

## БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Петелина Т.И.<sup>1</sup>, Авдеева К.С.<sup>1</sup>, Валеева Л.Л.<sup>1</sup>, Ляпина М.В.<sup>2</sup>, Щербинина А.Е.<sup>1</sup>, Мусихина Н.А.<sup>1</sup>,  
Леонович С.В.<sup>1</sup>, Капустина А.А.<sup>1,2</sup>, Гапон Л.И.<sup>1</sup>

### ОСОБЕННОСТИ И ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ МЕТАБОЛОМА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА С БИОМАРКЕРАМИ КРОВИ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

<sup>1</sup>Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, 634031, Томск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 625023, Тюмень, Россия

*Несмотря на хорошо известные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сохраняется актуальность поиска новых механизмов развития и прогрессирования ассоциированных с атеросклерозом заболеваний. Значительный интерес в последнее время сосредоточен на изучении роли параметров метаболома микробиоты кишечника (МК) как модифицируемого фактора риска нарушений обмена веществ и развития ССЗ. Целью работы стало исследование особенностей параметров метаболома МК в ассоциации с воспалительными, биохимическими, гормональными параметрами и со структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией (АГ). Перед включением в исследование у каждого из участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Обследован 141 пациент с АГ. Пациенты разделены на 3 группы. В 1-й группе 34 пациента без АГ и метаболических нарушений (37,67±13,95 года), во 2-й группе 49 пациентов с АГ без абдоминального ожирения (АО) (51,69±12,70 года), в 3-й группе 58 пациентов с АГ и АО (47,79±10,61 года). Пациенты 1-й группы значимо отличались по всем параметрам от 2-й и 3-й группы ( $p < 0,001$ ). Пациенты 2-й группы значимо отличались от 3-й группы по параметрам массы тела, которые были значимо выше в группе АГ с АО. Пациентам в обеих исследуемых группах проводилось лабораторное исследование биообразца крови и кала в момент госпитализации. Оценивали параметры метаболома МК: уровень триметиламин-N-оксида (ТМАО), короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) в копрофильtrate, уровень FABP2-белка (интестинальный FABP); из биохимических параметров определяли мочевую кислоту, печеночные ферменты, липидный профиль, глюкозу натощак; воспалительные маркеры – исследовали концентрацию С-реактивного белка (вч-СРБ), уровень интерлейкина (ИЛ) – 1 $\beta$ , 6, 8, 10, гомоцистеина; гормоны – адипонектин, резистин, лептин. В обеих исследуемых группах проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) по стандартному протоколу; исследование эластических свойств сосудистой стенки проводили методом сфигмографии на аппарате Vasera VS-1000 Series (Fukuda Denishi, Япония), с оценкой показателей: PWV-R PWV-L – скорость распространения пульсовой волны (СПВР) и САVI R/L-параметр жесткости сосудистой стенки по артериям эластического типа справа и слева. Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21.*

*Результаты полученных исследований показали тенденцию к превышению значений ТМАО, ТМАО и значимое превышение уровня FABP2 ( $p < 0,043$ ), со снижением уровня КЦЖК ( $p < 0,001$ ) во 2-й группе по сравнению с 1-й группой пациентов. Зарегистрированы значимо высокие уровни ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, вч-СРБ, гомоцистеина во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой. У пациентов 3-й группы выявлены значимо высокие значения уровня ИЛ-1 $\beta$ , вч-СРБ по сравнению со 2-й группой ( $p < 0,043$ ;  $0,005$ , соответственно). Во 2-й и 3-й группах отмечалось значимое превышение показателей липидного обмена по сравнению с 1-й группой. В 3-й группе выявлено самое низкое содержание адипонектина ( $p = 0,002$ ). Параметры СМАД достоверно выше в группах с наличием АГ по сравнению с 1-й группой. Зарегистрировано, что показатели САVI и PWV значимо выше у пациентов 2-й и 3-й группы ( $p < 0,001$ ), с более высокими значениями во 2-й группе пациентов. Выявлены многочисленные разнонаправленные корреляционные взаимосвязи между параметрами метаболитов микробиоты кишечника с изучаемыми биомаркерами крови и инструментальными параметрами исследования. Таким образом, выявлены измененные уровни параметров метаболома МК – ТМАО, КЦЖК, FABP2 в группах пациентов с АГ по сравнению с группой контроля. Разнонаправленные корреляционные ассоциации параметров метаболома МК с биомаркерами, параметрами СМАД и эластическими свойствами сосудистой стенки позволяют подтвердить роль МК как фактора, влияющего на патогенетические звенья развития и прогрессирования артериальной гипертензии.*

**Ключевые слова:** метаболиты микробиоты кишечника; артериальная гипертензия; жесткость сосудистой стенки.

**Для цитирования:** Петелина Т.И., Авдеева К.С., Валеева Л.Л., Ляпина М.В., Щербинина А.Е., Мусихина Н.А., Леонович С.В., Капустина А.А., Гапон Л.И. Особенности и взаимосвязь параметров метаболома микробиоты кишечника с биомаркерами крови и структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (4): 189-198. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-4-189-198>

**Для корреспонденции:** Петелина Татьяна Ивановна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии; e-mail: [petelina@infarkta.net](mailto:petelina@infarkta.net)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 08.02.2023

Принята к печати 24.02.2023

Опубликовано 00.04.2023

Petelina T.I.<sup>1</sup>, Avdeeva K.S.<sup>1</sup>, Valeeva L.L.<sup>1</sup>, Lyapina M.V.<sup>2</sup>, Shcherbinina A.E.<sup>1</sup>, Musikhina N.A.<sup>1</sup>, Leonovich S.V.<sup>1</sup>, Kapustina A.A.<sup>1,2</sup>, Gapon L.I.<sup>1</sup>

PECULIARITIES AND INTERRELATION OF INTESTINAL MICROBIOTA METABOLOME PARAMETERS WITH THE BIOMARKERS AND THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE VASCULAR WALL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

<sup>1</sup>Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia;

