

А.Е. Королёв, О.М. Урясьев

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, г. Рязань, Россия

Контактное лицо: Королёв Артем Евгеньевич: korartevg@ya.ru

Резюме

Актуальность: в статье рассматривается роль кишечной микробиоты и её метаболитов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на известные классические факторы риска, заболеваемость и смертность от кардиоваскулярных заболеваний остаются высокими, что подчеркивает необходимость изучения новых патогенетических механизмов, включая влияние нарушений микрофлоры кишечника. Рассмотрены ключевые метаболиты микробиоты, такие как триметиламин-N-оксид, короткоцепочечные жирные кислоты и липополисахариды, участвующие в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. При кишечном дисбиозе наблюдается уменьшение разнообразия видов микробиоты, что способствует развитию воспалительных процессов, повышению окислительного стресса и снижению защитной функции кишечного барьера. Эти нарушения, в свою очередь, негативно влияют на течение сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе усугубляя их прогрессирование.

Заключение: современные исследования подтверждают, что состав кишечной микробиоты и её метаболиты могут служить новыми биомаркерами для диагностики и прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний. Перспективными направлениями являются разработка методов коррекции нарушения состава микробиоты, направленных на модуляцию микробных метаболических путей. Индивидуальный подход к коррекции дисбиоза открывает новые возможности для персонализированной профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: кишечная микробиота, дисбиоз, сердечно-сосудистые заболевания, триметиламин-N-оксид, короткоцепочечные жирные кислоты

Для цитирования: Королёв А.Е., Урясьев О.М. Роль кишечной микробиоты в развитии патологии сердечно-сосудистой системы // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2025. №3. С. 44–50. DOI: 10.33266/2782-6430-2025-3-44-50

А.Е. Korolev, O.M.Uryasev

The Role of Intestinal Microbiota in the Development of Cardiovascular Pathology

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Contact person: Korolev Artem Evgen'evich: korartevg@ya.ru

Abstract

Relevance: this article examines the role of intestinal microbiota and its metabolites in the development of cardiovascular disease. Despite known classical risk factors, morbidity and mortality from cardiovascular diseases remain high, which emphasizes the need to study new pathogenetic mechanisms, including the influence of gut microflora disorders. Key microbiota metabolites such as trimethylamine-N-oxide, short-chain fatty acids, and lipopolysaccharides involved in the development of atherosclerosis, coronary heart disease, chronic heart failure, and arterial hypertension are reviewed. In intestinal dysbiosis, there is a decrease in the diversity of microbiota species, which contributes to the development of inflammatory processes, increased oxidative stress and decreased protective function of the intestinal barrier. These disorders, in turn, negatively affect the course of cardiovascular diseases, including aggravating their progression.

Conclusion: modern studies confirm that the composition of intestinal microbiota and its metabolites can serve as new biomarkers for diagnostics and prognosis of cardiovascular diseases. The development of methods for correction of microbiota composition disorders aimed at modulation of microbial metabolic pathways are promising directions. Individual approach to dysbiosis correction opens new opportunities for personalized prevention and treatment of cardiovascular diseases.

Keywords: intestinal microbiota, dysbiosis, cardiovascular diseases, trimethylamine-N-oxide, short-chain fatty acids

For citation: Korolev AE, Uryasev OM. The Role of Intestinal Microbiota in the Development of Cardiovascular Pathology. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2025.3:44-50. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2025-3-44-50

Введение

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека обитает большое количество микроорганизмов, включая бактерии, грибы, археи и вирусы. Это сообщество организмов формирует микробиоту [1]. Ранее термином «микробиота» называли самих фактически обитающих микроорганизмов, а под термином «микробиом» имелись в виду совокупность геномов этих микробов, но, в настоящее время, эти два понятия используют практически как синонимы [2].

Взаимодействие кишечной микробиоты и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) активно изучается как перспективное направление науки, где ось «кишечник-сердце» рассматривается как потенциальная мишень для терапевтических вмешательств. Кишечное микробное сообщество, включающее более 700 родов бактерий и свыше 2500 видов микроорганизмов влияет на состояние сердечно-сосудистой системы с помощью различных механизмов, включая метаболические процессы, иммунную модуляцию и воспаление [3]. С рождения в организме уже имеется собственная микробиота кишечника, постепенно видоизменяющаяся после окончания грудного вскармливания. В первые три года жизни происходит дифференцировка и формирование индивидуального состава микросреды кишечника, после установления которого у здоровых взрослых наблюдается стабильность по представительству основных родов и видов микроорганизмов в течение всей жизни [4-6].

