

# Роль микробиоценоза кишечника в патогенезе острого инфаркта миокарда

А. Ю. Букаевская<sup>1</sup>, А. Т. Яковлев<sup>2</sup>, Л. П. Кнышова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», Волгоград

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

<sup>3</sup>ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области», Волгоград

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Изучение изменения качественного и количественного составов микробиома желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) как одного из основных факторов, влияющих на состояние общего и местного иммунитета у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

**Методы.** Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2019 года установлен кардиологический статус обследуемых. На основе методики Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского определены качественный и количественный составы кишечной микробиоты с последующей оценкой степени микробиологических нарушений по отраслевому стандарту («Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»).

**Результаты и выводы.** В ходе бактериологического исследования выявлено сокращение основных представителей нормобиоты – *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacterium*, *Enterococcus* spp., образующих «метаболическое ядро» микробиоценоза кишечника. Полученные результаты являются частью клинико-лабораторного исследования изменений микробиоты организма при заболеваниях системы кровообращения и могут служить основой для разработки рекомендаций по эффективному лечению и профилактике сердечно-сосудистой патологии с учетом состояния микробиоценоза кишечника.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микробиоценоз кишечника, микробиота, дисбиоз кишечника, иммунный статус, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, острый инфаркт миокарда.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## Role of intestinal microbiocenosis in pathogenesis of acute myocardial infarction

A. Yu. Bukaevskaya<sup>1</sup>, A. T. Yakovlev<sup>2</sup>, L. P. Knysheva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Volgograd Regional Clinical Cardiology Centre, Volgograd, Russia

<sup>2</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>3</sup>Centre for Hygiene and Epidemiology in the Volgograd Region, Volgograd, Russia

## SUMMARY

**Objective.** To study changes in the qualitative and quantitative composition of the microbiome of the gastrointestinal tract as one of the main factors affecting the state of general and local immunity in patients with acute myocardial infarction.

**Methods.** According to the recommendations of the European Society of Cardiology 2019, the cardiological status of the subjects was established. Based on the methodology proposed by the Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. G. N. Gabrichevsky, the qualitative and quantitative composition of the intestinal microbiota was determined, followed by an assessment of the degree of microbiological disorders according to the industry standard 'Protocol of patient management. Intestinal dysbiosis'.

**Results and conclusions.** A bacteriological study revealed a reduction in the main representatives of the normobiota: *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacterium*, *Enterococcus* spp., forming the 'metabolic core' of intestinal microbiocenosis. The results obtained are part of a clinical and laboratory study of changes in the microbiota of the body in diseases of the circulatory system and can serve as a basis for developing recommendations for effective treatment and prevention of cardiovascular pathology, taking into account the state of intestinal microbiocenosis.

**KEYWORDS:** intestinal microbiocenosis, microbiota, intestinal dysbiosis, immune status, atherosclerosis, cardiovascular diseases, acute myocardial infarction.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest on the presented article.

## Введение

Распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы в мире находится в пределах 80%. При анализе медико-демографических показателей состояния здоровья населения России смертность от болезней системы кровообращения (БСК) стабильно находится на первом месте на протяжении многих лет [1].

В настоящее время, несмотря на использование целого комплекса лекарственных средств для лечения и профилактики, эти показатели продолжают неуклонно расти [2]. Так, по последним данным Росстата, на территории РФ за первые 10 месяцев 2019 года смертность, связанная с БСК, составила 46,8% от общего количества [3]. Причиной смертности от сердечно-сосудистой патологии в 53,0% случаев является

атеросклероз и, как следствие, выраженное сужение просвета коронарных артерий за счет атеросклеротической бляшки, которое ведет к ишемической болезни сердца (ИБС).

Непрерывный поиск новых биомаркеров, связанных с ССЗ, развитие новых высокотехнологичных методов лабораторной диагностики позволяют повысить качество диагностики и лечения пациентов данной категории [4]. Одним из примеров стал мультимаркерный подход для прогнозирования ИБС, который позволил выявить как новые маркеры, так и возможности для изучения потенциальной мишени для лечения атеросклероза микробиома кишечника.

