

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616.34



Роль кишечной микробиоты в развитии сердечно-сосудистой патологии: фокус на метаболиты и маркеры повышенной кишечной проницаемости и воспаления кишечной стенки

Е. П. Колесова¹, М. А. Бояринова¹, А. Л. Маслянский^{1, 2},
К. А. Малышкин³, С. В. Кибкало¹, Н. С. Новикова⁴,
Е. И. Ермоленко⁴, Н. Н. Артемов^{1, 5}, О. П. Ротарь¹,
А. О. Конради^{1, 5}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-клинический и образовательный центр
гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского
государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Институт экспериментальной медицины»,
Санкт-Петербург, Россия

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Национальный
исследовательский университет ИТМО»,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Колесова Екатерина Павловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8 (812) 702–37–56.
E-mail: kolesova_ep@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
15.09.23 и принята к печати 10.10.23.*

Резюме

В последние годы все больше исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи между составом и функцией микробиоты и здоровьем человека, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Повышенная проницаемость кишечника является одним из факторов, который может влиять на состояние микробиоты, а также привести к проникновению бактерий и их токсинов в кровоток, вызывая системное воспаление. Хроническое воспаление, в свою очередь, сопровождается повышенным уровнем цитокинов, которые могут вызвать повреждение эндотелия и привести к эндотелиальной дисфункции. Метаболиты некоторых бактерий могут снижать выработку молекул, регулирующих сосудистый тонус, таких как оксид азота, что может привести к вазоконстрикции и артериальной гипертензии. В обзоре уделяется внимание связи кальпротектина, зонулина, триметиламинооксида с риском возникновения ССЗ, а также освещаются возможные методы коррекции состава и функции микробиоты для профилактики ССЗ.

Ключевые слова: микробиота кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, повышенная кишечная проницаемость, хроническое воспаление, метаболиты, зонулин, кальпротектин, триметиламиноксид

Для цитирования: Колесова Е. П., Бояринова М. А., Маслянский А. Л., Малышкин К. А., Кибкало С. В., Новикова Н. С., Ермоленко Е. И., Артемов Н. Н., Ротарь О. П., Конради А. О. Роль кишечной микробиоты в развитии сердечно-сосудистой патологии: фокус на метаболиты и маркеры повышенной кишечной проницаемости и воспаления кишечной стенки. Артериальная гипертензия. 2023;29(5):442–455. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-442-455. EDN: AQDQFT

Role of intestinal microbiota in the development of cardiovascular disease: focus on metabolites and markers of increased intestinal permeability and inflammation of the intestinal wall

E. P. Kolesova¹, M. A. Boyarinova¹, A. L. Maslyanskiy^{1, 2},
K. A. Malyshkin³, S. V. Kibkalo¹, N. S. Novikova⁴,
E. I. Ermolenko⁴, N. N. Artemov^{1, 5}, O. P. Rotar¹,
A. O. Konradi^{1, 5}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Scientific, Clinical and Educational Centre
of Gastroenterology and Hepatology of the St Petersburg
University, St Petersburg, Russia

³ Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia

⁴ Institute of Experimental Medicine, St Petersburg, Russia

⁵ ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina P. Kolesova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8 (812) 702–37–56.
E-mail: Kolesova_ep@almazovcentre.ru

Received 15 September 2023;
accepted 10 October 2023.

Abstract

In recent years, an increasing number of studies have shown a close relationship between the composition and function of the microbiota and human health, including cardiovascular diseases (CVD). Increased intestinal permeability is one of the factors that can influence the state of the microbiota and also lead to the penetration of bacteria and their toxins into the bloodstream, causing systemic inflammation. Chronic inflammation, in turn, is accompanied by increased levels of cytokines, which can cause endothelial damage and lead to endothelial dysfunction. Metabolites of some bacteria can reduce the production of molecules that regulate vascular tone, such as nitric oxide, which can lead to vasoconstriction and hypertension. The review focuses on the connection between calprotectin, zonulin, and trimethylamine oxide with the risk of CVD, and also highlights possible methods for correcting the composition and function of the microbiota for the prevention of CVD.

Key words: gut microbiota, cardiovascular diseases, endothelial dysfunction, arterial hypertension, increased intestinal permeability, chronic inflammation, metabolites, zonulin, calprotectin, trimethylamine oxide

For citation: Kolesova EP, Boyarinova MA, Maslyanskiy AL, Malyshkin KA, Kibkalo SV, Novikova NS, Ermolenko EI, Artemov NN, Rotar OP, Konradi AO. Role of intestinal microbiota in the development of cardiovascular disease: focus on metabolites and markers of increased intestinal permeability and inflammation of the intestinal wall. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(5):442–455. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-442-455. EDN: AQDQFT

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире, несмотря на активную борьбу с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска. Стратегии терапии, направленные на снижение уровня липопротеинов низкой плотности, в настоящее время позволили получить доступ к модификации сердечно-сосудистого риска, однако, по данным статистики 2018 года, более 40 % всех смертей в РФ произошли по причине ССЗ, более 80 % из них были связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и cerebro-васкулярными заболеваниями [1].

За последние десятилетия мы наблюдаем значительные изменения паттерна факторов риска атеросклероза в популяции. Клинические исследования демонстрируют, что более чем у 25 % пациентов, перенесших инфаркт миокарда, отсутствовали традиционные факторы риска, и, кроме того, доля пациентов молодого возраста с выявленной ИБС составляет 10–15 % [2, 3].

Наряду с традиционными факторами риска (дислипидемия, мужской пол, возраст, ожирение, гипергликемия и сахарный диабет (СД)), в настоящее время также были описаны новые, неклассические факторы сердечно-сосудистого риска, число которых постепенно увеличивается [4].

К неклассическим факторам риска можно отнести хроническое воспаление, нарушение состояния микробиоты кишечника, хронические инфекции (периодонтит) и другие. Все большее значение отводится изучению кишечной микробиоты — и как фактора, связанного с заболеваниями сердца и сосудов, и как потенциального модулятора сердечно-сосудистых заболеваний, то есть потенциальной терапевтической мишени.

Микробиота определяется как сообщество микроорганизмов, живущих в определенной среде, например, в желудочно-кишечном тракте человека, микробиом же описывает совокупность всех геномных элементов микробиоты и может также быть описан как метагеном микробиоты [5].

Микробиота кишечника человека включает более 10 триллионов микроорганизмов, включая бактерии, археи, вирусы, простейшие и грибы. Это чрезвычайно сложное взаимосвязанное сообщество, находящееся в симбиозе при нормальных условиях и призванное поддерживать гомеостаз.

В связи с быстро растущим объемом данных об ассоциации микробиоты кишечника с ССЗ, нами будут рассмотрены некоторые механизмы взаимодействия микробиоты и хозяина, в частности, метаболические пути и повышенная эпителиальная проницаемость кишечного барьера, описываемые

при помощи относительно новых биомаркеров — триметиламинооксида (ТМАО), зонулина и кальпротектина. Отдельно будут рассмотрены возможные способы коррекции структуры и функции микробиоты, а соответственно, и возможные стратегии профилактики и лечения ССЗ.

Хронические воспалительные состояния у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: роль микробиоты кишечника

В настоящее время показана роль воспаления в патогенезе множества различных неинфекционных заболеваний, и кардиоваскулярная патология не является исключением.

