

© ЛЯПИНА И. Н., ЗАВЫРЫЛИНА П. Н., НАЧЕВА Л. В.

УДК: 616.131-008.331.1:616.126.42-007

DOI: 10.20333/25000136-2021-4-26-33

Микробиота кишечника – новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

И. Н. Ляпина¹, П. Н. Завырылина², Л. В. Начева²

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово 650002, Российская Федерация

² Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово 650056, Российская Федерация

Резюме. Сохраняет актуальность поиск новых механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Значительный интерес в последнее время сосредоточен на изучении роли микробиота кишечника как фактора риска различных нарушений обмена веществ и развития ССЗ. При патологических состояниях микробиота кишечника способна выступать в качестве самостоятельного фактора, определяющего неблагоприятный прогноз заболевания, влиять на метаболизм лекарственных препаратов и способствовать выработке фармакологически активных вторичных метаболитов, способных вызывать побочные эффекты. В обзоре представлены данные о связи дисбиоза кишечника с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью, а также обсуждены методы и новые разработки, направленные на коррекцию дисбиоза. Акцентируется внимание на важные аспекты персонализированной терапии пациентов с учетом влияния микробиома человека на индивидуальную вариабельность реакции на лекарственные препараты. Учитывая высокие показатели заболеваемости и смертности от ССЗ, активное изучение микробиоты кишечника и поиск путей коррекции дисбиоза позволят иметь дополнительные инструменты для управления рисками развития кардиоваскулярной патологии.

Ключевые слова: микробиота кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Ляпина И.Н., Завырылина П.Н., Начева Л.В. Микробиота кишечника – новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;(4):26-33. DOI: 10.20333/25000136-2021-4-26-33

Intestinal microbiota – a new risk factor in cardiovascular diseases

I. N. Lyapina¹, P. N. Zavyrylina², L. V. Nacheva²

¹ Research Institute for complex issues of cardiovascular diseases, Kemerovo 650002, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University, Kemerovo 650056, Russian Federation

Abstract. The search for new mechanisms of development and progression of cardiovascular diseases (CVD) remains relevant. In recent times, significant attention has been drawn to investigation of the role of intestinal microbiota as a risk factor in different of metabolic disorders and CVD development. In pathological conditions, microbiota may act as an independent factor defining the adverse prognosis of the disease, exert influence on drug metabolism and facilitate production of pharmacologically active secondary metabolites capable of inducing side effects. This review presents data on the connection between intestinal dysbiosis and arterial hypertension and chronic heart failure and also discusses methods and new developments aimed at dysbiosis correction. Attention is focused on important aspects of personalised therapy for patients with consideration for the influence of human microbiome on individual variability of the reaction to medicinal products. In light of the high incidence and mortality of CVD, active studying of intestinal microbiota and the search for means of dysbiosis correction will make it possible to obtain additional tools for management of the risks of cardiovascular pathology development.

Key words: intestinal microbiota, cardiovascular diseases, arterial hypertension, chronic heart failure.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Lyapina I.N., Zavyrylina P.N., Nacheva L.V. Intestinal microbiota – a new risk factor in cardiovascular diseases. *Siberian Medical Review.* 2021;(4):26-33. DOI: 10.20333/25000136-2021-4-26-33

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти и инвалидизации в развитых странах мира. В США каждый третий, в Европе – каждый четвертый житель умирает от ССЗ [1]. В России смертность от ССЗ обуславливает каждый второй случай летальных исходов и превышает смертность от сердечно-сосудистой патологии в Европе и США [2-4].

Широко обсуждаются факторы риска развития ССЗ, ведущее место среди них занимают патологические состояния, ассоциированные с метаболическими

нарушениями (ожирение, сахарный диабет, нарушения липидного обмена) [3]. Вместе с тем, сохраняет актуальность поиск новых механизмов развития и прогрессирования ССЗ. Значительный интерес в последнее время сосредоточен на изучении роли микробиота кишечника как фактора риска различных нарушений обмена веществ и развития ССЗ [5-7].

Коллекция микроорганизмов, которые сосуществуют со своим хозяином (в том числе организмом человека), называется микробиотой. В человеческом организме обитает огромное количество бактерий, вирусов и одноклеточных эукариот [7, 8]. Кишечная

микрофлора (микробиота) – это отдельный орган человеческого организма, функционирующий как виртуальная эндокринная система, регулирующая с другими органами и системами организма посредством метаболизм-зависимых путей [9, 10] и определяющий здоровье организма. В физиологических условиях микробиота желудочно-кишечного тракта способствует усвоению основных питательных веществ, выполняет важную барьерную функцию, подавляя чрезмерный рост и колонизацию потенциально патогенных бактерий [11, 12], синтезирует витамин К и биотин [13]. При патологических состояниях микробиота кишечника способна выступать в качестве самостоятельного фактора, определяющего неблагоприятный прогноз заболевания [11], влиять на метаболизм лекарственных препаратов и способствовать выработке фармакологически активных вторичных метаболитов, способных вызывать побочные эффекты [14, 15].

