

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 579.61:616.13-004.6



Микробиом и атеросклероз: состояние проблемы

Е. В. Верховская, Е. П. Колесова, А. Г. Ванюркин,
Е. К. Зайкова, О. В. Калинина, М. А. Чернявский,
А. Л. Маслянский, А. Н. Яковлев, А. Ю. Бабенко,
А. О. Конради, Е. В. Шляхто

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 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
22.05.24 и принята к печати 29.05.24.

Резюме

Цель исследования — изучение современных представлений о влиянии микробиома кишечника, ротовой полости и атеросклеротической бляшки на развитие и прогрессирование атеросклероза (АС). **Материалы и методы.** Литературный обзор осуществлен путем анализа научных публикаций в PubMed, метаанализов, рандомизированных клинических исследований, а также рекомендаций и обзорных статей за период с 1997 по 2024 год. В данном обзоре рассмотрены современные представления о вышеупомянутых нетрадиционных факторах риска (ФР) АС. **Заключение.** АС — заболевание с многофакторным патогенезом. Понимание роли как классических, так и неклассических ФР в развитии атеросклеротического поражения сосудов имеет большое значение для разработки эффективных профилактических и терапевтических мер. Среди неклассических ФР АС можно выделить роль микробиома кишечника и ротовой полости. К основополагающим механизмам влияния микробиоты ротовой полости и кишечника на развитие АС можно отнести следующие: прямое повреждающее действие липополисахаридов и бактериальных токсинов на сосудистую стенку, влияние микробных метаболитов и повышенной проницаемости кишечной стенки на транслокацию бактериальных токсинов в системный кровоток, а также развитие хронического низкоуровневого системного воспаления и эндотелиальной дисфункции. В данном обзоре рассмотрены современные представления о вышеописанных нетрадиционных ФР АС.

Ключевые слова: атеросклероз, кишечная микробиота, триметиламин-N-оксид, короткоцепочечные жирные кислоты, кальпротектин, зонулин, пародонтит

Для цитирования: Верховская Е. В., Колесова Е. П., Ванюркин А. Г., Зайкова Е. К., Калинина О. В., Чернявский М. А., Маслянский А. Л., Яковлев А. Н., Бабенко А. Ю., Конради А. О., Шляхто Е. В. Микробиом и атеросклероз: состояние проблемы. Артериальная гипертензия. 2024;30(5):451–466. doi:10.18705/1607-419X-2024-2443. EDN: UIUCDO

Microbiome and atherosclerosis: state of the problem

E. V. Verkhovskaya, E. P. Kolesova, A. G. Vanyurkin,
E. K. Zaikova, O. V. Kalinina, M. A. Chernyavsky,
A. L. Maslyanskiy, A. N. Yakovlev, A. Yu. Babenko,
A. O. Konradi, E. V. Shlyakhto
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

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

Received 22 May 2024;
accepted 29 May 2024.

Abstract

Objective. To study modern ideas about the influence of the intestinal microbiome, oral cavity and atherosclerotic plaque on the development and progression of atherosclerosis (AS). **Design and methods.** The literature review was carried out by analyzing scientific publications in PubMed, meta-analyses, randomized clinical trials, as well as guidelines and review articles within the period from 1997 to 2024. This review examines modern ideas about the above-mentioned non-traditional risk factors (RF) for AS. **Conclusions.** AS is a disease with a multifactorial pathogenesis. Understanding the role of both classical and non-classical RF in the development of atherosclerotic vascular disease is important for the development of effective preventive and therapeutic measures. Among the non-classical RF for AS is the role of the intestinal and oral microbiome. The fundamental mechanisms of the influence of the microbiota of the oral cavity and intestines on the development of AS include the following: the direct damaging effect of lipopolysaccharides and bacterial toxins on the vascular wall, the influence of microbial metabolites and increased permeability of the intestinal wall on the translocation of bacterial toxins into the systemic bloodstream, as well as the development of chronic low-level systemic inflammation and endothelial dysfunction. This review examines modern ideas about the above-described non-traditional RF for AS.

Key words: atherosclerosis, intestinal microbiota, trimethylamine-N-oxide, short-chain fatty acids, calprotectin, zonulin, periodontitis

For citation: Verkhovskaya EV, Kolesova EP, Vanyurkin AG, Zaikova EK, Kalinina OV, Chernyavsky MA, Maslyanskiy AL, Yakovlev AN, Babenko AY, Konradi AO, Shlyakhto EV. Microbiome and atherosclerosis: state of the problem. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(5):451-466. doi:10.18705/1607-419X-2024-2443. EDN: UIUCDO

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всем мире [1]. В Российской Федерации, по данным 2018 года, почти половина всех смертей в стране (у мужчин — 44,0%, у женщин — 49,5%) произошла по причине ССЗ [2], причем более 80% из них были связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и cerebro-vasкулярными заболеваниями [3].

Атеросклероз (АС) является фундаментальной патологией, лежащей в основе многих ССЗ, таких

как ИБС, инсульт и поражение периферических артерий. За последние два десятилетия понимание механизмов возникновения и прогрессирования АС претерпело значительные изменения.

Традиционные факторы риска (ФР) (такие как ожирение, гиперлипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет) влияют на функцию эндотелия, запускают проатеросклеротический фенотип. Накопление липидов, дисбаланс метаболизма холестерина (ХС), образование пенных клеток и активация Т-клеток приводят к выработке цитоки-

нов и ферментов, разрушающих матрикс. В результате образуются атероматозные бляшки, которые впоследствии становятся уязвимыми и склонными к разрывам. Воспалительный процесс привлекает тромбогенные вещества в атеросклеротические бляшки (АСБ). При дестабилизации бляшки эти вещества активируют каскад свертывания крови и агрегацию тромбоцитов, что приводит к образованию внутрисосудистых тромбов и клиническим проявлениям [4]. Нетрадиционные ФР, такие как микробиом кишечника и ротовой полости (пародонта), становятся новыми маркерами АС. Микробиота кишечника может влиять на формирование, прогрессирование и развитие осложнений АС. Воспаление, связанное с дисбиозом кишечника, и метаболиты микробиоты рассматриваются в качестве возможных триггеров болезни. Пародонтогенные заболевания также могут быть связаны с АС, косвенно влияя на риск сердечно-сосудистых осложнений (рис.).

Как традиционные, так и нетрадиционные ФР могут модулировать степень атеросклеротического поражения, влияя тем самым на его прогрессирование и развитие осложнений. Основываясь на этой гипотезе, дальнейшее изучение и поиск способов модуляции нетрадиционных ФР могут оказаться перспективными стратегиями для последующего улучшения профилактики и лечения АС [5].

В последнее время были получены новые данные, которые позволяют предполагать, что те локусы человеческого тела, которые ранее считались стерильными, на самом деле таковыми не являются и имеют свой собственный микробиом. Недавние исследования показали, что в АСБ присутствует уникальный микробиом. Эти бактерии могут способствовать образованию и разрыву бляшек. Исследователи предполагают, что микробная ДНК в бляшках может быть маркером нестабильности бляшки и повышенного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Для описания находок, полу-