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Despite the well-known risk factors for cardiovascular diseases (CVD), the search for new mechanisms for the development and progression of atherosclerosis-associated diseases remains relevant. Considerable interest has recently been focused on studying the role of intestinal microbiota (IM) metabolome parameters as a modifiable risk factor for metabolic disorders and the development of CVD. To study the peculiarities of IM metabolome parameters in association with inflammatory, biochemical, hormonal parameters and the structural and functional state of the vascular wall in patients with arterial hypertension (AH). 141 patients with AH were divided into 3 groups: 34 patients without AH and metabolic disorders (37.67±13.95 years) were included in group 1 (control group), 49 patients with AH without abdominal obesity (AO) (51.69±12.70 years) – in group 2 and 58 patients with AH and AO (47.79±10.61 years) – in group 3. Patients in group 1 differed significantly in all parameters from groups 2 and 3 ( $p<0.001$ ). Patients in group 2 differed significantly from group 3 in terms of body mass index (BMI), waist-hip ratio, which were significantly higher in AH group with AO. Patients in both study groups underwent a laboratory study of blood and stool bio-samples at the time of hospitalization. IM metabolome parameters were assessed: the level of trimethylamine-N-oxide (TMAO), short-chain fatty acids (SCFA) in coprofiltrate, the level of intestinal FABP (FABP2); from biochemical parameters: uric acid, creatinine, liver enzymes, lipid profile, fasting glucose; hormones – adiponectin, resistin, ghrelin, leptin; inflammatory markers – concentration of C-reactive protein (hs-CRP), interleukin (IL) 1 $\beta$ , 6, 8, 10, homocysteine were determined. In both study groups there were performed: 24-hour ambulatory blood pressure (BP) monitoring (ABPM); study of the elastic properties of the vascular wall by sphygmography on Vasera VS-1000 Series device, with the assessment of the following parameters: pulse wave velocity in the arteries of elastic type on the right and left (PWV-R/L); stiffness of the vascular wall in the arteries of the elastic type on the right and left (CAVI R/L). The results of statistical analysis showed a tendency for TMAO, TMA values to be higher and FABP2 level to be significantly higher ( $p<0.043$ ), and for the level of SCFA ( $p<0.001$ ) to be lower in group 2 compared to group 1 patients. Significantly high values of parameters IL-1 $\beta$ , IL-6, hs-CRP, homocysteine were registered in groups 2 and 3 in comparison with the control group. Patients with AH and AO showed significantly higher levels of IL-1 $\beta$ , hs-CRP compared to AH group without obesity ( $p<0.043$ ; 0.005, respectively). In groups 2 and 3, there is a significant excess of lipid metabolism, indicators of liver function in comparison with group 1. In AH group with AO, the lowest content of adiponectin ( $p=0.002$ ), resistin and ghrelin ( $p=0.029$ ) was revealed, at the same time, they had a significantly higher level of glucose and lipid spectrum indicators, hepatic transaminases ( $p<0.001$ ), in comparison with control group. ABPM parameters were significantly higher in groups with AH than in the control group. It was registered that CAVI and PWV rates were significantly higher in patients of groups 2 and 3 ( $p<0.001$ ), with higher values in group 2. Numerous multidirectional correlations have been revealed between the parameters of IM metabolome and biochemical, inflammatory, hormonal and instrumental parameters of the study. Thus, the study revealed elevated levels of IM metabolome parameters – TMAO, SCFA, FABP2 in AH patient compared with the control group. Multidirectional correlations of IM metabolome parameters with biochemical, non-specific immune and hormonal biomarkers, ABPM parameters and elastic properties of the vascular wall confirm the role of IM as a factor influencing pathogenetic links in the development and progression of AH.

**Key words:** intestinal microbiota metabolome; arterial hypertension; vascular wall stiffness.

**For citation:** Petelina T.I., Avdeeva K.S., Valeeva L.L., Lyapina M.V., Shcherbinina A.E., Musikhina N.A., Leonovich S.V., Kapustina A.A., Gapon L.I. Peculiarities and interrelation of intestinal microbiota metabolome parameters with the biomarkers and the structural and functional state of the vascular wall in patients with arterial hypertension. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (4): 189-198. (in Russ.) DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-4-189-198

**For correspondence:** Petelina Tatiana Ivanovna, MD, Leading Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of the Scientific Department of Clinical Cardiology; e-mail: petelina@infarkta.net

**Information about authors:**

Petelina T.I., <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>;  
Avdeeva K.S., <https://orcid.org/0000-0002-2134-4107>;  
Valeeva L.L., <https://orcid.org/0000-0002-0627-1907>;  
Lyapina M.V., <https://orcid.org/0000-0002-9608-2746>;  
Shcherbinina A.E., <https://orcid.org/0000-0002-2056-2217>;  
Musikhina N.A., <https://orcid.org/0000-0002-8280-2028>;  
Leonovich S.V., <https://orcid.org/0000-0002-8562-6955>;  
Kapustina A.A., <https://orcid.org/0000-0002-0587-0991>;  
Gapon L.I., <https://orcid.org/0000-0002-3620-0659>.

**Conflict of interests.** The authors declare the absence of conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 08.02.2023  
Accepted 24.02.2023  
Published 00.04.2023

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти и инвалидизации в развитых странах мира. В США каждый третий, в Европе – каждый четвертый житель умирает от ССЗ. В России смертность от ССЗ обуславливает каждый второй случай летальных исходов [1, 2]. Широко обсуждаются факторы риска развития ССЗ, ведущее место среди них занимают патологические состояния, ассоциированные с метаболическими нарушениями (ожирение, сахарный диабет, нарушения липидного обмена). Вместе с тем, сохраняет актуальность поиск новых механизмов развития и прогрессирования ССЗ [2]. Значительный интерес в последнее время сосредоточен на изучении роли микробиоты кишечника (МК) как фактора риска различных нарушений обмена веществ и развития ССЗ [3]. В физиологических условиях микробиота желудочно-кишечного тракта способствует усвоению основных питательных веществ, выполняет важную барьерную функцию, подавляя чрезмерный рост и колонизацию потенциально патогенных бактерий, синтезирует витамин К и биотин. При патологических состояниях микробиота кишечника способна выступать в качестве самостоятельного фактора, определяющего неблагоприятный прогноз заболевания, влиять на метаболизм лекарственных препаратов и способствовать выработке фармакологически активных вторичных метаболитов, способных вызывать побочные эффекты [4].

Изменения разнообразия и состава микробиоты кишечника связаны с патофизиологией большинства хронических заболеваний. В настоящее время накапливаются научные данные по влиянию МК на развитие и прогрессирование артериальной гипертензии,

сердечной недостаточности и ряда других ССЗ [5]. Было выявлено несколько механизмов, связывающих дисбиоз с дисметаболическими состояниями, такими как аномальная кишечная проницаемость, повышенная абсорбция липолисахаридов (ЛПС), абберантное превращение первичных желчных кислот во вторичные, повышенная продукция бактериальных токсических соединений, таких как триметиламин-N-оксид (ТМАО), аномальная продукция короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [6]. Эти аномалии приводят к активации воспалительных и аутоиммунных путей, нарушению липидного обмена и прогрессированию атеросклероза. Связь состояния кишечника с артериальным давлением (АД), структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки и развитием АГ находит подтверждение в ряде экспериментальных и клинических работ [7] и является актуальной темой для продолжения научного поиска.

Цель работы – исследовать особенности параметров метаболома МК в ассоциации с воспалительными, биохимическими, гормональными биомаркерами и со структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки у пациентов с АГ.