Изменения разнообразия и состава микрофлоры кишечника связаны с патофизиологией большинства хронических заболеваний, в том числе таких как сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и ряда других [5, 7, 11]. Было выявлено несколько механизмов, связывающих дисбиоз (нарушение микрофлоры) с дисметаболическими состояниями, такими как аномальная кишечная проницаемость, повышенная абсорбция липополисахаридов (ЛПС), абберантное превращение первичных желчных кислот во вторичные, повышенная продукция бактериальных токсических соединений, таких как триметиламин-N-оксид (ТМАО), аномальная продукция короткоцепочечных жирных кислот [16, 17]. Эти аномалии приводят к активации воспалительных и аутоиммунных путей, стимуляции эндоканнабиноидной системы, увеличению выделения энергии и накоплению жира в организме [18].

В обзоре представлены данные о связи дисбиоза кишечника с артериальной гипертензией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), также возможности коррекции дисбиоза.

Проведен анализ литературы в период с 2008 по 2021 год. Представленная информация в обзоре в 80 % отражает результаты работ за последние 5 лет. Основные базы данных, используемые для поиска информации и написания обзора: e-library, Pubmed.gov, платформа Nature, платформа Springer materials, PLOS (Public Library of Science).

Артериальная гипертензия и микробиота кишечника

Связь состояния кишечника с артериальным давлением (АД) и развитием АГ находит подтверждение в ряде экспериментальных и клинических работ. При исследовании стенки кишечника у крыс со спонтанной гипертензией было выявлено уменьшение длины

ворсинок, снижение количества бокаловидных клеток, значительный уровень фиброзных изменений по сравнению с нормотензивными крысами [19]. Даже у молодых животных со спонтанной гипертензией в условиях нормотензии выявлено снижение уровня белковых плотных контактов при сохраненной проницаемости кишки. Эти факты указывают на то, что патологические изменения кишечника предшествуют дебюту АГ. Подобные выводы сделаны и в клинических исследованиях: дисбиотические изменения кишечной микробиоты присутствуют уже при прегипертензивных состояниях [20]. Восстановление баланса кишечного микробиома как с помощью диеты, так и с помощью лекарственной терапии способствует снижению АД без применения дополнительных антигипертензивных средств. Так, применение пробиотического штамма *Lactobacillus murinus* у грызунов, находящихся на высокосолевой диете, сопровождалось снижением систолического и диастолического АД [21]. Еще одним подтверждением такой закономерности является факт снижения АД при пересадке фекального трансплантата от нормотензивных крыс животным со спонтанной гипертензией [22].

Патогенетическая связь АГ и дисбиоза опосредована активацией субклинического воспаления как фактора, потенцирующего развитие и прогрессирование АГ [22]. Классическим биомаркером в оценке состояния кишечной микробиоты является соотношение микробных сообществ Firmicutes (F) и Bacteroidetes (B). Это соотношение (F/B) повышается у крыс со спонтанной гипертензией и у пациентов с эссенциальной АГ [23]. Повышение этого соотношения ассоциируется с нарушением кишечного барьера, более активной пенетрацией ЛПС грамотрицательных бактерий в кровотоки. Повышенная проницаемость стенки кишечника сопровождается повышенным содержанием бактерий и продуктов их метаболизма в кровотоке, способствует развитию хронического системного воспаления. Ранее доказана роль макрофагов, Т- и В-клеток в развитии АГ [24].

Ожирение, сахарный диабет тесно связаны с артериальной гипертензией. Ряд исследований свидетельствует о том, что микробиота кишечника играет важную роль в развитии состояния инсулинорезистентности – основе вышеописанных метаболических синдромов [25, 26].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и микробиота кишечника

Существующая в настоящее время гипотеза о «дырявом кишечнике» [11, 27] подразумевает, что сопутствующий ХСН отек стенки кишечника и нарушение барьерной функции приводят к перемещению компонентов микробиоты кишечника в кровотоки

