosis of I degree and presence of dysbacteriosis of II and III degrees, with prevalence of opportunistic forms. Understanding the role of intestinal microbiota becomes a key element not only in diagnosis, but also in the development of effective treatment methods and their application in complex treatment of metabolic syndrome.

Keywords: obesity, diabetes mellitus, dyslipidemia, arterial hypertension, dysbiosis

For citation: Baranova AN, Glushko ON, Vasilyeva VP, Fedorova MA, Volodina AV, Raevskiy KP. The relationship between metabolic syndrome and intestinal microbiota: a review of the literature. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):232–240. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-407>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) представляет собой состояние, характеризующееся комбинацией метаболических нарушений, таких как ожирение, повышенный уровень глюкозы в крови, артериальная гипертензия и дислипидемия [1]. Распространенность МС, по данным научных источников, составляет от 20 до 40% в зависимости от уровня жизни населения, а также культуры его питания и иных привычек [2, 3]. В исследовании INTERHEART метаболическим синдромом страдают около 26% взрослого населения всего мира [2, 4, 5]. В Российской Федерации около 40% населения страны имеют только 2 составляющих компонента МС, 11% – 3 и более [2, 4]. Чаше МС наблюдается у людей среднего и старшего возраста (30–40%) ввиду изменения генома и повышения уровня коморбидности в более зрелом и старческом возрасте. При наличии метаболического синдрома у людей пожилого возраста возрастает вероятность развития большего числа компонентов данного патологического состояния и изменений в кишечной микробиоте [2]. Несмотря на то что причины метаболического синдрома до конца не изучены, последние исследования указывают на возможную взаимосвязь между этим синдромом и составом микробиоты, населяющей желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [6–9].

Микробиота – это совокупность микроорганизмов, преимущественно бактерий, которые обитают в нашем организме. Самой многочисленной микробиотой, колонизирующей тело человека, является микробиота кишечника. Микробиом принимает участие в обмене веществ, иммунной системе и пищеварении [6, 10]. Различные исследования показали, что существуют отличия в составе кишечной микробиоты (КМ) у лиц с метаболическим синдромом по сравнению со здоровыми людьми [9, 10].

Также известно, что состав микробиоты, в т. ч. кишечной, находится под влиянием таких факторов, как питание, лекарственные препараты и физическая активность [9]. Питание с избыточным содержанием жиров и углеводов может приводить к изменениям в составе микробиоты и способствовать развитию метаболического синдрома. Однако точные механизмы, показывающие взаимосвязь МС с изменениями кишечной микробиоты, все еще представляют объект интереса и исследований [7, 11].

Поле эндокринологии также внесло свой вклад в исследование взаимосвязи метаболического синдрома и КМ. Гормональные нарушения, связанные с этим синдромом, такие как инсулинорезистентность, являются предпосылками для развития метаболического синдрома [12]. Некоторые исследования показали, что состав микробиоты может влиять на процессы метаболизма глюкозы и липидов, что делает его одним из возможных факторов, связанных с развитием метаболического синдрома [13].

Исследования показывают, что с возрастом микробиота теряет разнообразие и заменяется субдоминантными видами, уменьшается количество симбиотической микрофлоры, что приводит к снижению иммунитета, повышая риск заболеваний [9].

Однако необходимо отметить, что исследования в области взаимосвязи метаболического синдрома и кишечной микробиоты все еще активно проводятся и многое предстоит выяснить. Большинство исследований ведется на животных или органах-донорах, поэтому получение более точной и прямой информации о влиянии состава кишечной микробиоты на МС у людей требует дальнейших исследований [14].

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ОЖИРЕНИЕ

Ожирение – основной компонент метаболического синдрома. Данная патология является глобальной проблемой современности, достигнув эпидемического значения, и характеризуется профицитом калорий в рационе человека, нарушением обмена веществ и избыточным развитием жировой массы. Распространенность ожирения в мире растет угрожающими темпами, а его причины развития включают в себя сложное взаимодействие диетических, генетических и экологических факторов [15].

В развитии ожирения значимую роль имеют высококалорийное питание, гиподинамия, эндокринные нарушения, генетическая предрасположенность. На данные факторы влияет образ жизни, социально-экономический статус и многие другие воздействия [16]. Помимо традиционных факторов риска, в последнее время все чаще ведутся дискуссии о взаимосвязи ожирения с новым фактором – кишечной микробиотой [17]. Она признается

фактором, влияющим на возникновение и прогрессирование ожирения и связанных с ним заболеваний [18].

Главной взаимосвязью кишечной микробиоты и ожирения является питание. Именно оно способно привести к повышению веса, изменению метаболического обмена и тем самым оказывать влияние на качественный и количественный состав КМ. Дисбаланс микробной популяции кишечника (дисбиоз) связывают с возникновением метаболических расстройств, вызывающих ожирение [19].

Качественный состав КМ оказывает влияние на способность человеческого организма усваивать питательные вещества и регулировать использование энергии как таковой [18]. КМ является источником низкомолекулярных биоактивных молекул, принимает участие в обмене белков, поли- и олигосахаридов, влияет на регуляцию макро- и микронутриентов [13].

Современная наука представляет кишечную микробиоту как набор микроорганизмов, населяющих желудочно-кишечный тракт. Их состав разнообразен и включает в себя более 500 видов с максимальным количеством обитания в толстом кишечнике [6]. В КМ человека выделяют три основных типа бактерий: *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и малое количество *Actinobacteria*. Соотношение перечисленных типов микроорганизмов зависит в первую очередь от человека, внутренних и внешних факторов [20].