Состояние микробиологического равновесия является одним из индикаторов состояния иммунной системы организма, в которой кишечник играет одно из главных мест, так как

в нем производится до 70% иммуномодулирующих клеток. Кроме того, от состояния микробиоты кишечника зависят усвоение и синтез витаминов, которые также влияют на защитные силы организма. Нормобиота кишечника принимает активное участие в стимуляции и стабилизации целостности стенок эпителия кишечника, в дифференциации лимфатических органов ЖКТ, а также регуляции функций местного и гуморального иммунитета [5, 6]. Особое значение микрофлоры организма человека заключается в поддержании гомеостаза и, как следствие, в развитии различной патологии, в том числе кардиологической, когда наблюдается реализация микробного фактора в условиях отсутствия адекватной защитной реакции иммунной системы организма.

На фоне целого ряда заболеваний ЖКТ наблюдается нарушение моторики кишечника, что способствует росту числа бактерий в тонком кишечнике и усилению их метаболической активности, которая ведет к интенсивному развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) [7, 8]. В последнее время взаимосвязь СИБР с развитием и течением ССЗ находится под пристальным вниманием исследователей. Не так давно было доказано, что липополисахарид, являющийся компонентом клеточной стенки бактерий, приводит к системному воспалению за счет подъема в крови уровней TNF, IL-1, IL-6 и других провоспалительных цитокинов [9]. Выраженная эндотоксемия ускоряет развитие атеросклероза и сердечной недостаточности. Атеросклероз, в свою очередь, является предиктором развития полной закупорки хотя бы одной коронарной артерии, тем самым формирования инфаркта миокарда (ИМ). При этом образование атеросклеротических бляшек зависит не только от изменения уровня липидов, но в большей степени связано с увеличением триметиламин-N-оксида, который образуется в результате окисления метаболита бактерий кишечника, триметиламина в печени человека [10].

На сегодняшний день изучение роли микробиома ЖКТ в патогенезе ИМ в большей степени основано на исследованиях, проведенных на животных. Доказано, что фекальная трансплантация позволяет ускорить микробное восстановление, значительно повышая выживаемость экспериментальных животных, что свидетельствует об участии микробиоты кишечника в ранней репарации миокарда [11]. V. Lam *et al.* (2012) были одними из первых, кто обратил внимание на потенциальное влияние микробов на ремоделирование желудочков после ИМ [12].

В России также проводилось клиническое исследование по изучению микробиоценоза кишечника у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Для выявления возможной взаимосвязи с особенностями клинического течения ХСН была произведена оценка микробного состава образцов кала с помощью секвенирования 16S РНК [13]. В отношении другой сердечно-сосудистой патологии, в частности ИМ, такие сведения отсутствуют, что свидетельствует о необходимости дальнейшего клинического исследования микробиома с целью использования как на этапах диагностики, так и в лечении пациентов с ИМ.

**Цель работы:** изучение видового и количественного состава микробиоты кишечника у пациентов с острым инфарктом миокарда.

## Материалы и методы

Лабораторная часть исследования выполнена в Волгоградском государственном медицинском университете на кафедре клинической лабораторной диагностики. Обследовано 42 пациента в возрасте от 25 до 43 лет, находившихся на лечении в ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр» с диагнозом острого инфаркта миокарда (25 мужчин и 17 женщин). Для обследования были отобраны лица без сопутствующих патологий (гепатит, СПИД, нарушение функции печени и почек, онкологические заболевания, язвенная болезнь в стадии обострения, другие вирусные инфекции и интоксикации).

В контрольную группу входили лица без каких-либо тяжелых хронических заболеваний, отягощенного аллергологического анамнеза, хронических заболеваний ЖКТ.