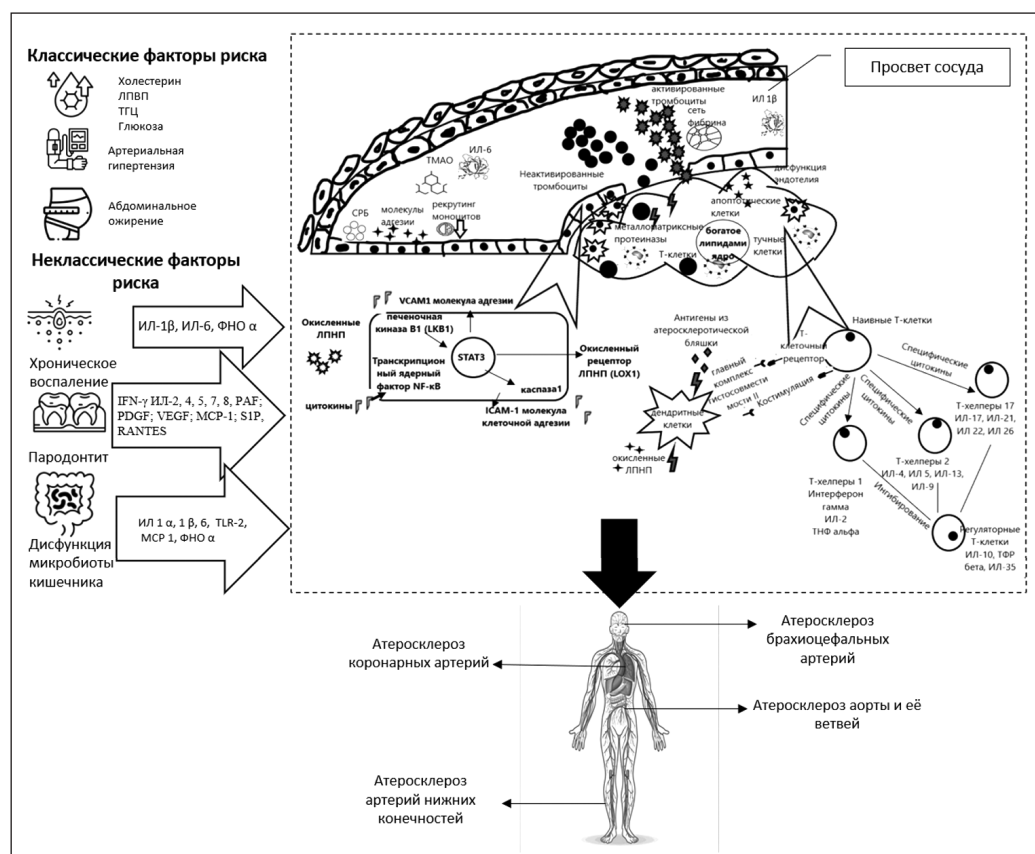


Рисунок. Иммунные механизмы реализации неклассических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на атерогенез

Примечание: ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии-1 типа; IFN-γ — интерферон-γ; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин-1; PAF — фактор активации тромбоцитов; PDGF — фактор роста тромбоцитов; RANTES — провоспалительный хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками; S1P — сфингозин-1-фосфат; STAT3 — сигнальный белок, фактор транскрипции 3; TLR-2 — толл-подобный рецептор 2; VCAM-1 — молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; ИЛ — интерлейкин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; СРБ — С-реактивный белок; ТГЦ — триглицериды; ТМАО — триметиламин-N-оксид; ТФР-β — трансформирующий фактор роста-β; ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

ченных методом 16S РНК секвенирования биоптатов АСБ, мы будем пользоваться термином «микробиом атеросклеротической бляшки», хотя, возможно, что это не является полностью корректным.

Современные методы лечения атеросклероза

Основным методом лечения АС является консервативная терапия — медикаментозная (прием липидснижающей терапии) и немедикаментозная (рациональная диета, отказ от курения и чрезмерного употребления алкоголя, регулярные физические нагрузки, контроль массы тела) [6].

Назначение оптимальной липидснижающей терапии является высокоэффективным способом снижения риска смерти и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. К основным классам препаратов для лечения дислипидемии относятся ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), ингибитор абсорбции ХС эзетимиб, фибраты и другие гиполипидемические средства (омега-3 триглицериды, включая омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты), ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) (алирокумаб, эволокумаб) и химически модифицированная двухцепочечная малая интерферирующая РНК (инклизиран). Ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу, статины блокируют ключевой этап синтеза ХС, снижая при этом уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и повышая уровень липопротеинов высокой плотности. Фибраты активируют липопротеинлипазу и тем самым влияют на обмен триглицеридов. Моноклональные антитела алирокумаб и эволокумаб ингибируют фермент (PCSK9), ответственный за деградацию ЛПНП. Инклизиран использует механизм интерференции РНК в гепатоцитах и запускает каталитический распад иРНК, воздействуя на пропротеинконвертазу субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Это усиливает рециклинг и экспрессию рецепторов ХС ЛПНП на мембране гепатоцитов, что в результате повышает поглощение ХС ЛПНП и снижает их уровень в крови.

Безусловно, благодаря современным фармакологическим методам коррекции дислипидемии мы наблюдаем значительное снижение уровня заболеваемости и смертности пациентов с атеросклеротической болезнью сосудов. Однако, несмотря на все усилия, доля пациентов со стенозирующим АС остается заметно высокой. В случаях тяжелого стенозирующего атеросклеротического поражения сосудов применяют хирургические методы лечения. Инвазивные вмешательства, выполняемые на различных артериальных бассейнах при АС, можно разделить на открытые хирургические, эндоваскулярные и гибридные. К открытым опера-

циям относятся эндартерэктомия, а также различные варианты шунтирующих реконструкций аутовенозным материалом или синтетическим протезом. Классические эндоваскулярные методы включают ангиопластику в сочетании со стентированием пораженного сегмента сосуда. Гибридные вмешательства представляют собой сочетание открытой и эндоваскулярной методик и используются в основном при многоуровневых поражениях артериального русла [7–9].

Гиполипидемическая терапия и хирургические методы лечения атеросклеротического поражения сосудов имеют неплохие ближайшие и отдаленные результаты. Однако, несмотря на все успехи данных методов лечения, по-прежнему наблюдаются высокие уровни заболеваемости и смертности пациентов с АС, в связи с чем в настоящее время предпринимаются попытки поиска новых, неклассических ФР развития сердечно-сосудистых осложнений. Среди таких ФР выделяют возможную роль нарушения микробиоты кишечника, ротовой полости, а также микробиоты АСБ.

Неклассические факторы риска атеросклероза

Микробиота полости рта

Воспалительное заболевание тканей пародонта (пародонтит) является широко распространенным заболеванием, при этом у 11,2 % населения земного шара выявляется тяжелая форма течения данной патологии [10]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, у пациентов с пародонтитом наблюдаются эндотелиальная дисфункция, повышенная артериальная жесткость, утолщение комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий (СА) и кальцификация сосудов [11].

В настоящее время имеются данные, демонстрирующие положительную связь между пародонтитом и ИБС. Так, по результатам метаанализа T. Dietrich с соавторами (2013) пришли к выводу о том, что у пациентов с пародонтитом риск ССЗ значимо выше по сравнению с теми, у кого пародонт интактен [12]. Другие исследователи выявили, что некоторые таксоны бактерий полости рта ассоциированы с уровнем ХС в плазме крови [13].

S. K. Rath и соавторы (2014) обнаружили схожую бактериальную ДНК в образцах коронарных бляшек и поддесневых бляшек у одних и тех же пациентов [14]. В другом исследовании у пациентов с хроническим пародонтитом, перенесших аортокоронарное шунтирование, также было показано наличие ДНК патогенов пародонта в образцах коронарных АСБ [15]. Однако существуют и противоречивые данные о связи пародонтита с АС.

S. P. de Boer с соавторами (2014) исследовали связь циркулирующих антител к патогенам пародонта с исходами ССЗ в течение 1 года, а также со степенью коронарного АС, нестабильностью АСБ и ремоделированием пораженного сосуда по данным внутрисосудистого УЗИ. Авторы не выявили ассоциации патогенов пародонта с исследуемыми показателями [16]. В исследовании M. Aimetti и соавторов (2007) у пациентов с пародонтитом, которым проводилась каротидная эндалтерэктомия, не было выявлено полного соответствия микробиома атероматозных бляшек и зубодесневых карманов, однако структура микробиома различалась в зависимости от наличия или отсутствия пародонтита у пациентов. Бактериальная ДНК была обнаружена в 31 из 33 образцов, полученных при эндалтерэктомии у пациентов с тяжелым хроническим пародонтитом. Однако ни в одном из этих образцов не было выявлено ДНК патогенов пародонта [17].