В настоящее время общепризнана связь между качественным и количественным составом кишечной микробиоты и состоянием здоровья человека. Данные экспериментальных и клинических исследований подтверждают, что структура и метаболическая активность кишечной микробиоты играют важную роль для сохранения общего физиологического баланса организма, а их дисбаланс ассоциирован с развитием различных патологических состояний, включая заболевания сердечно-сосудистой системы [7-10].

ССЗ сохраняют лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности во всех странах мира, в том числе и в России. Несмотря на всестороннее изучение традиционных факторов риска, их модификация не всегда приводит к значимому снижению распространенности этих заболеваний. Данный факт требует постоянного поиска и изучение новых патогенетических механизмов и совершенствование стратегии их коррекции [11-13].

Актуальность данной проблемы подчеркивается на самых высоких уровнях. В доказательство этого служит федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» Министерства здравоохранения РФ, являющийся частью национального проекта «Здравоохранение», который предусматривал снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний до уровня ниже 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024 году [14].

Цель

Провести анализ существующих данных о вкладе кишечной микрофлоры в механизмы возникновения болезней сердца и сосудов.

Взаимосвязь микробиоты кишечника и факторов риска развития патологий сердечно-сосудистой системы

Современная концепция взаимодействия между микробиотой кишечника и органами макроорганизма характеризуется двусторонней направленностью. Нарушение микробного состава может провоцировать функциональные нарушения органов и систем организма, однако, имеющиеся патологические процессы в организме человека сами могут изменять количественный и качественный состав кишечной микрофлоры [11]. Микробиологический анализ демонстрирует преобладание десяти основных бактериальных типов в кишечном биотопе. Доминирующее положение занимают представители типа Firmicutes, составляющие порядка 80% микробного сообщества. Бактерии типа Bacteroidetes формируют десятую часть микробиома, 1,5% приходится на Actinobacteria, 1% составляют Proteobacteria. Минорные компоненты микробиоты включают Cyanobacteria, Fusobacteria, Lentisphaerae, Spirochaetes, Synergistetes, Verrucomicrobia и археи типа Euryarchaeota [15].

Несмотря на то, что состав микробиоты кишечника уникален для каждого человека наподобие «отпечатка пальцев», его метаболические функции остаются сохранены [16]. Микрофлора кишечника участвует в расщеплении пищи и лекарств, поступающих в организм, в результате чего синтезируемые метаболиты, представленные различными видами химических соединений, попадают в системный кровоток через кишечную стенку и воздействуют на различные ткани и органы.

Исследования последнего десятилетия подтвердили имеющуюся связь между изменениями состава микроорганизмов в кишечнике и развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы [17-20].

Термином ССЗ обозначают совокупность заболеваний с большим количеством патогенетических особенностей и множеством разнообразных симптомов: артериальная гипертензия (АГ), ИБС (ишемическая болезнь сердца), нарушение кровоснабжения сосудов головного мозга, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ревматические заболевания сердца, врожденные аномалии сердца и кардиомиопатии [21].

Ключевые метаболические пути, связывающие микробиоту с ССЗ.

Кишечная микробиота в процессе своей жизнедеятельности участвует в образовании большого количества функционально активных метаболитов.

Для понимания того, как микрофлора кишечника связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями, необходимо изучить роль микробных метаболитов. Так, повышение уровня фенилацетилглутамин в крови в настоящее время описывается как значимый и независимый фактор риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти. Эндотоксины, вырабатываемые кишечной микрофлорой, такие как липополисахариды, индоксилсульфат и паракрезилсульфат, играют важную роль в развитии патологии сердца - от прогрессирования атеросклероза

до сердечной недостаточности [22]. Индоксилсульфат, получаемый при расщеплении триптофана, влияет на артериальное давление (АД) через периферические и центральные механизмы, оказывая провоспалительное и прооксидантное действие на кардиомиоциты и сердечные фибробласты [8,9,11,13].

Также большой интерес представляет связь кишечной микробиоты с ССЗ, учитывая их тесный контакт при участии многочисленных рецепторов и эффекторов, включая иммунные клетки и иммуномодулирующие факторы, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК или SCFA) и триметиламин-N-оксид (ТМАО).

