



Обзорная статья

УДК 616.1:[612.33+579.67]

DOI: 10.37482/2687-1491-Z218

Роль кишечной микробиоты в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Методы диагностики и способы коррекции (обзор)

Лиана Леонидовна Валеева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0627-1907>

Анастасия Евгеньевна Щербинина* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7599-8475>

Ксения Сергеевна Авдеева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2134-4107>

Екатерина Викторовна Зуева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6108-811X>

Мария Витальевна Ляпина**/ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9608-2746>

Татьяна Ивановна Петелина* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>

*Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского
медицинского центра Российской академии наук
(Тюмень, Россия)

**Тюменский государственный медицинский университет
(Тюмень, Россия)

Аннотация. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются главной причиной смертности на Земле, унося жизни более 17 млн чел. ежегодно. В Российской Федерации ССЗ занимают ведущее место среди всех причин смертности и инвалидизации населения. Болезни системы кровообращения составляют 57 % общей структуры смертности в нашей стране. Почти 20 % населения России умирают в трудоспособном возрасте. В 90 % случаев причиной смерти являются ишемическая болезнь сердца или инсульт. Цель работы – проанализировать современное состояние изученности роли кишечной микробиоты в развитии ССЗ с акцентом на лабораторное исследование метаболитов и используемые направления коррекции нарушений микробиоты по данным научных работ и методических рекомендаций. В выборку были включены 607 публикаций, посвященных влиянию микробиоты кишечника на заболевания сердечно-сосудистой системы, за период с 2019 по 2023 год. Поиск и отбор литературных источников осуществлялся в базах данных «КиберЛенинки», eLIBRARY.RU, SpringerLink, Web of Science, Frontiers, Google Scholar и др. За последние 10 лет исследования кишечного микробиома показали, что микробная экосистема не только является дополнительным нервно-эндокринным органом человека, но и играет важную роль в развитии и профилактике ССЗ, патологий кровообращения, серьезных метаболических нарушений, таких как ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, заболевания щитовидной железы и аутоиммунные заболевания. В связи с этим изучение влияния микробиоты на развитие ССЗ с применением новых лабораторных

© Валеева Л.Л., Щербинина А.Е., Авдеева К.С., Зуева Е.В., Ляпина М.В., Петелина Т.И., 2024

Ответственный за переписку: Татьяна Ивановна Петелина, адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; e-mail: petelina@infarkta.net

маркеров качественного состава микробиоты и метаболома кишечника, демонстрирующих сопряженность с рисками развития ССЗ, представляется крайне актуальным. Совокупность пробиотических, пребиотических средств, а также курсов долгосрочной физической нагрузки может быть использована для профилактики развития и прогрессирования ССЗ и персонализации терапии.

Ключевые слова: кишечный микробиом, сердечно-сосудистые заболевания, биомаркеры сыворотки крови, пребиотики, пробиотики, физическая активность

Для цитирования: Роль кишечной микробиоты в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Методы диагностики и способы коррекции (обзор) / Л. Л. Валеева, А. Е. Щербинина, К. С. Авдеева, Е. В. Зуева, М. В. Ляпина, Т. И. Петелина // Журнал медико-биологических исследований. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 534–547. – DOI 10.37482/2687-1491-Z218

Review article

The Role of Intestinal Microbiota in the Development of Cardiovascular Diseases. Diagnostic Methods and Correction (Review)

Liana L. Valeeva* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0627-1907>

Anastasiya E. Shcherbinina* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7599-8475>

Ksenia S. Avdeeva* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2134-4107>

Ekaterina V. Zueva* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6108-811X>

Mariya V. Lyapina** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9608-2746>

Tatiana I. Petelina* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>

*Tyumen Cardiology Research Center, Branch of Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences (Tyumen, Russia)

**Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia)

Abstract. Cardiovascular diseases (CVDs) remain the leading cause of death around the world, claiming the lives of over 17 million people annually. In Russia, CVDs occupy a central place among all causes of mortality and disability. Circulatory system diseases account for 57 % of the total mortality structure in Russia. Nearly 20 % of the population die at working age. In 90 % of cases, the cause of death is coronary heart disease or stroke. The purpose of this article was to review the existing knowledge of the role of intestinal microbiota in the development of CVDs, with an emphasis on laboratory testing of metabolites and the ways of treating dysbiosis according to scientific literature and guidelines. The sample included 607 works on the role of microbiota in the development of CVDs published between 2019 and 2023. The following databases were searched: Cyberleninka, eLIBRARY.RU, SpringerLink, Web of Science, Frontiers, Google Scholar and others. In the last 10 years, studies on the intestinal microbiome have shown that the human microbial ecosystem not only serves as an additional neuro-endocrine organ, but also plays an important role in the development and prevention of CVDs, circulatory pathologies, and serious metabolic disorders such as obesity, diabetes mellitus and metabolic syndrome, as well as thyroid and autoimmune diseases. In this regard, studies into the effect of microbiota on the development of CVDs using new

Corresponding author: Tatiana Petelina, *address:* ul. Mel'nikayte 111, Tyumen, 625026, Russia;
e-mail: petelina@infarkta.net

biochemical markers of the qualitative composition of the microbiome and intestinal metabolome, demonstrating an association with the risk of developing CVDs, are viewed as extremely relevant. Probiotic and prebiotic agents combined with long-term physical training can be used to prevent the development and progression of CVDs and to personalize treatment.

Keywords: *intestinal microbiome, cardiovascular diseases, serum biomarkers, prebiotics, probiotics, physical activity*

For citation: Valeeva L.L., Shcherbinina A.E., Avdeeva K.S., Zueva E.V., Lyapina M.V., Petelina T.I. The Role of Intestinal Microbiota in the Development of Cardiovascular Diseases. Diagnostic Methods and Correction (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2024, vol. 12, no. 4, pp. 534–547. DOI: 10.37482/2687-1491-Z218

Согласно недавно опубликованным статистическим данным, собранным в 2023 году Американской кардиологической ассоциацией и Национальным институтом здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются ведущей причиной смертности среди взрослых людей в возрасте от 20 лет во всем мире. Доля смертей от ССЗ составляет 48,6 % от общего количества смертей в этом возрасте и продолжает расти для обоих полов с увеличением возраста. Несмотря на улучшение качества медицинской помощи, оказываемой населению, распространенность ССЗ в мире в 2020 году составила 607,64 млн случаев, что на 29,01 % больше, чем в 2010 году [1]. Российская статистика свидетельствует, что порядка 31 млн чел. имеют ССЗ, 7 млн из них страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), а около 2,5 млн чел. перенесли инфаркт. В 2019 году показатель смертности от ССЗ в нашей стране составил 46,8 % от общего количества умерших [2–4]. Болезни системы кровообращения в 56,6 % случаев имеют смертельный исход [5]. Эти данные обуславливают необходимость поиска новых факторов риска, биохимических предикторов, мер лечения и профилактики ССЗ.

Исследования последних 5 лет обнаружили влияние микробной экосистемы человека на развитие ССЗ. В настоящее время изучение связи кишечного микробиома и ССЗ крайне

важно для понимания патогенеза данных заболеваний и поиска возможностей их коррекции.

Нормальная микробиота (нормобиоценоз, нормобиота, эубиоз) человека – совокупность различных микробных сообществ с установленным составом, которые занимают определенные биотопы в организме. Она состоит из индигенной и временной микробиоты [6–9].

Приблизительно 20 % нормобиоты обитает в полости рта, 15–16 % – в горле, 40 % – в кишечнике, 2–4 % – в урогенитальном тракте у мужчин и до 10 % у женщин, а 18–20 % – на коже [10]. Общая масса всего микробиома человека около 3 кг; до 45 % энергии затрачивается на энергетические потребности микробиоты; она выполняет 50 % детоксицирующих функций и на 50 % обеспечивает потребность в витаминах [11].

Микробиота воздействует на работу нейроэндокринной системы организма. Австрийские исследователи признают, что формирование индивидуального качественного состава микробиоты в раннем возрасте влияет на некоторые функции мозга, характер, поведение и настроение человека, его реакции на стресс, склонность к депрессии и синдрому раздраженного кишечника [12].