с развитием эндотоксемии, как следствие, к усилению системного воспалительного состояния [27]. Одной из причин транслокации являются застойные явления, а также нарушение иммунологической защиты организма. Нарушение функции кишечного барьера могут возникнуть и вследствие гипоперфузии кишечника. Снижение сердечного выброса и, как следствие, симпатикотония и ангиоспазм при ХСН стимулирует адаптивное перераспределение системного кровотока, что приводит к застою во многих органах, включая стенку кишечника [28]. Снижение перфузии особенно чувствительно для структуры ворсинок слизистой оболочки кишечника, которая подвержена ишемии из-за противоточного кровообращения, свойственного ворсинкам: артерия и вена проходят параллельно, создавая тем самым нисходящий тканевой градиент давления кислорода [11]. В результате, внутрислизистый ацидоз наблюдается примерно у половины пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью [11]. Структурно утолщенная кишечная стенка с отеком является одной из характерных черт пациента с ХСН [27]. Содержание коллагена в стенках их слизистой оболочки также увеличивается пропорционально тяжести ХСН [29]. Утолщение стенки кишечника напрямую коррелирует с циркулирующим уровнем С-реактивного белка (СРБ), лейкоцитов крови и повышенными маркерами кишечной проницаемости [27]. Таким образом, сочетание структурных и функциональных изменений кишечника напрямую способствует ухудшению здоровья энтероцитов и, как следствие, целостности кишечного барьера.

Нарушение кишечного барьера может позволить эндотоксину, также известному как ЛПС, присутствующий на внешней мембране грамотрицательных бактерий, легко проникать в кровоток. Известно, что ЛПС через рецептор Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) является индуктором экспрессии широкого спектра воспалительных молекул (ФНО, ИЛ-16 ИЛ-6), ассоциированных с низкой выживаемостью пациентов с ХСН [11]. Более того, этот эффект проявляется во многих тканях и типах клеток, таких как макрофаги, дендритные клетки, кардиомиоциты и сердечные фибробласты [31]. Доказано, что у пациентов с декомпенсированной ХСН уровень эндотоксина в крови выше [11]. Причем сам эндотоксин может дополнительно ухудшать барьерную функцию слизистой оболочки [32]. Индукторами кишечной проницаемости могут выступать и повышенные сывороточные концентрации ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6 [30]. Эта повышенная проницаемость дополняет системные эффекты эндотоксина и способствует формированию замкнутого круга, приводящего к прогрессированию повышенной транслокации эндотоксина и накоплению воспалительных цитокинов. К сожалению, гипотеза

возможности управления рисками прогрессирования ХСН и исходами заболеваниями, основанная на использовании ингибиторов воспалительной реакции (антагониста рецепторов ИЛ-1бетта, антагонистов ФНО) не принесла позитивных результатов в рамках клинических исследований [11]. Вместе с тем, в настоящее время оценивается эффективность терапии, основанной на модуляции воспалительной реакции с позиции влияния на альтернативные противовоспалительные мишени, которые могут принести пользу пациентам с ХСН [33].

До сих пор активно обсуждается профиль микробиоты кишечника у пациентов с сердечной недостаточностью. По мнению W. Tang [11], эти данные неоднозначны в связи с тем, что до сих пор отсутствует единообразие методологического подхода к оценке микробиоты. Обследуется разнообразная популяция пациентов по степени тяжести и виду ХСН, а также недостаточная мощность исследования [27]. Так, Sandek с соавторами [27] обнаружили, что профиль микробиоты кишечника при ХСН ассоциирован с накоплением *Eubacterium Rectale*, другие авторы получили противоположный результат [34]. В качестве другого примера существующих противоречий следует представить противоположную точку зрения по поводу связи ХСН с заселением кишечника бактериями из семейств *Collinsella* и *Lachnospiraceae* [35, 36].

Следует признать, что одним из ограничений цитируемых и текущих исследований, нацеленных на доказательство связи микробиота с патологией, в том числе сердечно-сосудистыми заболеваниями, является существующий фон вмешательства окружающей среды, а также внутренних факторов, связанных с самим заболеванием и его лечением. Известно, что факторы окружающей среды – диета, лекарственные препараты играют существенную роль в формировании микробиоты кишечника [37]. Внутренняя картина заболевания, в том числе ХСН, имеющей многообразие патофизиологических механизмов и клинических проявлений в дополнении к многофакторной этиологии, также имеет разнообразные пути влияния на микробиот кишечника. Однако эти потенциально искажающие факторы могут быть стимулом к исследованиям, направленным на оценку роли микробиоты как мишени и как активного участника континуума при ХСН. Например, ряд исследований продемонстрировал драматические эффекты, обусловленные широким использованием метформина и статинов на желчные кислоты и микробиот [38, 39].