**Материал и методы.** Исследование проспективное, соответствующее стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (протокол № 159 от 23.07.2020 г.). Перед включением в исследование у каждого из участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследова-

Таблица 1

Клинико-anamnestические данные пациентов, включенных в исследование

Показатели	Группа контроля (n=34)	p 1 и 2	2-я группа с АГ (n=49)	p 2 и 3	3-я группа с АГ и АО (n=58)	p 1 и 3
Возраст, годы	37,67±13,95	<0,001	51,69±12,70		47,79±10,61	<0,001
Масса тела, кг	60,48±6,92	<0,001	70,89±12,47	<0,001	101,84±18,16	<0,001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	22,13±2,32	<0,001	25,63±3,11	<0,001	35,41±4,97	<0,001
Объем талии, см	74,42±8,18	<0,001	84,99±11,21	<0,001	109,74±13,67	<0,001
Объем бедер, см	74,00±41,88	<0,001	101,69±9,92	<0,001	114,97±12,19	<0,001
От/Об	0,77±0,08	<0,001	0,84±0,09	<0,001	0,94±0,06	<0,001
Степень ожирения:						
1					34 (58,6%)	
2					16 (27,6%)	
3					8 (13,8%)	
Степень АГ:						
1			16 (33%)		17 (29,31%)	
2			18 (37%)		22 (37,93%)	
3			15 (30%)		19 (32,76%)	
Пол: Мужчины/Женщины	1/33		12/37		24/34	

Примечание. p – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й, 3-й и 1-й группами.

нии и об использовании результатов обследования в научных целях.

В исследование были включены 141 пациент с артериальной гипертонией (АГ). Клинико-anamнестические данные представлены в табл. 1.

Все пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 34 пациента без АГ и метаболических нарушений, группа контроля. Во 2-ю группу вошли 49 пациентов с АГ без абдоминального ожирения (АО), 3-ю группу составили 58 пациентов с АГ и АО. Пациенты 1-й группы значимо отличались по всем параметрам от 2-й и 3-й групп ( $p < 0,001$ ). Пациенты 2-й группы отличались от 3-й группы по параметрам массы тела, ИМТ, объему талии и бедер, отношению объема талии/объем бедер, которые были значимо выше в 3-й группе. По выраженности степени гипертонии и гендерному составу 2-я и 3-я группы значимо не различались.

К моменту проведения исследования пациенты 2-й и 3-й групп принимали равнозначный процент препаратов из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов ангиотензиновых рецепторов 65,43%, 66,8%, соответственно.

Пациентам в обеих исследуемых группах проводилось лабораторное исследование биообразца крови и кала в момент госпитализации. Оценивали параметры метаболома микробиоты кишечника (МК): уровень триметиламина (ТМА), ТМАО в образцах крови на базе биоаналитической лаборатории «Экзактэ Лабс» на жидкостном хромато-масс-спектрометре Shimadzu 8050 (Япония) с электрораспылительной ионизацией; короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) в копрофильtrate определяли методом ГХМС/ГХ-ПИД (газовой хроматографии-масс-спектрометрии / газовой хроматография с пламенно-ионизационным детектированием); особенности проницаемости кишечной стенки – FABP2-белок, связывающий жирные кислоты (интестинальный FABP) – белок эпителиальных клеток, ранний маркер повреждения тонкой кишки, исследовали методом иммуноферментного анализа при помощи коммерческих наборов Human I-FABP (Нидерланды) на автоматическом иммуноферментном анализаторе BioRad Sunrise (Япония). Из биохимических параметров определяли мочевую кислоту, печеночные ферменты, липидный профиль, глюкозу натощак на биохимическом анализаторе «Cobas Integra 400» (Италия); гормональный статус – адипонектин, резистин, лептин (реактивы Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада) и концентрацию С-реактивного белка (вч-СРБ, реактивы Вектор–Бест, Россия) – определяли иммуноферментным анализом на микропланшетном фотометре Stat Fax 4200 (США); уровень интерлейкина (ИЛ) – 1 $\beta$ , 6, 8, 10, гомоцистеина методом твердофазного хемиллюминесцентного иммуноферментного анализа («сэндвич» метод) на анализаторе «IMMULITE 2000» (реактивы Siemens Diagnostics, США).

В обеих исследуемых группах проводили: точное мониторирование артериального давления (СМАД) на аппарате ВРLaВ (производитель ООО «Петр Телегин», Россия) по стандартному протоко-

лу; исследование эластических свойств сосудистой стенки методом сфигмографии на аппарате Vasera VS-1000 Series (Fukuda Denishi, Япония), с оценкой показателей: PWV-R PWV-L – скорость распространения пульсовой волны и CAVI R/L – параметр жесткости сосудистой стенки по артериям эластического типа справа и слева.

**Статистическая обработка данных.** Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21. В зависимости от распределения при сравнении показателей в 2-х независимых группах использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. При нормальном распределении данные представляли, как среднее (M) и стандартное отклонение (SD), при распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%;75%]. Парным критерием Стьюдента или критерием Вилкоксона рассчитывали динамику между связанными группами. Использовали корреляционный анализ Спирмена. Результаты оценивались как статистически значимые при двухстороннем уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты.** На первом этапе работы мы проанализировали показатели метаболома МК в исследуемых группах пациентов (табл. 2).

По данным табл. 2, показатели ТМАО, ТМА и соотношение ТМА к ТМАО достоверно не отличались между группами, однако максимальные значения показателей ТМА и ТМАО отмечались у пациентов с АГ во 2-й группе. FABP2-белок (I-FABP) – уровень параметра интестинального повреждения тонкой кишки зарегистрирован также значимо выше во 2-й группе пациентов.

По результатам исследования КЦЖК выявлено, что во 2-й и 3-й группах достоверно выше показатели абсолютного содержания монокарбоновых кислот: С2 – уксусной, С3 – пропионовой, С4 – масляной и их суммарного содержания по сравнению с 1-й группой пациентов. Анализ относительной концентрации представленных КЦЖК не выявил значимых изменений между группами.