Цель работы – проанализировать современное состояние вопроса о роли микробиоты в развитии ССЗ с акцентом на лабораторное исследование метаболитов, параметров проника-

емости кишечной стенки и охарактеризовать основные методики, направленные на коррекцию нарушений микробиоты по данным научной и методической литературы.

Обнаружено и проанализировано 607 работ о влиянии микробиоты кишечника на ССЗ, которые были опубликованы в базах научных электронных библиотек «КиберЛенинка» (<https://cyberleninka.ru/>) и eLIBRARY.RU (<https://elibrary.ru/defaultx.asp>), платформ SpringerLink (<https://link.springer.com/>) и Web of Science (<https://www.webofscience.com/>), сайта Frontiers (<https://www.frontiersin.org/>), поисковой системы Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) за период с 2019 по 2023 год. Из выборки исключены статьи более ранних лет и/или не полностью соответствующие тематике запроса. В работе применялись методы сравнительного анализа.

Исследования показали, что микробная экосистема влияет на развитие ССЗ и важна для их профилактики. Она также воздействует на патологию системы кровообращения [13, 14], серьезные метаболические нарушения [15–17], метаболический синдром [18], заболевания щитовидной железы и аутоиммунные заболевания [19].

Экосистему кишечника образуют четыре типа микробиоты: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria и Actinobacteria. Среди наиболее часто встречающихся родов микроорганизмов можно выделить *Prevotella*, *Stenotropomonas*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Bacillus*, *Solibacillus*, *Pseudomonas*, *Arthrobacter* и *Lysinibacillus* [20]. Нарушения в составе микробиоты (дисбиоз) связаны с атеросклерозом, гипертонией, сердечной недостаточностью и другими заболеваниями.

Во взаимодействии кишечной нормобиоты с осью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и регуляцией сердечно-сосудистого континуума участвуют несколько метаорганизменных путей. Во многих научных публикациях упоминается ряд биомаркеров, напрямую зависящих от микробиома кишечника или влияющих на него, являющихся пред-

кторами или ингибиторами атеросклероза – основной причины развития ССЗ [21, 22].

Микробиота активно участвует в производстве различных метаболитов (сигнальных молекул), в метаболических процессах и регулирует жизненные функции. В настоящее время активно обсуждается влияние метаболитов микробиоты (метаболома – набора низкомолекулярных веществ в биологическом образце) на развитие хронических системных заболеваний, а также на формирование взаимосвязей между кишечником и внутренними органами. Последние научные исследования показывают, что эндотоксины, главным образом поступающие в кровоток из пищеварительной системы, играют ключевую роль в развитии атерогенеза и нарушениях метаболизма [23, 24]. Еще в начале XX века И.И. Мечников отметил пользу *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* в профилактике атеросклероза [25]. Микробиота действует как интегральная система в организме и в условиях патологии становится независимым фактором, влияющим на прогноз заболевания [26], может модифицировать структуру лекарств, образуя фармакологически активные метаболиты [27]. Состав микробиоты отражает здоровье человека и включает в себя симбиотические, комменсальные и патогенные микроорганизмы. В этот комплекс входят вирусы, бактерии, грибы и одноклеточные организмы. Из всех представленных живых организмов наиболее полно изучены бактерии. Вопрос о существовании их различных энтеротипов вызывает активные дискуссии среди ученых. До сих пор отсутствует единое мнение о составе нормальной микробиоты.

J. Qin et al. методом метагеномного секвенирования установили, что большая часть микробиоты относится к 5 основным филотипам: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria и Cerrucomicrobia, причем около 90 % бактерий принадлежат к Bacteroidetes и Firmicutes [28]. Соотношение этих типов, или F/B-маркер состояния микробиоты, и его изменения связаны с ожирением, ССЗ и другими проблемами со здоровьем [29]. Изменения

в составе микробиоты влияют на кишечный барьер и увеличивают проникновение липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий, стимулируя выработку воспалительных медиаторов, приводя к воспалению, связанному с ССЗ [30–32].