Роль воспаления при атеросклерозе предполагал еще Рудольф Вирхов, основываясь на морфологии атеросклеротической бляшки, обнаружив в ней макрофаги. Изучение маркеров хронического воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, С-реактивный белок) у пациентов с атеросклерозом дало еще одно основание полагать, что воспаление играет одну из важных ролей в развитии атеросклероза. Следовательно, данные показатели могут служить надежным предиктором риска развития ССЗ, независимо от всех традиционных факторов риска. К тому же имеются данные об эффективности противовоспалительной терапии при атеросклерозе и сердечной недостаточности (блокатор ИЛ-1 β , колхицин) [6, 7].

В качестве еще одного доказательства участия воспаления в развитии ССЗ можно привести данные о том, что ревматические заболевания играют существенную роль в инициировании и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии, в частности — атеросклероза [8–10].

Кроме того, эпидемиологические данные показывают, что иммунозависимые заболевания, такие как псориаз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), повышают риск развития атеросклероза, в том числе в отсутствие традиционных факторов сердечно-сосудистого риска [11].

Развитие и поддержание хронического воспаления являются многофакторным процессом и имеют множество причин, основными из которых можно выделить наличие очагов хронической инфекции (например, пародонтит), хронические аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания, сопровождающиеся повышенной активацией иммунореспонсивных клеток и выработкой различных медиаторов воспаления. Кроме того, в настоящее время все большее значение отводится роли кишечной микробиоты как фактора, связанного с возникновением и поддержанием хронического воспаления. Результаты крупного систематического обзора по-

казали, что кишечная микробиота играет немаловажную роль в развитии и прогрессировании ССЗ, а его метаболиты можно использовать в качестве биомаркеров для прогноза сердечно-сосудистых событий. При сравнении кишечной микробиоты у пациентов с ССЗ и здоровыми лицами было выявлено, что ее состав в этих группах значительно отличался и был связан с воспалением [12, 13].

Ось «кишечник-сердце»: сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Частным примером оси «кишечник-сердце» является повышенный риск развития сердечно-сосудистой патологии при ВЗК.

Ученые предполагают, что атеросклероз может являться одним из наиболее значимых системных проявлений ВЗК [14].

Механизм данной взаимосвязи заключается в том, что при ВЗК происходит нарушение барьера слизистой оболочки кишечника, что способствует транслокации микробных липополисахаридов (ЛПС) в системный кровоток и стимулирует выработку провоспалительных медиаторов и окисление липопротеинов низкой плотности посредством передачи сигналов Toll-подобных рецепторов (TLR). В результате это приводит к повреждению эндотелия и способствует развитию атеросклеротического поражения сосудов. Интересно, что TLR играют фундаментальную роль в патогенезе как ВЗК, так и атеросклероза, и были обнаружены непосредственно в атеросклеротических бляшках. ЛПС также присутствуют в пораженных атеросклерозом артериях и даже могут быть связаны с развитием нестабильности бляшки. В связи с чем можно предположить, что патогенетические механизмы развития воспаления при ВЗК и атеросклерозе являются звеньями одной цепи [15, 16].

Имеются данные о том, что в патогенез ВЗК и атеросклероза вовлечены генетические факторы, и некоторые варианты генов могут быть общими для обоих заболеваний. Так, показано, что полиморфные вариации в гене NOD2/CARD15 оказались общими в развитии болезни Крона и атеросклероза. Кроме того, обнаружено, что полиморфизм гена рецептора ИЛ-6 (rs2228145) может оказывать протективное действие, как при ИБС, так и при ВЗК [17, 18].

Однако следует отметить, что в результате проведенного менделевского рандомизированного исследования не было получено убедительных доказательств того, что ВЗК оказывает значимое влияние на риск развития осложнений ССЗ, что противоречит многим предыдущим отчетам. Вероятно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить

более детальный механизм ассоциации между ВЗК и ССЗ, с учетом роли микробных ЛПС [19].

Роль воспаления кишечной стенки и повышенной кишечной проницаемости в развитии сердечно-сосудистых заболеваний: зонулин и кальпротектин

Бактериальные метаболиты, продуцируемые микробиотой кишечника, являются связующим звеном между иммунной системой и кишечной стенкой. Так, бутират играет ключевую роль в питании энтероцитов, а также обладает самостоятельным противовоспалительным эффектом. В благоприятных условиях наблюдается баланс патогенной и непатогенной микрофлоры, сопровождающийся нормальным состоянием кишечной стенки и уровнями метаболитов. Однако в условиях развития ряда патологических состояний — ВЗК, диетических погрешностей, лекарственных воздействий (антибиотикотерапия, нестероидные противовоспалительные препараты и другое) развиваются дисбаланс микробиоты, воспаление кишечной стенки, и, как следствие, нарушение выработки метаболитов. В результате возникают изменения состояния плотных контактов энтероцитов, препятствующих в норме попаданию патогенных частиц (ЛПС, токсины) из кишечника в системный кровоток. Повышение проницаемости кишечной стенки стимулирует попадание кишечных патогенных бактерий и ЛПС в кровоток и приводит к системному воспалению. Причем известно, что воспаление кишечной стенки может быть также низкоуровневым, в отсутствие каких-либо клинических проявлений и ВЗК [20].

Наиболее изученным регулятором плотных контактов энтероцитов является белок зонулин. Недавние исследования показали, что уровни циркулирующего зонулина ассоциированы с нарушением кишечной проницаемости и значительно повышены у пациентов с СД, ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени. Кроме того, было показано, что повышенный уровень зонулина может рассматриваться в качестве неклассического фактора риска атеросклероза и других ССЗ [21].

Хорошо изучена роль повышенной кишечной проницаемости в развитии артериальной гипертензии (АГ). Повышение уровня кишечных патогенных бактерий и эндотоксина, которые попадают в кровообращение через брыжейку, вызывая хроническое воспаление и повреждение эндотелия сосудов, приводит к снижению вазодилататорных факторов и увеличению вазоконстрикторных факторов. Повышенное периферическое сопротивление в конечном итоге приводит к повышению артериального давления [22].

Экспериментальные данные указывают на связь между уровнем зонулина и АГ. Так, в систематическом обзоре было показано, что уровень зонулина был заметно повышен у пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой пациентов без АГ, а также был достоверно ассоциирован с уровнем систолического артериального давления [23].

У пациентов с АГ была продемонстрирована большая частота встречаемости нарушения функции кишечного барьера, проявляющаяся в основном повреждением слизистой оболочки тонкого кишечника и транслокацией бактериального эндотоксина.

Дисбаланс микробиоты кишечника может нарушить барьерную функцию кишечника, повысить проницаемость слизистой оболочки, стимулировать транслокацию бактерий, повысить уровень эндотоксина в сыворотке и вызвать воспалительную реакцию, которая в конечном итоге приводит к эндотелиальной дисфункции и АГ [24, 25].

В исследовании S. Kim и соавторов у пациентов с АГ выявлено значительное повышение уровней ЛПС и провоспалительных Т-хелперов-17, что также указывает на усиление воспаления и проницаемости кишечника у пациентов с АГ [26].

Также была показана связь повышения уровня зонулина и с развитием других ССЗ. Так, при изучении уровня зонулина при ИБС было выявлено, что уровень сывороточного зонулина был значительно выше у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами без ИБС, что соотносилось с более высоким разнообразием генов бактериальной РНК *Enterobacteriaceae* в образцах крови у этих пациентов. Кроме того, в экспериментальной части работы было показано, что и сами бактерии способствуют повышению кишечной проницаемости и, соответственно, повышению уровня зонулина [27].

