

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОНИМАНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Червинец Ю.В., Степанова Э.В., Червинец В.М., Беляев В.С., Леонтьева А.В., Григорьянц Э.О.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Тверь, e-mail: julia_chervinec@mail.ru

Нарастающие показатели заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний требуют изучения дополнительных аспектов особенностей их патогенеза, лечения и профилактики. В статье подробно описаны механизмы, с помощью которых кишечная микробиота и ее метаболиты влияют на сердечно-сосудистые заболевания. Метаболическая активность микроорганизмов, в частности, проявляется в секреции газовых сигнальных молекул (NO, CO, H₂S, CH₄, H₂), которые выполняют важные функции нейрофизиологического, биохимического, микробиологического и медицинского значения. После образования они не накапливаются, а быстро проникают через клеточные мембраны в различные клетки и взаимодействуют в них с внутриклеточными ферментами и ионными каналами. Газы отличаются стабильностью и, следовательно, могут проявлять свой эффект или непосредственно на месте образования (H₂S), или на удалении – в тканях/органах (например, CO). Для деятельности сердечно-сосудистой системы первоочередное значение имеет оксид азота (NO) вследствие антигипертензивного, цитопротективного, ренопротекторного антиапоптоического и антигипертрофического эффекта. CO обладает эндогенными противовоспалительным, антиапоптоическим и антипролиферативным эффектами. H₂S считается общепризнанным сосудорасширяющим средством, а также способствует пролиферации и миграции эндотелия, регуляции регионального тока крови, транспорта воды и электролитов. Метан (CH₄), в свою очередь, является внутриклеточным или межклеточным сигналом испытываемой клетками гипоксии (индикатор стресса).

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, микробиота, газовые сигнальные молекулы.

NEW APPROACHES TO UNDERSTANDING CARDIOVASCULAR DISEASES

Chervinets Yu.V., Stepanova E.V., Chervinets V.M., Belyaev V.S., Leont'eva A.V., Grigoryants E.O.

Tver State Medical University, Tver, e-mail: julia_chervinec@mail.ru

Increasing rates of morbidity and mortality from cardiovascular diseases require the study of additional aspects of the features of its pathogenesis, treatment and prevention. The article examines in detail the signs of cardiovascular disease. The metabolic activity of microorganisms, in particular, is manifested in the secretion of gas signal molecules (NO, CO, H₂S, CH₄, H₂), which have important neurophysiological, biochemical functions, microbiological and medical significance. After formation, they do not accumulate, but quickly penetrate through cell membranes into cells and interact with intracellular enzymes and ionic membranes. Gases are important and, by the investigator, their consequences or a significant place of formation (H₂S), or remotely - in tissues / organs (eg CO) can be concluded. For the activity of the cardiovascular system, nitric oxide (NO) of the blood has an antihypertensive, cytoprotective, renoprotective, antiapoptotic and antihypertrophic effect. SO have endogenous anti-inflammatory, anti-apoptotic and anti-proliferative effects. H₂S is considered a recognized vasodilator, as well as increased proliferation and endothelial detection, regulation of blood flow, transport of water and electrolytes. Methane (CH₄), in turn, is an intracellular or intercellular signal that causes cell hypoxia (an indicator of stress).

Keywords: cardiovascular disease, microbiota, gas signaling molecules.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 году от ишемической болезни сердца (ИБС) умерло 7,4 миллиона человек. Более 75% случаев смерти от ССЗ происходят в странах с низким и средним уровнем дохода. Наиболее частая форма ИБС - инфаркт миокарда, который занимает серьёзные позиции в структуре смертности в мире. В США 18,2 миллиона граждан страдают ИБС (инфаркт, миокардиты, ревматические