Микробиота кишечника (МК) выполняет множество биологических функций и за последние два десятилетия накоплены доказательства влияния на развитие дислипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как непосредственно населяющими ее организмами, так и при помощи различных метаболитов, таких, как ТМАО, жирные кислоты, желчные кислоты и копростанол [8,9]. Изменения состава и метаболизма МК могут выступать независимым фактором риска ССЗ, что подтверждается данными многих клинических исследований. Повышенное содержание ТМАО может способствовать активации воспаления и окислительного стресса, что существенно повышает риск развития больших сердечно-сосудистых событий. В клинических исследованиях высокий уровень ТМАО независимо ассоциировался с риском развития инфаркта миокарда, инсульта, смерти от ССЗ и реваскуляризации [9]. Обсуждается множество механизмов ускорения развития атеро-

Показатели метаболизма микробиоты кишечника в исследуемых группах пациентов

Показатели	Группа контроля, n=34	p 1 и 2	2-я группа с АГ, n=49	p 2 и 3	3-я группа с АГ и АО, n=58	p 1 и 3
ТМАО, мкмоль/л	11,52 [5,79;15,86]		19,3 [6,35;47,57]		12,05 [6,64;20,95]	
ТМА, мкмоль/л	0,25±0,10		0,37±0,21		0,28±0,16	
ТМА/ТМАО	0,02±0,01		0,02±0,01		0,03±0,03	
ФАВР2-белок (I-ФАВР), нг/мл	489,74±297,15		560,23±308,72	0,043	409,46±228,82	
КЦЖК-абсолютное содержание С2 (уксусная), мг/г	0,45 [0,37;0,70]	0,032	1,32 [0,49;1,87]		1,29 [0,52;2,22]	0,018
Абсолютное содержание С3 (пропионовая), мг/г	0,123 [0,09;0,185]	0,025	0,354 [0,122;0,62]		0,308 [0,135;0,66]	0,003
Абсолютное содержание С4 (масляная), мг/г	0,11 [0,06;0,21]	0,064	0,38 [0,11;0,60]		0,29 [0,12;0,60]	0,036
Суммарное содержание ИзоСп изоС4+изоС5+изоС6	0,11 [0,10;0,14]	0,040	0,09 [0,04;0,10]		0,07 [0,05;0,10]	0,009
ИзоСп/Сп, Ед	0,295±0,071		0,281±0,101	0,001	0,302±0,117	0,001
Суммарное содержание С2+С3+С4+С5+С6+изоС4+изоС5+изоС6	0,84 [0,68;1,16]	0,079	2,32 [0,82;3,31]		2,07 [0,88;3,70]	0,014
ИзоСп-изоС4-изоС5-изоС6	0,09 [0,05;0,11]	0,025	0,14 [0,09;0,37]		0,13 [0,08;0,18]	0,068
Относительное содержание С2 (уксусная), Ед	0,69±0,07	-	0,65±0,03	-	0,65±0,06	-
Относительное содержание С3 (пропионовая), Ед	0,17±0,04	-	0,18±0,02	-	0,19±0,05	-
Относительное содержание С4 (масляная), Ед	0,15±0,07	-	0,17±0,03	-	0,15±0,05	-
Анаэробный индекс (С2-С4), Ед	-0,47±0,16	-	-0,53±0,07	-	-0,54±0,15	-

Примечание. p – статистическая значимость различий между 1 и 2-й, 2-й и 3-й, и 3-й и 1-й группами.

ФАВР2-белок – параметр интестинального повреждения тонкой кишки.

склероза при высоком уровне ТМАО, однако нужно отметить, что имеющиеся данные о влиянии ТМАО на организм человека достаточно противоречивы. С одной стороны, по литературным данным, повышенный уровень ТМАО ассоциируется с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти от любых причин. С другой стороны, по данным М.Е. Dumas и соавт. [10], концентрация ТМАО в моче японцев значительно больше, чем у жителей США. Тем не менее, продолжительность жизни выше в Японии, тогда как смертность от возраст-ассоциированных заболеваний выше в США.

Кроме этого, микробиота кишечника метаболизирует сложные углеводы с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые принимают участие в передаче сигналов другим представителям экосистемы кишечника, энергетическом обмене, поддержании уровня pH, оптимального для существования микробиоты. КЦЖС обладают гипополипидемическим действием благодаря способности блокировать синтез холестерина в печени [9,11].

ФАВР2-белок (I-ФАВР) – параметр интестинального повреждения тонкой кишки и индикатор синдрома повышенной проницаемости эпителия и эндотелия. Имеющиеся литературные данные кон-

статируют, что повышенная проницаемость обеспечивает быстрый ответ эндотелия на повреждение развитием локального воспаления. Поскольку при воспалении проницаемость эндотелия повышается, это приводит к попаданию антигенов в кровь и, провоцируя иммунные реакции, имеющие системный характер, приводит к выбросу различных цитокинов, вплоть до развития «цитокинового шторма», и формирования синдрома системной воспалительной реакции (SIRS). Гиперцитокинемия, в свою очередь, вызывает дальнейшее повышение проницаемости эндотелия и его дисфункцию, что, в сочетании с ДВС-синдромом, может привести к развитию полиорганной недостаточности. Таким образом, в результате определенных изменений состава МК и ее метаболизма активируются процессы системного воспаления, которые могут приводить к росту патогенных бактерий, обладающих провоспалительным действием, что усиливает локальный иммунный ответ. Это сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов и адипокинов – фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкина-6 (IL-6), лептина [9,12].

Результаты параметров воспалительных маркеров приведены в табл. 3.

Параметры биомаркеров воспалительной реакции в исследуемых группах пациентов

Показатели, ед/измерения, нормативные значения	Группа контроля, n=34	p 1 и 2	2-я группа с АГ, n=49	p 2 и 3	3-я группа с АГ и АО, n=58	p 1 и 3
СРБ, мг/л 0-5	1,93 [1,19;2,44]		1,33 [0,52;2,60]	0,011	2,44 [1,00;5,83]	
TNF-α, пг/мл 0-6	4,10 [3,23;4,70]		4,00 [2,82;4,66]		3,70 [2,40;4,80]	
IL-1β, пг/мл 0-5	5,76±3,26		6,94±3,54	0,043	7,97±2,91	<0,001
IL-6, пг/мл 0-4,1	1,81 [1,76;2,03]	<0,05	2,00 [1,91;2,11]	0,046	2,08 [1,95;2,75]	<0,001
IL-8, пг/мл 0-62	4,57±0,42		4,69±0,39		4,51±0,89	
вч-СРБ, мг/л 0-5	0,87 [0,46;1,91]	<0,004	1,94 [1,33;5,54]	0,005	4,39 [1,33;10,00]	<0,003
GDF15, пг/мл 200-653	322,20±101,88	<0,003	430,19±132,09		386,10±123,55	
НСУ, мкмоль/л 5-15	10,10 [8,63;13,70]	<0,05	11,20 [9,32;16,45]		12,50 [10,25;17,35]	<0,021

Примечание. p – статистическая значимость различий между 1 и 2-й, 2-й и 3-й, и 3-й и 1-й группами.

вч-СРБ - высокочувствительный С-реактивный белок; TNF-α- фактор некроза опухоли; IL- интерлейкины; GDF- фактор дифференцировки роста -15; НСУ – гомоцистеин.

Согласно результатам табл. 3, зарегистрированы значимо более высокие показатели значений параметров СРБ, ИЛ-1β, ИЛ-6, вч-СРБ, гомоцистеина во 2-й и 3-й группах по сравнению с контрольной группой. У пациентов 3-й группы выявлены статистически значимо превышающие значения во 2-й группе уровни ИЛ-1β и вч-СРБ. Повышение уровня воспалительных маркеров в группах с АГ являются фактором, обуславливающим прогрессирование сосудистого воспалительного процесса с возможным поражением органов-мишеней.

