

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092

Яковлева М.В., Червинец В.М., Червинец Ю.В., Смирнова Л.Е.

Микробиота кишечника и полости рта у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом

ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России,
170000, Тверская область, Тверь, Россия, ул. Советская, д. 4

Последние годы привлекает внимание роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболического синдрома (МС). Имеются данные, что метаболиты бактерий кишечника вносят вклад в развитие атеросклероза, АГ, сердечной недостаточности, ожирения и сахарного диабета, способствуют формированию нарушений в системе иммунитета. Изменения кишечного макробиотического пейзажа повышает проницаемость кишечной стенки, способствует развитию эндотоксемии, что играет определенную роль в развитии хронического воспаления в организме, способствуя развитию ожирения и других коморбидных проявлений МС.

Цель – изучение особенностей микробиоты кишечника и полости рта у больных артериальной гипертензией (АГ) на фоне МС.

Методика. Исследование микробиома фекалий и ротовой жидкости пациентов с АГ и МС проводили с помощью классического бактериологического анализа. Идентификация микроорганизмов осуществлялась по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим свойствам.

Результаты. При исследовании фекалий у больных АГ с МС, в сравнении с группой больных АГ, увеличивается частота встречаемости *E. coli*, *Klebsiella spp.*, выделяются *Bacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Neisseria spp.*, *S. Aureus*, уменьшается частота встречаемости *Lactobacillus spp.*, *Bacteroides spp.* при отсутствии *Bifidobacterium spp.* В ротовой жидкости у больных АГ с МС обнаруживаются *Clostridium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Klebsiella spp.* и в небольшом количестве присутствуют *Neisseria spp.*, *Fusobacterium spp.*

Заключение. В толстом кишечнике у больных АГ с МС отмечается выраженный дисбактериоз с преобладанием условно-патогенных клебсиелл, энтеробактерий, протей, золотистого стафилококка. Микробиом кишечника больных АГ без МС представлен нормальной микрофлорой. В полости рта у больных АГ с МС также преобладают условно-патогенные клостридии, клебсиеллы. Микробиота больных с АГ без МС более многообразна с преобладанием нормофлоры.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; метаболический синдром; микробиота кишечника и полости рта

Для цитирования: Яковлева М.В., Червинец В.М., Червинец Ю.В., Смирнова Л.Е. Микробиота кишечника и полости рта у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(4): 101-105.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.101-105

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Смирнова Л.Е., Червинец В.М., Червинец Ю.В.; сбор и обработка материала – Яковлева М.В.; подготовка иллюстративного материала – Яковлева М.В., Смирнова Л.Е.; статистическая обработка данных – Червинец Ю.В., Яковлева М.В.; написание текста – Яковлева М.В., Червинец Ю.В., Смирнова Л.Е.; редактирование – Червинец В.М., Червинец Ю.В., Смирнова Л.Е.

Для корреспонденции: Яковлева Маргарита Викторовна, e-mail: rita99R987@rambleur.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.06.2019

Принята к печати 16.10.2020

Опубликована 26.11.2020

Yakovleva M.V., Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Smirnova L.E.

Gut and oral microbiota in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome

Tver State Medical University,
Sovetskaya Str. 4, Tver, 170000, Russia

In recent years, the role of intestinal microbiota in the pathogenesis of cardiovascular diseases (CVD) and metabolic syndrome (MS) has attracted attention. There is evidence that intestinal bacterial metabolites contribute to development of atherosclerosis, hypertension, heart failure, obesity, diabetes, and immune disorders. Changes in the intestinal macrobiotic landscape lead to increased intestinal permeability and endotoxemia, which play a role in chronic inflammation and facilitate development of obe-

