

## МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Щербинина Анастасия Евгеньевна<sup>✉</sup>, Валеева Лиана Леонидовна<sup>1</sup>, Микова Екатерина Викторовна<sup>1,2</sup>, Самойлова Елена Петровна<sup>1</sup>, Нистряню Дарья Николаевна<sup>1</sup>, Авдеева Ксения Сергеевна<sup>1,2</sup>, Зуева Екатерина Владимировна<sup>1</sup>, Капустина Анастасия Андреевна<sup>1,2</sup>, Ляпина Мария Витальевна<sup>1,2</sup>, Мухихина Наталья Алексеевна<sup>1</sup>, Дороднева Елена Феликсовна<sup>2</sup>, Гапон Людмила Ивановна<sup>1</sup>, Петров Иван Михайлович<sup>2</sup>, Петелина Татьяна Ивановна<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

✉ ScherbininaAE@infarkta.net

**Аннотация.** Микробиота играет ключевую роль в физиологии и поддержании гомеостаза организма человека. Важность микробиоты кишечника (МК) для здоровья пациентов подчеркивается многочисленными исследовательскими группами по всему миру. В последнее время знания о МК были идентифицированы в качестве значимого фактора, который следует учитывать в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В этом обзоре предполагается кратко обсудить ключевые аспекты особенностей микробиома у пациентов с ССЗ и диагностическую значимость исследования метаболитов МК на современном этапе.

**Ключевые слова:** микробиота, метаболиты, сердечно-сосудистые заболевания

Эпидемия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) побуждает научное сообщество к поиску новых стратегий их профилактики, а также выявлению новых факторов риска [1]. Хорошо известно, что ССЗ остаются ведущей причиной смерти и инвалидизации в развитых странах мира. В США каждый третий, в Европе – каждый четвертый житель умирает от ССЗ. В России смертность от ССЗ обуславливает каждый второй случай летальных исходов, превышая смертность от сердечно-сосудистой патологии в Европе и США. Продолжается широкое обсуждение факторов риска развития ССЗ, ведущее место среди которых занимают патологические состояния, ассоциированные с метаболическими нарушениями (ожирение, нарушения липидного и углеводного обмена). Вместе с тем, одним из обсуждаемых в последние годы направлений служит изучение влияния МК человека на метаболизм макроорганизма в контексте патогенеза ССЗ [1].

МК образует сложную, комплексную, постоянно пролиферирующую структуру, отличающуюся по микробному составу и количеству микроорганизмов в зависимости от участка пищеварительного тракта. Из физико-химических факторов важнейшими являются содержание кислорода, температуры, ферментный состав и pH среды [3]. Анализ кишечного микробиома нетипичным образом отражает текущее состояние здоровья человека, представляя собой экологическую совокупность симбиотических, комменсальных и патогенных микроорганизмов, функционирующих внутри человеческого тела. В состав таких микроорганизмов можно включить:

грибы, бактерии, простейших и вирусы. Так как бактерии являются наиболее изученной органической единицей, учёные акцентируют внимание именно на них [4].

Человеческий микробиом является комплексом микробов, функционирующих внутри организма, концентрирующихся в органах желудочно-кишечного тракта. Основную долю микробов, населяющих человеческий кишечник, составляют филотипы Firmicutes, Bacteroides, Actinobacteria. Теория о существовании энтеротипов является предметом активных дискуссий. Важно помнить, что качественные и количественные преобразования микробиоты во многом обусловлены функциональным состоянием пищеварительной системы, системы питания, гигиены, антибиотикотерапии [2].

В рамках организма пациента кишечная микробиота выступает в роли масштабного эндокринного органа, основной функцией которого является формирование биологически активных метаболитов [1]. Установлено, что повышенная проницаемость слизистой оболочки (СО) кишечника вследствие нарушения барьерной функции вызывает транслокацию бактерий и попадание метаболитов микробиоты в сосудистое русло, что может инициировать низкоуровневое воспаление в различных органах и тканях [5]. Появляется все больше данных, указывающих на то, что нарушение кишечного барьера может играть значительную роль в развитии метаболических расстройств, ССЗ и сахарного диабета типа 2 (СД) [4].