С другой стороны, изменение микробиоты кишечника влияет на метаболизм лекарств. Например, дигоксин может быть инактивирован *Actinobacterium Eggerthellalenta* [39]. Другим примером могут быть результаты исследования микробиома кишечника у 1135

голландцев при лечении ХСН. Эффекты таких препаратов как ингибиторов ангиотензин превращающего фермента, антагонисты к рецепторам ангиотензина₂, β-блокаторы, были связаны с индивидуальными вариациями микробиоты кишечника [41]. Микробиота кишечника способна изменять активность ферментов печени, ответственных за метаболизм ряда лекарственных препаратов [42]. В исследовании [43] было показано, что 24 % лекарственных препаратов (из 1000 анализируемых) способны менять активность хотя бы одного «представителя» микробиоты кишечника. Эти исследования актуализируют важные аспекты персонализированной терапии пациентов с учетом того, что микробиом человека способен повлиять на индивидуальную вариабельность реакции на лекарственные препараты.

Диета и микробиота

Убедительно доказано, что неправильное питание связано с хроническими болезнями цивилизации, такими как ожирение, АГ, сахарный диабет. Долгосрочные пищевые привычки важны для поддержания здоровья человека, в том числе за счет высокого разнообразия и численности микробной популяции в желудочно-кишечном тракте [44].

Доказательства связи микробиота кишечника с рядом сердечно-сосудистых синдромов и заболеваний стали стимулом к развитию лечебно-профилактического направления, способного управлять ССЗ через микробиот. Известно, что приверженность к средиземноморской диете связана со снижением частоты ожирения, метаболического синдрома и снижением смертности и заболеваемости пациентов с ССЗ [45]. Вместе с тем, экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что средиземноморская диета связана и с благоприятным профилем микробиоты. Эта диета характеризуется высоким содержанием продуктов, богатых полифенолами (оливковое масло экстра-класса, овощи, зерновые, бобовые, орехи, цельнозерновые крупы), полезной пропорцией жирных кислот, низким потреблением обработанного мяса и рафинированного сахара. Средиземноморская диета модулирует микробиоту кишечника путем увеличения численности *Bacteroidetes*, кластера XIVa и уменьшением численности *Firmicutes* [46]. Механизмы, участвующие в формировании полезной микробиоты кишечника в ответ на диету, включают положительные эффекты пробиотиков/пищевых волокон, полифенолов и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, а также низкое потребление обработанной пищи.

Модуляция микробиоты кишечника с помощью пробиотиков, применение специальных диет, использование ингибиторов микробных ферментов – все

эти области активных исследований при ХСН [47]. В качестве пионерского исследования следует вспомнить работу V. Lam [48]. В этом исследовании пероральное использование антибиотика ванкомицина или пробиотика Goodbelly (содержащего *Lactobacillus plantarum* и *Bifidobacterium lactis*), введенное до ишемического реперфузионного повреждения, значительно сократило размеры инфаркта миокарда и улучшило функцию миокарда у крыс. Исследование X. Gan. [49] расширило эти данные, представив эффект профилактического введения *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 у крыс, подвергнутых хронической перевязке коронарной артерии.

Исследование, проводимое W. H. Tang et al. [50] на мышах, показало связь микробиоты кишечника с восстановлением функции миокарда после перевязки левой передне-нисходящей коронарной артерии. В эксперименте доказано, что микробиота кишечника, измененная с помощью введения коктейля плохо всасываемых пероральных антибиотиков, увеличила степень постинфарктного ремоделирования миокарда, частоту разрывов миокарда и смертельных исходов. При этом восстановление микробиоты кишечника с помощью трансплантации кала от доноров значительно улучшило показатели выживаемости, что позволяет предполагать вовлечение микробиоты кишечника в процесс управления ранним ремоделированием миокарда.

Высказывается предположение, что благоприятное влияние микробиоты кишечника опосредовано эффектами SCFAs (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei*, and *Lactobacillus rhamnosus*), ответственной за процесс привлечение миелоидных клеток к миокарду. Так, диетические добавки с включением SCFAs, как и внутривенная инфузия моноцитарных клеток линии RAW264.7, используемая через 1 день после развития инфаркта миокарда, нивелирует неблагоприятное влияние антибиотиков на смертность и частоту разрывов желудочка. Диета с включением SCFAs была также связана с повышением уровня миелоидных клеток в сердце мышей, получавших антибиотики [47, 50].

Известно, что супрессия кишечной микробиоты антибиотиками приводит к супрессии плюропотентных клеток костного мозга, а колонизация комменсальной микробиоты кишечника стерильных мышей приводит к изменению цитокинового профиля костного мозга. Микробиота кишечника, таким образом, оказывает влияние не только на местный иммунитет, но и на состояние костного мозга и иммунную систему в целом [51].