Современные исследования показывают, что повышенный уровень ТМАО и его метаболитов в плазме крови ассоциирован с увеличением риска развития ключевых сердечно-сосудистых осложнений, включая острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения, а также с увеличением общей смертности — даже при учёте традиционных факторов риска [22].

Образование ТМАО зависит от кишечных микроорганизмов. Так, бактерии первично расщепляют питательные компоненты (холин, фосфатидилхолин, бетаин, L-карнитин) до триметиламина (ТМА). Далее ТМА транспортируется в печень, где под действием флавиновых монооксидаз FMO1 и FMO3 окисляется до ТМАО (рисунок) [23,24]. Хроническое воспаление и окислительный стресс в первую очередь описываются как главные причины изменений в стенках сосудов. Их стимуляция может быть вызвана

метаболитами, образующимися в результате жизнедеятельности кишечных бактерий. ТМАО увеличивает гиперреактивность тромбоцитов, повышает риск тромбозов. В клинических исследованиях, использующих метаболомический подход, триметиламин оксид идентифицируется как предиктор развития ССЗ, в частности атеросклероза [25,26].

Существует связь между концентрацией ТМАО в плазме крови с более ранней манифестацией и прогрессированием атеросклероза, более высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний, а также более тяжелым течением СН и повышенным риском смертности у людей с СН [2,17,26].

М.Е. Yao и соавт. (2020) в своей работе показали, что у пациентов с анамнезом ИБС повышенное содержание ТМАО существенно увеличивает вероятность возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков (ОР) 1,58; 95% ДИ 1,35—1,84, $p < 0,001$) [27].

Связь между уровнем ТМАО и ССЗ позволяет рассматривать этот параметр как один из возможных факторов риска, к которым относятся: стойкое повышение АД, высокий уровень атерогенных фракций холестерина и триглицеридов в крови.

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), образуемые кишечной микробиотой при расщеплении пищевых волокон, выполняют роль ключевых регуляторов обменных процессов в организме. Микробная трансформация сложных углеводов, не поддающихся расщеплению пищеварительными ферментами человека, приводит к образованию ацетата,

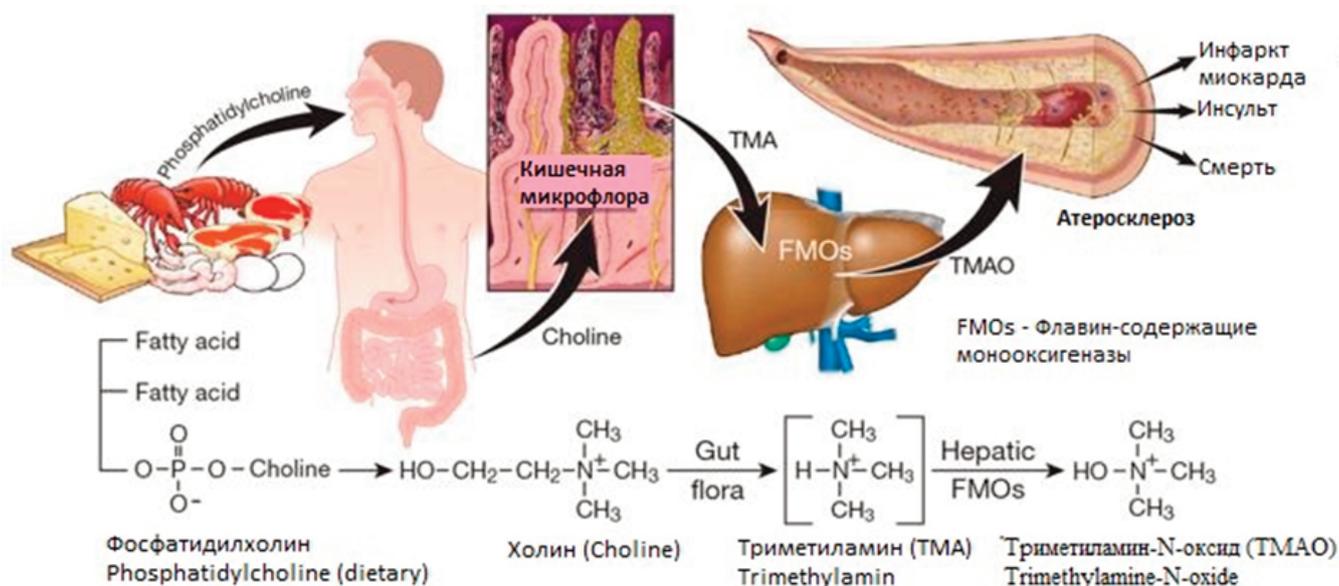


Рисунок. Синтез фосфатидилхолина кишечными бактериями с последующим образованием ТМАО и его атерогенным эффектом (стоковое изображение доступно по лицензии Creative Commons Attribution-Некоммерческая организация 4.0 International).