sity and other MS comorbidities. **Aim.** To study features of intestinal and oral microbiota in patients with arterial hypertension (AH) associated with MS. **Methods.** Study materials were feces and oral fluid of patients with AH and MS where the microbiome was studied with a classical bacteriological analysis. Microorganisms were identified by their morphological, tinctorial, cultural, and biochemical properties. **Results.** In feces of hypertensive patients with MS as distinct from patients with hypertension, incidences of *E. coli* and *Klebsiella spp.* were increased; *Bacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Neisseria spp.*, and *S. aureus* were found; incidences of *Lactobacillus spp.*, and *Bacteroides spp.* were decreased; and *Bifidobacterium spp.* were absent. In the oral fluid of patients with AH and MS, *Clostridium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Klebsiella spp.* and small amounts of *Neisseria spp.* and *Fusobacterium spp.* were found. **Conclusion.** Pronounced dysbacteriosis with predominating opportunistic *Klebsiella*, enterobacteria, *Proteus*, and *Staphylococcus aureus* was observed in the large intestine of hypertensive patients with MS. The intestinal microbiome of patients with AH (without MS) was represented by normal microflora. Conditionally pathogenic *Clostridium* and *Klebsiella* also predominated in the oral cavity of patients with hypertension and MS. The microbiota of patients with AH without MS was more diverse with predominating normal flora.

Keywords: arterial hypertension; metabolic syndrome; intestinal and oral microbiota

For citation: Yakovleva M.V., Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Smirnova L.E. Gut and oral microbiota in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(4): 101-105. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.101-105

For correspondence: Yakovleva Margarita Viktorovna, post-graduate student of the Department of internal diseases, e-mail: Rita99987@rambler.ru

Contribution: research concept and design – Yakovleva M.V. Chervinets V.M., Chervinets Yu.V.; material collecting and processing – Yakovleva M.V.; preparation of illustrative material – Yakovleva M.V. Smirnova L.E.; statistical processing – Chervinets Yu.V., Yakovleva M.V., writing text – Smirnova L.E., Yakovleva M.V., Chervinets Yu.V.; text editing – Smirnova L.E., Chervinets V.M., Chervinets Yu.V.

Information about the authors:

Yakovleva M.V., <https://orcid.org/0000-0002-2485-0283>

Chervinets V.M., <https://orcid.org/0000-0001-6549-0010>

Chervinets Yu.V., <https://orcid.org/0000-0001-9209-7839>

Smirnova L.E., <https://orcid.org/0000-0002-2800-2927>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Received 11.06.2019

Accepted 16.10.2020

Published 26.11.2020

Введение

Проблема артериальной гипертензии (АГ) занимает одно из ведущих мест в клинической медицине, так как АГ существенно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, случаи внезапной смерти. В России число больных с АГ составляет около 40% взрослого населения, а метаболический синдром (МС) встречается у 24% общей популяции [1, 2]. При АГ в сочетании с МС часто выявляются различные системные нарушения [3].

Последние годы привлекает внимание роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и МС [4–6]. Имеются данные, подтверждающие, что метаболиты бактерий кишечника вносят вклад в развитие атеросклероза, АГ, сердечной недостаточности, ожирения и сахарного диабета, а также нарушений в системе

иммунитета [7, 8]. Изменения кишечного микробиотического «пейзажа» приводит к повышенной кишечной проницаемости, эндотоксемии, что играет определенную роль в развитии хронического воспаления в организме, способствуя развитию ожирения и других коморбидных проявлений МС [9]. Механизмы, лежащие в основе этой проблемы, активно изучаются для оптимизации профилактики и лечения данной категории больных. Считается, что состояние кишечной микрофлоры отражает состояние здоровья всего организма, особенно иммунной системы. Однако, в ряде случаев, дисбактериоз кишечника протекает бессимптомно, поэтому решающее значение в диагностике могут иметь микробиологические показатели. Цель исследования – изучение особенностей микробиоты кишечника и полости рта у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом.

Методика

Обследовано 44 пациента в возрасте от 50 до 75 лет, из них 13 (30%) человек – больные АГ, 31 (70%) человек – больные АГ с МС. В исследуемой группе женщин – 29 человек, мужчин – 15 человек. У 18 пациентов (41%) имелись поражения «органов-мишеней», а у 26 пациентов (59%) имелись ассоциированные клинические состояния такие как стенокардия напряжения и хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, цереброваскулярные заболевания (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака). АГ в качестве единственного (изолированного) диагноза исключалась из числа обследованных. В представленной группе АГ I степени встречалась у 11 (25%), II степени – у 25 (57%), III степени – у 8 (18%) человек. У большинства из них наблюдались дислипидемия и избыточная масса тела. В данной группе обследованных преобладали высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (PPCCO).