На сегодняшний день немало исследований описывают более высокое соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes* у людей, страдающих ожирением, другие же исследования упоминают о противоположных результатах. Данные противоречия могут быть связаны с использованием разных методов исследований, различий в размере выборки, клинической и антропометрической характеристик испытуемых (возраст, пол, степень ожирения), гетерогенностью исследований (разные географические данные испытуемых, этнические группы, рационы питания), а также с отсутствием у большинства исследований количественных данных [21–23].

В связи с вышеизложенным J. Gong et al. провели метаанализ с целью более детального изучения характера КМ. В данной работе авторы изучали последовательности гена 16S рРНК в кале в восьми исследованиях. Была поставлена цель: выяснить отличия в разнообразии КМ и их структуру у пациентов с ожирением, выявить универсальный набор маркеров КМ с целью прогнозирования ожирения, а также предсказать функциональные пути данных микробных сообществ [22].

Для выявления маркеров штаммов бактерий, ассоциированных с ожирением, провели комплексный анализ 4 282 образцов кала (контрольная группа с нормальным ИМТ – 2 236 человек, группа с избыточной массой тела – 1 152 участника, с простым некоморбидным ожирением – 894 человека). По моделям случайных и фиксированных эффектов были вычислены коэффициенты вероятности показателей, в т. ч. альфа-разнообразие бактерий (видовое разнообразие), бета-разнообразие (соотношение между региональным и местным видовым разнообразием), соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes*, общие роды между группами с простым ожирением и контрольной

группой, а также группами с избыточной массой тела и контрольной группой [22].

По данным всех восьми исследований, наблюдались отличия в структуре КМ как в группах с простым ожирением и контрольной группой, так и в группе с избыточной массой тела и контрольной группой ($p < 0,001$). Если говорить об альфа-разнообразии (видовом разнообразии), то между группами с простым ожирением и контрольной группой оно было различно и заметно выше в контрольной группе. Также в контрольной группе, по данным 2 исследований из 8, отмечалась большая численность КМ, и в одном из исследований – большая равномерность в этой же группе. Альфа-разнообразие в группах с избыточной массой тела и контрольной группой значительно не отличалось, наблюдалась большая численность КМ в контрольной группе (по данным 2 исследований из 8), а также значительно большая равномерность в контрольной группе (по данным одного из исследований) [22].

В большинстве рассмотренных исследований соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes* было существенно выше у пациентов с простым ожирением и избыточной массой тела в сравнении с контрольной группой. В группе с простым ожирением относительное содержание *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* было выше, в то время как *Firmicutes* – ниже [21, 22].

J. Gong et al. удалось выделить 23 рода микроорганизмов, достоверно связанных с простым ожирением, и 14 родов, ассоциированных с избыточной массой тела. Относительная численность *Lachnospirillum* и *Faecalitalea* оказалась выше у людей с простым ожирением, в то время как 23 рода, включая *Christensenellaceae_R-7_group*, *Akkermansia*, *Alistipes* и *Butyrivibrio*, в данной группе были ниже [22].

Также, по данным исследований, отмечено, что наличие дисбактериоза у человека способно привести к повышению уровня эндотоксинов в организме человека за счет продукции некоторыми микроорганизмами КМ липополисахаридов (ЛПС) [22, 24]. Микроорганизмы, продуцирующие липополисахариды (ЛПС), имеют наибольшую популяцию у людей, страдающих ожирением. Так, например, у больных с ожирением отмечено большее число *Desulfovibrionaceae*, которые способны вызывать ожирение по пути, зависящему от хронического воспаления при помощи ЛПС, вызывая эндотоксическую активность [22].

По данным других исследований, ожирение связывают с семейством *Christensenellaceae* и родами *Akkermansia*, *Bifidobacteria*, *Methanobacteriales* и *Lactobacillus*. Семейство *Christensenellaceae* связывают с потерей веса и несколькими путями экспрессии генов в подкожной жировой ткани, такими как N-гликирование белков и аминокислот. Его относительное количество обратно пропорционально ИМТ хозяина [22, 25, 26]. В исследованиях подтверждено, что *Christensenellaceae minuta* продуцирует высокие уровни ацетата и умеренные уровни бутирата, являющиеся короткоцепочечными жирными кислотами (КЦЖК). КЦЖК регулируют энергетические процессы и липидный обмен, взаимодействуя с рецепторами, которые находятся в кишечнике, печеночной, мышечной и жировой тканях.

Рецептор бутирата GPR109a встречается в адипоцитах, где он помогает контролировать воспаление и пролиферацию клеток. Из этого следует, что сбалансированная продукция КЦЖК помогает бактериям регулировать липидный метаболизм, что, в свою очередь, оказывает влияние на развитие ожирения [22, 27].

Взаимосвязь кишечной микробиоты и ожирения может помочь в лечении пациентов с ожирением, когда будет определена взаимосвязь между бактериальными штаммами и метаболическим профилем человека. Выделенные штаммы можно будет культивировать для передачи пациентам с ожирением. Такое продвижение может помочь в разработке персонализированной терапии для людей, страдающих данной проблемой [28].

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что микробиота кишечника имеет свои пути воздействия на патогенез ожирения, что можно использовать при профилактике и лечении ожирения.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

В настоящее время появляется все больше данных о влиянии КМ на развитие инсулинорезистентности. У пациентов с инсулинорезистентностью преобладают бактерии, способные вырабатывать активные метаболические соединения, такие как КЦЖК. КЦЖК способны участвовать в обмене веществ, глюконеогенезе и таким образом изменять метаболизм глюкозы и чувствительность тканей к инсулину. Помимо этого, выработка КЦЖК приводит к изменению экспрессии рецепторов, отвечающих за проницаемость слизистой оболочки, что, в свою очередь, нарушает секрецию инкретин. Факторами, способствующими подобным изменениям КМ, могут служить прием лекарственных препаратов, изменения гормонального статуса, режима и характера питания, наличие хронических заболеваний неинфекционного генеза или коморбидной патологии [29].