Внимание исследователей привлекают метаболиты, которые могут повлиять на развитие ССЗ, в част-

## MICROBIOTA IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Shcherbinina Anastasia E.<sup>1</sup>, Valeeva Liana L.<sup>1</sup>, Mikova Ekaterina V.<sup>1,2</sup>, Samoilova Elena P.<sup>1</sup>, Nistryanu Daria N.<sup>1</sup>, Avdeeva Ksenia S.<sup>1,2</sup>, Zueva Ekaterina V.<sup>1</sup>, Kapustina Anastasia A.<sup>1,2</sup>, Lyapina Maria V.<sup>1,2</sup>, Musikhina Natalya A.<sup>1</sup>, Dorodneva Elena F.<sup>2</sup>, Gapon Lyudmila I.<sup>1</sup>, Petrov Ivan M.<sup>2</sup>, Petelina Tatyana I.<sup>1</sup>

**Abstract.** *Microbiota plays a key role in the physiology and maintenance of homeostasis of the human body. The importance of the gut microbiota for health and disease is emphasized by numerous research groups around the world. Recently, intestinal pathologies have been identified as a significant factor that should be taken into account in the pathogenesis of cardiovascular diseases (CVD). This review is intended to briefly discuss the key aspects of the microbiome characteristics in patients with CVD and the diagnostic significance of the study of metabolites of the intestinal microbiota at the present stage.*

**Keywords:** *microbiota, microbiota metabolites, cardiovascular diseases*

ности, короткоцепочечные желчные кислоты (КЦЖК), триметиламин-N-оксид (ТМАО), вторичные желчные кислоты [7]. Как показывает исследовательский опыт, перечисленные метаболиты активно участвуют в процессе развития атеросклероза [2, 3, 5]. В результате ферментации анаэробными бактериями неперевариваемых пищевых волокон в кишечнике образуются КЦЖК. Структура КЦЖК представляет собой насыщенные жирные кислоты с прямой цепью, состоящей из менее чем шести атомов углерода. КЦЖК осуществляют поддерживающую и преобразовательную функцию в отношении устройства кишечной микробиоты. Они оказывают воздействие на иммунные и метаболические процессы организма. Наиболее значимыми составляющими КЦЖК выступают пропионат, ацетат, бутират [3].

Состав ацетатных продуцентов включает широкое разнообразие кишечных бактерий, наиболее изученными являются представители *Ruminococcus* sp., *Prevotella* sp., *Bifidobacterium* sp. Производные пропионата способны продуцировать *Bacteroides* sp., *Phascolarctobacterium succinatutens* и *Dialister* sp. Крахмальная ферментация служит основным источником возникновения бутирата, обусловленного функционированием *F. prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii* и *Ruminococcus bromii* [3]. Способность бутирата к поддержке соответствия Th1 и Th2-клеток обусловлена интеграцией с рецепторами на лейкоцитной и эндотелиально-клеточной основе. В данном случае КЦЖК выступают в роли макронутриентов и гормоноподобных сигнальных молекулярных частиц. При попадании в структурный кровоток, они способствуют возникновению хозяйствующих иммунных и метаболических направлений при помощи взаимодействия с белками G [3].

В исследованиях Pluznick J. установлен механизм влияния КЦЖК на степень артериальной гипертензии (АД). В данном процессе принимают участие ольфакторные рецепторы, которые наиболее распространены в носовых пазухах человека, а также в тканях гладкомышечных клетках, на участке юстагломерулярного аппарата (ЮКГА), который играет важную роль в активизации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – основного фактора поддержания АД. Это обусловлено тем, что внутри ЮКГА формируется ренин.

Научно подтверждено, что Olf78, в составе которого присутствует пропионатный лиганд и ацетат, задействован в процессе активизации кровотока в тканях, объема жидкости вне клеточных участков. В данном процессе большое значение также имеют лиганды G-протеина с соответствующими рецепторами Gpr41 и Gpr43, концентрирующихся в гладкомышечных клетках артериол. Задолго до научных экспериментов Gpr41 расценивался как активизатор пополнения жировой ткани. Также было обнаружено, что указанные рецепторы реагируют на КЦЖК. Сокращение тонуса артериол вызвано воздействием КЦЖК на Gpr41 и Gpr43. По данным ученых, это можно объяснить тем, что, в отличие от Olf78, указанные рецепторы имеют более яркую реакцию на КЦЖК, поэтому доминирующее воздействие КЦЖК приобретает гипотензивный характер. В условиях более сильной концентрации можно добиться и реакции Olf78, способствуя сосудистой констрикции и ликвидации избыточной гипотонии. В исследовании на мышах, дефективные мыши Olf78 с активными рецепторными компонентами образуют реакцию на введение пропионата посредством нестандартной гипотензии [3].