Figure. Synthesis of phosphatidylcholine by intestinal bacteria followed by TMAO formation and its atherogenic effect (stock image available under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license).

пропионата и бутирата. Метаболическая значимость данных соединений определяется многогранностью их физиологических эффектов. КЦЖК способствуют нормализации артериального давления, подавляют синтез холестерина печенью, снижая концентрацию атерогенных липопротеинов. Многофакторное влияние этих метаболитов включает противовоспалительное действие, поддержание целостности кишечного барьера и регуляцию энергетического обмена. Образующиеся кислоты формируют оптимальный pH среды, необходимый для жизнедеятельности полезной микрофлоры кишечника [28]. Таким образом, дисбаланс бактерий, продуцирующих КЦЖК, может привести к гипертензии, ожирению, атеросклерозу, эндотоксемии и другим патологическим состояниям [28, 29].

Кишечный эндотоксин, по структуре представляющий собой липополисахарид (ЛПС), обнаруживаемый в свободном виде в ротовой полости и кишечнике, является основным компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий.

Особенностью ЛПС является способность воздействовать на рецепторы TLR4, приводя к активации моноцитов и стимуляции окислительного стресса, что повышает вероятность развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Значительное повышение транслокации бактериальных эндотоксинов через кишечную стенку активизирует каскадные коагуляционные процессы в сосудистом эндотелии [30]. Представители микробиома кишечника, включая *Bacteroides vulgatus* и *Bacteroides dorei*, способствуют снижению концентрации эндотоксинов в кишечном просвете, что последовательно ведет к замедлению воспалительных реакций и существенному торможению развития атеросклеротических изменений [13, 28].

Таким образом, ЛПС обладает всеми необходимыми свойствами, которые могут вызвать или усугубить атеросклеротические процессы. Он способен повреждать и удалять эндотелиальные клетки, приводить к образованию «пенистых клеток» (активированных макрофагов), вызывать изменения в строме и стимулировать пролиферативные процессы [31].

Влияние изменений состава кишечной микробиоты на заболевания сердечно-сосудистой системы

Существующие научные исследования демонстрируют значимую корреляцию между патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы и нарушениями микробного состава желудочно-кишечного тракта, которые способны потенцировать развитие обоих патологических состояний. Нарушение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры реализует свое патогенное воздействие на сердечно-сосудистую систему посредством различных механизмов, включая опосредованные метаболические эффекты, среди которых особое значение приобретает повышенная склонность к накоплению избыточной массы тела, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии. Окислительный стресс и воспалительные изменения

стенок сосудов, возникающие при дисбиозе, напрямую приводят к прогрессированию атеросклеротического процесса, развитию ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий [2].

Роль микробиома кишечника при развитии атеросклероза

Атеросклеротическое поражение сосудов лежит в основе патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, включающих такие состояния, как острые и хронические коронарные синдромы, нарушение кровообращения в нижних конечностях и органах брюшной полости. В ходе многочисленных исследований неоднократно были изучены традиционные факторы риска, ассоциируемые с данными состояниями [13,22,32-34]. Современные данные демонстрируют целый ряд концепций, объясняющих как механизмы формирования атеросклероза (включая эндотелиальную дисфункцию, индуцированную окислительным стрессом и воспалительной активностью в периваскулярной жировой ткани), так и его этиологию. К ключевым этиопатогенетическим гипотезам относят воспалительную, липидную, генетическую и бактериальную теории, и сегодня их обсуждение сохраняет свою актуальность для уточнения конкретных молекулярных и клеточных механизмов атеросклеротического процесса, требующих дальнейших исследований [26].

Развитие атеросклеротического процесса связывают с нарушением липидного и белкового обмена. Дисбактериоз кишечника, при котором нарушается качественный и/или количественный состав микрофлоры, как оказалось занимает не последнее место в развитии эндотелиальной дисфункции [11].