Взаимодействие микробиоты с кардиоваскулярной системой представляет большой интерес из-за их близкой связи через различные рецепторы и факторы, включая иммунные клетки, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и триметиламин-N-оксид (ТМАО). Это взаимодействие оказывает влияние на состояние сердечно-сосудистой системы, поскольку имеется постоянная связь между микробиомом кишечника и иммунной, нейроэндокринной системами, причем воздействие происходит двунаправленно [33]. Следует учитывать, что изменения в составе и количестве микробиоты, выраженные в виде продуктов обмена (метаболитов микробиоты), зависят от функционального состояния желудочно-кишечного тракта, питания, гигиены и применения антибиотиков [34]. Эпидемиологические параллели между инфекцией в полости рта и ССЗ продемонстрированы в ряде исследований, в частности показана связь микробиоты полости рта на фоне пародонтоза с дисбиозом кишечника и атеросклерозом [10, 35].

К основным биомаркерам метаболизма микробиоты, проницаемости и воспаления кишечной стенки относятся:

– ТМАО – эндотелиальный токсический фактор, образуется из триметиламина в печени, подавляет обмен холестерина, влияет на агрегацию тромбоцитов и способствует тромбозу, атеросклерозу, воспалению, активируя различные инфламмосомы, а также увеличению концентраций воспалительных маркеров (интерлейкин 1 β (IL-1 β), IL-6, IL-18, циклооксигеназа-2) в крови [22, 25, 36–38];

– КЦЖК – результат разложения пищевых волокон микробиотой в кишечнике; в их состав входят уксусная (С2, ацетат), пропионовая (С3, пропионат), масляная (С4, бутират) и другие углеводородные кислоты, выделяющиеся в

значительном количестве в толстом кишечнике. Ацетат, бутират и пропионат могут снижать артериальное давление через взаимодействие с рецепторами, связанными с G-белками, и обонятельными рецепторами Olf1r, ингибировать производство провоспалительных медиаторов (IL-6 и IL-12) и усиливать синтез противовоспалительного цитокина IL-10, регулировать баланс микробиоты в кишечнике, целостность эпителиального барьера [39, 40]. Сукцинат, напротив, ускоряет повреждение кардиомиоцитов, увеличивая выработку митохондриальных активных форм кислорода [41]. Уксусная кислота может поддерживать функцию кишечного барьера, увеличивая экспрессию белков плотных соединений и перестраивая их структуру путем регуляции F-актина в эпителиоцитах кишечника [42];

– желчные кислоты – ключевые регуляторы метаболической сети пищеварения, участвуют в переваривании и всасывании липидов [43], поддержании метаболического гомеостаза микробиоты [44, 45];

– сывороточный индоксил – продукт метаболизма триптофана, вырабатываемого *Bacteroides*, *Clostridium* и др. Исследования показывают, что индол влияет на продукцию глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и развитие жировой дистрофии печени. У пациентов с ожирением его содержание снижено. Индолпропионовая кислота, активируя ядерный рецептор прегнан X и ингибируя ядерный фактор κ -B (NF- κ B), снижает воспаление в кишечнике и защищает печень от окислительного стресса [46]. Однако индоксилсульфат обладает нефро- и сердечно-сосудистой токсичностью [24, 47];

– ЛПС – эндотоксины наружной мембраны грамотрицательных бактерий, которые активируют NF- κ B для синтеза провоспалительных цитокинов (кахексина и IL-1 β), вызывают метаболическую эндотоксемию и развитие кардиометаболических заболеваний. Учеными показаны миграция ЛПС *Escherichia coli* в атеросклеротической бляшке сонных артерий и запуск каскада воспалительных реакций [48];

– газообразные продукты, такие как NO, CO, H₂S и H₂, – плейотропные медиаторы, антиоксиданты, снижающие оксидативный стресс [49];

– зонулин – белок внутриклеточного цитоплазматического каркаса, регулирующий тесные клеточные контакты кишечника. Повышение уровня данного белка связано с нарушением проницаемости кишечника при сахарном диабете и ожирении, развитием атеросклероза [50], артериальной гипертензией [51], ИБС и мерцательной аритмией [52, 53];

– кальпротектин – белок, продукт нейтрофилов и моноцитов, влияет на рост, дифференцировку клеток, перестройку цитоскелета, иммунный ответ и энергетический обмен в клетках. Весьма вероятна его связь с хроническим низкоуровневым воспалением и ССЗ [54, 55].