поражения сердца), от которой в 2016 умерло 635 260 человек, а в 2017 году - 365 914 человек. В 2016 году в странах Евросоюза от болезней системы кровообращения умерло 1,68 миллиона человек, что эквивалентно 37,1% всех смертей. В Германии в 2012 году сердечно-сосудистые заболевания унесли жизни 43,9% женщин и 36,1% мужчин. Во Франции в 2011 году смертность от ИБС составила 7%. В Англии с 2006 по 2010 г. было зарегистрировано 135 950 смертей от инфаркта миокарда в качестве причины смертности. В Китае в 2016 г. среди сельского населения было зафиксировано 45,5% смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, а среди городского - 43,16% смертей. Смертность от ИБС, в частности, 113,46 / 100,000 для городского и 118,74 / 100,000 для сельского населения. При этом в 2012 году было выявлено, что 25,2% взрослых в Китае в возрасте ≥ 18 лет страдают гипертонией. В Индии пропорциональная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составила 29% от общего количества смертей. Абсолютное число людей, умерших от ИБС, увеличилось с 0,62 миллиона в 1990 году до 1,13 миллиона в 2010 году. В РФ до 31 млн человек страдает заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ИБС - 7 млн. Также стоит отметить, что из 100.000 человек умирает от инфаркта миокарда 330 мужчин и 154 женщины. К факторам риска ИБС и инфаркта миокарда относятся: возраст и гендерные различия: у женщин манифестация ИБС происходит позже, чем у мужчин. До 55 лет у мужчин ИБС регистрируется чаще (средний возраст 61 год), после 65 у женщин (средний возраст 72 года), дислипидемия: повышенный уровень общего холестерина и ЛПНП, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, избыточный вес и абдоминальное ожирение [1].

Нарастающие показатели заболеваемости и смертности от инфаркта миокарда требуют изучения дополнительных аспектов особенностей его патогенеза, лечения и профилактики. В последние годы всё чаще исследователи обращают внимание на микробиоту кишечника. С каждым годом различные исследователи открывают всё новые и новые её функции, а также взаимосвязь с различными заболеваниями. Не исключением стали и сердечно-сосудистые патологии.

Метаболическая активность микроорганизмов проявляется в секреции простых газовых сигнальных молекул (NO , CH_4 , H_2 , CO , H_2S). Весь спектр газообразных продуктов эндогенного и микробного характера выполняет важные функции нейрофизиологического, биохимического, микробиологического и медицинского значения. Газовые молекулы могут проявлять свою биологическую активность в местах своего образования, в соседних клетках и системно вдали от места своего синтеза. После образования они не накапливаются, а быстро проникают через клеточные мембраны в различные клетки и взаимодействуют в них с внутриклеточными ферментами и ионными каналами. Эндогенные газотрансмиттеры представляют собой свободнопроницаемые, мелкие и реактивные газообразные мессенджеры,

эндогенно вырабатываемые организмом и участвующие в ряде физиологических процессов. Оксид азота (NO), монооксид углерода (CO) и сероводород (H₂S) являются тремя классическими газотрансмиттерами, участвующими в сигнальных путях. Другие молекулы, такие как диоксид серы (SO₂), метан (CH₄), газообразный водород (H₂), аммиак (NH₃), а также диоксид углерода (CO₂), хотя еще не были тщательно исследованы или не полностью соответствуют диагностическим критериям для эндогенных газотрансмиттеров, но также рассматриваются как потенциальные кандидаты в газотрансмиттеры. Из-за неблагоприятного воздействия на организм, особенно на головной мозг и сердце, эти газы долгое время считались вредными молекулами. Однако более поздние открытия показали, что эти кислородно-азотные радикалы могут играть двойную роль, в которой они также могут быть полезны, хотя конкретный механизм требует дальнейшего изучения. В последние несколько лет все больше исследователей изучают эти газы и изучают их влияние на пищеварительную, почечную и сердечно-сосудистую системы, а также на биологию опухолей и внутриклеточную противовирусную защиту [2].

Цель: показать влияние простых газовых сигнальных молекул, выделяемых нормобиотой человека, на деятельность сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы исследования: выполнен поиск тематических статей в базах данных Pubmed, Scopus, поисковых системах Google Scholar за 2013–2021 гг.