Анализ проведенного биохимического исследования показал значимое превышение уровня мочевой кислоты (242,67±87,57; 308,46±89,08; 308,46±89,08 мкмоль/л, p<0,001- данные соответственно группам пациентов) и АЛТ (18,60±6,63; 24,72±12,16; 33,60±18,51 ед/л, p<0,001) в 3-й группе пациентов по сравнению с 1-й и 2-й группами. Превышение уровня ОХС (4,76±0,87; 5,61±1,32; 5,58±1,31 ммоль/л, p<0,001), ХСЛПНП (2,58±0,83; 3,44±0,92; 3,38±1,12 ммоль/л, p<0,001) во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой. Максимальный, превышающий референсные значения уровень ТГ (1,99±1,57 ммоль/л), был зарегистрирован в 3-й группе пациентов.

Большое значение на выраженность метаболических изменений в организме играют гормоны жировой ткани, такие как адипонектин, резистин, лептин. Было выявлено, что у пациентов 3-й группы отмечено самое низкое содержание адипонектина ([3929,50 [3330,75;4524,25]; 4424,50 [3852,50;4607,50]; 3860,00 [3365,13;4261,50] мг/мл, p=0,002) при значимо более высоком уровне глюкозы и гликированного гемоглобина (5,59±1,00 ммоль/л, 5,86±0,49%, p<0,001) у пациентов АГ с абдоминальным ожирением по сравнению

с контрольной группой. Результаты исследования согласуются с литературными данными, которые свидетельствуют о том, что в норме адипонектин увеличивает окисление жира на периферии, снижает уровень свободных жирных кислот в крови, уменьшая содержание внутриклеточных триглицеридов в печени и мышцах; кроме того, под его влиянием наблюдается снижение уровня глюкозы в крови без увеличения секреции инсулина. Уровень адипонектина коррелирует с чувствительностью тканей к инсулину, т. е. гипoadипонектинемия может приводить к инсулинорезистентности (ИР) и сахарному диабету (СД). Адипонектин обладает противовоспалительными и антиатерогенными эффектами [13].

Уровень резистина в 3-й группе был несколько выше значений в других группах (1200,50 [8,63;1634,25]; 916,00 [565,50;1122,00]; 1246,17 [673,25;1292,38] нг/мл), но без значимой разницы. Известно, что это один из возможных индикаторов метаболических нарушений, стимулируемый жировой тканью. Именно этот адипокин ответственен за развитие инсулинорезистентности (ИР). Уровень резистина повышается в группах с максимальной степенью ожирения. В нашем исследовании в 3-й группе большинство пациентов имели 1 и 2-ю степени ожирения. Выявлено, что резистин продуцируется не только адипоцитами, но и моноцитами, макрофагами и кардиомиоцитами. В настоящее время доказана его роль в инициации воспалительных реакций, активации эндотелина, пролиферации гладкомышечной мускулатуры сосудистой стенки и ее ремоделирования, в связи с чем, резистин стал маркером сердечно-сосудистых заболеваний. Резистин ухудшает функцию эндотелия посредством снижения экспрессии эндотелиальной

НО-синтетазы, уровня оксида азота и увеличивает экспрессию VCAM-1 и MCP-1, участвующих в формировании атеросклеротического поражения. Кроме этого, были получены данные о прямом воздействии резистина на экспрессию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ , что в совокупности ассоциируется с развитием инсулинорезистентности и неспецифического воспаления с развитием серьезных кардиоваскулярных событий [14]. В ряде работ были получены достоверные данные о взаимосвязи артериального давления с высоким уровнем резистина у больных с АГ [15].

Лептин является пептидным гормоном, вырабатывается в клетках жировой ткани, регулирует энергетический обмен и массу тела. Известно, что на фоне выраженного ожирения может провоцировать развитие воспалительных процессов и инициировать развитие ССЗ [13]. В нашем исследовании уровень лептина не превышал референсные значения во всех группах (3,7-11,1 нг/мл).

В последнее десятилетие привлечено внимание специалистов по артериальной гипертонии к изучению процессов ремоделирования сосудов эластического типа и его клинической значимости. Убедительно доказано, что при длительном воздействии факторов общего сердечно-сосудистого риска – возраст, АГ, дислипидемия, гипергликемия и других, в артериальной сосудистой системе прогрессируют атеросклеротические, инфильтративные и дегенеративные изменения, нарастает дисфункция эндотелия [15,16]. Особое значение среди цитокинов в цепи развития

АГ с ожирением имеет секреторная форма интерлейкинов, в частности, ИЛ-6. Повышение уровня ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ вызывает множество изменений на клеточном уровне, тем самым способствуя усугублению эндотелиальной дисфункции и прогрессированию АГ. В табл. 4 представлены показатели суточного мониторинга АД и эластических свойств сосудистой стенки в исследуемых группах больных.

Из результатов табл. 4 видно, что параметры суточного мониторинга артериального давления ожидаемо выше в группах с наличием АГ по сравнению с контрольной группой. Показатели среднесуточного, дневного и ночного САД, вариабельности ДАД в ночное время (ВДАД (нч) ( $p=0,016; 0,013; 0,025$  и  $0,020$ , соответственно) исходно были выше в 3-й группе пациентов.

Развитие большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы сопровождается не только функциональными изменениями артериальных сосудов, но и структурной перестройкой стенки артерии, смещением соотношения между ее компонентами в сторону увеличения коллагена и снижения эластических волокон, а также прогрессированием атеросклероза [15, 16]. По мнению ряда авторов, жесткость артерий – интегральный фактор, определяющий сердечно-сосудистые риски [15].

Известно, что при артериальной гипертонии регистрируются повышенные показатели СРПВ (PWV) у пациентов с АГ, превышающие нормативные значения (согласно ВОЗ критерии СРПВ должны быть

Таблица 4

Показатели суточного мониторинга АД и эластических свойств сосудистой стенки в обследуемых группах