В течение жизни у человека снижается численность некоторых бутират-продуцирующих бактерий (например, *Roseburia*, *Faecalibacterium*) и повышается популяция условно-патогенных форм микроорганизмов (*Clostridium clostridioforme*), что может служить признаком сниженной толерантности к углеводам и приводить к развитию сахарного диабета [29].

По данным исследования, ожирение способствует развитию гипертрофии адипоцитов, что приводит к гипоксии, которая, в свою очередь, стимулирует выработку провоспалительных факторов и цитокинов. Такая инфильтрация жировой ткани способна приводить к снижению чувствительности инсулина другими клетками организма, т.е. к инсулинорезистентности, что является следствием гипергликемии [18].

Существует ряд научных исследований, изучающих влияние кишечной микробиоты на степень выраженности гипергликемии и инсулинорезистентности. Во всех исследованиях сравнивали качественный и количественный состав микроорганизмов кишечника у двух групп людей: страдающих СД2 и без него [8, 30–34].

Стоит отметить, что результаты различных исследований, направленных на изучение влияния микроорганизмов рода *Bacteroidetes*, противоречивы. Так, N. Larsen в 2010 г. сделал заключение, что у пациентов с СД2 в кишечнике обнаруживается большее число микроорганизмов рода *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Prevotella*), преимущественно сахаролитических штаммов, и снижается численность *Firmicutes*, что говорит о возможной взаимосвязи данного соотношения с повышением инсулинорезистентности [31]. Однако шведские и китайские ученые в своих крупных исследованиях не зафиксировали этот феномен [33]. Данные исследования независимо друг от друга отметили снижение числа групп бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*), метаболизирующих клетчатку до бутирата, – основного источника энергии в кишечнике [30]. Также было зафиксировано снижение числа гликолитических бактерий [9].

В 2012 г. Цзюньцзе Цинь и другие китайские ученые в своем метагеномном исследовании обнаружили взаимосвязь между уменьшением числа грамположительных анаэробных бактерий рода *Clostridium* (*Clostridium coccoides*) у больных с СД2 в анамнезе [32].

В других исследованиях у больных с СД2 наблюдалась тенденция к уменьшению числа популяций бифидобактерий и увеличению количества грамотрицательных бактерий [8, 32–34].

У пациентов с инсулинорезистентностью было обнаружено большее содержание условно-патогенной формы, в частности *Escherichia coli* и *Betaproteobacteria* [31, 32]. Также у пациентов с СД2 отмечалось увеличение содержания рода *Lactobacillus*, особенно *L. Gasseri*, в кале [34]. Однако некоторые авторы данный феномен связывают с приемом метформина [30].

Таким образом, микробиота кишечника у больных с СД2 характеризуется снижением численности некоторых метаболически полезных микроорганизмов, например бактерий, продуцирующих бутират, который повышает чувствительность к инсулину тканями организма. Бутират может служить источником энергии для колоноцитов и увеличивать чувство насыщения. Он также может эффективно уменьшать воспаление, канцерогенез, окислительный стресс и улучшать барьерную функцию кишечника. Напротив, количество патогенных бактерий у пациентов с диабетом может быть увеличено. Более детальное изучение кишечной микробиоты способно помочь в диагностике инсулинорезистентности на более ранних этапах и, таким образом, способствовать более раннему вмешательству на этапах ее излечения.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ДИСЛИПИДЕМИЯ

Липидный обмен – сложный биохимический процесс, включающий в себя синтез липидов в гепатоцитах с последующим выведением их с желчью, абсорбцией в клетках кишечника и проникновением в ткани организма [1, 35]. Печень является главным местом синтеза жирных кислот, жиров, кетонных тел и холестерина (ХС). Регуляция холестерина обмена и кишечно-печеночная

циркуляция желчных кислот являются главными элементами, оказывающими воздействия на дислипидемию [35].

Липидные нарушения, а именно изменения уровня сывороточного ХС, триглицеридов (ТГ), нередко встречаются в клинической практике и также нередко способствуют возникновению сердечно-сосудистых заболеваний, служа факторами риска летальности [1, 36]. Так, например, ХС, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и ТГ имеют тенденцию достигать максимальных уровней у мужчин в возрасте 50–59 лет и у женщин в возрасте 60–69 лет, что требует особого внимания при развитии данного состояния [1, 37].

Известно, что в регуляции обмена ХС существенное значение имеет поддержание качественного и количественного состава тонко- и толстокишечной микробиоты [35, 36]. Именно она под действием ХС-7 α -дегидроксилазы способна метаболизировать желчные кислоты (ЖК) [35]. При дефиците в рационе питания пребиотиков рН толстой кишки может начать отклоняться от нормальных значений. Его повышение изменяет количество лакто- и бифидобактерий, увеличивает образование дезоксихолевой кислоты, ЖК, ХС и триглицеридов [35, 38]. Однако при снижении рН в толстой кишке происходит связывание дезоксихолевой кислоты с пищевыми волокнами, что способствует выведению ее из организма человека [35, 36].

Дислипидемия в рамках метаболического синдрома проявляется обычно липидной триадой: сочетанием гипертриглицеридемии, низкого уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХЛ ЛВП) и повышением фракции мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [11, 35]. В литературе широко обсуждаются изменения кишечной микробиоты и ее особая роль в патогенезе развития желчнокаменной болезни (ЖКБ) [39].