Предупреждение возникновения новых атеросклеротических бляшек у мышей, имеющих апо-E в дефиците обусловлено добавлением бутирата в систему питания. Проведенные исследования показали, что бутират способен минимизировать концентрат моноцитарного хемоаттрактного протеина-1, адгезивных молекул-1, матриксной металлопротеиназы-2 на участках атеросклеротического воздействия. В результате сокращается концентрация макрофагов, возникает коллагеновый избыток, бляшки приобретают повышенную устойчивость [3, 4]. Известно, что бутират является основным источником энергии для колоноцитов, а также обладает атеропротективным и противовоспалительным действием: снижает продукцию провоспалительных цитокинов и вызванную ФНО-альфа экспрессию VCAM-1, уменьшая тем самым адгезию моноцитов к эндотелию и препятствуя образованию пенистых клеток. Было показано, что дисбиоз кишечника при атеросклерозе характеризуется снижением таких продуцирующих бутират бактерий, как *Eubacterium* и *Roseburia* [6]. Основными производителями бутирата в толстой кишке человека являются филоциты Firmicutes и семейства

Lachnospiraceae и Ruminococcaceae. Кроме того, у бактерий, утилизирующих молочную кислоту, существует дополнительный путь, при котором лактат и ацетат могут превращаться в бутират, а также имеются разные пути синтеза бутирата в зависимости от поступающего пищевого источника (белки, углеводы). Известно, что виды *Bifidobacterium* продуцируют ацетат и лактат, а *Akkermansia muciniphila* продуцирует ацетат и пропионат [10]. В исследованиях показано, что КЦЖК играют определенную роль в патогенезе ряда сердечно-сосудистых состояний, таких как ишемическое реперфузионное повреждение, восстановление сердца после инфаркта миокарда, нарушение растяжимости (жесткость) стенки артерий [8].

В настоящее время широко исследуется роль синтезируемого некоторыми бактериями триметиламина (ТМА) и его оксида в развитии атеросклероза и других ССЗ [5,8,9]. Триметиламин-N-оксид (ТМАО) образуется в организме человека из ТМА – продукта переработки L-карнитина, холина, бетаина и лецитина кишечной микробиотой. ТМА проникает через стенку кишечника, поступает в портальную систему, далее попадает в печень, где превращается в ТМАО. В исследованиях *in vivo* обнаружено, что концентрация в крови ТМА и его оксида зависит не только от представленности микроорганизмов, способных продуцировать ТМА, но и от степени проницаемости кишечного барьера [11]. Также имеются данные, согласно которым, наряду с превращением ТМА в ТМАО, связующим фактором между проницаемостью кишечной стенки, кишечной микробиотой и АГ является метаболизм холина и фосфатидилхолина в кишечной микробиоте [5]. Результаты недавно опубликованного метаанализа 19 проспективных исследований с участием 19 256 человек указывают на то, что повышенный уровень ТМАО ассоциируется с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти от любых причин. Крупными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (MACE – major adverse cardiovascular events) считали инфаркт миокарда, инсульт, трансплантацию сердца, сердечную недостаточность, другие ишемические сердечно-сосудистые события, смерть от ССЗ или любых причин. Всего зафиксировано 3315 неблагоприятных исходов. У обследуемых участников с повышенными уровнями ТМАО риск MACE оказался на 62% выше, чем у лиц с низким содержанием ТМАО. Помимо этого, у лиц с повышенными концентрациями предшественников ТМАО (L-карнитина, холина или бетаина) риск развития MACE был в 1,3-1,4 раза выше, чем у людей с низким их содержанием. Нужно отметить, что имеющиеся данные о влиянии ТМАО на организм человека достаточно противоречивы. С одной стороны, как показал вышеупомянутый метаанализ, повышенный уровень ТМАО ассоциируется с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти от любых причин. С другой стороны, по данным Dumas M. E. et al. [12], концентрация ТМАО в моче японцев значительно больше, чем у жителей США. Тем не менее, продолжи-

тельность жизни выше в Японии, тогда как смертность от возраст-ассоциированных заболеваний выше в США [13].