Существуют и другие механизмы благоприятного эффекта влияния диеты на показатели работы сердца, доказывающие роль микробиоты кишечника

в развитии ССЗ. Так, у пациентов со стабильными проявлениями ХСН введение вторичной желчной кислоты урсодезоксихолевой кислоты (secondary bileacid ursodeoxycholic acid) сопровождалось улучшением показателей гемодинамики [52]. Наконец, в исследовании [53] бактериальные продукты ароматического метаболизма аминокислот были связаны с тяжестью развития инфаркта миокарда у крыс, что свидетельствует о многочисленных дополнительных метаболитах кишечной микробиоты, играющие важную роль в процессе восстановления миокарда.

Исследования на людях только начинаются. Однако результаты этих работ интригующие. Недавно опубликованы результаты небольшого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности *Saccharomyces boulardii* [54] у пациентов с ХСН. Группе плацебо сравнивали с лечением пробиотиками в течение 3 месяцев. Выявлены значительное улучшение показателей фракции выброса левого желудочка, объем левого предсердия в группе с использованием пробиотика. Это исследование подчеркивает потенциал пробиотиков как возможного направления при лечении пациентов с ХСН.

Заключение

Таким образом, существующий к настоящему времени ряд экспериментальных и клинических исследований позволяет расценивать микробиоту кишечника как важный модифицируемый фактор, определяющий здоровье сердечно-сосудистой системы человека. Высокий уровень урбанизации, экологическое неблагополучие, неправильное питание являются условиями, формирующими дисбиоз. Учитывая высокие показатели заболеваемости и смертности от ССЗ, активное изучение данного фактора позволит иметь дополнительные инструменты для управления рисками развития сердечно-сосудистой патологии.

Литература / References

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, Mossialos EA, Maggioni AP, Kazakiewicz D, May HT, De Smedt D, Flather M, Zuhlke L, Beltrame JF, Huculeci R, Tavazzi L, Hindricks G, Bax J, Casadei B, Achenbach S, Wright L, Vardas P. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *European Heart Journal*. 2020; (41):12-85. DOI:10.1093/eurheartj/ehz859
2. Шляхто ЕВ, Баранова ЕИ. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3983. [Shlyakhto EV, Baranova EI. Central directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3983. (In Russian.)] DOI:10.15829/1560-4071-2020-3983.

3. Шальнова СА, Драпкина ОМ. Исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2602. [Shalnova SA, Drapkina OM. Contribution of the ESSE-RF study to preventive healthcare in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19(3):2602. (In Russian)] DOI:10.15829/1728-8800-2020-2602

4. Шляхто ЕВ, Звартау НЭ, Виллевалде СВ, Яковлев АН, Соловьева АЕ, Федоренко АА, Карлина ВА, Авдоница НГ, Ендубаева ГВ, Зайцев ВВ, Неплюева ГА, Павлюк ЕИ, Дубинина МВ, Медведева ЕА, Ерастов АМ, Панарина СА, Соловьев АЕ. Значимость оценки распространенности и мониторинга исходов у пациентов с сердечной недостаточностью в России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):4204. [Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, Yakovlev AN, Soloveva AE, Fedorenko AA, Karlina VA, Avdonina NG, Endubaeva GV, Zaitsev VV, Neplyueva GA, Pavlyuk EI, Dubinina MV, Medvedeva EA, Erastov AM, Panarina SA, Solovjev A E. Assessment of prevalence and monitoring of outcomes in patients with heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):4204. (In Russian)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4204

5. Каштанова ДА, Ткачева ОН. Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2474. [Kashtanova DA, Tkacheva ON. The phenomenon of intestinal permeability and its association with cardiovascular disease. Current status. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2474. (In Russian)] DOI:10.15829/1728-8800-2020-2474

6. Черешнев ВА, Позняковский ВМ. Фактор питания и эволюционно-генетическое формирование кишечной микрофлоры: значение для сохранения иммунитета и здоровья. *Индустрия питания*. 2020;5(3):5-16. [Chereshnev VA, Poznyakovskiy VM. Nutrition Factor and Evolutionary Genetic Development of Intestinal Microflora: Importance for Maintaining Immunity and Health. *Food Industry*. 2020; 5 (3): 5-16. (In Russian)] DOI: 10.29141/2500-1922-2020-5-3-1

7. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circulation Research*. 2017;31;120(7):1183-1196. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715

8. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009; (136):65-80. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.080

9. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, Li L, Fu X, Wu Y, Mehrabian M, Sartor RB, McIntyre TM, Silverstein RL, Tang WHW, DiDonato JA, Brown JM, Lysis AJ, Hazen SL. Gut microbial metabolite

TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell*. 2016;(165):111–124. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.011

10. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen SL. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *The New England Journal of Medicine*. 2013; (368):1575–1584. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400

11. Tang WH, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nature Reviews*. 2019; 16(3): 137–154. DOI:10.1038/s41569-018-0108-7

12. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nature Reviews Immunology*. 2013; (13): 790–801. DOI:10.1038/nri3535

13. Belkaid Y, Hand T W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014; (157): 121–141. DOI:10.1016/j.cell.2014.03.011

14. Saitta KS, Zhang C, Lee KK, Fujimoto K, Redinbo MR, Boelsterli UA. Bacterial beta-glucuronidase inhibition protects mice against enteropathy induced by indomethacin, ketoprofen or diclofenac: mode of action and pharmacokinetics. *Xenobiotica*. 2014; (44): 28–35. DOI:10.3109/00498254.2013.811314

15. Wallace BD, Roberts AB, Pollet RM, Ingle JD, Biernat KA, Pellock SJ, Venkatesh MK, Guthrie L, O’Neal SK, Robinson SJ, Dollinger M, Figueroa E, McShane SR, Cohen RD, Jin J, Frye SV, Zamboni WC, Pepe-Ranney C, Mani S, Kelly L, Redinbo MR. Structure and Inhibition of Microbiome beta-Glucuronidases Essential to the Alleviation of Cancer Drug Toxicity. *Chemical Biology*. 2015; (22): 1238–1249. DOI:10.1016/j.chembiol.2015.08.005

16. Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwdorp M, Herrema H. Evaluating Causality of Gut Microbiota in Obesity and Diabetes in Humans. *Endocrine Reviews*. 2018;39(2):133-153. DOI: 10.1210/er.2017-00192

17. Mendes-Soares H, Raveh-Sadka T, Azulay S, Edens K, Ben-Shlomo Y, Cohen Y, Ofek T, Bachrach D, Stevens J, Colibaseanu D, Segal L, Kashyap P, Nelson H. Assessment of a Personalized Approach to Predicting Postprandial Glycemic Responses to Food Among Individuals Without Diabetes. *JAMA Network Open*. 2019;2(2):e188102. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.8102

18. Gavin PG, Hamilton-Williams EE. The gut microbiota in type 1 diabetes: friend or foe? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2019;26(4):207-212. DOI: 10.1097/MED.0000000000000483

19. Toral M, Robles-Vera I, de la Visitación N, Romero M, Yang T, Sánchez M, Gómez-Guzmán M, Jiménez R, Raizada MK, Duarte J. Critical Role of the Interaction Gut Microbiota - Sympathetic Nervous System in the Regulation of Blood Pressure. *Frontiers in Physiology*. 2019;(10):231. DOI:10.3389/fphys.2019.00231

20. Zubcevic J, Richards EM, Yang T, Kim S, Summers C, Pepine CJ, Raizada MK. Impaired autonomic nervous system-microbiome circuit in hypertension. *Circulation Research*. 2019; 125(1):104–116. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.313965

21. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H, Haase S, Mähler A, Balogh A, Markó L, Vvedenskaya O, Kleiner FH, Tsvetkov D, Klug L, Costea PI, Sunagawa S, Maier L, Rakova N, Schatz V, Neuber P, Frätzer C, Krannich A, Gollasch M, Grohme DA, Côte-Real BF, Gerlach RG, Basic M, Typas A, Wu C, Titze JM, Jantsch J, Boschmann M, Dechend R, Kleinewietfeld M, Kempa S, Bork P, Linker RA, Alm EJ, Müller DN. Salt-responsive gut commensal modulates TH17axis and disease. *Nature*. 2017; 551(7682):585–589. DOI:10.1038/nature24628

22. Баранцевич НЕ, Конради АО, Баранцевич ЕП. Артериальная гипертензия: роль микробиоты кишечника. *Артериальная гипертензия*. 2019; 25 (5): 460-466. [Barantsevich NE, Konradi AO, Barantsevich EP. Arterial hypertension: The role of gut microbiota. *Arterial Hypertension*. 2019; 25(5):460-466. (In Russian)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466

23. Yang T, Richards E M, Pepine C J, Raizada MK. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2018; 14(7):442–456. DOI:10.1038/s41581-018-0018-2

24. Jose PA, Raj D. Gut microbiota in hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2015; 24(5):403–409. DOI:10.1097/MNH.0000000000000149

25. Allin KH, Tremaroli V, Caesar R, Jensen BAH, Damgaard MTF, Bahl MI, Licht TR, Hansen TH, Nielsen T, Dantoft TM, Linneberg A, Jorgensen T, Vestergaard H, Kristiansen K, Franks PW; IMI-DIRECT consortium, Hansen T, Bäckhed F, Pedersen O. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*. 2018;61(4): 810-820. DOI: 10.1007/s00125-018-4550-1

26. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(5):261-273. DOI: 10.1038/s41574-019-0156-z

27. Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, Watson A, Valentova M, Herrmann R, Scherbakov N, Cramer L, Rauchhaus M, Grosse-Herrenthey A, Krueger M, von Haehling S, Doehner W, Anker SD, Bauditz J. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. *Journal of American College of Cardiology*. 2014; (64), 1092–1102. DOI:10.1016/ j.jacc.2014.06.1179

28. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *Journal of American College*

- of *Cardiology*. 2009; (54): 1747–1762. DOI:10.1016/j.jacc.2009.05.015
29. Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, Rylova NV, Bylova NA. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2008; (125): 240–245. DOI:10.1016/j.ijcard.2007.11.103
30. Al-Sadi R, Guo S, Ye D, Ma TY. TNF-alpha modulation of intestinal epithelial tight junction barrier is regulated by ERK1/2 activation of Elk-1. *The American Journal of Pathology*. 2013; (183): 1871–1884. DOI:10.1016/j.ajpath.2013.09.001
31. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nature Reviews of Cardiology*. 2014; (11): 255–265. DOI:10.1038/nrcardio.2014.28
32. Hietbrink F, Besselink MG, Renooij W, de Smet MB, Draisma A, van der Hoeven H, Pickkers P. Systemic inflammation increases intestinal permeability during experimental human endotoxemia. *Shock*. 2009;32(4):374-8. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181a2bcd6
33. Van Tassel BW, Buckley LF, Carbone S, Trankle CR, Canada JM, Dixon DL, Abouzaki N, Oddi-Erdle C, Biondi-Zoccai G, Arena R, Abbate A. Interleukin-1 blockade in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial 2 (D-HART2). *Clinical Cardiology*. 2017; 40(9):626-632. DOI: 10.1002/clc.22719
34. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, Liu Q, Nomura S, Naito AT, Takeda N, Harada M, Toko H, Kumagai H, Ikeda Y, Takimoto E, Suzuki JI, Honda K, Morita H, Hattori M, Komuro I. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *Public Library of Science*. 2017; (12): e0174099. DOI:10.1371/journal.pone.0174099
35. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, Li L, Fu X, Wu Y, Mehrabian M, Sartor RB, McIntyre TM, Silverstein RL, Tang WHW, DiDonato JA, Brown JM, Lusk AJ, Hazen SL. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016; (165): 111–124. DOI:10.1016/j.cell.2016.02.011
36. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, Levison BS, Zhu W, Org E, Gu X, Huang Y, Zamanian-Daryoush M, Culley MK, DiDonato AJ, Fu X, Hazen JE, Krajcik D, DiDonato JA, Lusk AJ, Hazen SL. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell*. 2015; (163): 1585–1595. DOI:10.1016/j.cell.2015.11.055
37. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, Costea PI, Godneva A, Kalka IN, Bar N, Shilo S, Lador D, Vila AV, Zmora N, Pevsner-Fischer M, Israeli D, Kosower N, Malka G, Wolf BC, Avnit-Sagi T, Lotan-Pompan M, Weinberger A, Halpern Z, Carmi S, Fu J, Wijmenga C, Zhernakova A, Elinav E, Segal E. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*. 2018; (555): 210–215. DOI:10.1038/nature25973
38. Caparrós-Martín JA, Lareu RR, Ramsay JP, Peplies J, Reen FJ, Headlam HA, Ward NC, Croft KD, Newsholme P, Hughes JD, O’Gara F. Statin therapy causes gut dysbiosis in mice through a PXR-dependent mechanism. *Microbiome*. 2017; (5): 95. DOI:10.1186/s40168-017-0312-4
39. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Manneras-Holm L, Stahlman M, Olsson LM, Serino M, Planas-Félix M, Xifra G, Mercader JM, Torrents D, Burcelin R, Ricart W, Perkins R, Fernández-Real JM, Backhed F. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nature Medicine*. 2017; (23): 850–858. DOI:10.1038/nm.4345
40. Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K, Sirasani G, Balskus EP, Turnbaugh PJ. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta*. *Science*. 2013; (341): 295–298. DOI:10.1126/science.1235872
41. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, Mujagic Z, Vila AV, Falony G, Vieira-Silva S, Wang J, Imhann F, Brandsma E, Jankipersadsing SA, Joossens M, Cenit MC, Deelen P, Swertz MA; LifeLines cohort study, Weersma RK, Feskens EJ, Netea MG, Gevers D, Jonkers D, Franke L, Aulchenko YS, Huttenhower C, Raes J, Hofker MH, Xavier RJ, Wijmenga C, Fu J. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 2016; (352): 565–569. DOI:10.1126/science.aad3369
42. Selwyn F P, Cui J Y, Klaassen C D. RNA-Seq Quantification of Hepatic Drug Processing Genes in Germ-Free Mice. *Drug Metabolism and Disposition*. 2015; (43): 1572–1580. DOI:10.1124/dmd.115.063545
43. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, Brochado AR, Fernandez KC, Dose H, Mori H, Patil KR, Bork P, Typas A. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018; 555(7698):623-628. DOI: 10.1038/nature25979
44. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*. 2018;362(6416):776-780. DOI: 10.1126/science.aau5812
45. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. *Circulation Research*. 2019;124(5):779-798. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313348
46. Moszak M, Szulińska M, Bogdański P. You Are What You Eat-The Relationship between Diet,