Основная масса ХС претерпевает превращение в печени до ЖК и затем выделяется в просвет кишечника. Гепатоциты и кишечная микробиота способствуют преобразованию ЖК в медленно всасывающиеся метаболиты [1, 39].

По данным исследования, у пациентов с желчнокаменной болезнью увеличивается содержание протеобактерий, уменьшается число бактерий родов *Faecalibacterium*, *Lachnospira* и *Roseburia* [18]. Также сообщается, что больные с ЖКБ в составе своей кишечной микробиоты имеют большее число штаммов рода *Oscillospira*, грамположительных анаэробных микроорганизмов. Отличительной особенностью данных представителей является умение превращать первичную желчную кислоту (холовую) во вторичную (дезоксихолевою), обладающую большей способностью к желчевыделению [1, 39], что отличается от действия *Bacteroidetes*, уменьшающих уровень дезоксихолевой кислоты. Таким образом, благодаря ферментативному действию часть микроорганизмов обладает литогенным действием, ускоряя развитие ЖКБ [39].

Микроорганизмы рода *Bacteroides* и *Bifidobacterium* де-конъюгируют желчные кислоты, приводя к гипохолестеринемии [36]. Лактобациллы под действием липазы расщепляют жироподобные вещества, преобразуют первичные

ЖК во вторичные. Также известно об их способности конъюгировать линолевою кислоту, снижающую количество адипоцитов [36, 39].

По данным литературы, активность бифидобактерий в обмене ХС составляет около 74–84%, пропионовокислых бактерий – до 86%. Часть бифидо- и лактобактерий снижают всасывание ХС, превращая его в нерастворимый копростанол [36]. Пробиотический штамм *Lactobacillus rhamnosus* способен уменьшать уровень липидов в крови. *Akkermansia muciniphila* образует сигнальные молекулы, которые уменьшают всасывание жиров [38].

Также обнаружено, что рацион с преобладанием пищи, богатой жирами, снижает численность *Eubacterium coprostanoligenes*, а они, в свою очередь, снижают уровни сфингозина в сыворотке крови и кале, что оказывает синергический опосредующий эффект на дислипидемию, вызванную диетой с высоким содержанием жиров [14].

В одном из исследований наблюдали присутствие 5 различных типов микробиоты кишечника (*Oscillospira*, *Butyricicoccus*, *Ruminococcus torques* group, *Ruminococcus* и *Anaerotruncus* genus) из семейства *Oscillospiraceae*, каждая из которых играет свою роль в регуляции липидов: *Ruminococcus* и *Anaerotruncus* способны повышать уровень липидов в организме, в то время как *Oscillospira*, *Butyricicoccus* и группа *Ruminococcus torques* снижают уровень липидов. Роды *Dorea*, *Coprococcus* и группа *Lachnospiraceae* NK4A136 из семейства *Lachnospiraceae*, *Lactobacillus* из семейства *Lactobacillaceae* и *Peptococcus* из семейства *Peptococcaceae* продемонстрировали двойную роль в регуляции липидного обмена. Эти микроорганизмы кишечника обладают способностью снижать уровень ХС ЛПНП, одновременно способствуя повышению уровня полезных липидов ЛПВП [11].

Выяснено, что представители *Bacteroides*, *Alistipes* и *Paraprevotella*, принадлежащие к типу *Bacteroidetes*, играют роль в модуляции дислипидемии посредством выработки КЦЖК: ацетата, пропионата и бутирата [11, 40]. Так, например, пропионат способен воздействовать на липогенез и метаболические процессы в печени. Другая часть жирных кислот – бутират абсорбируется колоноцитами в качестве энергетического субстрата. Ацетат является источником энергии мышц, сердца, мозга и почек, способен участвовать в образовании холестерина [1, 38].

Известны и другие возможности КМ в регуляции липидного обмена, что необходимо изучить в последующих работах.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

По данным исследований последних десятилетий, является все больше данных об изменении качественного состава КМ при артериальной гипертензии (АГ) и состояниях, предшествующих ее развитию. И напротив, при восстановлении качественного состава микробиоты – наличие возможности контроля и тормозящего действия на развитие и прогрессирование АГ путем воздействия

метаболитами КМ на звенья патологического процесса [12, 41, 42].

Особое значение данная взаимосвязь имеет для людей старше 60 лет, т. к. данная возрастная группа наиболее подвержена риску развития сердечно-сосудистых заболеваний – АГ и ишемической болезни сердца [43].

По данным одного микробиологического исследования, была попытка сравнить показатели КМ у пациентов с АГ, протекающей изолированно, и АГ на фоне метаболического синдрома. При изучении образцов кала экспресс-методом в группе больных АГ, протекающей изолированно, обнаружили дисбактериоз кишечника I и II степеней (42% и 58% соответственно). У больных АГ с МС выявлялись II и III степени дисбактериоза (31% и 69% соответственно), I степень дисбактериоза отсутствовала. Результаты статистической обработки материала выявили закономерность: снижение количества нормальной микрофлоры у больных АГ, и особенно у больных АГ с МС, отражает сниженную регуляторную функцию микрофлоры на различные сферы здоровья человека, в т. ч. на деятельность сердечно-сосудистой и эндокринной систем [7].

Качественный состав КМ при АГ с МС, по сравнению с АГ, протекающей изолированно, ассоциирован с более низким содержанием представителей нормальной микрофлоры (*Bacteroides spp.*, *Lactobacillus spp.*, *E. coli*) и преобладанием факультативных условно-патогенных микроорганизмов (*Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и др.) [7, 12].