Недавно было показано, что у пациентов с впервые возникшей фибрилляцией предсердий были повышены циркулирующие биомаркеры, указывающие на воспаление слизистой оболочки кишечника (зонулин, молекула адгезии слизистой оболочки MAdCAM-1), по сравнению с пациентами без фибрилляции предсердий [28].

Имеющиеся данные о роли зонулина в развитии повышенной кишечной проницаемости уже находят свое практическое применение. В настоящее время имеются данные о проведении ряда клинических испытаний фазы I и II, которые подтверждают потенциальное положительное влияние ацетата ларазотида на целостность плотных контактов и парацеллюлярную проницаемость. Ацетат ларазотида, также известный как AT-1001, представляет собой синтетический пептид, разработанный для использования при целиакии. Он действует локально, уменьшая прони-

цаемость плотных контактов, блокируя рецепторы зонулина и тем самым предотвращая перестройку актина в ответ на раздражители. Не исключено, что в случае успешных результатов клинических испытаний данная молекула будет исследована с целью снижения кишечной проницаемости не только при целиакии, но и при других заболеваниях, таких как ВЗК, атеросклероз и АГ [29].

Помимо зонулина, большой интерес представляет кальпротектин — белок, синтезирующийся нейтрофилами и моноцитами и участвующий в патогенезе различных воспалительных процессов. Кальпротектин способен вызывать различные плейотропные эффекты, участвуя в росте, дифференцировке клеток, перестройке цитоскелета, иммунном ответе и энергетическом клеточном обмене. Таким образом, связь между хроническим низкоуровневым воспалением, ССЗ и кальпротекином представляется весьма вероятной [30].

Традиционно определение уровня кальпротектина применяется при мониторинге ВЗК. Однако недавние исследования показали, что уровень кальпротектина ассоциирован и с сердечно-сосудистым риском. Так, было выявлено, что уровни кальпротектина в плазме крови оказались значительно повышены у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с фракцией выброса < 45 % по сравнению с контрольной группой, причем в большей степени это было выражено в группах пациентов с ХСН высокого функционального класса. Кроме того, в сравнении с другими, традиционными биомаркерами кальпротектин показал лучшую прогностическую ценность в выявлении риска высокого функционального класса ХСН, но не риска смертности [31].

Согласно данным проспективного когортного исследования PREVEND, в котором были изучены ассоциации уровня кальпротектина и риска ССЗ (N = 5290, медиана наблюдения 8,3 года), кальпротектин линейно связан с риском ССЗ. Кроме того, при добавлении кальпротектина к Фрамингемской шкале риска ССЗ было обнаружено изменение предсказательной силы данной шкалы. Исследователи предположили, что добавление кальпротектина к обычным факторам риска улучшает оценку риска ССЗ [32].

По данным другого проспективного исследования, кальпротектин был рассмотрен как независимый маркер риска ССЗ у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) средней степени тяжести. Результаты показали, что более высокий уровень кальпротектина был связан с повышенным риском ССЗ через 5 и 10 лет наблюдения и оставался статистически значимым после многопараметрической

коррекции, включая поправку на С-реактивный белок [33].

Как известно, кальпротектин относится к семейству лейкоцитарных белков S 100 и состоит из двух белковых кальций-связывающих молекул — S 100A8 и S 100A9. Недавно были получены данные о роли этих белков в усугублении повреждения сосудистой стенки путем индукции системного и местного воспаления. Ученые доказали, что высокий уровень циркулирующих белков S 100A8/A9 был ассоциирован с наличием острого инфаркта миокарда, ХСН, миокардита, заболеванием периферических артерий. Взаимодействуя с мембранными рецепторами (RAGE и TLR 4), белки S 100A8/A9 активируют транскрипционный фактор (NF- κ B) и оказывают провоспалительное действие в кардиомиоцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках тканей сердца [34].

Другими авторами было показано, что уровни транскрипции S 100A8/A9 оказались повышены в нейтрофилах пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и были ассоциированы с маркерами системного воспаления и показателями диастолической дисфункции левого желудочка [35].

Можно предположить, что более глубокое понимание биологических функций белков S 100A8/A9 и их патофизиологического значения при сердечной недостаточности может привести к разработке новых терапевтических стратегий. Так, имеются данные о том, что терапевтическое воздействие на белки S 100A8/A9 с помощью гуманизированной вакцины, антител или ингибиторов способно сдерживать воспалительную реакцию и связанные с ней повреждения [36].

Роль метаболита кишечной микробиоты — триметиламинооксида в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Одними из основных звеньев патогенеза атеросклероза являются воспаление сосудистой стенки и дисфункция эндотелия, вызывающие каскад реакций, приводящих к развитию и дестабилизации атеросклеротической бляшки. Доказано, что интенсивность и объем атеросклеротического поражения зависит в том числе и от «концентрации» медиаторов воспаления в крови. Существует ряд триггеров, вызывающих сосудистое воспаление, среди них есть хорошо изученные (цитокины, молекулы адгезии), а также относительно новые молекулы — метаболиты микробиоты кишечника, образующиеся в процессе переработки пищи. Наиболее известными являются: вторичные желчные кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, аминокислоты с развет-

вленной цепью, производные триптофана и индола, а также триметиламин; все они демонстрируют ассоциации различной направленности с ССЗ [37].

Кишечные метаболиты производятся из пищевых предшественников, таких как холин, карнитин, бетаин, фосфатидилхолин и других. По данным исследований, диетические предшественники были идентифицированы как факторы, способствующие развитию ССЗ. По результатам анализа менделевской рандомизации было показано, что повышенный уровень холина ассоциирован с пороками клапанов сердца и инфарктом миокарда; повышенный уровень карнитина был связан с риском развития инфаркта миокарда и сердечной недостаточности; повышенный уровень фосфатидилхолина увеличивал риск развития инфаркта миокарда [38].

Питательные вещества, содержащие холин, бетаин и карнитин, попадая в просвет кишечника, метаболизируются кишечной флорой с образованием различных метаболитов, в том числе триметиламина, который всасывается через портальную венозную систему и преобразуется в ТМАО с помощью флавиносодержащей монооксигеназы. На индивидуальную изменчивость состава кишечной микробиоты и, соответственно, на состав и количество кишечных метаболитов могут влиять особенности питания. Так, повышенное содержание ТМАО в плазме наблюдается после употребления яиц и говядины. ТМАО также может поступать непосредственно из пищи: рыбы и морских беспозвоночных, таких как мидии. По сравнению с другими источниками питания употребление рыбы вызывает наибольшее повышение концентрации ТМАО в крови [39].

По результатам ряда метаанализов было показано, что высокие уровни циркулирующего ТМАО связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин, однако связь между ТМАО и ССЗ остается не полностью изученной и неоднозначной. Результаты проспективных исследований варьируются в зависимости от целевой популяции и изучаемого исхода, а поправка на почечную функцию имеет тенденцию уменьшать или обращать вспять значимую связь между ТМАО и изучаемым исходом, что убедительно свидетельствует о том, что связь в значительной степени опосредована почечной функцией. Важно отметить, что в исследовании с применением метода менделевской рандомизации не было обнаружено значимой ассоциации между генетически предсказуемыми более высокими уровнями ТМАО и ССЗ [40].