Microbiota, and Metabolic Disorders-A Review. *Nutrients*. 2020;12(4):1096. DOI: 10.3390/nu12041096

47. Brown JM, Hazen SL. Microbial modulation of cardiovascular disease. *Nature Reviews Microbiology*. 2018;(16):171–181. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.149

48. Lam V, Su J, Koprowski S, Hsu A, Tweddell JS, Rafiee P, Gross GJ, Salzman NH, Baker JE. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *Federation of American Society for Experimental Biology Journal*. 2012;26(4):1727–35. DOI: 10.1096/fj.11-197921

49. Gan XT, Ettinger G, Huang CX, Burton JP, Haist JV, Rajapurohitam V, Sidaway JE, Martin G, Gloor GB, Swann JR, Reid G, Karmazyn M. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circulation: Heart Failure*. 2014; (7):491–499. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978

50. Tang TWH, Chen HC, Chen CY, Yen CYT, Lin CJ, Prajnamitra RP, Chen LL, Ruan SC, Lin JH, Lin PJ, Lu HH, Kuo CW, Chang CM, Hall AD, Viwas EI, Shui JW, Chen P, Hacker TA, Rey FE, Kamp TJ, Hsieh PCH. Loss of gut microbiota alters immune system composition and cripples postinfarction cardiac repair. *Circulation*. 2019;(139):647–659. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035235

51. Santisteban MM, Ahmari N, Carvajal JM, Zingler MB, Qi Y, Kim S, Joseph J, Garcia-Pereira F, Johnson RD, Shenoy V, Raizada MK, Zubcevic J. Involvement of bone marrow cells and neuroinflammation in hypertension. *Circulation Research*. 2015;117(2):178–191. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.305853

52. von Haehling S, Schefold JC, Jankowska EA, Springer J, Vazir A, Kalra PR, Sandek A, Fauler G, Stojakovic T, Trauner M, Ponikowski P, Volk HD, Doehner W, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Anker SD. Ursodeoxycholic acid in patients with chronic heart failure: a double-blind,

randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Journal American College of Cardiology*. 2012;(59):585–592. DOI:10.1016/j.jacc.2011.10.880

53. Lam V, Su J, Hsu A, Gross GJ, Salzman NH, Baker JE. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats. *Public Library of Science*. 2016;(11):e0160840. DOI: 10.1371/journal.pone.0160840

54. Costanza AC, Moscovitch SD, Faria Neto HC, Mesquita ET. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *International Journal of Cardiology*. 2015;(179):348–350. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.034

Сведения об авторах

Ляпина Ирина Николаевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории реабилитации, отдела клинической кардиологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. тел.: 89235095749, zaviirina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4649-5921>

Завырылина Полина Николаевна, студентка 1-го курса Кемеровского государственного медицинского университета, адрес: Российская Федерация, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А, Кемеровская обл.; pzavyran@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3224-9727>

Начева Любовь Васильевна, заведующий кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии, доктор биологических наук, профессор Кемеровского государственного медицинского университета, адрес: Российская Федерация, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А, Кемеровская обл.; lubov.nacheva@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5846-8218>

Author information

Irina N. Lyapina, Cand. Med. Sci., Researcher of the Rehabilitation Laboratory, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Address: Sosnovy Blvd. 6, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: 89235095749, e-mail: zaviirina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4649-5921>

Polina N. Zavyrylina, 1st year student of Kemerovo State Medical University, Address: str. Voroshilova, 22A, Kemerovo, Russian Federation 650056; e-mail: pzavyran@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3224-9727>

Lyubov V. Nacheva, Head of the Department of Biology with Genetics and Parasitology Fundamentals, Doctor of Biological Sciences, Professor of Kemerovo State Medical University, Address: str. Voroshilova, 22A, Kemerovo, Russian Federation 650056; e-mail: lubov.nacheva@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5846-8218>

Дата поступления 01.06.2021

Дата рецензирования 17.06.2021

Принята к печати 21.06.2021

Received 01 June 2021

Revision Received 17 June 2021

Accepted 21 June 2021