Эксперименты с фекальным трансплантатом на крысах показали, что изменения в КМ могут приводить к развитию АГ. Трансплантация от здоровых крыс снижает артериальное давление у спонтанно-гипертензивных крыс; к ним относятся крысы с генетически обусловленной артериальной гипертензией. Также дисбиотические изменения наблюдались и при моделировании гипертензии *in vivo* на крысах [41, 44]. Данным вопросом интересовались давно, еще в 1982 г. была высказана гипотеза о связи АГ с КМ после наблюдения повышения артериального давления у пациентов во время антибактериальной терапии [45].

Изучение кишечной стенки у спонтанно-гипертензивных крыс выявило меньшую длину ворсинок и меньшее количество бокаловидных клеток в кишечнике по сравнению с нормотензивными крысами. Наблюдались увеличенные фиброзные изменения и проницаемость кишечника [41, 44]. Уровни окклюдина и белков плотного соединения, включая клаудины, в тонкой кишке значительно снижены у спонтанно-гипертензивных крыс, что предполагает влияние этих белков на проницаемость кишечника и развитие АГ [41].

Повышенная проницаемость кишечной стенки, наблюдаемая при АГ, может приводить к накоплению микроорганизмов и их метаболитов в крови и вызывать хроническое системное субклиническое воспаление, влияющее на развитие АГ [41, 45, 46].

У спонтанно-гипертензивных крыс обнаружено увеличение соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes* в 5 раз, а также изменения в соотношении бактерий, производящих

КЦЖК и лактат [12, 41, 42, 44]. Повышение лактата в крови может быть связано с дисбиозом в КМ [45].

Исследование 60 человек с первичной АГ показало наличие определенных микроорганизмов в КМ, отличающихся от контрольной группы, указывая на связь между КМ и АГ. У пациентов с первичной АГ встречались преимущественно представители *Klebsiella spp.*, *Parabacteroides merdae*, *Streptococcus spp.*, в группе контроля – *Roseburia spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, обладающие способностью продуцировать КЦЖК [45].

КЦЖК, важные для развития АГ, производятся анаэробными бактериями, преимущественно типа *Firmicutes*, включая *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia spp.* У грызунов обнаружена связь бутират-продуцирующих бактерий со снижением уровня артериального давления (АД) после фекальной трансплантации [40, 41]. Бутират обладает противовоспалительными свойствами, подавляющими гистоновые ацетилазы и NF-κB-фактор, что уменьшает выработку провоспалительных цитокинов и активность Т-клеток [30, 41, 45]. Употребление пищи или препаратов, содержащих КЦЖК, может уменьшать количество провоспалительных цитокинов [40].

КЦЖК влияют на макроорганизм, взаимодействуя с обонятельными рецепторами, и увеличивают секрецию ренина и тонус сосудов, повышая АД [10, 41, 45, 47]. Исследования на грызунах показали, что при отсутствии рецептора Olfr78 уровни ренина и АД были ниже. КЦЖК также влияют на рецепторы G-белка в гладкомышечных клетках, оказывая вазодилатирующее действие и снижая АД [10, 41, 46, 47].

Бутират обладает способностью проникать через ГЭБ и влиять на гипоталамус, снижая АД у нормотензивных крыс. Однако эффект у спонтанно-гипертензивных крыс был меньше. У гипертензивных пациентов и грызунов наблюдается снижение микроорганизмов, продуцирующих КЦЖК, что увеличивает риск повышения АД. Использование пробиотиков в комплексной терапии может влиять на механизмы развития АГ, снижая АД [41].

Лактобактерии, например *Lactobacillus helveticus* и *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*, могут снижать АД, синтезируя белки Ile-Pro-Pro и Val-Pro-Pro, ингибирующие АПФ [45, 47]. Также некоторые виды *Lactobacillus* и *Lactococcus* могут снижать АД, синтезируя ГАМК – миорелаксант гладкой мускулатуры. Это изменение обнаруживается только на начальных стадиях АГ, т. к. при прогрессировании происходит ремоделирование сосудов и чувствительность к внешним воздействиям снижается [47].

Обнаружение у пациентов с АГ большого количества стрептококков и *Klebsiella spp.* связано с образованием лактата и рядом воспалительных изменений. Количество стрептококков имело зависимость с систолическим и диастолическим АД [45]. Дисбиотические изменения при АГ способствуют развитию окислительного стресса, повышая уровень провоспалительных цитокинов, что изменяет синтез оксида азота и эндотелина-1, оказывающих влияние на АД [10, 41].

В печени и в кишечнике под влиянием микробиоты с большим содержанием *Prevotella spp.* синтезируется

триметил-амин- N-оксид (ТМАО), который способствует увеличению АД через усиление гипертензивного действия ангиотензина II [10, 41, 42]. Альдостерон, вырабатываемый адипоцитами в ответ на ангиотензин II, связывает ожирение с АГ, оба являются частью метаболического синдрома [45].

Таким образом, нам становятся понятны патогенетические механизмы при предгипертензивных состояниях и АГ, связанных с кишечной микробиотой и ее метаболитами. Становится возможным контроль АД через изменение микробиоты в комплексной терапии АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный обзор подчеркивает роль кишечной микробиоты в развитии и течении метаболического синдрома и его ключевых компонентов, таких как ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, и артериальная гипертензия. При каждом компоненте метаболического синдрома наблюдаются качественные и количественные изменения микробиоты, некоторые из них более выражены при прогрессировании этих состояний и повышении коморбидности пациентов.

Важным аспектом является взаимосвязь между кишечной микробиотой и ожирением, которое не только является частью МС, но и вносит значительный вклад в развитие

других его компонентов. Исследования показывают, что коррекция диеты и использование пробиотиков могут оказывать положительное влияние на состояние кишечной микробиоты, предлагая новые подходы к профилактике и лечению метаболического синдрома.