Кроме этого, накоплен огромный научный опыт, подтверждающий взаимосвязь между метаболитами крови и ожирением [8,10]. Одним из механизмов воздействия микробиоты на жировой обмен является обмен желчных кислот (ЖК). ЖК синтезируются печенью из холестерина в многоступенчатом процессе, включающем в себя несколько ферментативных реакций, и выполняют различные функции: эмульгируют жирорастворимые вещества (жиры, жирорастворимые витамины), проявляют выраженную антимикробную активность, являются важным путем элиминации холестерина (ХС), снижающим уровни циркулирующего ХС и риск образования атеросклеротических бляшек. МК модифицирует первичные ЖК с помощью гидролаз, которые отщепляют ОН группы, превращая первичные ЖК во вторичные, менее растворимые и менее токсичные для бактерий. Кроме того, поскольку вторичные ЖК менее растворимы, вероятность их реабсорбции меньше, и они с большей скоростью выводятся из организма, обеспечивая выведение холестерина. Обмен желчных кислот, четко регулируется через печеночный фарнезоидный X-рецептор (FXR). Снижение активности гидролаз из-за кишечного дисбиоза приводит к меньшему образованию вторичных желчных кислот и увеличению реабсорбции первичных желчных кислот, которые выполняют функцию сигнальных молекул, влияя на метаболизм и действуя как лиганды ядерных рецепторов. Снижение образования вторичных желчных кислот приводит в конечном итоге к накоплению холестерина в клетках печени, кишечника, снижению поглощения холестерина печенью, увеличивая тем самым уровни ЛПНП (липопротеины низкой плотности) в плазме и повышая риск атеросклероза [14]. Таким образом, микробиота посредством активности бактериальных ферментов изменяет состав пула ЖК, тем самым влияет на жировой обмен человека.

Нарушения МК имеют определенную роль в патофизиологии сердечной недостаточности (СН). Патогенез СН объясняется снижением сердечного выброса и застоем по большому кругу кровообращения, отеком кишечной стенки, приводящей к гипоксии и повышению проницаемости СО кишки для метаболитов микроорганизмов и цитокинов [15]. Pasini и соавт. изучали состав кишечной микробиоты при ХСН. Они пришли к выводу, что в микробиоте пациентов с СН повышено количество патогенных микроорганизмов: грибов рода *Candida*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*. По данным исследования ЭПОХА (Эпидемиологическое Обследование больных в Европейской части России) показано, что 7% жителей европейской части России страдают от СН [16]. Современная парадигма развития ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) основана на том, что ожирение, сахарный диабет, обструктивная болезнь легких, АГ вызывают системное вялотекущее воспаление, провоцирующее

воспаление эндотелия коронарных микрососудов, снижает биодоступность оксида азота, снижение циклического гуанозимонфосфата и активность протеинкиназы G кардиомиоцитов. Эти процессы и прогрессирующий фиброз способствуют росту ригидности миокарда и развитию ХСНсФВ. Отсутствие лечения с доказанным влиянием на прогноз заболевания, многоликость патогенетических звеньев развития, охарактеризовалось впечатляющими научными данными о роли кишечной микробиоты в развитии заболевания [16]. В исследованиях Арутюнова Г. П. и др. были продемонстрированы изменения качественных и количественных показателей МК в зависимости от функционального класса (ФК) ХСН. Одно из ключевых значений в новейшей теории развития ХСН имеет липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий, который отражает состояние эндотоксемии, способствует экспрессии ряда воспалительных молекул и нарушению барьерной функции кишечника [17]. В последнее время были подтверждены данные о стимуляции и прогрессировании атеросклероза и эндотелиальной дисфункции (ЭД) на фоне воздействия липополисахаридов (ЛПС) бактерий. Так, в одной из работ, продемонстрирована миграция ЛПС *E. coli* в атеросклеротические бляшки сонных артерий. Показано, что концентрация ЛПС в крови приводила к дозозависимой активации иммунных клеток в сонных артериях, тем самым запуская каскад воспалительных реакций [18].