Поддесневая микробиота может быть источником диссеминации и способствовать развитию АС, однако точный механизм до сих пор не установлен. В исследовании от 2023 года была предпринята попытка охарактеризовать и сравнить микробиом поддесневых и атеросклеротических бляшек на основе 16S рРНК секвенирования у пациентов с генерализованным или локальным пародонтитом различной степени тяжести. Анализ принципиальных компонент показал, что микробиом поддесневых бляшек имеет большую вариабельность и разнообразие, в отличие от АСБ, которые не демонстрируют явной вариабельности микробного состава и образуют тесную обособленную группу. По обилию различных родов в поддесневых бляшках в первую десятку вошли: *Fusobacterium* (11 %), *Acinetobacter* (13 %), *Veillonella* (9 %) и *Prevotella* (11 %). В АСБ обнаруживались *Acinetobacter* (39 %), *Chryseobacterium* (9 %), *Rhizobium* (5 %) и *Staphylococcus* (4 %). Анализ микробиоты показал, что 22 бактериальных рода были общими для двух видов бляшек, при этом *Acinetobacter* был доминирующим. Согласно базе данных микробиома полости рта человека, 55 % общей микробиоты в этом исследовании были отнесены к пародонтальной микробиоте, при этом некоторые из них обнаруживаются в повышенных пропорциях у пациентов с пародонтитом, что позволяет предположить перемещение бактерий из пародонтальных карманов в кровотоки. Это исследование дает ценную информацию о возможной связи между пародонтальными патогенами и атеросклеротической болезнью [18].

Суммарные данные исследований, посвященных анализу встречаемости различных микроорганизмов в пародонте и АСБ, приведены в таблице 1.

В целом паттерн полученных данных заключается в том, что у больных с пародонтитом имеет место высокий риск развития АС. Однако в настоящее время нет единого мнения о том, способствуют ли обнаруженные в АСБ микробные агенты развитию АС или же они относятся к облигатным микробным контаминантам и не вносят вклад в патогенез данной патологии. Безусловно, роль пародонтита в развитии АС еще предстоит тщательно исследовать.

Микробиота кишечника

В настоящее время накоплен большой объем данных о связи состава кишечного микробиома с АС. Суммарные данные об исследованиях представлены в таблице 2. Так, по данным ряда авторов, были выявлены значительные различия в составе и межвидовых взаимоотношениях кишечного микробиома у пациентов с ССЗ (ИБС, АС СА) по сравнению с контрольной группой [19–21].

Другие исследования показали, что некоторые виды бактерий наиболее часто выявлялись у пациентов с АС СА по сравнению с контрольной группой. Авторы также обнаружили, что большинство кишечных бактерий имели сильную положительную ассоциацию с некоторыми клиническими характеристиками пациентов (окружность талии, индекс массы тела, артериальное давление, уровень глюкозы в крови натощак, уровень гликированного гемоглобина, общий ХС, триглицериды, ХС ЛПНП, количество лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов) [22].

При анализе взаимосвязи между разнообразием кишечного микробиома и ТИМ СА у монозиготных близнецов было выявлено, что увеличение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* было связано с увеличением ТИМ, а в группе с нормальными значениями ТИМ наблюдался более высокий процент *Prevotellaceae* в отличие от субъектов с субклиническим АС [23]. В популяционном исследовании пожилых лиц с бессимптомным АС СА было выявлено, что род *Faecalicatena* ассоциирован с более поздним развитием АС СА [24]. Таким образом, по-видимому, существуют бактерии, способствующие не только развитию, но и замедлению АС. Большинство из приведенных выше исследований свидетельствуют о том, что микробиота кишечника пациентов с АС отличается от группы контроля, в связи с чем можно предположить, что бактериальный состав кишечной микробиоты может оказывать влияние на развитие и дальнейшее прогрессирование АС и его осложнений.

Механизмы влияния кишечного микробиома на развитие АС включают изменение метаболического профиля хозяина через ферментативную

Таблица 1

**ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ КУЛЬТУР МИКРООРГАНИЗМОВ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК ПАЦИЕНТОВ С ПАРОДОНТИТОМ**

Автор	Метод исследования	Микробиом пародонтальных карманов (%)	Микробиом АСБ (%)	Локализация АСБ	Количество пациентов
Koren et al. [13]	ПЦР в реальном времени	Firmicutes (69%), Bacteroidetes (10%), Actinobacteria (9%), Fusobacteria (6%), Proteobacteria (5%), Spirochaetes (< 1%), Tenericutes, Veillonella, Streptococcus	Proteobacteria, Firmicutes, Chryseomonas (Pseudomonas luteola), Staphylococcus, Burkholderia, Veillonella, Streptococcus	Не указано	15
Rath et al. [14]	ПЦР	A. actinomycetemcomitans (71,43%), P. gingivalis (100%), T. forsythia (100%), P. intermedia (71,43%)	A. actinomycetemcomitans (42,86%), P. gingivalis (71,43%), T. forsythia (100%)	Коронарные артерии	7
Mahendra et al. [15]	ПЦР	Tannerella forsythia (19,6%), Porphyromonas gingivalis (39,2%), Porphyromonas gingivalis (33,3%) и Treponema denticola (35,3%)	Tannerella forsythia (31,4%), Porphyromonas gingivalis (45,1%), Porphyromonas gingivalis (fimA) (39,2%), Treponema denticola (51%)	Коронарные артерии	51
Aimetti et al. [17]	Пиросеквенирование генов 16S (ПЦР)	T. forsythia (69,7%), P. gingivalis (63,6%), T. denticola (54,5%), P. intermedia (45,4%), A. actinomycetemcomitans (33,3%)	Бактериальная ДНК была обнаружена в 31 из 33 образцов. Однако ни в одном из образцов не было выявлено ДНК патогенов пародонта	СА	33
Figuro et al. [68]	ПЦР в реальном времени	A. actinomycetemcomitans (72,2%), P. gingivalis (47,2%), T. forsythia (74,3%), C. rectus (82,9%)	В 7,1% и 11,4% образцов сосудов и крови была обнаружена бактериальная ДНК. У одного пациента был выявлен A. actinomycetemcomitans в трех типах образцов	Периферические артерии, брюшная аорта	70
Szulc et al. [69]	ПЦР	Porphyromonas gingivalis (87,5% в группе А, 61,3% в группе В)	Porphyromonas gingivalis (9,4% в группе А, 61,3% в группе В)	СА (группа А), коронарные артерии (группа В)	32 — группа А, 31 — группа В

Продолжение таблицы 1

Автор	Метод исследования	Микробиом пародонтальных карманов (%)	Микробиом АСБ (%)	Локализация АСБ	Количество пациентов
Brun et al. [70]	Полногеномное секвенирование, вложенная ПЦР, иммуноокрашивание образцов каротидных бляшек	Не указано	Всего обнаружено 144 рода бактерий. Стрептококк был выявлен в 84 % образцов каротидных бляшек; роды, ассоциированные с пародонтитом, были обнаружены в 21 % образцов. ДНК <i>P. gingivalis</i> и гингипаины также были идентифицированы в образцах сонных артерий	СА	45
Romano et al. [71]	ПЦР, обратная гибридизация с использованием специфических зондов для бактерий пародонта	<i>Tannerella forsythia</i> (72,22 %), <i>Porphyromonas gingivalis</i> (61,11 %), <i>Prevotella intermedia</i> (55,56 %), <i>Treronema denticola</i> (50 %), <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> (33,33 %)	ДНК бактерий пародонта не была обнаружена ни в одном из образцов АСБ	СА	21
Cairo et al. [72]	ПЦР	<i>T. forsythensis</i> (79 %), <i>F. nucleatum</i> (63 %), <i>P. intermedia</i> (53 %), <i>P. gingivalis</i> (37 %), <i>A. actinomycetemcomitans</i> (5 %)	В каротидных бляшках не было обнаружено ДНК бактерий пародонта ни в одной из исследуемых групп	СА	19

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка; ПЦР — полимеразная цепная реакция; СА — сонные артерии.