Для лабораторных и клинических исследований использовали образцы копрокультуры. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2019 года у всех обследуемых был определен кардиологический статус.

Микробиологическое исследование выполнено с использованием питательных сред, представленных в *таблице*, по методике, предложенной Московским НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского с последующей оценкой по отраслевому стандарту ОСТ 91500.11.0004–2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [14, 15].

Статистическая обработка и анализ данных исследования проводились с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и GraphPad Prism 5.0.

## Результаты исследования и их обсуждение

При бактериологическом исследовании выявлены достоверные различия в количественном и видовом составе микробиоты кишечника в основной и контрольной группах пациентов. Определено сокращение суммарных показателей бактерий в пристеночном слое кишечника у пациентов в опытной группе. У большинства обследуемых с ОИМ установлено снижение числа показателей основных представителей нормобиоты – *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacterium*, *Enterococcus spp.*, образующих «метаболическое ядро» микробиома ЖКТ. Угнетение пула *Lactobacterium spp.* наблюдалось у всех пациентов основной группы.

У пациентов с ОИМ, в сравнении с лицами из контрольной группы, на уровне бактериальных типов было обнаружено повышение *Escherichia* –  $10^9$ – $10^{10}$  КОЕ/г;

Таблица  
Выделенные микроорганизмы, питательные среды и условия культивирования

Выделенные микроорганизмы	Питательные среды и условия культивирования
<i>E. coli</i>	Среда Эндо, 24 ч, аэробное, +37 °С
<i>Staphylococcus spp.</i>	Среда Чистовича, 48 ч, аэробное, +37 °С
<i>Bifidobacterium spp.</i>	Тиогликолевая среда, 48–72 ч, анаэробное, +37 °С
<i>Lactobacterium spp.</i>	Среда для молочнокислых бактерий (типа MRS-4), 72 ч, анаэробное, +37 °С, CO <sup>2</sup> -атмосфера
<i>Proteus spp.</i>	Среда Эндо, S-S agar, 24 ч, аэробное, +37 °С
<i>Pseudomonas spp.</i>	Среда Эндо, ЦПХ, 24 ч, аэробное, +37 °С
<i>Citrobacter spp.</i>	Среда Эндо, S-S agar, 24 ч, аэробное, +37 °С
<i>Enterococcus spp.</i>	ЭКА, 24 ч, аэробное, +37 °С

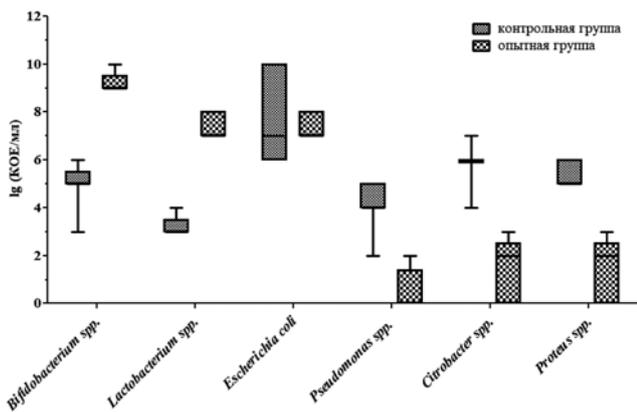


Рисунок. Таксономические изменения состава микробиоты кишечника у лиц с ИБС.

*Proteus spp.* –  $10^5$ – $10^6$  КОЕ/г; *Citrobacter spp.* –  $10^6$ – $10^7$  КОЕ/г; *Pseudomonas spp.* –  $10^4$ – $10^5$  КОЕ/г при снижении относительного количества *Lactobacterium spp.* ( $10^3$ – $10^4$  КОЕ/г по сравнению с нормой  $10^7$ – $10^8$  КОЕ/г), *Bifidobacterium spp.* ( $10^5$ – $10^6$  КОЕ/г при норме  $10^9$ – $10^{10}$  КОЕ/г) (см. рис.).