Исследованием вопроса микробиотического содержания и состояния сосудистой стенки у людей, не имеющих явные симптомы сердечно-сосудистых патологий занимались Каштанова Д. А. и соавт. [19]. В исследовании приняло участие 92 человека из Москвы и Московской области, разного пола и возраста. У участников при этом были обнаружены риски ССЗ. Все участники прошли УЗИ исследование, биохимическое исследование крови, секвенирование переменных участков V3, V4 гена бактериальной 16S рРНК кишечной микробиоты, также был учтен текущий рацион питания. В результате проведенного исследования выявлено, что показатель коэффициента интима/медия (КИМ) превышал норму в группе пациентов с высокой концентрацией микроорганизмов *Serratia* и *Blautia*. Те участники, которые имели в организме бактерии рода *Bifidobacterium* в доминирующем количестве, имели меньшие показатели КИМ. В заключении авторы пришли к выводу, что структура МК взаимосвязана с состоянием сосудистой стенки и степенью выраженности ее структурно-функционального изменения [19].

На сегодняшний день молекулярно-генетические методы позволяют быстро и с высокой точностью идентифицировать микроорганизмы, населяющие разные биотопы. К основным молекулярно-генетическим методам относятся: ПЦР-диагностика, хроматография, секвенирование и метагеномика. С помощью ПЦР-диагностики можно идентифицировать микроорганизмы с внутриклеточной или мембранной локализацией, а также те бактерии, которые невозможно или

крайне сложно культивировать на питательных средах. Хроматографическими методами анализа, такими как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газовая жидкостная хроматография (ГЖХ) и ГЖХ с масс-спектрометрией (ГХ-МС), изучают конечные продукты обмена веществ бактерий – метаболиты микроорганизмов, что позволяет получить уникальную информацию о химическом составе клеток микроорганизмов и их метаболитов [20]. С помощью методов секвенирования определяют нуклеотидные последовательности маркерных генов (16S рРНК у бактерий и архей, 18S рРНК у эукариотов) или всего генома (полногеномное секвенирование, WGS). Данные методы обеспечивают более точную характеристику микроорганизмов, так как они позволяют определять не только видовое разнообразие в исходном образце, но и оценивать их количественные соотношения. Быстрое развитие технологии секвенирования и появление секвенаторов с высокой пропускной способностью привело к значительному снижению стоимости данного метода. Это послужило мощным толчком для масштабного изучения микроорганизмов в различных образцах и развитию нового направления исследований – метагеномики. Метагеномные исследования позволяют всецело изучать функциональное влияние микробиоты ЖКТ на организм-хозяина и дают подробную информацию обо всех генах в сообществе микроорганизмов. Методом метагеномного анализ можно определять патогенетическую роль микробиоты при различных заболеваниях [20].

Изучению микробиоты человека большое внимание уделяют исследователи в США, Великобритании, Германии и Китае. В 2008 г. Национальным институтом здравоохранения США (National Institutes of Health) был запущен Проект человеческого микробиома The Human Microbiome Project (HMP). Целью проекта являлось создание ресурсов, позволяющих обеспечить всестороннюю характеристику человеческого микробиома и анализ его роли в формировании здоровья и болезней человека. Также в 2008 г. стартовал Проект MetaHIT (Метагеномика кишечного тракта человека), финансируемый Европейской комиссией (European Commission). Основной целью проекта являлось изучение геномов всех бактерий, составляющих кишечную микробиоту человека, а также характеристика их функционального состояния в норме и при патологии. В ходе Проекта MetaHIT показано, что в сумме насчитывается около 3,3 миллионов различных генов микроорганизмов. Ученым удалось идентифицировать по крайней мере 85% всех часто встречаемых генов, и около 99% этих генов имели бактериальное происхождение, что обусловлено преобладанием бактериальной среды в кишечнике человека. Учеными был сделан вывод, что в кишечнике одного человека обитает не менее 160 бактериальных видов. Также было сформулировано предположение, что они составляют «минимальный кишечный геном». На основании таксономического разнообразия микробиоты ученые в 2011 г. открыли 3 энтеротипа микрофлоры. В целом первый энтеротип характеризовался преоб-



ладанием рода *Bacteroides* в микробиоте кишечника человека, второй – *Prevotella*, третий – *Ruminococcus* и ряда других. Теория о существовании энтеротипов до сих пор является предметом активных споров и дискуссий, однако их практическая польза может заключаться в разработке персонализированного подхода при лечении и профилактике различных патологий [20]. Еще одним проектом, направленным на изучение микробиоты человека, является «Метаболом человека» (Human Metabolome Project), стартовавший в Канаде. Данный проект преследовал сразу несколько целей: создания новых методов диагностики заболеваний; прогнозирование и наблюдение за метаболизмом лекарственных препаратов; поиск взаимосвязей между метаболомом человека и его геномом; разработка программного обеспечения для исследования метаболитного профиля [20].