Материал для исследования – кал и ротовая жидкость. Забор материала делали утром и в течение 2 ч доставляли в бактериологическую лабораторию.

Факультативно анаэробные и аэробные микроорганизмы изучали с помощью классического бактериологического метода исследования. Были использованы следующие среды: Эндо для энтеробактерий, маннит-солевой агар (M118) для стафилококков, агар Бэрда-Паркера для выявления лецитиназной активности, M 304 – стрептококковый агар и Колумбия кровяной агар для стрептококков и энтерококков, МРС – лактоагар для лактобактерий, Сабуро декстроза агар для дрожжевых грибов рода *Candida*, а также хромогенные среды (HiMedia). Для культивирования анаэробов использовали среды бифидоагар и кровяной Шедлер агар. Анаэробные условия создавались в анаэроштатах при помощи газогенераторных пакетов BBL. Культивирование проводили при температуре 37 °С в течение 24-48 ч. Количество колоний выражали в lg КОЕ/г или lg КОЕ/мл.

Идентификация микроорганизмов осуществлялась по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим свойствам с применением API систем «Bio Mérieux Vitek, Inc.». Идентификацию энтеробактерий осуществляли с помощью идентификационных систем Enterotube II и Oxi/Ferm Tube (BBL). Определение вида анаэробов проводили на API системах французской фирмы bioMérieux (API 20 A), стрептококков – (API 20 Strept), стафилококков – (API 20 Staph), дрожжевых грибов – API AUX. В работе был

использован программно-аппаратный комплекс Диаморф Цито (ДиаМорф, Россия).

Результаты и обсуждение

Состав микробиоты кишечника и полости рта представлен на **рис. 1 и 2**. При бактериологическом исследовании фекалий у пациентов АГ с МС (**рис. 1**) в 77% случаев обнаруживались *E.faecalis* (6,3 lg КОЕ/г), в 71% – *E.coli* (7,4 lg КОЕ/г), в 58% – *Klebsiella spp.* (7,8 lg КОЕ/г), в 55% – *Bacillus spp.* (6,2 lg КОЕ/г), в 48% – *Peptostreptococcus spp.* (8,1 lg КОЕ/г), в 45% – *Staphylococcus spp.* (5,4 lg КОЕ/г), в 35,4% – *Streptococcus spp.* (6,3 lg КОЕ/г), в 35% – *Proteus spp.* (6,5 lg КОЕ/г), в 32,2% – *Clostridium spp.* (6,8 lg КОЕ/г), в 29% – *Bacteroides spp.* (7,9), в 22,5% – *Lactobacillus spp.* (5,9 lg КОЕ/г), в 10% – *Neisseria spp.* (8,0 lg КОЕ/г), в 6,5% – *S. aureus* (5,45 lg КОЕ/г), в 3,2% случаев – *Peptococcus spp.* (8,5 lg КОЕ/г).

При анализе результатов бактериологического исследования фекалий (**рис. 1**) у больных АГ без МС обнаруживались: в 85% – *Enterococcus spp.* (6,3 lg КОЕ/г.), в 46% – *Lactobacillus spp.* (6,0 lg КОЕ/г.), в 46% – *Bacteroides spp.* и *Peptostreptococcus spp.* (6,65 lg КОЕ/г. и 7,8 lg КОЕ/г соответственно), в 38% – *Staphylococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* и *Clostridium spp.* (5,78 lg КОЕ/г, 6,5 lg КОЕ/г и 6,4 lg КОЕ/г соответственно, в 15% – *E.coli* (7,85 lg КОЕ/г) и *C. albicans* (5,45 lg КОЕ/г) соответственно, в 8% – *Klebsiella spp.* (7,3 lg КОЕ/г), в 7,7% – *Micrococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Actinomyces spp.* (6,6 lg КОЕ/г; 8,6 lg КОЕ/г; 7 lg КОЕ/г; 8,7 lg КОЕ/г) соответственно.