Таблица 2

ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ КУЛЬТУР МИКРООРГАНИЗМОВ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ФЕКАЛИЙ ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Автор	Метод исследования	Особенности микробиома кишечника у пациентов с АС	Микробиом кишечника контрольной группы (пациенты без АС)	Возраст пациентов	Количество пациентов с АС в контрольной группе
Jie et al. [19]	Секвенирование ДНК методом дробовика	Повышенный уровень Enterobacteriaceae и Streptococcus spp, Lactobacillus salivarius, Solobacterium moorei, Atorobium parvulum, Ruminococcus gnavus, Eggerthella lenta. Пониженный уровень бутират-продуцирующих бактерий (Roseburia intestinalis, Faecalibacterium cf. prausnitzii), Bacteroides spp., Prevotella copri, Alistipes shahii по сравнению с пациентами из контрольной группы	Выше уровни бутират-продуцирующих бактерий (Roseburia intestinalis, Faecalibacterium cf. Porausnitzii), Bacteroides spp, Prevotella copri, Alistipes shahii по сравнению с основной группой	Не указано	218 (187)
Cui et al. [20]	Секвенирование ДНК	Тип Bacteroidetes (56,12 %), тип Firmicutes (37,06 %)	Тип Bacteroidetes (60,92 %), тип Firmicutes (32,06 %)	50–85	29 (35)
Ji et al. [21]	Секвенирование гена 16S рДНК	Acidaminococcus, Christensenella и Lactobacillus	Anaerostipes, Clostridium XVIII/XIVa/XIV, Fusobacterium, Gemella, Parvimonas и Romboutsia	66,2 ± 4,8	32 (32)
Szabo et al. [23]	Секвенирование 16S рРНК	Firmicutes/Bacteroidetes (2,299), Prevotellaceae (2,10 %)	Firmicutes/Bacteroidetes (1,436), Prevotellaceae (12,60 %)	65 ± 6,4	14 (14)
Zhu et al. [24]	Секвенирование ДНК	Firmicutes (46 %), Proteobacteria (27 %), Bacteroidetes (24 %)	–	55–65	569
Chen et al. [26]	Секвенирование ДНК методом дробовика (shotgun)	Наиболее распространенные виды: Bacteroides eggerthii, Escherichia coli и Klebsiella pneumoniae	Наиболее распространенные виды: Parabacteroides, Prevotella copri, Bacteroides spp и Haemophilus parainfluenzae	48.49 ± 6.17	31 (51)

Продолжение таблицы 2

Автор	Метод исследования	Особенности микробиома кишечника у пациентов с АС	Микробиом кишечника контрольной группы (пациенты без АС)	Возраст пациентов	Количество пациентов с АС в контрольной группе
Zhu et al. [73]	Секвенирование 16S рРНК	Firmicutes (50,27 %), Bacteroidetes (23,74 %), Proteobacteria (22,42 %), Actinobacteria (2,51 %), Faecalibacterium (1,83 %), Subdoligranulum (1,33 %), Roseburia (0,32 %), Eubacterium rectale (0,52 %), Escherichia-Shigella (15,49 %), Lactobacillus (7,06 %), Enterococcus (0,76 %)	Firmicutes (57,54 %), Bacteroidetes (31,64 %), Proteobacteria (9,05 %), Actinobacteria (0,75 %), Faecalibacterium (11,42 %), Subdoligranulum (7,08 %), Roseburia (1,51 %), Eubacterium rectale (2,01 %), Escherichia-Shigella (6,47 %), Lactobacillus (0,53 %), Enterococcus (0,09 %)	не указано	70 (98)
Alhmoud et al. [74]	Секвенирование 16S рРНК	Gamma proteobacteria (1,8 ± 3,0 %), Proteobacteria (4,1 ± 3,8 %)	Gamma proteobacteria (0,2 ± 0,4 %), Proteobacteria (2,1 ± 1,7 %)	54,4 ± 2,2	19 (19)
Yoshida et al. [75]	Секвенирование 16S рРНК	Значительно меньшая численность Bacteroides vulgatus и Bacteroides dorei	Большая численность Bacteroides vulgatus и Bacteroides dorei по сравнению с пациентами с ИБС	62,9 ± 6,8	30 (30)

Примечание: АС — атеросклероз; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

активность микроорганизмов, синтез метаболитов, влияющих на функцию эндотелия и активацию воспалительного ответа, а также модуляцию иммунного ответа. Кроме того, большое внимание уделяется роли повышенной кишечной проницаемости в развитии АС. Вероятнее всего, это связано с возможностью проникновения бактерий, токсинов и пищевых аллергенов из кишечника в кровоток, что приводит к развитию хронического низкоуровневого воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Метаболиты кишечной микробиоты

Наиболее изученными метаболитами кишечной микробиоты являются: короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират), копростанол, триметиламин (ТМА), вторичные желчные кислоты, фенилацетилглутамин (ФАГ), триптофан, производные индола, аминокислоты с разветвленной цепью [25].

Короткоцепочечные жирные кислоты оказывают протективное действие и способствуют стабилизации АСБ [26]. Копростанол образуется в кишечнике из ХС под влиянием кишечной микробиоты. Продукция данного метаболита связана со снижением уровня ХС в крови [27, 28]. В то же время триметиламин-N-оксид (ТМАО) и липополисахариды (ЛПС) приводят к нарушению функции сосудистого эндотелия и нестабильности АСБ, способствуя тем самым развитию тромбоза [29, 30].

ТМАО образуется главным образом в результате окисления ТМА, промежуточного продукта микробного метаболизма. Кишечные бактерии продуцируют ТМА в основном

из пищевого холина и L-карнитина. Затем ТМАО поступает в печень, где посредством фермента флавиномоноксигеназы 3 окисляется в ТМАО, который является конечным продуктом метаболизма [31]. G. G. Schiattarella с соавторами (2017) изучали взаимосвязь между уровнем ТМАО в плазме крови, смертностью от всех причин и неблагоприятными кардиальными и цереброваскулярными событиями. Авторы включили в свой метаанализ 17 клинических исследований (26167 пациентов). Средний период наблюдения составил $4,3 \pm 1,5$ года. Результаты исследования показали, что высокий уровень ТМАО в плазме крови был связан с повышением частоты смертности от всех причин ($p < 0,0001$) и с увеличением количества неблагоприятных кардиальных и цереброваскулярных событий ($p < 0,00001$) [32]. Другие ученые установили ключевую роль пищевого холина и микрофлоры кишечника в производстве ТМАО, повышенном накоплении ХС макрофагами и образовании пенистых клеток, что, как известно, способствует развитию и прогрессированию АС [33]. При исследовании ассоциации уровня ТМАО в крови и заболеваемостью ИБС у 760 изначально здоровых женщин было обнаружено, что повышенный уровень ТМАО в крови был статистически значимо связан с увеличением риска развития ИБС в течение 10-летнего наблюдения [34].

ФАГ является метаболитом, продуцируемым кишечной микробиотой путем конъюгации глутамина и фенилацетата. Учеными было показано, что уровень данного метаболита в плазме крови был ассоциирован с развитием ССЗ и возникновением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, смерть). Авторы также обнаружили, что ФАГ связан с повышением активации тромбоцитов и последующим тромбообразованием [35]. Другие исследователи также продемонстрировали повышение уровня ФАГ в крови у пациентов, перенесших ишемический инсульт, по сравнению с лицами из контрольной группы [36].

Желчные кислоты, являясь основными метаболитами ХС в печени, принимают участие в усвоении жиров, питательных веществ и жирорастворимых витаминов, а также в регуляции липидного, углеводного и энергетического обмена. Желчные кислоты являются не только продуктами метаболизма ХС, но и важным классом сигнальных молекул. Желчные кислоты проявляют свои биологические эффекты через сигнальные пути рецепторов желчных кислот, широко распространенных в различных органах и тканях человека. Активация транскрипционных и сигнальных каскадов контролирует метаболизм и синтез желчных кислот, липидный

и углеводный обмен, экспрессию иммунных клеток и воспалительные реакции. Большое количество фактических данных указывает на то, что желчные кислоты играют важную роль в иницировании и развитии АС и тесно связаны с ФР АС. Основные рецепторы желчных кислот, фарнезоид X-рецептор и рецептор, ассоциированный с G-белком, проявляют антиатеросклеротические эффекты. Другие ядерные рецепторы оказывают различные проатеросклеротические эффекты [37].