По данным исследований, были обнаружены различия в составе микробиоты кишечника у пациентов с симптоматическим атеросклерозом и здоровыми людьми из контрольной группы. Так, у пациентов с высоким риском развития атеросклероза отмечается статистически значимое увеличение концентрации ТМАО в плазме крови по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Параллельно наблюдается увеличение уровня предшественников ТМАО - холина и L-карнитина, что свидетельствует об активации микробозависимого метаболического пути, ассоциированного с сердечно-сосудистым [7, 25].

Роль кишечной микробиоты в патогенезе ХСН

В последние годы взаимосвязь между кишечной микробиотой и ХСН вызывает повышенный интерес. Патологические механизмы сердечной недостаточности (СН) характеризуются снижением сердечного выброса и/или повышением диастолического давления в желудочках. Гипоперфузия, возникающая на фоне сниженного сердечного выброса, выступает пусковым фактором развития отека и ишемического повреждения кишечной стенки, что приводит к дисфункции кишечного барьера и транслокации бактериальных компонентов. Всё это усугубляет течение СН за счёт активации провоспалительных реакций,

которые потенцируют системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию [2].

Нарушение барьерной функции кишечника способствует проникновению бактерий и их компонентов (липополисахаридов (ЛПС), пептидогликанов) в системный кровоток. Возникающее системное воспаление низкой степени активности усугубляет течение основного заболевания. Прямая корреляционная связь наблюдается между тяжестью патологического процесса и степенью проницаемости кишечной стенки [30]. В работе Matacchione et al., (2024) было показано, что нарушение барьерной функции кишечника, часто вызванное снижением содержания КЦЖК, приводит к утечке токсинов и бактериальных продуктов в кровоток, что еще больше усугубляет воспаление и окислительный [35].

Установлено, что изменения микробиоценоза кишечника могут воздействовать на развитие и прогрессирование СН. Исследования показывают, что ХСН связана со значительными изменениями в качественном и количественном составе бактерий в кишечнике. Эти изменения включают сокращение количества полезных с одновременным увеличением патогенных или условно-патогенных бактерий. Например, у пациентов с ХСН наблюдается более низкая активность типа Firmicutes (представители родов Ruminococcus и Faecalibacterium), и более высокое количество протеобактерий, включая Enterobacteriaceae и Escherichia, часто связанных с воспалением и окислительным стрессом. Также в ряде работ было показано выраженное снижение численности Faecalibacterium prausnitzii у больных с сердечной недостаточностью относительно контрольной группы здоровых добровольцев [36,37].

Исследования показали, что микробиологический профиль толстого кишечника пациентов с ХСН характеризуется преобладанием бактерий - продуцентов ТМАО, активирующих путь NF- κ B, что, в свою очередь, способствует воспалению и фиброзному процессу в сердце. К ним относятся Anaerococcus hydrogenalis, Clostridium asparagiforme, Clostridium sporogenes, Edwardsiella tarda, Proteus penneri, Providencia rettgeri [10].

Другие работы по изучению метаболической активности кишечных микроорганизмов при сердечной недостаточности демонстрирует значительные изменения экспрессии микробных генов, участвующих в синтезе ключевых метаболитов, таких как ЛПС, триптофана и ТМАО. Анализ плазмы пациентов с данным заболеванием выявил существенное увеличение концентрации ЛПС, обусловленное повышенной активностью соответствующих биосинтетических путей микробиоты, что подтверждает данный факт. Также в ходе исследований было выявлено, что метаболическое перепрограммирование кишечных бактерий характеризуется усилением экспрессии генов фосфотрансферазных систем при одновременном снижении активности генов, кодирующих белки транспорта аминокислот, железа и ферменты биосинтеза нуклеотидных сахаров [13].

Кишечная микробиота в патогенезе ИБС

Многочисленные научные исследования выявили существенную корреляцию между дисбалансом кишечной микрофлоры и развитием ИБС вне зависимости от классических факторов риска. Патологические изменения соотношения микроорганизмов с преобладанием Firmicutes над Bacteroidetes чаще всего наблюдалось у пациентов с избыточной массой тела и метаболическим синдромом. Клинические наблюдения демонстрируют значительное увеличение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes среди пациентов с диагностированной ИБС относительно группы контроля. Микробиологический анализ показывает существенное снижение биоразнообразия кишечной микрофлоры у пациентов с хроническими коронарными синдромами, проявляющееся повышенной концентрацией Escherichia, Shigella, Streptococcus spp., Enterococcus на фоне прогрессирующего уменьшения популяций Faecalibacterium, Subdoligranulum, Roseburia, Eubacterium rectal [8,9,11].