Исследования в области изучения микробиоты также проводятся в Российской Федерации. Однако на сегодняшний день на территории России отсутствуют проекты, сопоставимые по масштабам с HMP и MetaHIT. Стоит отметить, что в последние годы интерес российских ученых к данной тематике возрос, появились новые научные исследования микробиоты у людей с разными патологическими состояниями, а также у разных этногеографических когорт. Огромный практический опыт, накопленный российскими учеными за последнее десятилетие, позволил доказать, что различные заболевания человека, в том числе и сердечно-сосудистые, напрямую взаимосвязаны с изменением микробиотного состава. Беря в расчёт текущий опыт международных и российских исследований, МК неоспоримо представляет собой значимый модифицируемый компонент, способный активизировать или предотвращать развитие ССЗ, наряду с такими причинами дисбиоза как, высокая степень урбанизации, ухудшение экологической обстановки, неправильно подобранный рацион питания.

Активный интерес исследователей во всем мире к микробиоте кишечника и других биотопов и влиянию микробиома на развитие, прогрессирование и исходы сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдающийся в последнее время, чрезвычайно актуален. Новое понимание сложного и разностороннего взаимодействия микроорганизмов и макроорганизма во всем его раскрывающемся многообразии является многообещающим с точки зрения получения новых инструментов для управления процессами профилактики и лечения данной патологии.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ляпина И. Н., Завырылина П. Н., Начева Л. В. Микробиота кишечника – новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Сибирское медицинское обозрение. 2021. № 4 (130). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiota-kishechnika-novyy-faktor-riska-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy> (дата обращения: 30.08.2022).
2. Драпкина О. М., Кабурова А. Н. Кишечная микробиота – новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: не-

ожиданные роли старых соседей // РФК. 2016. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kishechnaya-mikrobiota-novyy-sputnik-na-marshrute-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-neozhidannye-rol-i-staryh-sosedey> (дата обращения: 30.08.2022).

3. Драпкина О. М., Кабурова А. Н. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии // РФК. 2020. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostav-i-metabolity-kishechnoy-mikrobioty-kak-novye-determinanty-razvitiya-serdechno-sosudistoy-patologii> (дата обращения: 30.08.2022).
4. Булгакова С. В., Захарова Н. О., Романчук П. И. Микробиота кишечника: новый регулятор сердечно-сосудистой функции // Бюллетень науки и практики. 2021. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiota-kishechnika-novyy-regulyator-serdechno-sosudistoy-funktsii> (дата обращения: 30.08.2022).
5. Симаненков В. И., Маев И. В., Ткачева О. Н., Алексеенко С. А., Андреев Д. Н., Бордин Д. С., Власов Т. Д., Воробьева Н. М., Гриневич В. Б., Губонина И. В., Дробижев М. Ю., Ефремов Н. С., Каратеев А. Е., Котовская Ю. В., Кравчук Ю. А., Кривобородов Г. Г., Кульчавеня Е. В., Лиля А. М., Маевская М. В., Полуэктова Е. А., Попкова Т. В., Саблин О. А., Соловьева О. И., Суворов А. Н., Тарасова Г. Н., Трухан Д. И., Федотова А. В. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус // КВТИП. 2021. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-povyshennoy-epitelialnoy-pronitsaemosti-v-klinicheskoy-praktike-multidistsiplinarnyy-natsionalnyy-konsensus> (дата обращения: 11.01.2023).
6. Достанко Н. Ю., Ягур В. Е., Зыбалова Т. С. Вклад микробиоты в развитие, прогрессирование и исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы. URL: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.14.5.010>.
7. Brown J. M., Hazen S. L. Microbial modulation of cardiovascular disease. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16:171-81. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.149.
8. Драпкина О. М., Ширококих О. В. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома // РФК. 2018. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-kishechnoy-mikrobioty-v-patogeneze-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-i-metabolicheskogo-sindroma> (дата обращения: 30.08.2022).
9. Haghikia A, Li XS, Liman TG, Bledau N, Schmidt D, Zimmermann F, Kränkel N, Wiedera C, Sonnenschein K, Haghikia A, Weissenborn K, Fraccarollo D, Heimesaat MM, Bauersachs J, Wang Z, Zhu W, Bavendiek U, Hazen SL, Endres M, Landmesser U. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-Oxide Predicts Risk of Cardiovascular Events in Patients With Stroke and Is Related to Proinflammatory Monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Sep;38(9):2225-2235. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311023. PMID: 29976769; PMID: PMC6202215.
10. Moran-Ramos S., López-Contreras B.E., Canizales-Quinteros S. Gut Microbiota in Obesity and Metabolic Abnormalities: A Matter of Composition or Functionality? *Archives of Medical Research.* 2017;48(8):735-53. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.11.003.
11. Bielinska K, Radkowski M, Grochowska M, Perlejewski K, Huc T, Jaworska K, Motooka D, Nakamura S, Ufnal M. High salt intake increases plasma trimethylamine N-oxide (TMAO) concentration and produces gut dysbiosis in rats. *Nutrition.* 2018 Oct;54:33-39. doi: 10.1016/j.nut.2018.03.004. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29705499.
12. Heianza Y, Ma W, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Heart Assoc.* 2017 Jun 29;6(7):e004947.