Результаты исследования и их обсуждение

Будучи хорошо известным газотрансмиттером, **оксид азота (NO)** заслужил репутацию мощного сосудорасширяющего средства, также известного как сосудорасширяющий фактор эндотелия. NO был изучен более подробно, от его синтеза и механизма действия до его физиологических, патологических и фармакологических ролей при различных болезненных состояниях. Различные животные модели были применены для изучения полезных эффектов NO в качестве антигипертензивного, ренопротекторного и антигипертрофического агента. Для деятельности сердечно-сосудистой системы первоочередное значение имеет **оксид азота (NO)** вследствие антигипертензивного эффекта, который обусловлен способностью NO активизировать растворимую гуанилатциклазу, что приводит к вазодилатации [3]. Важное значение для метаболизма NO имеет так называемый энтеросаливарный путь или путь нитрат-нитрит-NO. Считается, что нитраты продуктов при попадании в полость рта подвергаются ферментативному восстановлению до нитрита бактериальными нитратредуктазами. Нитрит проглатывается и может метаболизироваться двумя путями: 1) протонирование до HNO₂ в желудке; 2) дальнейшее восстановление нитритредуктазами кишечных бактерий до NO. Далее оксид азота в виде нитро-жирных кислот попадает в кровоток. Наиболее активными продуцентами NO считаются в кишечнике представители рода *Lactobacillus* и *Streptomyces*.

При дисбиотических изменениях в кишечнике с увеличением количества представителей *Enterobacteriaceae* синтез нитратов подавляется [4; 5].

В физиологических условиях NO реагирует с молекулами кислорода и образует промежуточные соединения, известные как активные формы азота (АФА). Образование NO в клетках контролируется гормонами, нейротрансмиттерами, цитокинами и факторами роста. В отношении последних NO и его производные выступают в качестве вторичных паракринных факторов, передающих сигнал от NO-продуцирующих клеток к соседним клеткам. Отличительной чертой NO от других высокомолекулярных сигнальных молекул является то, что изменение окислительно-восстановительного потенциала клеток переключает редокс-зависимый рецептор NO и модифицирует действие NO. Это важно для индукции и подавления клеточных защитных реакций на гипоксию. Будучи мощным сосудорасширяющим средством, NO может быть уникальным среди терапевтических средств для лечения гипертонии и, как следствие, почечной недостаточности и гипертрофии левого желудочка. В последнее время значительные исследования были посвящены роли оксида азота (NO) в развитии адаптации к различным патологическим состояниям, включая ишемическую болезнь сердца и ишемию/реперфузию. Показано, что NO вызывает релаксацию сосудов, участвует в защите миокарда от реперфузионных повреждений, регулирует апоптоз и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Включение модуляторов NO в клиническую практику может быть полезным не только в качестве средств для лечения определенных заболеваний, но и для приостановки прогноза заболевания за счет их взаимодействия с другими системами [6].

Оксид углерода (CO) представляет собой эндогенный газотрансмиттер, образующийся при деградации гема в присутствии гемоксигеназы. Выявлено, что CO участвует в различных физиологических процессах и патологических процессах и тесно связан с защитой клеток и поддержанием гомеостаза в тканях органов. CO стал важным нейротрансмиттером, который играет роль в функциях центральной нервной системы, начиная от регуляции функции циркадных часов и заканчивая обработкой памяти, а также реакцией на стресс, травму и воспаление. Отсутствие CO также приводит к нарушению циркадных ритмов и, как считается, способствует развитию нейродегенеративных заболеваний. В отличие от других газообразных сигнальных молекул, которые включают оксид азота, кислород и сероводород, CO обычно нереактивен. CO также обладает потенциалом модулировать клеточные реакции как локально, т.е. в месте его эндогенной генерации, так и более дистальным (псевдогуморальным) образом. CO не только постоянно вырабатывается в организме, но и его уровень повышается в периоды стресса. Противовоспалительная роль CO основана на ингибировании экспрессии