Подтверждено, что количество микробиоты кишечника, продуцирующей триметиламин, увеличивается у пациентов с СД 2-го типа и ХБП. В физиологических условиях циркулирующий ТМАО

выводится почти исключительно почками. Таким образом, нарушение функции почек вместе с дисбиозом кишечной микробиоты приводит к повышению концентрации циркулирующего ТМАО у пациентов с ХБП и СД 2-го типа [41].

Кроме того, была обнаружена положительная связь между уровнями ТМАО и систолическим артериальным давлением, что, по крайней мере частично, могло бы объяснить связь ТМАО с почечной недостаточностью [42].

По данным метаанализа 2023 года было выявлено, что у пациентов с ХБП (независимо от диализа) имеет место линейная связь высокого уровня ТМАО с риском смертности от всех причин, в том числе с повышенным риском смертности от ССЗ [43].

В экспериментальном исследовании на животных моделях ученым удалось показать эффективность применения ингибирования продукции ТМАО (йодометилхолина) на замедление развития ХБП и гипертрофии миокарда у мышей с ХБП, что также позволяет предположить, что снижение ТМАО может быть новой стратегией лечения ХБП и осложнений ССЗ [44].

Механизмы, с помощью которых ТМАО может увеличить сердечно-сосудистый риск, четко не выяснены, но имеющиеся данные указывают на то, что ТМАО вызывает изменение метаболизма холестерина, воспаление, дисфункцию эндотелия и активацию тромбоцитов. Известно также, что ТМАО активирует экспрессию рецепторов CD36 и SR-A1 в макрофагах, что приводит к повышенному накоплению холестерина в макрофагах и образованию пенных клеток, и как следствие, повышению риска тромбоза [45].

В экспериментальном исследовании на мышах выявлено, что пищевые добавки с холином или ТМАО приводят к ускоренному развитию атеросклероза у мышей [46].

По результатам исследования S. Li на когорте больных с острым коронарным синдромом был сделан вывод о возможной предсказательной роли ТМАО в развитии как краткосрочных, так и долгосрочных рисков возникновения сердечно-сосудистых осложнений, а также о возможности использования уровня ТМАО для стратификации риска среди субъектов с подозрением на острый коронарный синдром. Повышенный уровень ТМАО в плазме при поступлении был независимо связан с риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, необходимость реваскуляризации или смерть) в течение последующих 30 дней и 6 месяцев. Уровни ТМАО также были значимым предиктором долгосрочной (7-летней) смертности. Интересно, что

уровень ТМАО при первом обращении предсказывал риск возникновения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшем будущем (30 дней и 6 месяцев), даже среди субъектов с отрицательным тестом на тропонин. Прогностическое значение ТМАО также оценивали в независимой многоцентровой когорте пациентов с острым коронарным синдромом, которым была выполнена коронарография. ТМАО в данной когорте аналогично предсказывал повышенный риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 1 года [47].

Обобщая вышесказанное, на настоящий момент нет однозначного понимания того, является ли ТМАО фактором риска развития ССЗ, или же он — маркер АГ и почечной недостаточности. Безусловно, эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Методы коррекции микробиоты кишечника с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений

Состояние кишечной микробиоты, а также проницаемости кишечной стенки, безусловно, зависит от множества факторов, большинство из которых можно отнести к модифицируемым. Среди них — рациональное питание, повышение физической активности, нормализация массы тела, отказ от курения и чрезмерного употребления алкоголя, борьба с хроническим стрессом, санация очагов хронической инфекции.

В настоящее время основные методы регулирования микробиоты кишечника включают коррекцию диеты, добавление пробиотиков, натуральных средств (биодобавок), трансплантацию фекальной микробиоты (ТФМ). Мы рассмотрим наиболее изученные из них.

Диета

Модификация диеты традиционно является первой линией для снижения высокого уровня холестерина, триглицеридов и глюкозы в крови, которые относятся к основным факторам риска кардиометаболических заболеваний. Кроме того, последние исследования демонстрируют, что тип питания может влиять на микробиоту кишечника и микробные метаболиты. Функциональные продукты, содержащие биологически активные вещества, являются ключом к предотвращению прогрессирования ССЗ в том числе за счет изменения структуры кишечной микробиоты и модификации иммунных реакций [48].

Среди стратегий питания в последние годы получено множество доказательств эффективности средиземноморской и DASH-диеты в отношении

снижения кардиоваскулярных рисков. Вероятно, прямая модификация микробиоты пищевыми компонентами данных диет является одним из ведущих механизмов кардиометаболической протекции [49].

Согласно исследованию, проведенному Delgado-Lista и соавторами (2016), соблюдение средиземноморской диеты, богатой оливковым маслом, связано с повышенным уровнем относительной численности *Bacteroidetes*, *Clostridium* кластера XIVa, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacilli*, *Roseburia* и бифидобактерий, а также снижением уровня *Firmicutes* — что, в свою очередь, потенциально связано с более высоким уровнем короткоцепочечных жирных кислот, являющихся благотворными метаболитами для иммунологического и метаболического здоровья хозяина [50].

Недостаточное потребление продуктов с высоким содержанием пищевых волокон было определено одним из ведущих факторов диетического риска развития ССЗ. По данным систематического обзора и метаанализа результатов клинических исследований были получены убедительные доказательства того, что высокое потребление пищевых волокон может улучшать показатели углеводного и липидного обмена, тем самым приводя к снижению частоты возникновения ССЗ и смертности [51, 52].

Кроме коррекции пищевого поведения, существуют доступные методы влияния на микробиоту кишечника, заключающиеся в применении субстратов/ингредиентов, которые могут избирательно использоваться «полезными» бактериями, способствовать их росту и производству необходимых метаболитов.

Пребиотики

В настоящее время доказана положительная роль пробиотиков и пребиотиков в изменении микробного и метаболического состава микробиоты кишечника, и их можно рассматривать как потенциальные лечебно-профилактические средства при ССЗ. Успех терапии ССЗ пробиотиками и пребиотиками также можно объяснить модуляцией иммунной системы хозяина, включая изменения в дендритных клетках, эпителиальных клетках, Т-регуляторных клетках, эффекторных лимфоцитах, Т-клетках и В-клетках [53, 54].

Пребиотики (в соответствии с определением, данным ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции») — это пищевые вещества, избирательно стимулирующие рост и (или) биологическую активность представителей защитной микрофлоры кишечника человека, способствующие поддержанию ее нормального состава и биологической активности при систематическом потреблении.

Устойчивые (неперевариваемые) олигосахариды — фруктаны (фруктоолигосахариды, олигофруктоза и инулин) и галактаны (галактоолигосахариды и транс-галактоолигосахариды) классифицируются как пребиотики и используются чаще всего. Также некоторые виды клетчатки можно отнести к пребиотикам: некрахмальные полисахариды из фруктов, овощей, собственных или экстрагированных злаков и клубней, химически, физически и/или ферментативно модифицированные или синтетические, а также устойчивый крахмал [55, 56].

Потребление клетчатки способствует улучшению функции кишечника благодаря метаболической активности кишечных бактериальных сообществ, выработке короткоцепочечных жирных кислот, что в результате приводит к снижению уровня глюкозы и холестерина в крови, повышению чувства сытости и снижению риска развития хронических заболеваний. А также метаболиты пребиотической ферментации обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [57].