Как показывают недавние исследования, проведенные на базе Сеченовского университета, имеется связь между пропорцией в составе микробиоты кишечника, типа *Proteobacteria*, *Firmicutes*, со значениями одного из маркеров воспаления – натрийуретического пептида (NT-proBNP). Прямая корреляционная связь была выявлена между уровнем С-реактивного белка и численностью семейств *Acidaminococcaceae*. Также отмечено влияние кишечной микробиоты на уровень кровяного давления хозяина посредством различных механизмов [13].

Способность некоторых бактерий вырабатывать нейромедиаторы в вегетативной нервной системе свидетельствует о том, что изменения в распространенности этих бактерий могут влиять на сосудистый тонус, способствуя развитию артериальной гипертензии как важного фактора в патогенезе ИМ [16]. Однако исследования подобного рода по *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacterium spp.*, *Proteus*, *Citrobacter* и др., отсутствуют.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о влиянии микробиоценоза кишечника на состояние сердечно-сосудистой и иммунной систем, позволяют раскрыть его роль в развитии острого инфаркта миокарда.

## Заключение

В ходе выполнения исследования нами отмечены достоверные различия в составе кишечной микробиоты

у пациентов с ОИМ и без него. Проведенное исследование показало, что выраженный дисбиоз кишечника, повышение уровня эндотоксемии оказывают непосредственное влияние как на состояние сердечно-сосудистой системы, так и изменение общего и местного иммунитета.

В настоящее время изучение роли микробиоты организма в патогенезе ССЗ набирает темпы, однако информации еще недостаточно и требуется дальнейшее изучение. Полученные результаты позволяют объяснить механизмы воздействия микробиоты кишечника, дополняя уже известные представления об этиологии и патогенезе сердечно-сосудистой патологии, что позволяет набрать необходимую информацию для разработки рекомендации по эффективному лечению и профилактике сердечно-сосудистой патологии с учетом состояния микробиома ЖКТ.