Показатели	Группа контроля, n=34	p 1 и 2	2-я группа с АГ, n=49	p 2 и 3	3-я группа с АГ и АО, n=58	p 1 и 3
САД24	110,11±9,00	0,0004	122,78±15,89	0,016	131,05±16,03	<0,0001
ДАД24	72,04 ±8,76	0,004	77,68±10,87	0,051	82,41±12,42	<0,0001
САДдн	113,62±9,71	0,001	125,70±15,44	0,013	134,02±16,11	<0,0001
ДАДдн	74,39±6,94	0,006	80,15±9,82		84,51±12,56	<0,0001
САДнч	100,35±9,13	0,0005	116,66±18,32	0,025	123,88±16,22	<0,0001
ДАДнч	62,81±5,18	0,0002	71,68±11,46	0,06	76,61±12,81	<0,0001
ВСАД24	9,48±2,90	0,006	11,71±3,75		11,79±4,07	0,0001
ВДАД24	6,92±1,84	0,001	8,94±2,91		9,23±3,23	0,001
ВСАДдн	9,00 [8,00;12,50]	0,029	12,00 [9,00;15,00]		12,00 [10,00;15,00]	0,0001
ВДАДдн	6,00 [6,00;8,00]	0,001	9,00 [7,25;11,75]		9,00 [7,00;12,00]	0,012
ВСАДнч	8,00 [6,00;9,00]	0,015	10,00 [6,00;13,00]		11,00 [9,00;14,00]	0,001
ВДАДнч	6,00 [4,00;7,25]	0,021	7,00 [5,00;10,00]	0,020	9,00 [7,00;11,00]	0,0001
ЧСС дн	74,50±5,63		67,59±25,59		66,63±23,80	
ЧСС нч	61,75±7,01		52,55±22,68		58,13±21,35	
САVI-г	6,31±2,59	0,05	8,01±2,76	0,048	6,94±3,06	
САVI-л	6,62 ±2,40		6,73±3,93		6,67±3,89	
PWV-г	10,28±2,59	0,001	12,06±4,15		11,95±4,03	0,001
PWV-л	10,17±3,11	0,0002	12,31±4,27		11,97±3,98	0,001

Примечание. САД 24, нч, дн. – систолическое АД за 24 часа, днем, ночью; ДАД – диастолическое АД; ВСАД и ВДАД – вариабельность систолического и диастолического АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; PWV – скорость пульсовой волны (г/л- справа/слева).

не более 10 м/с). СРПВ является более сильным предиктором фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, чем курение, уровень глюкозы, общий холестерин и другие биологические маркеры. Практически все исследования показывают, что СРПВ достоверно увеличивается с возрастом и зависит от уровня АД во время измерения. Поэтому мы оценивали дополнительно показатель сердечно-сосудистого индекса (САВИ), который позволяет решить проблемы, связанные с воздействием артериального давления. Он отражает истинную жесткость аорты, бедренной и большеберцовой артерии. Этот показатель зависит в большей степени от жесткости и податливости восходящей аорты, что позволяет широко использовать его для диагностики атеросклероза крупных артерий. Патологическим считаются значения САВИ от 9,0 и выше. По данным нашего исследования выявлено, что показатель PWV и САВИ существенно выше у пациентов 2-й и 3-й группы, с более значимым превышением контрольных значений во 2-й группе пациентов ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ , соответственно).

За последние годы получены убедительные данные о роли повышенной жесткости сосудистой стенки в прогрессировании АГ и развитии ее основных осложнений. АД является одним из главных факторов, влияющих на жесткость сосудистой стенки. Систолическое и пульсовое давление напрямую зависит от снижения эластичности стенок крупных артерий. В целом ряде исследований показана связь повышения жесткости артериальной стенки с АГ преимущественно за счет увеличения систолического АД, пульсового АД и вариабельности АД [15, 16]. В нашем исследовании влияние артериального давления на жесткость сосудистой стенки подтверждено наличием корреляционных взаимосвязей параметров, в частности: САВИ-г с САД нч ( $r=0,444$ ;  $p=0,009$ ), ДАД нч ( $r=0,469$ ,  $p=0,005$ ), ВСАД нч ( $r=0,409$ ,  $p=0,018$ ), ВДАД нч ( $r=0,453$ ,  $p=0,008$ ) во 2-й группе. PWV-г с ДАД нч ( $r=0,466$ ,  $p=0,016$ ), ВДАД 24 ( $r=0,522$ ,  $p=0,006$ ) во 2-й группе и ВДАД 24 ( $r=0,316$ ,  $p=0,047$ ) в 3-й группе.

Кроме этого, в задачи данной работы входило уточнить наличие ассоциации метаболитов микробиоты кишечника с лабораторно-инструментальными параметрами у пациентов в исследуемых группах. Эти данные представлены в табл. 5.

В 1-й группе пациентов выявлены только немногочисленные взаимосвязи параметров метаболома МК с параметрами липидного профиля: С3 (пропионовая) абсолютное содержание с ОХС ( $r=-0,745$ ,  $p=0,013$ ), ХСЛПНП ( $r=-0,683$ ,  $p=0,029$ ); С3 относительное содержание с ТГ ( $r=0,663$ ,  $p=0,037$ ). Во 2-й группе пациентов особенностью является наличие большого количества взаимосвязей метаболитических параметров МК с параметрами суточного мониторинга артериального давления. В 3-й группе пациентов зарегистрировано наибольшее количество корреляций с параметрами воспаления, гормонального статуса и параметрами эластических свойств сосудистой стенки. В целом, представленные в табл. 5 взаимосвязи параметров метаболома микробиоты кишечника с биомаркерами крови, параметрами СМАД и эласти-

ческими свойствами сосудистой стенки в группах с АГ, подтверждают наличие патогенетических звеньев сопряженности метаболизма МК и течения артериальной гипертензии.

**Обсуждение.** Связь состояния МК с артериальным давлением и развитием АГ находит подтверждение в ряде экспериментальных и клинических работ [2-4]. Опубликованы данные, где авторы указывают на то, что патологические изменения микробиоты кишечника предшествуют дебюту АГ. Ряд клинических исследований подтверждает, что дисбиотические изменения МК присутствуют уже при прегипертензивных состояниях [3,5]. Установлено, что восстановление баланса кишечного микробиома как с помощью диеты, так и с помощью специальной лекарственной терапии может сопровождаться снижением артериального давления без применения антигипертензивных средств.

Патогенетическая связь артериальной гипертензии и дисбиоза опосредована активацией субклинического воспаления как фактора, потенцирующего развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [17]. Классическим биомаркером в оценке состояния кишечной микробиоты является соотношение микробных сообществ *Firmicutes* (F) и *Bacteroidetes* (B). Это соотношение (F/B) повышается у крыс со спонтанной гипертензией и у пациентов с эссенциальной АГ, ассоциируясь с нарушением кишечного барьера, более активной пенетрацией липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий в кровотока, сопровождаясь повышенным содержанием бактерий и продуктов их метаболизма с развитием эндотоксемии, что способствует развитию хронического системного воспаления и нарушению иммунологической защиты организма [18-20]. Таким образом, повышенная проницаемость кишечника способствует формированию замкнутого круга, приводящего к прогрессированию повышенной транслокации эндотоксина и накоплению воспалительных цитокинов.

Проблема доказательства связи метаболома микробиоты кишечника с рядом сердечно-сосудистых заболеваний является чрезвычайно актуальной во всем мире. В нашей работе рассмотрена ассоциация метаболитических параметров МК со структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки. Таких исследований пока недостаточно, поэтому наша работа весьма актуальна. Выявлены взаимосвязи параметров метаболома микробиоты кишечника с параметрами жесткости сосудистой стенки: С4 (абсолютное содержание масляной кислоты) и САВИ-R; суммарное содержание кислот и PWV-R; С2 (абсолютное содержание уксусной кислоты) и PWV-R в обеих группах пациентов с артериальной гипертензией.