Таким образом, кишечная микробиота представляет собой инструмент, который может быть использован для разработки инновационных стратегий лечения. На данный момент мы обладаем данными, которые дают возможность воздействовать на патогенетические механизмы формирования отдельных компонентов метаболического синдрома, следовательно, и на синдром в целом. Комплексное лечение метаболического синдрома может происходить с учетом особенностей и функций кишечной микробиоты, индивидуальных для каждого из компонентов синдрома. Предстоящие исследования должны сконцентрироваться на дальнейшем изучении этих корреляций, чтобы определить наиболее подходящие способы модуляции микробиоты для формирования метаболического здоровья, предупреждения и профилактики развития ассоциированных заболеваний, увеличения продолжительности жизни и улучшения качества жизни пациентов.



Поступила / Received 26.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2024

Принята в печать / Accepted 12.09.2024

Список литературы / References

- Berberich AJ, Hegele RA. A modern approach to dyslipidemia. *Endocr Rev*. 2022;43(4):611–653. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnab037>.
- Успенский ЮП, Петренко ЮВ, Гулунов ЗХ. *Метаболический синдром*. СПб.: СПбГПМУ; 2017. 60 с.
- Мычка ВБ, Чазова ИЕ. Метаболический синдром. *Системные гипертензии*. 2009;(1):49–52. Режим доступа: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/192>.
- Мычка ВБ, Чазова ИЕ. Metabolic syndrome. *Systemic Hypertension*. 2009;(1):49–52. (In Russ.) Available at: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/192>.
- Калашникова МФ. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2013;(6):33–37. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/ef4/ef435561365ac4c1f8825ef6b39599be.pdf>.
- Kalashnikova MF. Metabolic syndrome: a modern view on the concept, methods of prevention, and treatment. *Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2013;(6):33–37. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/ef4/ef435561365ac4c1f8825ef6b39599be.pdf>.
- Mente A, Yusuf S, Islam S, McQueen JM, Tanomsup S, Onen CL et al. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2390–2398. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.053>.
- Покровская ЕВ, Шамхалова МШ, Шестакова МВ. Новые взгляды на состояние кишечной микробиоты при ожирении и сахарном диабете 2-го типа. Обзор литературы. *Сахарный диабет*. 2019;22(3):253–262. <https://doi.org/10.14341/DM10194>.
- Pokrovskaya EV, Shamkhalova MS, Shestakova MV. The new views on the state of the gut microbiota in obesity and diabetes mellitus type 2. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(3):253–262. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM10194>.
- Яковлева МВ, Смирнова ЛЕ, Червинцев ЮВ, Червинцев ВМ. Особенности микробиоты кишечника у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(4):87–93. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-87-93>.
- Yakovleva MV, Smirnova LE, Chervinets YuV, Chervinets VM. Gut microbiota in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(4):87–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-87-93>.
- Hartstra AV, Bouter KE, Backhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):159–165. <https://doi.org/10.2337/dc14-0769>.
- Ling Z, Liu X, Cheng Y, Yan X, Wu S. Gut microbiota and aging. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(13):3509–3534. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1867054>.
- Драпкина ОМ, Кабурова АН. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(2):277–285. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-04-02>.
- Drapkina OM, Kaburova AN. Gut Microbiota Composition and Metabolites as the new Determinants of Cardiovascular Pathology Development. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(2):277–285. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-04-02>.
- Zhou X, Lian P, Liu H, Wang Y, Zhou M, Feng Z. Causal associations between gut microbiota and different types of dyslipidemia: a two-sample Mendelian randomization study. *Nutrients*. 2023;15(20):4445. <https://doi.org/10.3390/nu15204445>.
- Гриневич ВБ, Радченко ВГ. Микробиота кишечника и метаболический синдром. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;183(11):11–19. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-183-11-11-19>.
- Grinevich VB, Radchenko VG. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;183(11):11–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-183-11-11-19>.
- Егшатын ЛВ, Кушханашхова ДА, Ермилова ЕС, Аскерханов РГ. Микробиота кишечника у пациентов с ожирением и после бариатрических операций. *Эндокринная хирургия*. 2019;13(1):5–16. <https://doi.org/10.14341/serg10112>.
- Egshatyan LV, Kushkhanashkhova DA, Ermilova ES, Askerkhanov RG. Gut microbiota in obese patients and after bariatric surgery. *Endocrine Surgery*. 2019;13(1):5–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/serg10112>.
- Wei W, Jiang W, Tian Z, Wu H, Ning H, Yan G et al. Fecal g. Streptococcus and g. Eubacterium coprostanoligenes group combined with sphingosine to modulate the serum dyslipidemia in high-fat diet mice. *Clin Nutr*. 2021;40(6):4234–4245. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.031>.
- Cheng Z, Zhang L, Yang L, Chu H. The critical role of gut microbiota in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1025706. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1025706>.