При исследовании ротовой жидкости у больных АГ с МС выделялись (**рис. 2**): у 55% – *Streptococcus spp.* (7 lg КОЕ/г), у 45% – *Enterococcus spp.* (7,6 lg КОЕ/г), у 42% – *Klebsiella spp.* (9,1 lg КОЕ/г), 42% – *Peptostreptococcus spp.* (9,1 lg КОЕ/г), 23% – *Bacillus spp.*, *Clostridium spp.* (6,4 lg КОЕ/г; 9,2 lg КОЕ/г) соответственно, 19,3 – *Bacteroides spp.* (9,6 lg КОЕ/г), 16% – *Peptococcus spp.* (8,8 lg КОЕ/г), 13% – *Lactobacillus spp.*, *Staphylococcus spp.* (6,25 lg КОЕ/г; 7,25 lg КОЕ/г) соответственно, 7% – *Neisseria spp.* (7,8 lg КОЕ/г), 3,2% – *Fusobacterium spp.* (8,3 lg КОЕ/г).

При исследовании ротовой жидкости у больных АГ без МС выделялись (**рис. 2**): у 81,8% – *Streptococcus spp.* (5,5 lg КОЕ/г), 72% – *Peptostreptococcus spp.* (6,4 lg КОЕ/г), 64% – *Bacillus spp.* (5,8 lg КОЕ/г), 55% – *Enterococcus spp.* (5,5 lg КОЕ/г), 27,7% – *Peptococcus spp.* (7 lg КОЕ/г), у 18% – *Staphylococcus spp.*, *Bacteroides spp.* (4,35 lg КОЕ/г; 4,45 lg КОЕ/г) соответственно, 9% – *Clostridium spp.*, *Veillonella spp.*, *C.tropicans*, *Neisseria spp.* (4 lg КОЕ/г; 4,7 lg КОЕ/г; 4,4 lg КОЕ/г; 8,3 lg КОЕ/г) соответственно.

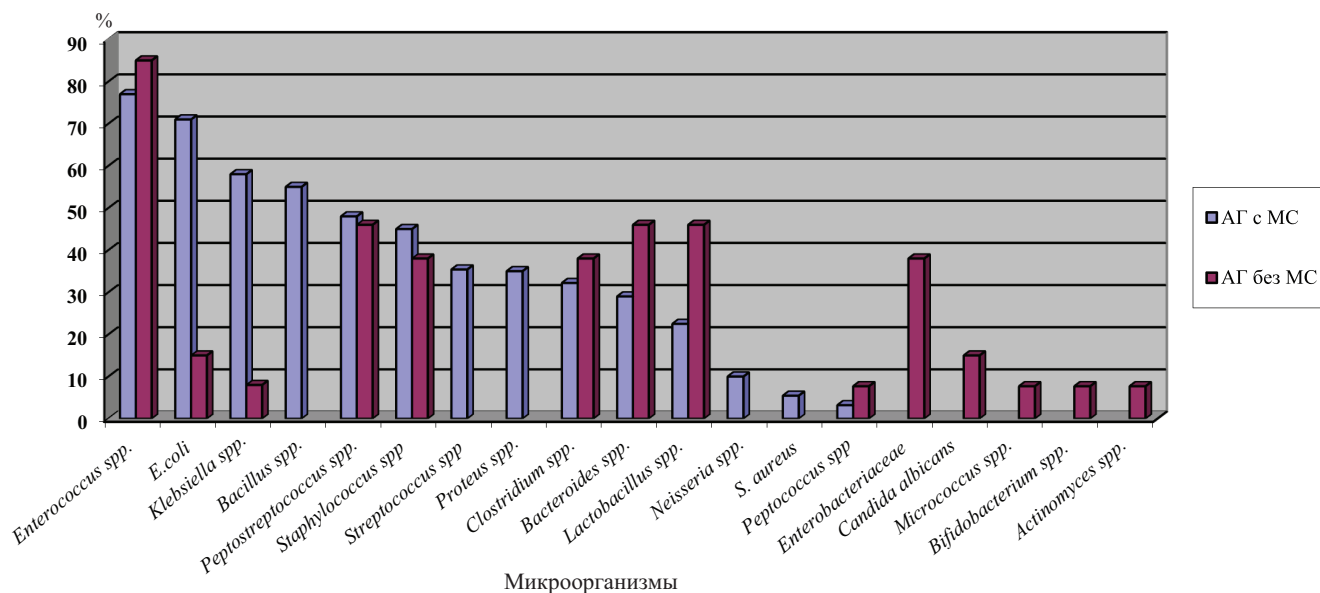


Рис. 1. Частота встречаемости и спектр микроорганизмов кишечной микробиоты больных с артериальной гипертензией без метаболического синдрома и артериальной гипертензией с метаболическим синдромом.