В работе E. Sawicka-Smiarowska et al. (2021). в ходе генетического анализа микроорганизмов 169 больных ишемической болезнью сердца и 166 человек из группы контроля было обнаружено, что больные ИБС имеют повышенное отношение Firmicutes и Bacteroidetes (1,67 [0,95—3,0] по сравнению с 1,42 [0,94—2,3] в контрольной группе, $p = 0.03$) [36].

Роль микробиоты кишечника в развитии АГ

Артериальная гипертензия представляет серьезную проблему для современного здравоохранения, выступая одним из ключевым фактором развития сердечно-сосудистых патологий.

Многочисленные научные исследования демонстрируют существенную взаимосвязь между состоянием кишечной микрофлоры и регуляцией артериального давления. Микробиом кишечника оказывает многофакторное воздействие на сосудистый тонус через продукцию нейромедиаторных веществ представителями родов Bifidobacterium, Lactobacillus, Streptococcus и Escherichia. Клинические наблюдения показывают пятикратное превышение соотношения Firmicutes/Bacteroides у пациентов с гипертензией по сравнению со здоровыми людьми. Характерными особенностями микробного пейзажа при гипертонической болезни являются сниженное биоразнообразие, уменьшение популяций полезных бактерий – продуцентов КЦЖК (Akkermansia, Bacteroides, Clostridiaceae) при одновременном росте лактат-продуцирующих микроорганизмов (Streptococcus, Turicibacter) [22,38]. Таким образом, данные дисбиотические нарушения участвуют в развитии воспалительных процессов в кишечнике, которые, в свою очередь, усугубляют течение артериальной гипертензии [39].

Также современные исследования подтверждают патогенетическую роль изменений кишечной микрофлоры при синдроме обструктивного апноэ сна, тесно связанным с АГ, в механизмах развития сердечно-сосудистой патологии [40].

Заключение

Важность микробиоты кишечника для поддержания гомеостаза организма подчеркивается многочисленными исследовательскими группами по всему миру.

Современные экспериментальные и клинические данные последних лет свидетельствуют о наличии двунаправленной взаимосвязи между патологическими изменениями состава кишечной микробиоты и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, характеризующейся взаимным отягощением патогенетических механизмов. Генетически и метаболически обусловленные нарушения микробного гомеостаза, проявляющиеся дисбиозом, ассоциированы с возникновением широкого спектра патологий, среди которых особое место занимают неинфекционные соматические заболевания [41].

Современные исследования указывают на взаимосвязь между уровнем микробных метаболитов в

крови и развитием ССЗ. В частности, доказано, что высокая концентрация ТМАО способствует прогрессированию атеросклероза — ключевого механизма, лежащего в основе многих сердечно-сосудистых нарушений. Его повышенные уровни служат маркером развития серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, благодаря способности к усилению реактивности тромбоцитов, тем самым увеличивая вероятность тромбообразования.