Особенность наличия многочисленных ассоциаций метаболитов МК с параметрами воспалительной реакции и ремоделирования тканей – ТМА с ИЛ-1 $\beta$  ( $p=0,042$ ), GDF15 ( $p=0,007$ ), гомоцистеином ( $p=0,005$ ), вч-СРБ ( $p=0,017$ ); FABP с вч-СРБ ( $p=0,017$ ) и GDF-15 ( $p=0,043$ ); КЦЖК с ФНО- $\alpha$  ( $p=0,015$ ) и лептином ( $p=0,005$ ) в 3-й группе пациентов расширяет потенциальные границы ис-



Таблица 5

**Корреляции параметров метаболитов микробиоты кишечника с лабораторно-инструментальными данными в группах пациентов с АГ**

Показатели	2-я группа с АГ, n=49	3-я группа с АГ и АО, n=58
ТМА	САД <sub>24</sub> ( $r=0,807, p=0,052$ )	ИЛ-1 $\beta$ ( $r=-0,458, p=0,042$ ) GDF15 ( $r=0,648, p=0,007$ ) Гомоцистеин ( $r=0,580, p=0,005$ )
ТМАО	ЧСС <sub>24</sub> ( $r=-0,391, p=0,048$ ) ЧСС <sub>дн</sub> ( $r=-0,403, p=0,030$ )	ИЛ-1 $\beta$ ( $r=-0,506, p=0,023$ ) GDF15 ( $r=0,645, p=0,007$ ) Гомоцистеин ( $r=0,549, p=0,008$ )
ТМА/ТМАО		ИЛ-1 $\beta$ ( $r=0,561, p=0,010$ ) вч-СРБ ( $r=0,514, p=0,042$ )
FABP2	САД <sub>днч</sub> ( $r=-0,426, p=0,027$ ) ДАД <sub>днч</sub> ( $r=-0,458, p=0,016$ )	вч-СРБ ( $r=0,447, p=0,017$ ) GDF15 ( $r=-0,385, p=0,043$ )
КЦЖК C2, абсолютное содержание	ВДАД <sub>днч</sub> ( $r=-0,877, p=0,022$ ) ИЛ1 $\beta$ ( $r=0,787, p=0,036$ ) ИЛ6 ( $r=0,915, p=0,004$ ) Адипонектин ( $r=-0,823, p=0,023$ ) PWV-R ( $r=0,530, p=0,055$ )	PWV-R ( $r=0,425, p=0,049$ ) Лептин ( $r=-0,561, p=0,007$ )
C3, абсолютное содержание	ВСАД <sub>днч</sub> ( $r=-0,356, p=0,026$ ) ВДАД <sub>днч</sub> ( $r=-0,378, p=0,018$ ) ЧСС <sub>24</sub> ( $r=-0,393, p=0,047$ ) ЧСС <sub>дн</sub> ( $r=-0,396, p=0,033$ ) ИЛ6 ( $r=0,858, p=0,014$ ) Адипонектин ( $r=-0,812, p=0,027$ )	Лептин ( $r=-0,535, p=0,010$ )
C4, абсолютное содержание	ВДАД <sub>днч</sub> ( $r=-0,848, p=0,033$ ) ИЛ1 $\beta$ ( $r=0,787, p=0,036$ ) ИЛ6 ( $r=0,914, p=0,004$ ) адипонектин ( $r=-0,846, p=0,017$ )	Лептин ( $r=-0,584, p=0,004$ )
Суммарное содержание ИзоСп изоС4+изоС5+изоС6	ИЛ10 ( $r=-0,941, p=0,002$ )	ИЛ-6 ( $r=0,436, p=0,048$ )
C2 (ускусная), относительное содержание		ФНО- $\alpha$ ( $r=0,578, p=0,015$ ) Лептин ( $r=0,437, p=0,042$ )
C3 (пропионовая), относительное содержание	ИЛ6 ( $r=-0,789, p=0,035$ ) Лептин ( $r=0,739, p=0,058$ )	САД <sub>днч</sub> ( $r=0,411, p=0,058$ ) ИЛ-10 ( $r=-0,466, p=0,033$ ) Гомоцистеин ( $r=0,401, p=0,058$ )
C4 (масляная), относительное содержание	Гомоцистеин ( $r=-0,742, p=0,056$ ) Лептин ( $r=-0,820, p=0,024$ )	САVI-R ( $r=-0,466, p=0,029$ ) Лептин ( $r=-0,477, p=0,025$ )
Суммарное содержание ИзоСп изоС4+изоС5+изоС6	САД <sub>днч</sub> ( $r=-0,820, p=0,046$ ) ДАД <sub>днч</sub> ( $r=-0,886, p=0,019$ ) ЧСС <sub>24</sub> ( $r=0,953, p=0,047$ ) ЧСС <sub>дн</sub> ( $r=0,949, p=0,051$ ) ИЛ1 $\beta$ ( $r=0,772, p=0,042$ )	Лептин ( $r=0,591, p=0,004$ )
ИзоСп/Сп / ИзоС5/С5		
Суммарное содержание C2+C3+C4+C5+C6+ изоС4+изоС5+изоС6	ДАД <sub>днч</sub> ( $r=-0,876, p=0,022$ ) ИЛ6 ( $r=0,901, p=0,006$ ) адипонектин ( $r=-0,824, p=0,023$ ) лептин ( $r=-0,770, p=0,043$ )	PWV-R ( $r=0,441, p=0,041$ ) Лептин ( $r=-0,580, p=0,005$ )
Анаэробный индекс (C2-C4), ед.		ФНО- $\alpha$ ( $r=0,561, p=0,019$ ) Лептин ( $r=0,460, p=0,031$ )

следования влияния перечисленных маркеров на структурно-функциональное состояние сосудов и миокарда у больных АГ с разной степенью абдоминального ожирения.

**Заключение.** В ходе работы выявлено, что наибольшее изменение уровней метаболитов микробиома кишечника зарегистрировано во 2-й и 3-й группах пациентов. Выявленные корреляционные взаимосвязи параметров метаболома микробиоты кишечника с биохимическими, неспецифическими воспалительными и гормональными биомаркерами, параметрами суточного мониторинга артериального давления и эластическими свойствами сосудистой стенки, мо-

гут обозначить роль микробиоты кишечника как фактора, влияющего на патогенетические звенья развития и прогрессирования артериальной гипертензии.