Кроме того, пребиотические пищевые волокна действуют как селективный субстрат для полезных бактерий в кишечнике, таких как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, которые играют ключевую роль в формировании микробной экосистемы [58].

В клиническом исследовании по изучению влияния функциональных пищевых продуктов, включая растворимую и нерастворимую клетчатку у пациентов с СД 2-го типа, было показано, что в группе диетического вмешательства продуктов с высоким содержанием клетчатки, полифенолов и растительных белков наблюдалось значительное снижение уровня глюкозы, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, свободных жирных кислот, триглицеридов, HbA1c, ЛПС и С-реактивного белка [59].

Пробиотики

В настоящее время активно изучается использование пробиотиков, оказывающих прямое влияние на здоровье человека, воздействуя на различные виды бактерий кишечника «хозяина» посредством нескольких механизмов: продукция противомикробных бактериоцинов, конкурентная адгезия к эпителию и слизистой оболочке, улучшение целостности эпителиального барьера, модуляция иммунной системы [60].

Эффекты пробиотиков, состоящих из следующих видов бактерий: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* и *Streptococcus thermophilus*, в сочетании с фруктоолигосахаридами, оказывали

положительное влияние на ряд факторов риска ССЗ: индексы атерогенности, систолическое и диастолическое давление, Фрамингемская шкала риска. Было показано, что прием пробиотиков в течение 6 недель приводит к достоверному улучшению вышеописанных показателей [61].

В метаанализе, посвященном изучению влияния пробиотиков на факторы риска ССЗ, статистически значимые эффекты были обнаружены в снижении систолического и диастолического артериального давления, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, глюкозы, гликированного гемоглобина и индекса массы тела, а также повышении липопротеинов высокой плотности. Анализ подгрупп выявил статистически значимое влияние пробиотиков на факторы риска, результаты которого свидетельствовали в пользу более продолжительного лечения ($> 1,5$ месяцев), использования альтернативных составов (кефир и порошок), более высоких доз пробиотиков ($> 1,0 \times 10^9$ КОЕ) [62].

Клинические испытания показали, что применение пробиотиков эффективно снижает артериальное давление у пациентов с АГ. Так, по данным систематического обзора исследований выявлено, что прием пробиотиков приводил к значительному снижению АД, причем комбинация пробиотиков демонстрировала более выраженный антигипертензивный эффект, чем монотерапия [63].

Синбиотики и постбиотики

Пробиотики эффективны в тонком и толстом кишечнике, а эффекты пребиотиков в основном наблюдаются в толстом кишечнике. Комбинация этих двух веществ была определена как синбиотик — смесь, содержащая живые микроорганизмы и субстраты, избирательно используемые другими микроорганизмами.

Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с участием пожилых пациентов с метаболическим синдромом показало, что добавки с *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. reuteri* в сочетании с инулином и фруктоолигосахаридами уменьшали окружность талии, улучшали липидный профиль, триглицериды, приводили к снижению уровней С-реактивного белка и ФНО- α , а также способствовали снижению артериального давления [64].

И, наконец, в настоящее время выделяют еще один компонент терапевтической коррекции микробиоты кишечника — это постбиотики, соединения, содержащие вещество, высвобождаемое или продуцируемое в результате метаболической активности микробиоты. Доступные в настоящее время постбиотики включают следующее: бесклеточные супернатанты с биологически активными метаболитами; экзополисахариды, продуцируемые биополимерами, высвобождаемыми из микробиоты; антиоксидантные ферменты, которые вырабатываются микробиотой для защиты от активных форм кислорода; фрагменты клеточной стенки, включая бактериальную липотейхоевую кислоту; короткоцепочечные жирные кислоты, метаболиты, участвующие в расщеплении растительных полисахаридов микробиотой кишечника; бактериальные лизаты, полученные путем деградации грамположительных и грамотрицательных бактерий; метаболиты, продуцируемые кишечной микробиотой.

Короткоцепочечные жирные кислоты являются наиболее изученными постбиотиками, полученными из кишечных бактерий и оказывающих положительное влияние на кардиометаболические факторы риска [65, 66].

Фекальная трансплантация

Относительно «молодым» методом коррекции микробиоты является ТФМ. Это способ лечения, при котором микробиота кишечника от «здорового» человека вводится больному с целью восстановления микробного состава кишечника и улучшения функции микробиоты. Используемые в настоящее время методы доставки фекальной микробиоты включают применение капсул, назогастрального зонда, а также введение препарата через нижние отделы желудочно-кишечного тракта с помощью колоноскопии и ректальной клизмы [67].

Хотя единственным в настоящее время показанием ТФМ, одобренным FDA, является рецидивирующая и рефрактерная инфекция *Clostridoides difficile*, в последние годы применение ТФМ было предложено в качестве потенциального терапевтического вмешательства для пациентов с различными патологиями, в том числе для улучшения липидного профиля пациентов с метаболическими заболеваниями. Так, в результате ТФМ возникли быстрые изменения профиля и разнообразия состава кишечной микробиоты за счет увеличения числа бифидобактерий и уменьшения количества сульфатредуцирующих бактерий, включая *Bilophila* и *Desulfovibrio*, что привело к улучшению профилей липидов сыворотки, особенно общего холестерина и триглицеридов [68, 69].

Кроме того, высокая эффективность ТФМ была показана при ожирении и метаболическом синдроме. Метаанализ 9 клинических исследований выявил, что в результате проведения ТФМ у пациентов наблюдались более низкие уровни глюкозы натощак и гликированного гемоглобина, инсулина, а также более высокий уровень липопротеинов высокой плотности, по сравнению с контрольной группой [70].

В другом метаанализе было оценено влияние ТФМ на снижение массы тела и уровня глюкозы у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и СД 2-го типа. В результате было показано, что индекс массы тела, индекс инсулинорезистентности НОМА и гликированный гемоглобин были значительно ниже после проведенной ТФМ [71].

В последние годы все больше внимания уделяется терапевтическому воздействию ТФМ на АГ. Исследования показали, что трансплантация фекалий крыс с гипертонической болезнью приводит к развитию АГ у здоровых особей, тогда как трансплантация фекалий здоровых крыс особям с АГ может снизить АД [72].

Т. Т. Kim и соавторы проводили ТФМ от здоровых мышей, получавших ресвератрол, мышам с АГ, индуцированной ангиотензином II, и обнаружили, что систолическое артериальное давление у мышей с АГ было снижено, что указывает на то, что ТФМ может быть способом лечения гипертонии. В настоящее время механизм использования ТФМ для коррекции АГ до сих пор неясен. Безусловно, необходимы высококачественные клинические исследования для предоставления строгих доказательств эффективности ТФМ для лечения АГ [73].

Заключение

ССЗ остаются серьезной проблемой здравоохранения, и прогресс профилактики и лечения зависит от лучшего понимания механизмов, лежащих в основе развития заболевания. Микробиота кишечника и ее роль в поддержании здоровья человека, в частности — поддержании сердечно-сосудистого здоровья, становится важной темой для научных исследований. Нарушение кишечного барьера, кишечный дисбиоз и хроническое низкоуровневое воспаление являются взаимосвязанными проблемами, которые могут привести к развитию метаболических заболеваний. Это своего рода «порочный круг», который необходимо прервать, однако до сих пор отсутствует четкое понимание направления движения по этому «кругу».