Таким образом, изменения микробного состава кишечника представляют самостоятельный фактор риска развития кардиологических заболеваний. Перспективным направлением дальнейших научных изысканий становится углубленное изучение взаимосвязей между кишечным микробиоценозом, продуктами метаболизма микроорганизмов и механизмами возникновения сердечно-сосудистых патологий, что может открыть новые перспективы для лечения и профилактики у пациентов с ССЗ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования // Российский медицинский журнал. 2017. Т.25. №17. С.1244-1247 [Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova Ye.Yu., et al. Gut Microbiota: Modern Concepts of Species Composition, Functions, and Research Methods. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2017;25;17:1244-1247 (In Russ.)].
2. Файзуллина Р.А., Сафина К.А. Значение кишечной микробиоты при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Практическая медицина. 2020. Т.18. №1. С.56-61 [Fayzullina R.A., Safina K.A. The Importance of Intestinal Microbiota in Cardiovascular Diseases. *Prakticheskaya Meditsina = Practical Medicine*. 2020;18;1:56-61 (In Russ.)].
3. Thursby E., Juge N. Introduction to the Human Gut Microbiota. *Biochemical Journal*. 2017;474;11:1823-1836. doi: 10.1042/BCJ20160510.
4. Cani P.D., Plovier H., Van Hull M., Geurts L., et al. Endocannabinoids - at the Crossroads between the Gut Microbiota and Host Metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12;3:133-143. doi: 10.1038/nrendo.2015.211.
5. Consortium H.M.P. Structure, Function and Diversity of the Healthy Human Microbiome. *Nature*. 2012;486;7402:207-214. doi: 10.1038/nature11234.
6. Wopereis H., et al. The First Thousand Days—Intestinal Microbiology of Early Life: Establishing a Symbiosis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2014;25;5:428-438. doi: 10.1111/pai.12232.
7. Singh A.K., Kishore P.S., Khan S. From Microbes to Myocardium: a Comprehensive Review of the Impact of the Gut-Brain Axis on Cardiovascular Disease. *Cureus*. 2024 Oct 5;16;10:e70877. doi: 10.7759/cureus.70877.
8. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О. и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. М.: Медпрактика-М, 2020. 472 с. [Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina Ye.O., et al. *Kishechnaya Mikrobiota u Detey: Norma, Narusheniya, Korrektsiya = Intestinal Microbiota in Children: Norm, Disorders, Correction*. Moscow, Medpraktika-M Publ., 2020. 472 p. (In Russ.)].
9. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. и др. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т.65. №5. С.116-125 [Karpuyeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I., et al. *Microbiota and Human Diseases: Possibilities of Dietary Correction*. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65;5:116-125 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125.
10. Papadopoulos P.D., Tsigalou C., Valsamaki P.N., et al. The Emerging Role of the Gut Microbiome in Cardiovascular Disease: Current Knowledge and Perspectives. *Biomedicines*. 2022;10;5:948. doi: 10.3390/biomedicines10050948.
11. Нестеренко З.В., Хавкин А.И., Новикова В.Н., Листопадова А.П. Кишечная микробиота и болезни сердечно-сосудистой системы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. №3. С.125-133 [Nesterenko Z.V., Khavkin A.I., Novikova V.N., Listopadova A.P. *Intestinal Microbiota and Diseases of the Cardiovascular System*. *Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;3:125-133 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-125-133
12. Ежов М.В. Новые возможности снижения сердечно-сосудистого риска в РФ (пострелиз) XIV Национальный конгресс терапевтов // Российский медицинский журнал. 2019. №12. С. 14-16 [Yezhov M.V. *New Opportunities for Reducing Cardiovascular Risk in the Russian Federation (Post-Release) XIV National Congress of Therapists*. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2019;12:14-16 (In Russ.)].
13. Yoshida N., Yamashita T., Hirata K. Gut Microbiome and Cardiovascular Diseases. *Diseases*. 2018;6;3:56. doi: 10.3390/diseases6030056.
14. Паспорт федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» [Passport of the Federal Project "Combating Cardiovascular Diseases" (In Russ.)]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohraneni/bssz>
15. Grigor'eva I.N. Gallstone Disease, Obesity and the Firmicutes / Bacteroidetes Ratio as a Possible Biomarker of Gut Dysbiosis. *Journal of Personalized Medicine*. 2020;11;1:13. doi: 10.3390/jpm11010013.
16. Browne H.P., Forster S.C., Anonye B.O., et al. Culturing of 'Unculturable' Human Microbiota Reveals Novel Taxa and Extensive Sporulation. *Nature*. 2016;533;7604:543-546. doi: 10.1038/nature17645.
17. Heianza Y., Ma W., Manson J.E., et al. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: a Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6;7:e004947. doi: 10.1161/JAHA.116.004947.
18. Lin L., Zhang J. Role of Intestinal Microbiota and Metabolites on Gut Homeostasis and Human Diseases. *BMC Immunology*. 2017;18:1-25. doi: 10.1186/s12865-016-0187-3.
19. Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V., et al. Gut Dysbiosis is Linked to Hypertension. *Hypertension*. 2015;65;6:1331-1340. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.
20. Zhu W., Gregory J.C., Org E., et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombotic Risk. *Cell*. 2016;165;1:111-124. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.011.
21. WHO. Cardiovascular Diseases (CVDs). URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
22. Sanchez-Rodriguez E., Egea-Zorrilla A., Plaza-Diaz J., et al. The Gut Microbiota and its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2020;12;3:605. doi: 10.3390/nu12030605.
23. Ивашкин В.Т., Кашух Е.А. Влияние потребления продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, на продукцию проатерогенного метаболита триметиламин-N-оксида и кишечный