Триптофан — незаменимая аминокислота, индольное кольцо которой синтезируется в природе микроорганизмами и растениями. Триптофан поступает в организм человека с пищей. Показано, что уровни триптофана и индольных производных снижены при АС. Кроме того, выявлены прямая ассоциация триптофана с лодыжечно-плечевым индексом и обратная корреляция с прогрессирующим АС для индола, индол-3-пропионовой кислоты и концентрации индол-3-альдегида [38]. Индол-3-пропионовая кислота, метаболит триптофана исключительно микробного происхождения, связана с риском развития и тяжестью АС. Диетические добавки индол-3-пропионовой кислоты уменьшают развитие АСБ у ApoE-/- мышей [39]. Следует отметить, что обнаружена обратная зависимость между уровнем триптофана в сыворотке крови и смертностью от всех причин у пациентов с ССЗ и у здоровых людей из контрольной группы [40].

Повышенная кишечная проницаемость и воспаление кишечной стенки

Поддержание целостности кишечного барьера необходимо для защиты от попадания патогенов в системный кровоток и, следовательно, от иммунных нарушений и возникновения воспаления. Снижение экспрессии белков плотных контактов (zonula occludens-1, клаудин-1, окклюдин) и наличие дисбаланса между процессами регенерации и гибели энтероцитов являются основными причинами нарушения проницаемости кишечной стенки [41–43].

Белок зонулин, являющийся аналогом холерного токсина (zonula occludens toxin), обратимо изменяет проницаемость кишечника путем модуляции межклеточных плотных контактов кишечной стенки [44]. В исследованиях было показано, что уровень циркулирующего зонулина значительно повышен у пациентов с сахарным диабетом, ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени, которые являются традиционными ФР развития АС [45–47]. У пациентов с ИБС уровни зонулина в плазме были значительно выше по сравнению с контрольной группой [48]. У больных с АС периферических артерий также были выявлены более высокие уровни

зонулина по сравнению с контрольной группой [30]. При исследовании сывороточного уровня зонулина и ЛПС у здоровых лиц молодого возраста и долгожителей, а также у пациентов, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, было показано, что у здоровых долгожителей значительно более низкие уровни сывороточного зонулина и ЛПС, чем у молодых пациентов с острым инфарктом миокарда. Полученные данные могут свидетельствовать о роли кишечной проницаемости и эндотоксемии не только в развитии ИБС, но и в модуляции продолжительности жизни [49].

Кишечная микробиота может оказывать провоспалительный эффект, особенно в условиях дисбактериоза [50, 51]. Кальпротектин, экспрессируемый моноцитами и нейтрофилами, является неспецифическим маркером воспаления кишечной стенки. Он отражает активность патологического процесса при воспалительных заболеваниях кишечника. Повышение данного маркера также наблюдается при кишечных инфекциях, онкологических заболеваниях кишечника и при некоторых ревматических заболеваниях [52]. Показано, что повышенный уровень кальпротекина в плазме крови ассоциирован с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, независимо от наличия традиционных ФР и уровня С-реактивного белка [53]. Недавно полученные данные продемонстрировали, что чем выше уровень циркулирующего кальпротекина, тем выше риск развития заболеваний периферических артерий, особенно в сочетании с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка [54]. Более того, кальпротектин плазмы был предложен в качестве диагностического маркера острого ишемического инсульта [55, 56]. При изучении связи уровня фекального кальпротекина с факторами сердечно-сосудистого риска и поражением органов-мишеней у участников с метаболическими нарушениями из популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга уровень фекального кальпротекина оказался ассоциирован с показателями дислипидемии, ожирения, воспаления и атеросклеротического поражения сосудов [57].

Микробиом атеросклеротической бляшки

Возникновение и развитие АС включают в себя множество факторов, среди которых важную роль играет активация воспаления [58]. Известно, что иммунные клетки не только участвуют в патогенезе АС, но также являются основным фактором инициации дестабилизации бляшек [59]. Помимо иммунных клеток, в последние десятилетия растущий исследовательский интерес вызывают инфекционные агенты. Имеются доказательства того, что бактери-

альные гены могут быть выявлены в 95 % биоптатов АСБ, среди которых наиболее часто обнаруживаемым семейством являются Enterobacteriaceae, что указывает на то, что, помимо косвенного воздействия, сами бактерии могут быть непосредственно вовлечены в патогенез ИБС [60].

При исследовании сосудистых биоптатов пациентов с различными ССЗ (аневризма брюшной аорты, АС брахиоцефальных и бедренных артерий) с хроническим пародонтитом и без него Enterobacteriaceae часто обнаруживались в сосудистых биоптатах вместе с культивируемыми, комменсальными оральными и еще не культивируемыми видами бактерий. Кроме того, бактериальные клетки были обнаружены во всех 10 сосудистых биоптатах, исследованных с помощью сканирующей электронной микроскопии [61].

В исследовании, посвященном изучению микробиоты кишечника и АСБ у пациентов с АС СА по сравнению со здоровыми лицами, наблюдались значительные различия состава микробиоты между двумя группами [62].

Заключение

Несмотря на то, что терапевтические стратегии, направленные на хорошо известные традиционные ФР, лежащие в основе развития и прогрессирования АС, привели к значительному увеличению продолжительности жизни за последние десятилетия, в настоящее время наблюдается формирование «не уменьшаемого», «остаточного» сердечно-сосудистого риска [63].

В последние годы микробные сообщества, обитающие в различных частях человеческого тела, были признаны как новые факторы, способствующие развитию дисметаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Их влияние реализуется различными механизмами [13].

Во-первых, инфекции, как локальные, так и системные, могут вызывать воспалительный процесс, способствующий прогрессированию АСБ и их дестабилизации. Наличие бактериальной ДНК в бляшках подтверждает механизм прямого или опосредованного повреждения сосудистой стенки. Бактерии, обнаруженные в АСБ, также встречаются в других частях тела, таких как кишечник и пародонт [64].

Однако обнаружение бактериальной ДНК в АСБ методом 16S секвенирования не является однозначным доказательством того, что бляшка контаминирована бактериями. Первоначально следует отметить, что присутствие бактериальной ДНК может быть обусловлено как наличием живых бактерий в бляшке, так и наличием их остатков или ДНК отмерших микроорганизмов. Макрофаги играют важ-

ную роль в иммунном ответе организма. Они являются клетками иммунной системы, способными фагоцитировать (поглощать) и уничтожать бактерии, а также участвовать в воспалительной реакции на инфекцию. Макрофаги обнаруживаются в тканях, включая АСБ, и могут содержать фагоцитированные бактерии. При анализе бактериальной ДНК в образцах АСБ возможно обнаружение бактериальной ДНК, которая была привнесена макрофагами. В этом случае наличие бактериальной ДНК может не обязательно указывать на контаминацию или активное присутствие бактерий в бляшке, а скорее свидетельствовать о функции макрофагов в защите организма. Таким образом, обнаружение бактериальной ДНК в АСБ методом 16S секвенирования не является конечным доказательством бактериальной контаминации. Для более точного определения присутствия бактерий в бляшке и их роли в патогенезе АС рекомендуется проводить дополнительные исследования, включая иммуногистохимические и молекулярно-биологические методы анализа.

Во-вторых, микробиота кишечника может способствовать развитию АС посредством влияния на метаболизм. У пациентов с АС наблюдаются нарушения липидного обмена, а состав бактериальных таксонов в кишечнике коррелирует с уровнями ХС в плазме крови. Некоторые виды бактерий выделяют специфические метаболиты, позволяющие ферментировать неперевариваемые углеводы в короткоцепочечные жирные кислоты, обладающие противовоспалительными свойствами [65]. Кроме того, микробиота кишечника участвует в преобразовании первичных желчных кислот во вторичные желчные кислоты. Изменения в составе микробного сообщества влияют на типы синтезируемых вторичных желчных кислот. Особое значение имеет то, что вторичные желчные кислоты могут регулировать метаболизм ХС и липидов в печени и тем самым оказывать влияние на развитие АС. Пищевые холин, карнитин и бетаин метаболизируются в кишечнике в ТМА, который затем превращается в ТМАО под действием флавинмонооксигеназы печени хозяина. Присутствие ТМАО в высоких концентрациях в сыворотке крови связано с различными патогенными эффектами, включая эндотелиальную дисфункцию, которая, в свою очередь, способствует воспалению сосудистой стенки и развитию АС.