- doi: 10.1161/JAHA.116.004947. PMID: 28663251; PMCID: PMC5586261.
13. Jaworska K, Hering D, Mosieniak G, Bielak-Zmijewska A, Pilz M, Konwerski M, Gasecka A, Kapton-Cieślicka A, Filipiak K, Sikora E, Hołyst R, Ufnal M. TMA, A Forgotten Uremic Toxin, but Not TMAO, Is Involved in Cardiovascular Pathology. *Toxins* (Basel). 2019 Aug 26;11 (9):490. doi: 10.3390/toxins11090490. PMID: 31454905; PMCID: PMC6784008.
  14. Lau K., Srivatsav V., Rizwan A. et al. Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2017;9:859; doi:10.3390/nu9080859.
  15. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A., et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1561-9. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.016.
  16. Кабурова А. Н., Драпкина О. М., Юдин С. М., Яфарова А. А., Корецкий С. Н., Покровская М. С., Макаров В. В., Краевой С. А., Шойбонов Б. Б., Ефимова И. А., Серебрянская З. З. Связь микробиоты кишечника с системным воспалением и эндотоксемией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21 (9):3315. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3315>.
  17. Raetz CRH, Whitfield C. Lipopolysaccharide Endotoxins. *Annual Review of Biochemistry*. 2002;71:635-700. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.71.110601.135414>.
  18. Carnevale R., Nocella C., Petrozza V., et al. Localization of lipopolysaccharide from *Escherichia Coli* into human atherosclerotic plaque. *Sci Rep*. 2018;8 (1):3598. Doi: 10.1038/s41598-018-22076-4.
  19. Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Егшатын Л. В., Плохова Е. В., Попенко А. С., Тяхт А. В., Алексеев Д. Г., Котовская Ю. В., Бойцов С. А. Взаимосвязь состояния сосудистой стенки, состава микробиоты кишечника и питания у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний // *Клиническая практика*. 2016. № 3. С. 62-72.
  20. Юдин С. М., Егорова А. М., Макаров В. В. Анализ микробиоты человека. российский и зарубежный опыт // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018;11 (1): 175-180.

#### Сведения об авторах и дополнительная информация

Щербинина Анастасия Евгеньевна – младший научный сотрудник клиничко-диагностической и молекулярно-генетической лаборатории Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Валеева Лиана Леонидовна – младший научный сотрудник клиничко-диагностической и молекулярно-генетической лаборатории Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Микова Екатерина Викторовна – научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности на-

учного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Самойлова Елена Петровна – научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Нистрянку Дарья Николаевна – лаборант-исследователь отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Авдеева Ксения Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лаборатории реабилитации и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Зуева Екатерина Владимировна – младший научный сотрудник клиничко-диагностической и молекулярно-генетической лаборатории Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Капустина Анастасия Андреевна – лаборант-исследователь клиничко-диагностической и молекулярно-генетической лаборатории Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Ляпина Мария Витальевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Мусихина Наталья Алексеевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Дороднева Елена Феликсовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Гапон Людмила Ивановна – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Петров Иван Михайлович – доктор медицинских наук, доцент Тюменского государственного медицинского университета.

Петелина Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, ТНИМЦ, РАН, Томск.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Статья поступила в редакцию 09.02.2023.*