16. Aragón-Vela J, Solís-Urra P, Ruiz-Ojeda FJ, Álvarez-Mercado AI, Olivares-Arancibia J, Plaza-Díaz J. Impact of exercise on gut microbiota in obesity. *Nutrients*. 2021;13(11):3999. <https://doi.org/10.3390/nu13113999>.
17. Ахмедов ВА, Голоктионова АА, Исаева АС. Ожирение и микробиота кишечника. *Лечащий врач*. 2019;(7):68–71. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2019/07/15437346>.
18. Akhmedov VA, Goloktionova AA, Isaeva AS. Obesity and intestinal microbiota. *Lechaschi Vrach*. 2019;(7):68–71. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2019/07/15437346>.
19. Geng J, Ni Q, Sun W, Sun W, Li L, Feng X. The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. *Biomed Pharmacother*. 2022;147:112678. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112678>.
20. Каштанова ДА, Ткачева ОН, Попенко АС, Тяхт АВ, Алексеев ДГ, Котовская ЮВ, Бойцов СА. Состав микробиоты кишечника у относительно здоровых жителей Москвы и Московской области с ожирением. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;154(6):29–35. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-56-61>.
21. Kashtanova DA, Tkacheva ON, Popenko AS, Tyakht AV, Alexeev DG, Kotoskaya YuV, Boytsov SA. Gut microbiota and its relations with cardiovascular risk factors in almost healthy inhabitants of Moscow and Moscow region. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;16(3):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-56-61>.
22. Sheykhsaran E, Abbasi A, Leylabadlo HE, Sadeghi J, Mehri S, Naeimi Mazraeh F et al. Gut microbiota and obesity: an overview of microbiota to microbial-based therapies. *Postgrad Med J*. 2023;99(1171):384–402. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-141311>.
23. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J et al. Gut microbiota and obesity: a role for probiotics. *Nutrients*. 2019;11(11):2690. <https://doi.org/10.3390/nu11112690>.
24. Gong J, Shen Y, Zhang H, Cao M, Guo M, He J et al. Gut Microbiota Characteristics of People with Obesity by Meta-Analysis of Existing Datasets. *Nutrients*. 2022;14(14):2993. <https://doi.org/10.3390/nu14142993>.
25. Fan S, Chen S, Lin L. Research progress of gut microbiota and obesity caused by high-fat diet. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1139800. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1139800>.
26. Zhao L. The gut microbiota and obesity: From correlation to causality. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(9):639–647. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3089>.
27. Li X, Li Z, He Y, Li P, Zhou H, Zeng N. Regional distribution of Christensenellaceae and its associations with metabolic syndrome based on a population-level analysis. *PeerJ*. 2020;8:e9591. <https://doi.org/10.7717/peerj.9591>.
28. Puljiz Z, Kumric M, Vrdoljak J, Martinovic D, Ticinovic Kurir T, Krnic MO et al. Obesity, gut microbiota, and metabome: from pathophysiology to nutritional interventions. *Nutrients*. 2023;15(10):2236. <https://doi.org/10.3390/nu15102236>.
29. Kropp C, Le Corf K, Relizani K, Tambosco K, Martinez C, Chain F et al. The Keystone commensal bacterium *Christensenella minuta* DSM 22607 displays anti-inflammatory properties both in vitro and in vivo. *Sci Rep*. 2021;11(1):11494. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90885-1>.
30. Sehgal K, Khanna S. Gut microbiota: a target for intervention in obesity. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(10):1169–1179. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1963232>.
31. Чижов ПА, Лагутина СН, Котова ЮА, Сыромятников МЮ, Попов ВН, Зуйкова АА. Особенности разнообразия кишечной микробиоты у пациентов пожилого возраста с метаболическими нарушениями (обзор литературы). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(3):366–382. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-7>.
32. Chizhkov PA, Lagutina SN, Kotova YuA, Syromyatnikov MYu, Popov VN, Zuykova AA. Features of intestinal microbiota diversity in elderly patients with metabolic disorders (literature review). *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(3):366–382. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-7>.
33. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262–266. <https://doi.org/10.1038/nature115766>.
34. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS ONE*. 2010;5(2):9085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>.
35. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55–60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>.
36. Sato M, Dehvari N, Oberg AI, Dallner OS, Sandström AL, Olsen JM et al. Improving type 2 diabetes through a distinct adrenergic signaling pathway involving mTORC2 that mediates glucose uptake in skeletal muscle. *Diabetes*. 2014;63(12):4115–4129. <https://doi.org/10.2337/db13-1860>.
37. Sepp E, Kolk H, Loivukene K, Mikelsaar M. Higher blood glucose level associated with body mass index and gut microbiota in elderly people. *Microb Ecol Health Dis*. 2014;25(1):22857. <https://doi.org/10.3402/mehd.v25.22857>.
38. Ойоткинова ОШ, Никонов ЕЛ, Демидова ТЮ, Баранов АП, Крюков ЕВ, Дедов ЕИ, Каравашкина ЕА. Изменения кишечной микробиоты как фактор риска развития дислипидемии, атеросклероза и роль пробиотиков в их профилактике. *Терапевтический архив*. 2020;92(9):94–101. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000784>.
39. Oynotkinova OS, Nikonov EL, Demidova TY, Baranov AP, Kryukov EV, Dedov EI, Karavashkina EA. Changes in the intestinal microbiota as a risk factor for dyslipidemia, atherosclerosis and the role of probiotics in their prevention. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2020;92(9):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000784>.
40. Афинеевская АЮ, Мальков ОА, Говорукина АА. Роль кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза и перспективные меры профилактики (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2020;8(2):184–193. <https://doi.org/10.37482/2542-1298-2009>.
41. Afineevskaya AYU, Malkov OA, Govorukhina AA. The role of gut microbiota in the pathogenesis of atherosclerosis and promising preventive measures (review). *Journal of Medical and Biological Research*. 2020;8(2):184–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.37482/2542-1298-2009>.
42. Терешина ЕВ, Плетенева ОП, Осокина НЕ, Апросин ЮД, Закиев ЭР. Дислипидемии в старших возрастных группах: гендерные различия. *Атеросклероз*. 2013;9(1):14–20. Режим доступа: <https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/article/view/661>.
43. Tereshina EV, Pleteneva OP, Osokina NE, Aprosina YuD, Zakiev EP. Dyslipidaemias in the elderly and the very old: gender differences. *Atherosclerosis*. 2013;9(1):14–20. (In Russ.) Available at: <https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/article/view/661>.
44. Волокова НИ, Ганенко ЛА, Головин СН. Роль микробиоты кишечника в развитии ожирения и его метаболического профиля (часть 2). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(2):391–396. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14098>.
45. Volkova NI, Ganenko LA, Golovin SN. The role of gut microbiota in the development of obesity and its metabolic profile (part II). *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(2):391–396. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14098>.
46. Харитонов ЛА, Папышева ОВ, Маяцкая ТА, Котайш ГА. Состояние микробиоты кишечника при дислипидемии у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(11):76–82. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-171-11-76-82>.
47. Kharitonova LA, Papisheva OV, Mayatskaya TA, Kotaysh GA. State of the microbiota of bowels with dislipidemia in the children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(11):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-171-11-76-82>.
48. Люстангелова РК, Долинный СВ, Пшеничная НЮ. Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе острых кишечных инфекций и постинфекционных синдромов. *ПМЖ*. 2019;(10):31–35. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Roly_korotkocpepochechnyh_ghirnyh_kislot_v_patogeneze_ostryh_kishechnyh_infekciy_i_postinfektsionnyh_sindromov.
49. Tlyustangeleva RK, Dolinny SV, Pshenichnaya NYU. The role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of acute intestinal infections and post-infectious syndromes. *PMJ*. 2019;(10):31–35. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Roly_korotkocpepochechnyh_ghirnyh_kislot_v_patogeneze_ostryh_kishechnyh_infekciy_i_postinfektsionnyh_sindromov.
50. Баранцевич НЕ, Конради АО, Баранцевич ЕП. Артериальная гипертензия: роль микробиоты кишечника. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(5):460–466. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466>.
51. Barantsevich NE, Konradi AO, Barantsevich EP. Arterial hypertension: The role of gut microbiota. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2019;25(5):460–466. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466>.
52. Хазова ЕВ, Сафина ДД. Состояние кишечной микробиоты у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(1):104–110. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18024>.
53. Khazova EV, Safina DD. State of the gut microbiota in patients with chronic heart failure. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(1):104–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18024>.
54. Бова АА. Артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста: от понимания патогенеза к обоснованному лечению. *Военная медицина*. 2019;30(4):55–65. Режим доступа: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/25990>.
55. Bova AA. Arterial hypertension in elderly patients: from understanding pathogenesis to rational treatment. *Voennaya Medicina*. 2019;30(4):55–65. (In Russ.) Available at: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/25990>.
56. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, Kim S, Yang T, Shenoy V et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut. *Circ Res*. 2017;120(2):312–323. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309006>.
57. Котрова АД, Шишкин АН, Ермоленко ЕИ, Сарайкина ДА, Воловникова ВА. Микробиота кишечника при артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(6):620–628. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-6-620-628>.
58. Kotrova AD, Shishkin AN, Ermolenko EI, Saraykina DA, Volovnikova VA. Gut microbiota and hypertension. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*.