Безусловно, для поиска ответов требуется проведение хорошо спланированных клинических испытаний, проспективных исследований, работы по изучению микробиоты кишечника на моделях различных хронических заболеваний. Такие исследования смогут более детально показать роль кишечных метаболитов, маркеров воспаления и повышения кишечной проницаемости как дополнительных средств прогнозирования различных заболеваний, а также наглядно продемонстрировать роль диеты, применения про-, пре- и синбиотиков и других методов коррекции микробиоты кишечника в профилактике

и лечении различных заболеваний, в частности — ССЗ. Разработка алгоритмов диагностики и коррекции нарушения микробиоты кишечника представляет собой новую целевую стратегию, которая может внести коррективы в имеющиеся традиционные методы коррекции факторов сердечно-сосудистого риска. По-видимому, наиболее выигрышной парадигмой представляется синтез вышеописанных методов и средств коррекции микробиоты кишечника, представленный в виде персонифицированного подхода к первичной и вторичной профилактике кардиометаболических заболеваний.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания «Создание новой технологии таргетной коррекции микробиома кишечника и разработка персонифицированного подхода в проведении первичной профилактики и лечения атеросклероза при сердечно-сосудистых заболеваниях», регистрационный номер ЕГИСУ 121031100311–0. / The work was carried out within the framework of the state task “Creation of a new technology for targeted correction of the intestinal microbiome and the development of a personalized approach to the primary prevention and treatment of atherosclerosis in cardiovascular diseases”, registration number EGISU 121031100311–0.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Российский статистический ежегодник. 2021: Росстат. Стат. сб. Под ред. П. В. Малкова. М., 2021. 692 с. [Russian statistical yearbook. 2021: Statistical collection/Rosstat. In Mal'kov PV editor. M., 2021. 692 p. In Russian].
2. Vernon ST, Coffey S, Bhindi R, Soo Hoo SY, Nelson GI, Ward MR et al. Increasing proportion of ST elevation myocardial infarction patients with coronary atherosclerosis poorly explained by standard modifiable risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(17):1824–1830. doi:10.1177/2047487317720287
3. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2003;290(7):898–904. doi:10.1001/jama.290.7.898
4. Híjová E. Benefits of biotics for cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6292. doi:10.3390/ijms24076292
5. D'Argenio V, Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clin Chim Acta.* 2015;451(PtA):97–102. doi:10.1016/j.cca.2015.01.003
6. Gulshan K. Crosstalk between cholesterol, ABC transporters, and PIP2 in inflammation and atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1422:353–377. doi:10.1007/978-3-031-21547-613
7. Sattar L, Memon RA, Ashfaq F, Hamdani SSQ, Rahim Vohra R, Ashraf J et al. Efficacy and safety of colchicine in prevention of secondary cardiovascular outcomes among patients

with coronary vessel disease: a meta-analysis. *Cureus*. 2022;14(7):e26680. doi:10.7759/cureus.26680

8. Маслянский А. Л., Пенин И. Н., Чешуина М. Д., Тришина И. Н., Новикова А. Н., Колесова Е. П. и др. Общие закономерности продукции цитокинов и хемокинов у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани, воспалительными артропатиями и атеросклерозом. Цитокины и воспаление. 2014;13(3):9–21 [Maslyanskiy AL, Penin IN, Cheshuina MD, Trishina IN, Novikova AN, Kolesova EP et al. General patterns of cytokine and chemokine production in patients with diffuse connective tissue diseases, inflammatory arthropathy and atherosclerosis. *Citokiny I Vospalenie = Cytokines And Inflammation*. 2014;13(3):9–21. In Russian].

9. Avíña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690–1697. doi:10.1002/art.24092

10. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(5):441–448. doi:10.1097/BOR.0000000000000528

11. Sun HH, Tian F. Inflammatory bowel disease and cardiovascular disease incidence and mortality: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(15):1623–1631. doi:10.1177/2047487318792952

12. Mistry P, Reitz CJ, Khatua TN, Rasouli M, Oliphant K, Young ME et al. Circadian influence on the microbiome improves heart failure outcomes. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;149:54–72. doi:10.1016/j.yjmcc.2020.09.006

13. Mansuri NM, Mann NK, Rizwan S, Mohamed AE, Elshafey AE, Khadka A et al. Role of gut microbiome in cardiovascular events: a systematic review. *Cureus*. 2022;14(12):e32465. doi:10.7759/cureus.32465

14. Kumarapperuma H, Wang R, Little PJ, Kamato D. Mechanistic insight: linking cardiovascular complications of inflammatory bowel disease [published online ahead of print, 2023 Jan 24]. *Trends Cardiovasc Med*. 2023; S1050–1738(23)00004-X. doi:10.1016/j.tcm.2023.01.002

15. Kamperidis N, Kamperidis V, Zegkos T, Kostourou I, Nikolaidou O, Arebi N et al. Atherosclerosis and inflammatory bowel disease-shared pathogenesis and implications for treatment. *Angiology*. 2021;72(4):303–314. doi:10.1177/0003319720974552

16. Violi F, Cammisotto V, Bartimoccia S, Pignatelli P, Carnevale R, Nocella C. Gut derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(1):24–37. doi:10.1038/s41569-022-00737-2

17. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603–606. doi:10.1038/35079114

18. Galluzzo S, Patti G, Dicuonzo G, Di Sciascio G, Tonini G, Ferraro E et al. Association between NOD2/CARD15 polymorphisms and coronary artery disease: a case-control study. *Hum Immunol*. 2011;72(8):636–40. doi:10.1016/j.humimm.2011.04.005

19. Wu H, Liu P, Gong S, Liu X, Hill MA, Liu Z et al. Inflammatory bowel disease increases the levels of albuminuria and the risk of urolithiasis: a two-sample Mendelian randomization study. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):167. doi:10.1186/s40001-023-01128-0

20. Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal barrier in human health and disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12836. doi:10.3390/ijerph182312836

21. Larabi A, Barnich N, Nguyen HTT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy*. 2020;16(1):38–51. doi:10.1080/1558627.2019.1635384

22. Sircana A, De Micheli F, Parente R, Framarin L, Leone N, Berrutti M et al. Gut microbiota, hypertension and chronic kidney

disease: recent advances. *Pharmacol Res*. 2019;144:390–408. doi:10.1016/j.phrs.2018.01.013

23. Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(6):701–718. doi:10.1042/CS20180087

24. Li C, Xiao P, Lin D, Zhong HJ, Zhang R, Zhao ZG et al. Risk factors for intestinal barrier impairment in patients with essential hypertension. *Front Med (Lausanne)*. 2021;27(7):543698. doi:10.3389/fmed.2020.5436982019

25. Andersen K, Kesper MS, Marschner JA, Konrad L, Ryu M, Kumar S et al. Intestinal dysbiosis, barrier dysfunction, and bacterial translocation account for CKD-related systemic inflammation. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):76–83. doi:10.1681/ASN.2015111285

26. Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci Lond*. 2018;132(6):701–718. doi:10.1042/CS20180087.17

27. Li C, Gao M, Zhang W, Chen C, Zhou F, Hu Z et al. Zonulin regulates intestinal permeability and facilitates enteric bacteria permeation in coronary artery disease. *Sci Rep*. 2016;29(6):29142. doi:10.1038/srep29142

28. Blöbaum L, Witkowski M, Wegner M, Lammel S, Schencke PA, Jakobs K et al. Intestinal barrier dysfunction and microbial translocation in patients with first-diagnosed atrial fibrillation. *Biomedicine*. 2023;11(1):176. doi:10.3390/biomedicine11010176