липополисахаридных (ЛПС)-зависимых провоспалительных цитокинов. Эти цитокины включают фактор некроза опухоли α (TNF α), интерлейкин 1 β (IL-1 β), макрофагальный воспалительный белок-1 β (MIP-1 β). С другой стороны, монооксид углерода индуцирует экспрессию противовоспалительного цитокина – ИЛ-10. Кроме того, окись углерода ингибирует высвобождение гистамина из мастоцитов и предотвращает активацию базофилов.

Известно, что СО обладает эндогенными противовоспалительными, антиапоптотическими и антипролиферативными эффектами. СО хорошо изучен в моделях аноксии-реоксигенации и ишемии-реперфузии и прошел испытания фазы II для лечения нескольких клинических состояний. СО тесно вовлечен в нейротрансмиссию, фундаментальную регуляцию циркадных часов и оказывает нейропротекторное действие при таких разнообразных патологиях, как инсульт, черепно-мозговая травма и нейродегенеративные расстройства [7].

Сероводород, сульфид водорода (H₂S). В настоящее время основными принято считать три газотрансмиттера: окись углерода (CO), окись азота (NO) и, совсем недавно, H₂S. Сероводород (H₂S) представляет собой вездесущую небольшую газообразную сигнальную молекулу, играющую важную роль во многих физиологических процессах и присоединяющую окись азота и окись углерода к группе сигнальных агентов, называемых газотрансмиттерами. Эндогенные концентрации H₂S, как правило, низкие, что затрудняет определение точных биологических функций. H₂S считается общепризнанным сосудорасширяющим средством, действие которого проявляется в сосудах различных видов животных. H₂S-индуцированная вазодилатация, обычно изучаемая с применением NaHS, как полагают, опосредована главным образом гиперполяризацией сосудистой стенки через ионные каналы, такие как KATP, Kv7, вольтаж и Ca²⁺-активируемые K⁺ каналы. Важно отметить, что H₂S сам по себе не может быть прямым медиатором вазодилатации. Метаболизм H₂S взаимодействует с передачей сигналов NO в эндотелиальных клетках. Таким образом, H₂S-индуцированная вазодилатация может быть, по крайней мере частично, результатом повышенной доступности NO.

Имеются четкие доказательства того, что H₂S способствует пролиферации и миграции эндотелия. Было обнаружено, что линия эндотелиальных клеток головного мозга (bEnd3) является более пролиферативной и мигрирующей при обработке гидросульфидом натрия (NaHS), солью, которая высвобождает H₂S, наряду с повышенной активностью заживления ран в анализе царапин *in vitro*. Аналогичным образом, эндогенная продукция сульфидов важна для роста и миграции эндотелиальных клеток. Доказательства, собранные в последние годы, ясно показали, что H₂S является медиатором воспаления. Помимо воспаления, H₂S также участвует в окислительном стрессе, перистальтике кишечника, заживлении язв, поддержании

тонуса сосудов, передаче нервных импульсов, апоптозе, криопротекции, секреции гормонов, в том числе инсулина [8].

Нарушение метаболизма H_2S и гомеостаза этого газа в организме нередко сопровождается риском развития таких патологических состояний, как гипертензия, атеросклероз, сердечная недостаточность, нейродегенеративные заболевания. H_2S сигнальная система могла бы представлять новую фармакологическую мишень для лечения тех заболеваний, которые связаны с нарушением водного и натриевого гомеостаза. Блокирование транспорта Na^+ , Ca^{2+} и Cl^- путем увеличения эндогенного пула H_2S может стать новым фармакологическим подходом лечения некоторых заболеваний, связанных с нарушениями водного и ионного гомеостаза и сосудистого тонуса.