- микробиом у пациентов с ишемической болезнью сердца // Вопросы питания. 2019. Т.88. №4. С.25-33 [Ivashkin V.T., Kashukh Ye.A. Effect of Consumption of Products Containing L-Carnitine and Phosphatidylcholine on the Production of the Proatherogenic Metabolite Trimethylamine-N-Oxide and the Intestinal Microbiome in Patients with Coronary Heart Disease. *Voprosy Pitaniya = Nutrition Issues*. 2019;88;4:25-33 (In Russ.)]. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10038.
24. Din A.U., et al. Amelioration of TMAO through Probiotics and its Potential Role in Atherosclerosis. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2019;103:9217-9228. doi: 10.1007/s00253-019-10142-4.
25. Yeh C.F., et al. Mutual Interplay of Host Immune System and Gut Microbiota in the Immunopathology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21;22:8729. doi: 10.3390/ijms21228729.
26. Wassenaar T.M., Juncos V.A., Zimmermann K. Interactions between the Gut Microbiome, Lung Conditions, and Coronary Heart Disease and How Probiotics Affect These. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22;18:9700. doi: 10.3390/ijms22189700.
27. Yao M.E., et al. Trimethylamine-N-Oxide has Prognostic Value in Coronary Heart Disease: a Meta-Analysis and Dose-Response Analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2020;20:1-9. doi: 10.1186/s12872-019-01310-5.
28. Драпкина О.М., Жамалов Л.М. Микробиота кишечника — новый фактор риска атеросклероза? Профилактическая медицина. 2022. Т.25. №11. С. 92-97 [Drapkina O.M., Zhamalov L.M. Gut Microbiota - a new Risk Factor for Atherosclerosis? *Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine*. 2022;25;11:92-97 (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20222511192.
29. Morrison D.J., Preston T. Formation of Short Chain Fatty Acids by the Gut Microbiota and their Impact on Human Metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7;3:189-200. doi: 10.1080/19490976.2015.1134082.
30. Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020. Т.16. №2. С.277-285 [Drapkina O.M., Kaburova A.N. Composition and Metabolites of Gut Microbiota as New Determinants of Cardiovascular Pathology Development. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16;2:277-285 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2020-04-02.
31. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б. Роль эндотоксина кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза // *Терапия*. 2015. №2. С.19-27 [Konev Yu.V., Lazebnik L.B. The Role of Gut Microbiota Endotoxin in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Terapiya = Therapy*. 2015;2:19-27 (In Russ.)].
32. Григорьева И.Н. Атеросклероз и триметиламин-N-оксид-потенциал кишечной микробиоты // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т.27. №9. С.142-147 [Grigor'eva I.N. Atherosclerosis and Trimethylamine-N-Oxide: the Potential of Gut Microbiota. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2022;27;9:142-147 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5038.
33. Subramaniam S., Fletcher C. Trimethylamine N-Oxide: breathe New Life. *British Journal of Pharmacology*. 2018;175;8:1344-1353. doi: 10.1111/bph.13959.
34. Janeiro M.H., et al. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients*. 2018;10;10:1398. doi: 10.3390/nu10101398.
35. Matacchione G., Piacenza F., Pimpini L., Rosati Y., Marcozzi S. The Role of the Gut Microbiota in the Onset and Progression of Heart Failure: Insights into Epigenetic Mechanisms and Aging. *Clinical Epigenetics*. 2024;16:1. doi: 10.1186/s13148-024-01786-9.
36. Sawicka-Smiarowska E., et al. Gut Microbiome in Chronic Coronary Syndrome Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10;21:5074. doi: 10.3390/jcm10215074.
37. Zhang Z., Cai B., Sun Y., Deng H., Wang H.-W., Qiao Z. Alteration of the Gut Microbiota and Metabolite Phenylacetylglutamine in Patients with Severe Chronic Heart Failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;9:1076806. doi: 10.3389/fcvm.2022.1076806.
38. Richards E.M., et al. The Gut, its Microbiome, and Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2017;19:1-11. doi: 10.1007/s11906-017-0734-1.
39. Katsimichas T., et al. The Intestinal Microbiota and Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Research*. 2019;115;10:1471-1486. doi: 10.1093/cvr/cvz135.
40. Durgan D.J. Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension: Role of the Gut Microbiota. *Current Hypertension Reports*. 2017;19;4:35. doi: 10.1007/s11906-017-0732-3.
41. Симаненков В.И. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021. Т.20. №1. С.121-278 [Simanenkov V.I., et al. Increased Intestinal Permeability Syndrome in Clinical Practice. *Multidisciplinary National Consensus. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20;1:121-278 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 13.03.2025. Принята к публикации: 05.04.2025.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 13.03.2025. Accepted for publication: 05.04.2025