29. Khaleghi S, Ju JM, Lamba A, Murray JA. The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(1):37–49. doi:10.1177/1756283X15616576

30. Kruzliak P, Novák J, Novák M, Fodor GJ. Role of calprotectin in cardiometabolic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(1):67–75. doi:10.1016/j.cytogfr.2014.01.005

31. Jensen LJ, Kistorp C, Bjerre M, Raymond I, Flyvbjerg A. Plasma calprotectin levels reflect disease severity in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(5):999–1004. doi:10.1177/1741826711421078

32. Kunutsor SK, Flores-Guerrero JL, Kieneker LM, Nilsen T, Hidden C, Sundrehagen E et al. Plasma calprotectin and risk of cardiovascular disease: Findings from the PREVENDE prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2018;275:205–213. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.817

33. Løfblad L, Hov GG, Åsberg A, Videm V. Calprotectin and CRP as biomarkers of cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease: a follow-up study at 5 and 10 years. *Scand J Clin Lab Invest*. 2023;83(4):258–263. doi:10.1080/00365513.2023.2211779

34. Sreejit G, Abdel Latif A, Murphy AJ, Nagareddy PR. Emerging roles of neutrophil-borne S100A8/A9 in cardiovascular inflammation. *Pharmacol Res*. 2020;161:105212. doi:10.1016/j.phrs.2020.105212

35. Bai B, Cheng M, Jiang L, Xu J, Chen H, Xu Y. High neutrophil to lymphocyte ratio and its gene signatures correlate with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:614757. doi:10.3389/fcvm.2021.614757

36. Bai B, Xu Y, Chen H. Pathogenic roles of neutrophil-derived alarmins (S100A8/A9) in heart failure: from molecular mechanisms to therapeutic insights. *Br J Pharmacol*. 2023;180(5):573–588. doi:10.1111/bph.15998

37. Sanchez-Gimenez R, Ahmed-Khodja W, Molina Y, Peiró OM, Bonet G, Carrasquer A et al. Gut microbiota-derived metabolites and cardiovascular disease risk: a systematic review of prospective cohort studies. *Nutrients*. 2022;14(13):2654. doi:10.3390/nu14132654

38. Jing W, Huang S, Xiang P, Huang J, Yu H. Dietary precursors and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1061119. doi:10.3389/fcvm.2023.1061119
39. Cho CE, Caudill MA. Trimethylamine-N-oxide: friend, foe, or simply caught in the cross-fire? *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(2):121–130. doi:10.1016/j.tem.2016.10.005
40. Sumida K, Kovesdy CP. The gut-kidney-heart axis in chronic kidney disease. *Physiol Int.* 2019;106(3):195–206. doi:10.1556/2060.106.2019.19
41. Xu KY, Xia GH, Lu JQ, Chen MX, Zhen X, Wang S et al. Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients. *Sci Rep.* 2017;7(1):1445. doi:10.1038/s41598-017-01387-y
42. Zhao J, Ning X, Liu B, Dong R, Bai M, Sun S. Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review. *Ren Fail.* 2021;43(1):102–112. doi:10.1080/0886022X.2020.1864404
43. Zhao J, Ning X, Liu B, Dong R, Bai M, Sun S. Gut microbiota-derived trimethylamine N-oxide is associated with the risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Ann Med.* 2023;55(1):2215542. doi:10.1080/07853890.2023.2215542
44. Zhang W, Miikeda A, Zuckerman J, Jia X, Charugundla S, Zhou Z et al. Inhibition of microbiota-dependent TMAO production attenuates chronic kidney disease in mice. *Sci Rep.* 2021;11(1):518. doi:10.1038/s41598-020-80063-0
45. Canyelles M, Borràs C, Rotllan N, Tondo M, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Gut microbiota-derived TMAO: a causal factor promoting atherosclerotic cardiovascular disease? *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):1940. doi:10.3390/ijms24031940
46. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011;472(7341):57–63. doi:10.1038/nature09922
47. Li XS, Obeid S, Klingenberg R, Gencer B, Mach F, Räber L et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Eur Heart J.* 2017;38(11):814–824. doi:10.1093/eurheartj/ehw582
48. Asgary S, Rastgar A, Keshvari M. Functional food and cardiovascular disease prevention and treatment: a review. *J Am Coll Nutr.* 2018;37(5):429–455. doi:10.1080/07315724.2017.1410867
49. Derkach A, Sampson J, Joseph J, Playdon MC, Stolzenberg-Solomon RZ. Effects of dietary sodium on metabolites: the dietary approaches to stop hypertension (DASH)—sodium feeding study. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(4):1131–1141. doi:10.3945/ajcn.116.150136
50. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Alcalá-Díaz JF, Perez-Caballero AI, Gomez-Delgado F et al. CORonary Diet Intervention with Olive oil and cardiovascular PREvention study (the CORDIOPREV study): Rationale, methods, and baseline characteristics: A clinical trial comparing the efficacy of a Mediterranean diet rich in olive oil versus a low-fat diet on cardiovascular disease in coronary patients. *Am Heart J.* 2016;177:42–50. doi:10.1016/j.ahj.2016.04.011
51. Jovanovski E, Nguyen M, Kurahashi Y, Komishon A, Li D, Hoang Vi Thanh H et al. Are all fibres created equal with respect to lipid lowering? Comparing the effect of viscous dietary fibre to non-viscous fibre from cereal sources: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2022;5:1–13. doi:10.1017/S0007114522002355
52. Reynolds AN, Akerman A, Kumar S, Diep Pham HT, Coffey S, Mann J. Dietary fibre in hypertension and cardiovascular disease management: systematic review and meta-analyses. *BMC Med.* 2022;20(1):139. doi:10.1186/s12916-022-02328-x
53. Markowiak P, Slizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients.* 2017;9(9):1021. doi:10.3390/nu9091021
54. Frei R, Akdis M, O'Mahony L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31(2):153–158. doi:10.1097/MOG.0000000000000151
55. Capuano E. The behavior of dietary fiber in the gastrointestinal tract determines its physiological effect. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(16):3543–3564. doi:10.1080/10408398.2016.1180501
56. Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam YY, Wang X et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science.* 2018;359(6380):1151–1156. doi:10.1126/science.aao5774
57. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2017;8(2):172–184. doi:10.1080/19490976.2017.1290756
58. Lordan C, Thapa D, Ross RP, Cotter PD. Potential for enriching next-generation health-promoting gut bacteria through prebiotics and other dietary components. *Gut Microbes.* 2020;11(1):1–20. doi:10.1080/19490976.2019.1613124
59. Medina-Vera I, Sanchez-Tapia M, Noriega-López L, Granados-Portillo O, Guevara-Cruz M, Flores-López A et al. A dietary intervention with functional foods reduces metabolic endotoxaemia and attenuates biochemical abnormalities by modifying faecal microbiota in people with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2019;45(2):122–131. doi:10.1016/j.diabet.2018.09.004
60. Javanshir N, Hosseini GNG, Sadeghi M, Esmaeili R, Satarikia F, Ahmadian G et al. Evaluation of the function of probiotics, emphasizing the role of their binding to the intestinal Epithelium in the stability and their effects on the immune system. *Biol Proced Online.* 2021;23(1):23. doi:10.1186/s12575-021-00160-w
61. Ahmadian F, Razmpoosh E, Ejtahed HS, Javadi M, Mirmiran P, Azizi F. Effects of probiotic supplementation on major cardiovascular-related parameters in patients with type-2 diabetes mellitus: a secondary-data analysis of a randomized doubleblind controlled trial. *Diabetol Metab Syndr.* 2022;14(1):52. doi:10.1186/s13098-022-00822-z
62. Dixon A, Robertson K, Yung A, Que M, Randall H, Wellalagodage D et al. Efficacy of probiotics in patients of cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(9):74. doi:10.1007/s11906-020-01080-y
63. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension.* 2014;64(4):897–903. doi:10.1161/Hypertensionaha.114.03469
64. Cicero AFG, Fogacci F, Bove M, Giovannini M, Borghi C. Impact of a short-term synbiotic supplementation on metabolic syndrome and systemic inflammation in elderly patients: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Eur J Nutr.* 2021;60(2):655–663. doi:10.1007/s00394-020-02271-8
65. Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics — a step beyond pre- and probiotics. *Nutrients.* 2020;12(8):2189. doi:10.3390/nu12082189
66. Hernández MAG, Canfora EE, Jocken JWE, Blaak EE. The short-chain fatty acid acetate in body weight control and insulin sensitivity. *Nutrients.* 2019;11(8):1943. doi:10.3390/nu11081943
67. Hamamah S, Gheorghita R, Lobiuc A, Sirbu IO, Covasa M. Fecal microbiota transplantation in non-communicable diseases: recent advances and protocols. *Front Med.* 2022;9:1060581. doi:10.3389/fmed.2022.1060581