Метан (CH_4). Метан представляет собой уникальный газ, образующийся в строго анаэробных условиях под действием кишечных метаногенов, метаболизирующих H_2 , одного из конечных продуктов бактериальной ферментации. После образования кишечный метан может выводиться либо с газами, либо с выдохом после пересечения слизистой оболочки кишечника и попадания в системный кровоток без дальнейшего метаболизма. Несмотря на убеждения в инертности этого газа, есть данные трансляционной медицины, что метан действует как нервно-мышечный трансмисмиттер, который приводит к снижению перистальтической активности в кишечнике. Это свидетельство подтверждается также универсальными данными физиологических исследований, что продукция CH_4 (измеряется путем тестирования дыхания) приводит к задержке транзитного времени, а также клиническими исследованиями, показывающими связь между наличием метана в дыхательном тесте и клиническими ситуациями, связанными со сниженной перистальтикой кишечника (синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора и хронический запор). Существует также предварительное доказательство того, что лечение антибиотиками приводит к улучшению симптомов в определенной группе пациентов, страдающих от этих заболеваний, что связано с иррадикацией метана.

Эндогенный метан способен вырабатываться не только метаногенной микрофлорой кишечника, но и клетками эукариот, и его образование значительно возрастает при экспериментальном вызывании клеточной гипоксии, например при нарушении работы митохондрий при помощи отравления организма экспериментального животного азидом натрия, известным митохондриальным ядом. Высказывается предположение, что образование метана клетками эукариот, в частности животных, может быть внутриклеточным или межклеточным сигналом испытываемой клетками гипоксии. Также показано увеличение образования метана клетками животных и растений под влиянием различных стрессовых факторов, например бактериальной эндотоксемии или её имитации введением бактериального

липополисахарида, хотя, возможно, этот эффект наблюдается не у всех видов животных (в эксперименте исследователи получили его у мышей, но не получили у крыс). Возможно, что образование метана клетками животных в подобных стрессовых условиях играет роль одного из стрессовых сигналов [9].

Заключение. Газотрансмиттеры имеют огромное значение не только для эукариотов, но и для бактерий. Газы могут способствовать их выживанию и метаболической активности при различных условиях, и в частности при наличии антибиотиков и в системе хозяин-микробиота. Формирование газотрансмиттеров/газомодуляторов кишечными бактериями и клетками макроорганизма иллюстрирует пример физиологических или патологических эффектов как микробиоты, так и диеты (которая влияет на продукцию газа организмом хозяина и микрофлорой). Синтез и биологическая активность каждого из указанных выше газов, в какой-то степени, находится под влиянием других газов. Таким образом, большинство газовых молекул должны рассматриваться как совместно функционирующие агенты с низкой молекулярной массой, которые контролируют определенную функцию или целый комплекс функций. Газы отличаются стабильностью и, следовательно, могут проявлять свой эффект или непосредственно на месте образования (H_2S), или на удалении – в тканях/органах (например, CO и NH_3). Молекулы NO могут диффундировать и влиять на метаболические процессы на расстоянии в несколько клеточных диаметров. Благодаря их высокой реакционной способности газы не накапливаются в одном месте, вместо этого они быстро достигают свои клетки-мишени, где взаимодействуют с внутриклеточными ферментами, транспортерами и белками ионных каналов. Для деятельности сердечно-сосудистой системы первоочередное значение имеют следующие эффекты, осуществляемые газовыми сигнальными молекулами: антигипертензивный, антиапоптоксический, антипролиферативный, цитопротективный, противовоспалительный, сосудорасширяющий, регуляция регионального тока крови, транспорта воды и электролитов, контроль энергетического метаболизма [10; 11].