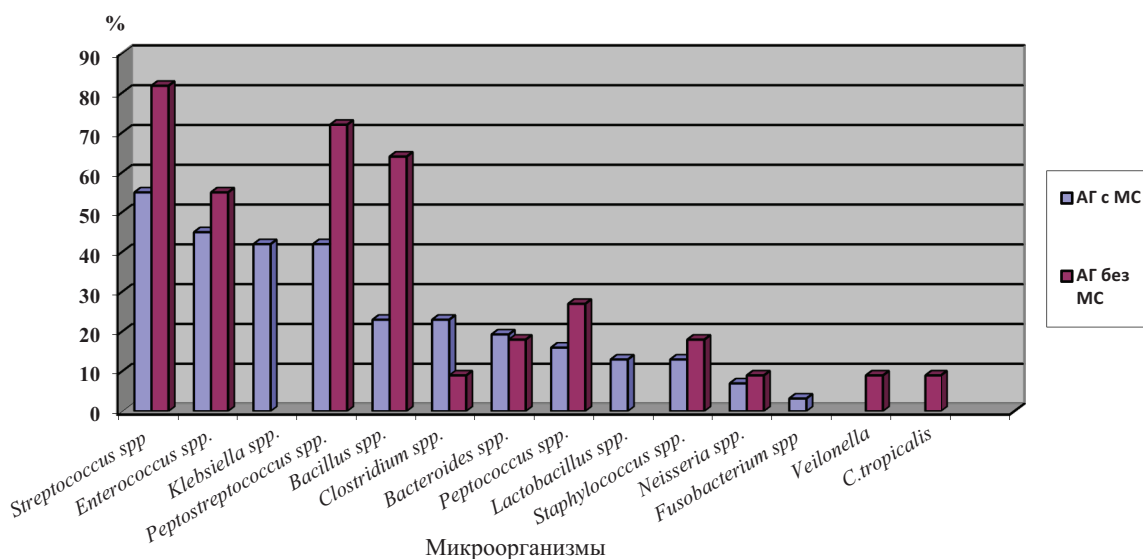


Рис. 2. Частота встречаемости и спектр микроорганизмов ротовой жидкости у больных с артериальной гипертензией без метаболического синдрома и артериальной гипертензией с метаболическим синдромом.

Таким образом, у больных АГ с МС в сравнении с группой больных АГ без МС возрастает частота встречаемости *Klebsiella spp.* – 7,3 раза, *E.coli* – в 4,7 раза, кроме того и у данной группы пациентов выявлялись *Bacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Neisseria spp.*, *S. aureus*.

У больных АГ без МС отмечено увеличение частоты встречаемости *Peptococcus spp.* (в 2,4 раза), *Lactobacillus spp.* (2 раза), *Bacteroides spp.* (в 1,6 раза)

– у них выделялись микроорганизмы, которые не определялись у больных АГ с МС: *Enterobacteriaceae*, *C. albicans*, *Bifidobacterium spp.*, *Actinomyces spp.*, *Micrococcus spp.*

В ротовой жидкости у больных АГ с МС встречаются *Clostridium spp.* в 2,5 раза чаще, и обнаруживались *Klebsiella spp.* (в 42%), *Lactobacillus spp.* (в 13%), выделялись в небольшом количестве *Neisseria spp.* и *Fusobacterium spp.*

В ротовой жидкости у больных АГ без МС в сравнении с больными АГ и МС наблюдается увеличение частоты встречаемости *Bacillus spp.* (в 2,8 раза), *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.* (в 1,7 раза), *Streptococcus spp.* (в 1,5 раза), *Staphylococcus spp.* (в 1,4 раза), *Neisseria spp.* (в 1,3 раза) *Enterococcus spp.* (в 1,2 раза). В небольшом количестве выделялись — *Veillonella spp.* и *C.tropicans*.