Активный интерес исследователей во всем мире к микробиоте кишечника и влиянию метаболома МК на развитие, прогрессирование и исходы сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, артериальной гипертензии, не случаен. Новое понимание сложного и разностороннего взаимодействия микроорганизмов и макроорганизма во всем его раскрывающемся многообразии, является многообещающим с точки зрения формирования новых подходов к профилактике и лечению данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 6, 18–20 см. REFERENCES)

1. Шляхто Е.В., Баранова Е.И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(7):3983. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3983.
2. Ляпина И.Н., Завырылина П.Н., Начева Л.В. Микробиота кишечника – новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021; (4):26-33. DOI: 10.20333/25000136-2021-4-26-33.
3. Драпкина О.М., Жамалов Л.М. Микробиота кишечника — новый фактор риска атеросклероза? *Профилактическая медицина*. 2022; 25(11):72–7. DOI: 10.17116/profmed20222511172.
4. Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Кишечная микробиота-новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: неожиданные роли старых соседей. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016; 12(1):66-71. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-66-71.
5. Афинеевская А.Ю., Мальков О.А., Говорухина А.А. Роль кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза и перспективные меры профилактики (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2020; 8(2):184–93. DOI: 10.37482/2542-1298-Z009.
7. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н. Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(3):2474. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-24746.
8. Драпкина О.М., Широких О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018; 14(4):567-74. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574.
9. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20(1): 62758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
10. Достанко Н.Ю., Ягур В.Е., Зыбалова Т.С. Вклад микробиоты в развитие, прогрессирование и исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы. *Кардиология в Беларуси*. 2022; 5:642-52. DOI: 10.34883/PI.2022.14.5.010.
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*. 2006; 3(1):6-13. DOI: 10.14341/2071-8713-4937.
13. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. *Проблемы эндокринологии*. 2022; 68(1):73-80. DOI: 10.14341/probl12805.
14. Вербовой А.Ф., Цинава И.А., Вербовая Н.И. резистин марке сердечно-сосудистых заболеваний. *Ожирение и метаболизм*. 2017; 14(4):5-9. DOI: 10.14341.omet.2017.9.
15. Кириченко Л.Л., Гацура С.В., Голосова А.Н., Дворянчикова Ж. Ю., Ульянова Е. А., Чуприкова К. М. и др. Жесткость сосудистой стенки при артериальной гипертензии и возможности ее модуляции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15(6): 83–8.
16. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченков И.И., Гусева Т.Ф., Бондарец О.В. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2015; 12(2): 43–8.
17. Баранцевич Н.Е., Конради А.О., Баранцевич Е.П. Артериальная гипертензия: роль микробиоты кишечника. *Артериальная гипертензия*. 2019; 25(5):460-6. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-46623.
3. Drapkina O.M., Zhamalov L.M. Gut microbiota: a new risk factor for atherosclerosis? *Profilakticheskaya meditsina*. 2022; 25(11):72–7. DOI: 10.17116/profmed20222511172. (in Russian)
4. Drapkina O.M., Kaburova A.N. Gut microbiota – a new companion on the path of cardiovascular diseases progression: surprising roles of long-time neighbors. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2016; 12(1):66-71. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-66-71. (in Russian)
5. Afineevskaya A.Yu., Mal'kov O.A., Govorukhina A.A. The Role of Intestinal microbiota in the pathogenesis of atherosclerosis and promising preventive measures (review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2020; 8(2): 184–93. DOI: 10.37482/2542-1298-Z009. (in Russian)
6. Bielinska K., Radkowski M., Grochowska M., Perlejewski K., Huc T., Jaworska K. et al. High salt intake increases plasma trimethylamine N-oxide (TMAO) concentration and produces gut dysbiosis in rats. *Nutrition*. 2018; 54:33-9. DOI: 10.1016/j.nut.2018.03.004. Epub. 2018 Mar 22. PMID: 29705499.
7. Kashtanova D.A., Tkacheva O.N. The phenomenon of intestinal permeability and its association with cardiovascular disease. Current status. *Kardiovaskulyarnaya terapiya I profilaktika*. 2020; 19(3):2474. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-24746. (in Russian)
8. Drapkina O.M., Shirobokikh O.E. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2018; 14(4):567-74. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574. (in Russian)
9. Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national consensus. *Kardiovaskulyarnaya terapiya I profilaktika*. 2021; 20(1):62758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758. (in Russian)
10. Dumas M.E., Maibaum E.C., Teague C., Ueshima H., Zhou B., Lindon J.C. et al. Assessment of analytical reproducibility of 1H NMR spectroscopy based metabolomics for large-scale epidemiological research: the intermap study. *Anal. Chem*. 2006; 78(7):2199-2208. DOI: 10.1021/ac0517085.
11. Dostanko N.Yu., Yagur V.E., Zyalalova T.S. The contribution of the microbiota to the development, progression and outcomes of cardiovascular diseases. Literature review. *Kardiologiya v Belarusi*. 2022; 5:642-52. DOI: 10.34883/PI.2022.14.5.010. (in Russian)
12. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Butrova S.A. Adipose tissue as an endocrine organ. *Ozhirenie I metabolism*. 2006; 3(1):6-13. DOI: 10.14341/2071-8713-4937. (in Russian)
13. Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problemy endokrinologii*. 2022; 68(1):73-80. DOI: 10.14341/probl12805. (in Russian)
14. Verbovoy A.F., Tsinava I.A., Verbovaya N.I. Resistin brand of cardiovascular disease. *Ozhirenie I metabolism*. 2017; 14(4):5-9. DOI: 10.14341.omet.2017.9. (in Russian)
15. Kirichenko L.L., Gatsura S.V., Golosova A.N., Dvoryanchikova Zh.Yu., Ul'yanova E. A., Chuprikova K. M. et al. Stiffness of the vascular wall in arterial hypertension and the possibility of its modulation. *Kardiovaskulyarnaya terapiya I profilaktika*. 2016; 15(6): 83-8. (in Russian)
16. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Kopchenov I.I. Guseva T.F., Bondarets O.V. The hardness of the vessel wall in patients with arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii*. 2015; 12(2): 43–8. (in Russian)
17. Barantsevich N.T., Konradi A.O., Barantsevich E.P. Arterial hypertension: The role of gut microbiota. *Arteriálnaya gipertenziya*. 2019; 25(5):460-6. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-46623. (in Russian)
18. Moran-Ramos S., López-Contreras B.E., Canizales-Quinteros S. Gut microbiota in obesity and metabolic abnormalities: a matter of composition or functionality? *Archives of Medical Research*. 2017; 48(8):735-53. DOI: 10.1016/j.arcmed.2017.11.003.
19. Lau K., Srivatsav V., Rizwan A., Nashed A., Liu R., Shen R. et al. Bridging the gap between gut microbial dysbiosis and cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2017; 9:859. DOI: 10.3390/nu9080859.
20. Tang W.H., Kitai T., Hazen S.L. Gut microbiota and cardiovascular health and disease. *Circulation Research*. 2017; 31; 120(7):1183-96. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.3097158.

REFERENCES