Микробиота кишечника служит фильтром для нашего самого большого воздействия окружающей среды - того, что мы едим, - и микробное сообщество внутри каждого из нас значительно влияет на то, как мы воспринимаем еду. Глобальный метаболом внутри удивительно сложен и зависит от пищевых продуктов, микробного состава, генетических факторов хозяина и других внешних воздействий. Мы должны понимать, что наши кишечные микробные сообщества составляют большой и пластичный эндокринный орган, который может влиять на многочисленные метаболические и физиологические процессы. Просто каталогизировать микробы внутри недостаточно. Действительно, простого секвенирования микробных генов недостаточно, потому что, как и в случае с эукариотическими клетками, присутствие ДНК само по себе не обязательно приводит к синтезу и функционированию

белка. Будущие исследования должны быть сосредоточены на открытии и понимании на функциональном уровне конкретных микробных путей и продуктов, которые вносят вклад в нашу физиологию и могут способствовать развитию патологических процессов, в частности сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы

1. Joshua Chadwick Jayaraj, Karapet Davatyan, S.S. Subramanian et al. Epidemiology of Myocardial Infarction. In: Burak Pamukçu. Myocardial Infarction. 2018 DOI: 10.5772/intechopen.74768.
2. Червинец В.М., Червинец Ю.В., Беляева Е.А., Петрова О.А., Ганина Е.Б. Метаболическая активность высокоантагонистических штаммов лактобацилл здорового человека // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018. № 4. С. 11-17.
3. Олескин А.В., Эль-Регистан Г.И., Шендеров Б.А. Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота–хозяин: роль нейромедиаторов // Микробиология. 2016. Т. 85. № 1. С. 3-25. DOI: 10.7868/S0026365616010080
4. Koch C.D., Gladwin M.T., Freeman B.A., Lundberg J.O., Weitzberg E., Morris A. Enterosalivary nitrate metabolism and the microbiome: Intersection of microbial metabolism, nitric oxide and diet in cardiac and pulmonary vascular health. Free Radic Biol Med. 2017. no. 105. P. 48-67. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.015.
5. DeMartino A.W., Kim-Shapiro D.B., Patel R.P., Gladwin M.T. Nitrite and nitrate chemical biology and signalling. Br J. Pharmacol. 2019. No.176 (2). P. 228-245. DOI: 10.1111/bph.14484.
6. Shemarova I., Nesterov V., Emelyanova L., Korotkov S. Mitochondrial mechanisms by which gasotransmitters (H₂S, NO and CO) protect cardiovascular system against hypoxia. Front Biosci (Schol Ed). 2021. No.13 (2). P.105-130. DOI: 10.52586/S556.
7. Siracusa R., Schaufler A., Calabrese V., Fuller P.M., Otterbein L.E. Carbon Monoxide: From Poison to Clinical Trials. Trends Pharmacol Sci. 2021. No. 42 (5). P. 329–339. DOI: 10.1016/j.tips.2021.02.003.
8. Manandhar S., Sinha P., Ejiwale G., Bhatia M. Hydrogen Sulfide and its Interaction with Other Players in Inflammation Part of the Advances in Experimental Medicine and Biology book series (AEMB, volume 1315). 2021. P. 129-159 DOI: 10.1007/978-981-16-0991-6_6.
9. Tuboly E., Szabó A., Garab D., Barthá G., Janovszky Á., Erős G., Szabó A., Mohácsi Á., Szabó G. Methane biogenesis during sodium azide-induced chemical hypoxia in rats. American Journal of Physiology. Cell Physiology. 2013. № 304 (2). P. 207-214. DOI: 10.1152/ajpcell.00300.2012.

10. Червинец В.М., Червинец Ю.В., Шендеров Б.А. Современные представления о биотехнологическом потенциале симбиотической микробиоты человека // Верхневолжский медицинский журнал. 2018. Т. 17. Вып. 1. С. 19-26.
11. Червинец В.М., Червинец Ю.В., Козлова Е.А., Григорьянц Э.О., Степанова Э.В., Урекешов Б.С., Насухин Ш.Б., Жанаманова Р.Н., Зевалкина Е.В. Современные аспекты микробиоты детей разных возрастных групп // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2020. № 8-2. С. 37-41.