В-третьих, бактерии способны повышать проницаемость кишечного барьера, что способствует попаданию в кровоток метаболитов и токсинов. В ответ на это организм вырабатывает цитокины и другие медиаторы, вызывая системное воспаление [66].

Метаанализ клинических исследований продемонстрировал, что существует взаимодействие меж-

ду микробиотой полости рта и кишечника и воспалением [33, 67]. Микробиота полости рта играет важную роль в поддержании здорового состояния организма. Дисбаланс микробиоты полости рта может привести к развитию различных заболеваний. Пародонтит характеризуется разрушением тканей, воспалением и образованием карманов и гнойных кист, что может привести к потере зубов. Связь между заболеваниями полости рта, включая пародонтит, и ССЗ, такими как АС, в настоящее время активно изучается. Некоторые исследования указывают на то, что микробиота полости рта и инфекции пародонта могут быть связаны с активацией воспалительных процессов в организме, что в свою очередь может способствовать развитию АС.

Бактерии, проникающие из инфицированных десен в кровоток, могут вызывать иммунный ответ и воспаление в артериях, что способствует развитию эндотелиальной дисфункции и АС. Более того, некоторые виды бактерий могут способствовать образованию тромбов и повреждению сосудистой стенки, что также может ускорить процесс развития АС.

Таким образом, дисбаланс микробиоты полости рта и инфекции пародонта могут играть роль в патогенезе АС опосредованно, через механизмы воспаления и иммунного ответа. Поддержание здоровья полости рта и своевременное лечение заболеваний пародонта могут иметь большое значение для профилактики ССЗ, включая АС.

Модуляция нарушения микробиоты кишечника и полости рта выглядит многообещающей стратегией для профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений. Однако в эпоху доказательной медицины современные рекомендации, безусловно, должны основываться на результатах клинических исследований и проспективного наблюдения.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075–15–2022–301). / The study was carried out with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075–15–2022–301).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159):1736–1788. doi:10.1016/S0140-6736(18)32203-7
2. Баранов Э. Ф., Безбородова Т. С., Бобылев С. Н., Ваган И. С., Гохберг Л. М., Григорьев Л. М. и др. Российский статистический ежегодник. Стат. сб. Росстат. М., 2021. 692 с. [Baranov EF, Bezborodova TS, Bobylev SN, Vagan IS, Gokhberg LM, Grigoriev LM et al. Russian statistical yearbook. Stat. book. Rosstat. M., 2021. 692 p. In Russian].
3. Бойцов С. А., Погосова Н. В., Аншелес А. А., Бадтиева В. А., Балахонова Т. В., Барбараш О. Л. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5): 5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452 [Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, Badtieva VA, Balakhonova TV, Barbarash OL et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russ J Cardiol*. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452. In Russian].
4. Ramji DP. Atherosclerosis: methods and protocols, methods in molecular biology. Humana Press. 2022;2419:3–19. doi:10.1007/978-1-0716-1924-7_1
5. Cimmino G, Muscoli S, De Rosa S, Cesaro A, Perrone MA, Selvaggio S et al. Pathogenesis of Atherosclerosis Working Group of The Italian Society of Cardiology. Evolving concepts in the pathophysiology of atherosclerosis: from endothelial dysfunction to thrombus formation through multiple shades of inflammation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2023;24(Suppl2):e156-e167. doi:10.2459/JCM.0000000000001450
6. Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В., Алиева А. С., Анциферов М. Б., Аншелес А. А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471 [Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines* 2023. *Russ J Cardiol*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. In Russian].
7. Чернявский М. А., Иртюга О. Б., Янишевский С. Н., Алиева А. С., Самочерных К. А., Абрамов К. Б. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. Российский кардиологический журнал. 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284 [Chernyavsky MA, Irtyuga OB, Yanishevsky SN, Alieva AS, Samochernykh KA, Abramov KB et al. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. *Russ J Cardiol*. 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284. In Russian].
8. Сусанин Н. В., Чернявский М. А., Ванюркин А. Г., Соловьев В. А., Белова Ю. К., Одинцов Н. С. Гибридная реваскуляризация хронической окклюзии аортобедренного сегмента у пациента с критической ишемией нижних конечностей и ишемической болезнью сердца. Трансляционная медицина. 2022;9(3):5–12. doi:10.18705/2311-4495-2022-9-3-5-12 [Susanin NV, Chernyavsky MA, Vanyurkin AG, Solovyov VA, Belova YuK, Odintsov NS. Hybrid revascularization of chronic occlusion of the aorto-femoral segment in a patient with critical ischemia of the lower limbs and ischemic heart disease. *Translational Medicine*. 2022;9(3):5–12. doi:10.18705/2311-4495-2022-9-3-5-12. In Russian].
9. Чернявский М. А., Артемова А. С., Сусанин Н. В., Ванюркин А. Г. Гибридная реваскуляризация при многоуровневом поражении артерий нижних конечностей у молодого пациента. Эндоваскулярная хирургия. 2021;8(3):291–295. doi:10.24183/2409-4080-2021-8-3-291-295 [Chernyavsky MA, Artemova AS, Susanin NV, Vanyurkin AG. Hybrid revascularization for multi-level lesion of lower limb arteries in a young patient. 2021;8(3):291–295. doi:10.24183/2409-4080-2021-8-3-291-295. In Russian].
10. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045–1053. doi:10.1177/0022034514552491
11. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D’Aiuto F, Bouchard P et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020; 47(3):268–288. doi:10.1111/jcpe.13189
12. Dietrich T, Sharma P, Walter C, Weston C, Beck J. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Clin Periodontol*. 2013;40(Suppl14): S70–S84. doi:10.1111/jcpe.12062
13. Koren O, Spor A, Felin J, Fak F, Stombaugh J, Tremaroli V et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108(Suppl1):4592–4598. doi:10.1073/pnas.1011383107
14. Rath SK, Mukherjee M, Kaushik R, Sen S, Rumar M. Periodontal pathogens in atheromatous plaque. *Indian J Pathol Microbiol*. 2014;57(2):259–264. doi:10.4103/0377-4929.134704
15. Mahendra J, Mahendra L, Felix J, Romanos GE. Genetic analysis of *Porphyromonas gingivalis* (fimA), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and red complex in coronary plaque. *J Investig Clin Dent*. 2014;5(3):201–207. doi:10.1111/jicd.12030
16. de Boer SP, Cheng JM, Rangé H, Garcia-Garcia HM, Heo JH, Akkerhuis KM et al. Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary plaque remodeling but not with vulnerability or burden. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):84–91. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.050
17. Aimetti M, Romano F, Nessi F. Microbiologic analysis of periodontal pockets and carotid atheromatous plaques in advanced chronic periodontitis patients. *J Periodontol*. 2007;78(9):1718–1723. doi:10.1902/jop.2007.060473
18. Rao A, Lokesh J, D’Souza C, Prithvisagar KS, Subramanyam K, Karunasagar I et al. Metagenomic analysis to uncover the subgingival and atherosclerotic plaque microbiota in patients with coronary artery disease. *Indian J Microbiol*. 2023;63(3):281–290. doi:10.1007/s12088-023-01082-9
19. Jie Z, Xia H, Zhong SL, Reng Q, Li S, Liang S et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2017;8(1):845. doi:10.1038/s41467-017-00900-1
20. Cui L, Zhao T, Hu H, Zhang W, Hua X. Association study of gut flora in coronary heart disease through high-throughput sequencing. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3796359. doi:10.1155/2017/3796359
21. Ji L, Chen S, Gu G, Zhou J, Wang W, Ren J et al. Exploration of crucial mediators for carotid atherosclerosis pathogenesis through Integration of microbiome, metabolome, and transcriptome. *Front Physiol*. 2021;12:645212. doi:10.3389/fphys.2021.645212
22. Chen J, Qin Q, Yan S, Yang Y, Yan G, Li T et al. Gut microbiome alterations in patients with carotid atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:739093. doi:10.3389/fcvm.2021.739093
23. Szabo H, Hernyes A, Piroksa M, Ligeti B, Fussy P, Zoldi L et al. Association between gut microbial diversity and carotid intima-media thickness. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(3):195. doi:10.3390/medicina57030195
24. Zhu S, Xu K, Jiang Y, Zhu C, Suo C, Cui M et al. The gut microbiome in subclinical atherosclerosis: a population-based multiphenotype analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):258–269. doi:10.1093/rheumatology/keab309