- 2020;26(6):620–628. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-6-620-628>.
46. Драпкина ОМ, Ширококих ОЕ. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(4):567–574. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574>.
Drapkina OM, Shirobokikh OE. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):567–574. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574>.
47. Каштанова ДА, Ткачева ОН, Бойцов СА. Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть IV. Артериальная гипертензия, курение и микробиота кишечника. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(1):69–72. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-69-72>.
Kashtanova DA, Tkacheva ON, Boytsov SA. Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part IV. Arterial hypertension, smoking and the gut microbiota. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2016;15(1):69–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-69-72>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – К.П. Раевский
Написание текста – В.П. Васильева, М.А. Федорова, А.В. Володина
Обзор литературы – А.Н. Баранова, А.В. Володина, М.А. Федорова
Анализ материала – К.П. Раевский, О.Н. Глушко
Редактирование – А.Н. Баранова, О.Н. Глушко, В.П. Васильева
Утверждение окончательного варианта статьи – К.П. Раевский

Contribution of authors:

Concept of the article – Kirill P. Raevskiy
Text development – Valeria P. Vasilyeva, Maria A. Fedorova, Alexandra V. Volodina
Literature review – Anita N. Baranova, Maria A. Fedorova, Alexandra V. Volodina
Material analysis – Olga N. Glushko, Kirill P. Raevskiy
Editing – Anita N. Baranova, Olga N. Glushko, Valeria P. Vasilyeva
Approval of the final version of the article – Kirill P. Raevskiy

Информация об авторах:

Баранова Анита Никитична, студент, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0009-0007-9332-7326>; nita.nova@yandex.ru
Глушко Ольга Николаевна, ординатор по специальности «хирургия», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0009-0003-1635-1374>; olchic_gl1207@mail.ru
Васильева Валерия Павловна, студент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0009-0006-9292-165X>; valeriavas19@inbox.ru
Федорова Мария Анатольевна, студент, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0009-0000-9790-0416>; masha.2206@yandex.ru
Володина Александра Валерьевна, студент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0009-0001-1913-5146>; vol.sasha@mail.ru
Раевский Кирилл Павлович, ординатор по специальности «кардиология», Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-9939-3443>; sicarius001@gmail.com

Information about the authors:

Anita N. Baranova, Student, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-9332-7326>; nita.nova@yandex.ru
Olga N. Glushko, Resident in the Specialty "Surgery", Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-1635-1374>; olchic_gl1207@mail.ru
Valeria P. Vasilyeva, Student, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-9292-165X>; valeriavas19@inbox.ru
Maria A. Fedorova, Student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-9790-0416>; masha.2206@yandex.ru
Alexandra V. Volodina, Student, First St Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-1913-5146>; vol.sasha@mail.ru
Kirill P. Raevskiy, Resident in the Specialty "Cardiology", Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9939-3443>; sicarius001@gmail.com