## Список литературы / References

- Benjamin E. J., Virani S. S., Callaway C. W., Chamberlain A. M. et al. Heart disease and stroke statistics 2018 update: A report from the American Heart Association. P. 137. DOI: 10.1161/cir.0000000000000558.
- The L. GBD 2017: A fragile world. Lancet. Lond. Engl. 2018. 392. 1683.
- Информация о социально-экономическом положении России. Федеральная служба государственной статистики. М., 2019. С. 116–117.
- Information on the socio-economic situation in Russia. Federal State Statistics Service. M., 2019. P. 116–117.
- Goff D. C., Lloyd-Jones D. M., Bennett G., Coady S., D'Agostino R. B., Gibbons R. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014. 129: 549–73. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
- Шендеров Б. А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. № 1. С. 61–65.
- Shenderov B. A. Normal microflora and its role in maintaining human health. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Colonoproctology. 2008. No. 1. P. 61–65.
- Тихонова О. Н. Клинико-патогенетическое обоснование микробиоценоз-сберегающей терапии острых кишечных инфекций у детей. О. Н. Тихонова: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09. М., 2008. 138 с.
- Tikhonova O. N. Clinical and pathogenetic substantiation of microbiocenosis-sparing therapy for acute intestinal infections in children. IS HE. Tikhonov: dis. ... cand. PhD Med: 14.00.09. M., 2008. 138 p.
- Yan A. W., Fouts D. E., Brandl J., Stürkel P. et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. Hepatology. 2011. Vol. 53. No. 1. P. 96–105.
- Кашух Е. А. Влияние регуляции метаболической активности кишечного микробиома с помощью антибиотиков и пробиотиков на показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца. Е. А. Кашух: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04. М., 2020. 132 с.
- Kashuk E. A. Effect of regulation of metabolic activity of the gut microbiome by antibiotics and probiotics on measures of cardiovascular risk in patients with coronary artery disease. E. A. Kashuk: dis. ... PhD Med: 14.01.04. M., 2020. 132 p.
- Christopher J. Czura, Mauricio Rosas-Ballina, Kevin J. Tracey. Psychoneuroimmunology (Fourth Edition). Vol. 1. 2007. P. 85–96. DOI: 10.1016/B978-012088576-3/50007-1.
- Koeth R. A., Wang Z., Levison B. S. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med. 2013; 19 (5): 576–85. DOI: 10.1038/nm.3145.
- Tang T. V. H., Chen H.-C., Chen C.-Y. et al. Loss of gut microbiota alters immune system composition and cripples postinfarction cardiac repair. Circulation. 2019. 139. P. 647–659.
- Lam V., Su J., Kaporowski S., Hsu A. et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. FASEB J. 2012. 26. P. 1727–1735.
- Фадеева М. В., Кудрявцева А. В., Краснов Г. С. и др. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30. № 2. С. 35–44. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-35-44.
- Fadeeva M. V., Kudryavtseva A. V., Krasnov G. S. and others. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020. V. 30. No. 2. P. 35–44. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-35-44.
- Яковлев А. Т., Поройский С. В., Кнышова Л. П., Морковин Е. И. Изменения микробиоты кишечника при хронической алкоголизации. А. Т. Яковлев, С. В. Поройский, Л. П. Кнышова, Е. И. Морковин. Самарский научный вестник. 2017. Т. 6. № 3 (20). С. 64–67.
- Yakovlev A. T., Poroskiy S. V., Knysheva L. P., Morkovin E. I. Changes in the intestinal microbiota in chronic alcoholism. A. T. Yakovlev, S. V. Poroskiy, L. P. Knysheva, E. I. Morkovin. Samara Scientific Bulletin. 2017. V. 6. No. 3 (20). P. 64–67.
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 231 от 2003.06.09. Отраслевой стандарт «Протокол ведения пациентов. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003). Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 231 of 2003.06.09. Industry Standard 'Patient Management Protocol. Intestinal dysbiosis' (OST 91500.11.0004–2003).
- Pluznick J. A novel SCA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. Gut Microbes. 2014; 5 (2): 202–7. DOI: 10.4161/gmic.27492.

Статья поступила / Received 15.02.22

Получена после рецензирования / Revised 01.03.22

Принята к публикации / Accepted 01.10.22

## Сведения об авторах

**Букаевская Александра Юрьевна**, врач клинической лабораторной диагностики<sup>1</sup>. E-mail: abukaevskaya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7395-9920

**Яковлев Анатолий Трофимович**, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики<sup>2</sup>. E-mail: yakov1609@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2974-1497

**Кнышова Лилия Петровна**, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики<sup>3</sup>. E-mail: knysheva-liliya@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-6002-1231

<sup>1</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», Волгоград

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Волгоград

<sup>3</sup>ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области», Волгоград

Автор для переписки: Кнышова Лилия Петровна. E-mail: knysheva-liliya@inbox.ru

## About authors

**Bukaevskaya Aleksandra Yu.**, doctor of clinical laboratory diagnostics<sup>1</sup>. E-mail: abukaevskaya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7395-9920

**Yakovlev Anatoliy T.**, DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics<sup>2</sup>. E-mail: yakov1609@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2974-1497

**Knysheva Liliya P.**, PhD Med., doctor of clinical laboratory diagnostics<sup>3</sup>. E-mail: knysheva-liliya@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-6002-1231

<sup>1</sup>Volgograd Regional Clinical Cardiology Centre, Volgograd, Russia

<sup>2</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>3</sup>Centre for Hygiene and Epidemiology in the Volgograd Region, Volgograd, Russia

Corresponding author: Knysheva Liliya P. E-mail: knysheva-liliya@inbox.ru

**For citation:** Bukaevskaya A. Yu., Yakovlev A. T., Knysheva L. P. Role of intestinal microbiocenosis in pathogenesis of acute myocardial infarction. Medical alphabet. 2022; (30): 34–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-34-36>.