25. Liu H, Chen X, Hu X, Niu H, Tian R, Wang H et al. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome*. 2019;7(1):68. doi:10.1186/s40168-019-0683-9
26. Chen XF, Chen X, Tang X. Short-chain fatty acid, acylation and cardiovascular diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2020;134(6):657–676. doi:10.1042/CS20200128
27. Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, Wu JC, Pakpour S. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):36. doi:10.1186/s40168-020-00821-0
28. Sekimoto H, Shimada O, Mikanishi M, Nakano T, Katayama O. Interrelationship between serum and fecal sterols. *Jpn J Med*. 1983;22(1):14–20. doi:10.2169/internalmedicine.1962.22.14
29. Zhu Y, Li Q, Jiang H. Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N-oxide. *APMIS*. 2020;128(5):353–366. doi:10.1111/apm.13038
30. Loffredo L, Ivanov V, Ciobanu N, Deseatnicova E, Gutu E, Mudrea L et al. Is There an association between atherosclerotic burden, oxidative stress, and gut-derived lipopolysaccharides? *Antioxid Redox Signal*. 2020. doi:10.1089/ars.2020.8109
31. Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z, Shih DM, Meng Y, Gregory J et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab*. 2013;17(1):49–60. doi:10.1016/j.cmet.2012.12.011
32. Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, Giugliano G, Gargiulo G, Franzone A et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017;38(39):2948–2956. doi:10.1093/eurheartj/ehx342
33. 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
34. Heianza Y, Ma W, DiDonato JA, Sun Q, Rimm EB, Hu FB et al. Long-term changes in gut microbial metabolite trimethylamine-N-oxide and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(7):763–772. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.060
35. Nemet I, Saha PP, Gupta N, Zhu W, Romano KA, Skye SM et al. A cardiovascular disease-linked gut microbial metabolite acts via adrenergic receptors. *Cell*. 2020;180(5):862–877.e22. doi:10.1016/j.cell.2020.02.016
36. Yu F, Li X, Feng X, Wei M, Luo Y, Zhao T et al. Phenylacetylglutamine, a novel biomarker in acute ischemic stroke. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:798765. doi:10.3389/fcvm.2021.798765
37. Qi S, Luo X, Liu S, Ling B, Jin H. The critical effect of bile acids in atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;80(4):562–573. doi:10.1097/FJC.0000000000001320
38. Cason CA, Dolan KT, Sharma G, Tao M, Kulkarni R, Helenowski IB et al. Plasma microbiome-modulated indole- and phenyl-derived metabolites associate with advanced atherosclerosis and postoperative outcomes. *J Vasc Surg*. 2018;68(5):1552–1562.e7. doi:10.1016/j.jvs.2017.09.029
39. Xue H, Chen X, Yu C, Deng Y, Zhang Y, Chen S et al. Gut microbially produced indole-3-propionic acid inhibits atherosclerosis by promoting reverse cholesterol transport and its deficiency is causally related to atherosclerotic cardiovascular disease. *Circ Res*. 2022;131(5):404–420. doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.321253
40. Balasubramanian R, Paynter NP, Giulianini F, Manson JE, Zhao Y, Chen JC et al. Metabolomic profiles associated with all-cause mortality in the women's health initiative. *Int J Epidemiol*. 2020;49(1):289–300. doi:10.1093/ije/dyz211
41. Duttaroy AK. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: a review. *Nutrients*. 2021;13(1):144. doi:10.3390/nu13010144
42. Wang Z, Tang WH, Buffa JA, Fu X, Britt EB, Koeth RA et al. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur Heart J*. 2014;35(14):904–910. doi:10.1093/eurheartj/ehu002
43. Chen WY, Wang M, Zhang J, Barve SS, McClain CJ, Joshi-Barve S. Acrolein disrupts tight junction proteins and causes endoplasmic reticulum stress-mediated epithelial cell death leading to intestinal barrier dysfunction and permeability. *Am J Pathol*. 2017;187(12):2686–2697. doi:10.1016/j.ajpath.2017.08.015
44. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci*. 2000;113(24):4435–4430. doi:10.1242/jcs.113.24.4435
45. Zhang D, Zhang L, Zheng Y, Yue F, Russell RD, Zeng Y. Circulating zonulin levels in newly diagnosed Chinese type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(2):312–318. doi:10.1016/j.diabres.2014.08.017
46. Zhang D, Zhang L, Yue F, Zheng Y, Russell R. Serum zonulin is elevated in women with polycystic ovary syndrome and correlates with insulin resistance and severity of anovulation. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(1):29–36. doi:10.1530/EJE-14-0589
47. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernandez-Real JM. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS One*. 2012;7(5):e37160. doi:10.1371/journal.pone.0037160
48. 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;6:29142. doi:10.1038/srep29142
49. Carrera-Bastos P, Picazo Ó, Fontes-Villalba M, Pareja-Galeano H, Lindeberg S, Martinez-Selles M et al. Serum zonulin and endotoxin levels in exceptional longevity versus precocious myocardial infarction. *Aging Dis*. 2018;9(2):317–321. doi:10.14336/AD.2017.0630
50. Beutler B, Rietschel ET. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(2):169–176. doi:10.1038/nri1004
51. Nesci A, Carnuccio C, Ruggieri V, D'Alessandro A, Di Giorgio A, Santoro L et al. Gut microbiota and cardiovascular disease: evidence on the metabolic and inflammatory background of a complex relationship. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):9087. doi:10.3390/ijms24109087
52. Jonsson MK, Sundlister NP, Nordal HH, Hammer HB, Aga AB, Olsen IC et al. Calprotectin as a marker of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2031–2037. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211695
53. Sakuma M, Tanaka A, Kotooka N, Hikichi Y, Toyoda S, Abe S et al. Myeloid-related protein-8/14 in acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2017;249:25–31. doi:10.1016/j.ijcard.2017.09.020
54. Saenz-Pipaon G, San Martín P, Planell N, Maillo A, Ravassa S, Vilas-Zornoza A et al. Functional and transcriptomic analysis of extracellular vesicles identifies calprotectin as a new prognostic marker in peripheral arterial disease (PAD). *J Extracell Vesicles*. 2020;9(1):1729646. doi:10.1080/20013078.2020.1729646
55. Marta-Enguita J, Navarro-Oviedo M, Rubio-Baines I, Aymerich N, Herrera M, Zandio B et al. Association of calprotectin with other inflammatory parameters in the prediction of mortality for ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):3. doi:10.1186/s12974-020-02047-1
56. Chatzopoulos A, Tzani AI, Doulamis IP, Konstantopoulos PS, Birmipa D, Verikokos C et al. Dynamic changes in

calprotectin and its correlation with traditional markers of oxidative stress in patients with acute ischemic stroke. *Hellenic J Cardiol*. 2017;58(6):456–458. doi:10.1016/j.hjc.2017.07.002

57. Колесова Е. П., Усольцев Д. А., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Ерина А. М., Толкунова К. М. и др. Связь уровня фекального зонulina и кальпротектина с факторами сердечно-сосудистого риска и поражением органов-мишеней в выборке пациентов с метаболическими нарушениями. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5569. doi:10.15829/15604071-2023-5569 [Kolesova EP, Usoltsev DA, Moguchaya EV, Boyarinova MA, Erina AM, Tolkunova KM et al. Association of fecal zonulin and calprotectin levels with cardiovascular risk factors and target organ damage in a sample of patients with metabolic disorders. *Russ J Cardiol*. 2023;28(11):5569. doi:10.15829/15604071-2023-5569. In Russian].

58. 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 [Masljanskij AL, Penin IN, Cheshuina MD, Trichina IN, Novikova AN, Kolesova EP et al. General patterns of cytokines and chemokines production in patients with chronic inflammatory diseases, inflammatory arthropathy and atherosclerosis. *Cytokines and Inflammation*. 2014;13(3):9–21. In Russian].

59. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685–1695. doi:10.1056/NEJMr043430

60. Armingohar Z, Jorgensen JJ, Kristoffersen AK, Abesha-Belay E, Olsen I. Bacteria and bacterial DNA in atherosclerotic plaque and aneurysmal wall biopsies from patients with and without periodontitis. *J Oral Microbiol*. 2014;6. doi:10.3402/jom.v6.23408

61. 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;6:29142. doi:10.1038/srep29142

62. Lv H, Zhang Z, Fu B, Li Z, Yin T, Liu C et al. Characteristics of the gut microbiota of patients with symptomatic carotid atherosclerotic plaques positive for bacterial genetic material. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;13:1296554. doi:10.3389/fcimb.2023.1296554

63. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010

64. Ott SJ, El Mokhtari NE, Musfeldt M, Hellmig S, Freitag S, Rehman A et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease. *Circulation*. 2006;113(7):929–937. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579979

65. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol*. 2014;121:91–119. doi:10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9

66. Ghosh SS, Wang J, Yannie PJ, Ghosh S. Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development. *J Endocr Soc*. 2020;4(2):bvz039. doi:10.1210/jendso/bvz039

67. Brandsma E, Kloosterhuis NJ, Koster M, Dekker DC, Gijbels MJJ, van der Velden S et al. A Proinflammatory gut microbiota increases systemic inflammation and accelerates atherosclerosis. *Circ Res*. 2019;124(1):94–100. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313234

68. Figuero E, Lindahl C, Marin MJ, Renvert S, Herrera D, Ohlsson O et al. Quantification of periodontal pathogens in vascular, blood, and subgingival samples from patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysms. *J Periodontol*. 2014;85(9):1182–1193. doi:10.1902/jop.2014.130604

69. Szulc M, Kustrzycki W, Janczak D, Michalowska D, Baczynska D, Radwan-Oczko M. Presence of periodontopathic bacteria DNA in atheromatous plaques from coronary and carotid arteries. *Biomed Res Int*. 2015;2015:825397. doi:10.1155/2015/825397

70. Brun A, Nuzzo A, Prouvost B, Diallo D, Hamdan S, Meseguer E et al. Oral microbiota and atherothrombotic carotid plaque vulnerability in periodontitis patients. A cross-sectional study. *J Periodontol Res*. 2021;56(2):339–350. doi:10.1111/jre.12826

71. Romano F, Barbui A, Aimetti M. Periodontal pathogens in periodontal pockets and in carotid atheromatous plaques. *Minerva Stomatol*. 2007;56(4):169–179.

72. Cairo F, Gaeta C, Dorigo W, Oggioni MR, Pratesi C, Plato GP et al. Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial. *J Periodontol Res*. 2004;39(6):442–446. doi:10.1111/j.1600-0765.2004.00761

73. Zhu Q, Gao R, Zhang Y, Pan D, Zhu Y, Zhang X et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease. *Physiol Genomics*. 2018;50(10):893–903. doi:10.1152/physiolgenomics.00070.2018

74. Alhmoud T, Kumar A, Lo CC, Al-Sadi R, Clegg S, Alomari I et al. Investigating intestinal permeability and gut microbiota roles in acute coronary syndrome patients. *Hum Microb J*. 2019;13:100059. doi:10.1016/j.humic.2019.100059

75. Yoshida N, Emoto T, Yamashita T, Watanabe H, Hayashi T, Tabata T et al. *Bacteroides vulgatus* and *bacteroides dorei* reduce gut microbial lipopolysaccharide production and inhibit atherosclerosis. *Circulation*. 2018;138(22):2486–2498. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714

Информация об авторах

Верховская Екатерина Вадимовна — студентка Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0009-0001-8673-7198, e-mail: verhovskaya_ev@almazovcentre.ru;

Колесова Екатерина Павловна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории популяционной генетики НЦМУ «Центр персонализированной медицины», научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1073-3844, e-mail: kolesova_ep@almazovcentre.ru;

Ванюркин Алмаз Гафурович — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8209-9993, e-mail: vanyurkin_ag@almazovcentre.ru;

Зайкова Екатерина Константиновна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0584-2330, e-mail: zaykova_ek@almazovcentre.ru;

Калинина Ольга Викторовна — доктор биологических наук, профессор кафедры лабораторной медицины и генетики, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им.

В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1916-5705, e-mail: kalinina_ov@almazovcentre.ru;

Чернявский Михаил Александрович — доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательским отделом сосудистой и интервенционной хирургии, врач сердечно-сосудистый хирург, доцент кафедры факультетской хирургии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1214-0150, e-mail: chernyavskiy_ma@almazovcentre.ru;

Маслянский Алексей Леонидович — доктор медицинских наук, руководитель научно-исследовательской лаборатории ревматологии и иммунопатологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2427-4148, e-mail: maslyanskiy_al@almazovcentre.ru;

Яковлев Алексей Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ «Центр персонализированной медицины», заведующий научно-исследовательской лабораторией острого коронарного синдрома, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5656-3978, e-mail: yakovlev_an@almazovcentre.ru;

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом генетических рисков и персонифицированной профилактики, заведующая научно-исследовательской лабораторией предиабета и метаболических нарушений НЦМУ «Центр персонализированной медицины», заведующая научно-исследовательской лабораторией диабетологии, профессор кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0559-697X, e-mail: babenko_ayu@almazovcentre.ru;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по научной работе, заведующая кафедрой организации, управления и экономики здравоохранения факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2929-0980, e-mail: fmrc@almazovcentre.ru.

Author information

Ekaterina V. Verkhovskaya, Student, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0009-0001-8673-7198, e-mail: verhovskaya_ev@almazovcentre.ru;

Ekaterina P. Kolesova, MD, PhD, Leading Researcher, Research Institute of Population Genetics of World-Class Research Centre for Personalized Medicine “Center for Personalized Medicine”, Researcher, Institute of Epidemiology of Noncommunicable Disease, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-1073-3844, e-mail: kolesova_ep@almazovcentre.ru;

Almaz G. Vanyurkin, MD, Junior Researcher, Research Institute of Vascular and Interventional Surgery, Cardiovascular Surgeon, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-8209-9993, e-mail: vanyurkin_ag@almazovcentre.ru;

Ekaterina K. Zaikova, MD, Junior Researcher, Research Institute of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases of World-Class Research Centre for Personalized Medicine “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-0584-2330, e-mail: zaykova_ek@almazovcentre.ru;

Olga V. Kalinina, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Leading Researcher, Research Institute of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases of World-Class Research Centre for Personalized Medicine “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-1916-5705, e-mail: kalinina_ov@almazovcentre.ru;

Mikhail A. Chernyavsky, MD, PhD, DSc, Head, Research Institute of Vascular and Interventional Surgery, Cardiovascular Surgeon, Associate Professor, Department of Specialized Surgery with the Clinic, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-1214-0150, e-mail: chernyavskiy_ma@almazovcentre.ru;

Alexey L. Maslyanskiy, MD, PhD, DSc, Head, Scientific Laboratory of Rheumatology and Immunopathology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-2427-4148, e-mail: maslyanskiy_al@almazovcentre.ru;

Alexei N. Yakovlev, MD, PhD, Head, Research Laboratory of Technologies for Predicting the Risk of Cardiovascular Complications of World-Class Research Centre for Personalized Medicine “Center for Personalized Medicine”, Head, Acute Coronary Syndrome Research Laboratory, Associate Professor, Anesthesiology and Intensive Care Chair, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-5656-3978, e-mail: yakovlev_an@almazovcentre.ru;

Alina Yu. Babenko, MD, PhD, DSc, Head, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, Head, Research Laboratory of Prediabetes and Metabolic Disorders of World-Class Research Centre for Personalized Medicine “Center for Personalized Medicine”, Head, Research Laboratory of Diabetology, Professor, Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-0559-697X, e-mail: babenko_ayu@almazovcentre.ru;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director General for Scientific Work, Head, Department of Organization, Management and Economics of Healthcare, Faculty of Postgraduate and Additional Education, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru;

Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Academician RAS, Director General, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-2929-0980, e-mail: fmrc@almazovcentre.ru.