Заключение

В толстом кишечнике у больных АГ с МС отмечается выраженный дисбактериоз с преобладанием условно-патогенных клебсиелл, энтеробактерий, протей, золотистого стафилококка. Микробиом кишечника больных АГ без МС представлен бактериями нормальной микрофлоры. В полости рта у больных с АГ и МС также преобладали условно-патогенные клостридии, клебсиеллы. Микробиота больных с АГ без МС более многообразна с преобладанием нормофлоры.

Литература

1. Климов А. В., Денисов Е. Н., Иванова О. В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения. *Молодой ученый*. 2018; 50(236): 86-90. URL <https://moluch.ru/archive/236/54737/>
2. Акатова Е.Н., Мельник М.В. Пути снижения риска развития ишемической болезни сердца на фоне метаболического синдрома. *Кардиология*. 2017; 6: 84-8.
3. Беленков Ю.Н., Джериева И.С., Рапопорт С.М. Метаболический синдром как результат образа жизни. *Медицинское информационное агентство*. 2015.
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): 1-6.
5. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению. *Кардиология*. 2009; 2: 62–72.
6. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Влияние *saccharomyces boulardii* на микробиоту кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 6: 126-32.

Сведения об авторах:

Яковлева Маргарита Викторовна, аспирант, ассистент каф. внутренних болезней, e-mail: Rita99987@rambler.ru;
Червинец Вячеслав Михайлович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. микробиологии, вирусологии с курсом иммунологии;
Червинец Юлия Вячеславовна, доктор мед. наук, проф. каф. микробиологии, вирусологии с курсом иммунологии;
Смирнова Людмила Евгеньевна, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. внутренних болезней.

7. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Дармов И.В., Лундовских И.А. Стратегия в коррекции нарушений микробиоценоза кишечника. *Акушерство и гинекология*. 2018; 1(12): 4-6.
8. Червинец В.М., Червинец Ю.В., Серова Н.Е., Яковлева М.В., Стулов Н.М., Воеводина В.А. и др. Клинико-микробиологические особенности больных артериальной гипертензией у жителей тверского региона. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 3. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28791>
9. Плотникова Е. Ю., Краснов О.А. Метаболический синдром и кишечная микрофлора: что общего? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 112(12): 64–73.

References

1. Klimov A. V., Denisov E. N., Ivanova O. V. Hypertension and its prevalence among the population. *Molodoy uchenyy*. 2018; 50(236): 86-90. URL <https://moluch.ru/archive/236/54737/> (in Russian)
2. Akatova E.N., Mel'nik M.V. Ways to reduce the risk of coronary heart disease in the background of metabolic syndrome. *Kardiologiya*. 2017; 6: 84-8. (in Russian)
3. Belenkov Yu.N., Dzherieva I.S., Rapoport S.M. Metabolic syndrome as a result of lifestyle. *Meditinskoe informatsionnoe agestvo*; 2015. (in Russian)
4. Drapkina, O.M., Kaburova A.N. Intestinal microbiota — a new satellite on the cardiovascular disease route: the unexpected roles of old neighbors. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2016; 12 (1): 1-6. (in Russian)
5. Oshchepkova E.V. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2001–2006 and ways to reduce it. *Kardiologiya*. 2009; 2: 62–72. (in Russian)
6. Khavkin, A.I., Komarova O.N. Effect of *saccharomyces boulardii* on the intestinal microbiota. Literature review. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017; 6: 126-32. (in Russian)
7. Chicherin, I.Yu., Pogorel'skiy I.P., Darmov I.V., Lundovskikh I.A. Strategy for the correction of intestinal microbiocenosis disorders. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 1(12): 4-6. (in Russian)
8. Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Serova N.E., Yakovleva M.V., Stulov N.M., Voevodina V.A., Belyaev V.S., Smirnova L.E. Clinical and microbiological features of patients with arterial hypertension among residents of the Tver region. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 3. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28791> (in Russian)
9. Plotnikova E. Yu., Krasnov O.A. Metabolic syndrome and intestinal microflora: what is common? *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014; 112 (12):64–73 (in Russian)