68. Su L, Hong Z, Zhou T, Jian Y, Xu M, Zhang X et al. Health improvements of type 2 diabetic patients through diet and diet plus fecal microbiota transplantation. *Sci Rep.* 2022;12(1):1152. doi:10.1038/s41598-022-05127-9

69. Ng SC, Xu Z, Mak JWY, Yang K, Liu Q, Zuo T et al. Microbiota engraftment after faecal microbiota transplantation in obese subjects with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomised controlled trial. *Gut.* 2022;71(4):716–723. doi:10.1136/gutjnl-2020-323617

70. Qiu B, Liang J, Li C. Effects of fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2023;18(7):e0288718. doi:10.1371/journal.pone.0288718

71. Hu D, Zhao J, Zhang H, Wang G, Gu Z. Fecal microbiota transplantation for weight and glycemic control of obesity as well as the associated metabolic diseases: meta-analysis and comprehensive assessment. *Life (Basel).* 2023;13(7):1488. doi:10.3390/life13071488

72. Toral M, Robles-Vera I, de la Visitacion N, Romero M, Yang T, Sanchez M et al. Critical role of the interaction gut microbiota — sympathetic nervous system in the regulation of blood pressure. *Front Physiol.* 2019;10:231. doi:10.3389/fphys.2019.00231.96

73. Kim TT, Parajuli N, Sung MM, Bairwa SC, Levasseur J, Soltys CM et al. Fecal transplant from resveratrol-fed donors improves glycaemia and cardiovascular features of the metabolic syndrome in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018;315(4):E511–E519. doi:10.1152/ajpendo.00471.2017.97

Информация об авторах

Колесова Екатерина Павловна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории популяционной генетики научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1073-3844, e-mail: kolesova_ep@almazovcentre.ru;

Бояринова Мария Анатольевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории популяционной генетики научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5601-0668, e-mail: essence_4@mail.ru;

Маслянский Алексей Леонидович — доктор медицинских наук, руководитель научно-исследовательской лаборатории ревматологии и иммунопатологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета, ORCID: 0000-0003-2427-4148, e-mail: esc_4@mail.ru;

Малышкин Константин Алексеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9658-8712 malyshkin.konstantin@gmail.com;

Кибкало София Викторовна — клинический ординатор, лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3920-824X, e-mail: sonia.kibkalo@mail.ru;

Новикова Надежда Сергеевна — младший научный сотрудник ФГБНУ «ИЭМ», ORCID: 0000-0003-0029-0741, e-mail: nadezhda.lavrenova.vrn@gmail.com;

Ермоленко Елена Игоревна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией персонифицированной микробной терапии научно-образовательного центра «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ», ORCID: 0000-0002-2569-6660, e-mail: lermolenko1@yandex.ru;

Артемьев Никита Николаевич — кандидат химических наук, профессор педиатрии, руководитель научно-исследовательской лаборатории популяционной генетики научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент Института прикладных компьютерных наук ФГАОУ ВО НИУ ИТМО, ORCID: 0000-0001-5282-8764, e-mail: artomov@broadinstitute.org;

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, заведующая научно-исследовательской лабораторией популяционной генетики научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5530-9772, e-mail: rotar.oxana@gmail.com;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующая кафедрой организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, руководитель международной лаборатории «Системы поддержки принятия решений в медицине», директор Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО НИУ ИТМО, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

Author information

Ekaterina P. Kolesova, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher at the Research Laboratory of Population Genetics of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention of the World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-1073-3844, e-mail: kolesova_ep@almazovcentre.ru;

Maria A. Boyarinova, MD, Researcher at the Research Laboratory of Population Genetics of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention of the World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-5601-0668, e-mail: essence_4@mail.ru;

Alexey L. Maslyanskiy, Doctor of Medical Sciences, Head of the Research Laboratory of Rheumatology and Immunopathology, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Professor of the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology of the St Petersburg University, ORCID: 0000-0003-2427-4148, e-mail: esc_4@mail.ru;

Konstantin A. Malyshev, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Medicine, Pavlov State Medical University, ORCID: 0000-0002-9658-8712 malyshev.konstantin@gmail.com;

Sofia V. Kibkalo, Clinical Resident, Laboratory Assistant-researcher of the Research Laboratory of Epidemiology of Non-communicable Diseases of the Institute of Heart and Blood Vessels, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-3920-824X, e-mail: sonia.kibkalo@mail.ru;

Nadezhda S. Novikova, Junior Researcher, Institute of Experimental Medicine, ORCID: 0000-0003-0029-0741, e-mail: nadezhda.lavrenova.vrn@gmail.com;

Elena I. Ermolenko, Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Personalized Microbial Therapy of the Scientific and Educational Center “Molecular Foundations of Interaction between microorganisms and Humans” of the World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Institute of Experimental Medicine, ORCID: 0000-0002-2569-6660, e-mail: lermolenko1@yandex.ru;

Nikita N. Artemov, Candidate of Chemical Sciences, Professor of Pediatrics, Head of the Research Laboratory of Population Genetics of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention of the World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, Associate Professor at the Institute of Applied Computer Sciences, ITMO University, ORCID: 0000-0001-5282-8764, e-mail: artomov@broadinstitute.org;

Oksana P. Rotar, Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of the Research Laboratory of Epidemiology of Non-communicable Diseases of the Institute of Heart and Blood Vessels, Head of the Research Laboratory of Population Genetics of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention of the World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-5530-9772, e-mail: rotar.oxana@gmail.com;

Aleksandra O. Konradi, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Organization, Management and Economics of Healthcare of the Institute of Medical Education, Deputy Director General for Scientific Work, Almazov National Medical Research Centre, Head of the International Laboratory “Decision Support Systems in Medicine”, Director of the Institute of Translational Medicine, ITMO University, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.