Все представленные биомаркеры активно применяются в исследовании патогенеза ССЗ [56].

В настоящий момент изучается взаимосвязь состояния кишечной микробиоты и сердечной недостаточности (СН): предполагается, что дисбиоз кишечника вносит большой вклад в патогенез СН. При данном заболевании выявлено повышенное количество патогенных микроорганизмов, таких как грибы родов *Candida*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica* [57]. Нарушение микробиоты вызывает вялотекущее системное воспаление, эндотоксемию, снижение биодоступности оксида азота, что увеличивает жесткость миокарда и приводит к развитию СН [58].

Накопленный обширный практический опыт ученых свидетельствует о прямой связи различных заболеваний человека, включая сердечно-сосудистые, с изменениями в составе микробиоты и побуждает к поиску возможностей коррекции нарушений в микробиоме [59].

С учетом последних исследований микробиоты, достижений в медицине и фармации в области воздействия препаратов на биомаркеры-мишени важно отметить, что коррекция

состава микробиоты начинается с изменения образа жизни и ликвидации хронических очагов. В лечении пациентов с дисбиозом кишечника применяются диета, фитотерапия, кисломолочные продукты с бифидо- и лактобактериями, немикробные стимуляторы нормальной микробиоты, препараты для селективной деконтаминации, пробиотики, пребиотики – неперевариваемые пищевые компоненты пищи, олигосахариды (важное значение среди них имеют пищевые волокна), синбиотики, содержащие бактерии из родов *Lactobacillus* и/или *Bifidobacterium*, энтеросорбенты, ферменты, иммуномодуляторы, прокинетики, физиотерапия, иглорефлексотерапия, психотерапия [60, 61].

Регулярная физическая нагрузка имеет большое значение в поддержании здорового микробиома и является эффективной мерой профилактики ССЗ. Она помогает снизить риск гипертонии, ИБС, инсульта, диабета, депрессии, укрепить кости и мышцы, нормализовать функциональные показатели организма, поддерживать нормальную массу тела и формировать хорошее настроение благодаря выработке гормонов серотонина и дофамина. С учетом многочисленных ролей микробиоты в физиологии и патофизиологии хозяина, неудивительно, что существует большой интерес к выявлению способов манипулирования микробными сообществами в норме и при заболеваниях [7, 62]. Недавние исследования показали, что физические упражнения также могут изменять микробные сообщества кишечника [63, 64]. Так, микробиота профессиональных игроков в регби имела большее альфа-разнообразие, более высокую относительную численность бактериальных таксонов, более низкое содержание видов *Bacteroides* и *Lactobacillus* и более высокие концентрации КЦЖК, чем у людей, ведущих сидячий образ жизни [65]. J.M. Allen et al. опубликовали результаты первого контролируемого лонгитюдного исследования по оценке влияния 6-недельных физических упражнений на микробиом кишечника. Физические упражнения увеличили количество

видов *Faecalibacterium* у субъектов, чей индекс массы тела составлял менее 25 кг/м², но уменьшили их численность у людей с ожирением; количество видов *Bacteroides* снизилось у худощавых испытуемых и возросло у полных; у людей с нормальной массой тела увеличилось количество таксонов, продуцирующих бутират [66].

Микробиота играет важную роль в поддержании гомеостаза кишечника, включая метаболизм питательных веществ и ксенобиотиков,

синтез витаминов, поддержку барьерной функции кишечной стенки. В настоящее время накоплено достаточно научных данных по влиянию микробиоты и ее метаболитов на развитие и прогрессирование ССЗ. Использование совокупности пробиотических, пребиотических средств, а также курсов долгосрочной контролируемой физической нагрузки позволяет оптимизировать в клинической практике тактику лечения пациентов с такими заболеваниями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interest.

Список литературы

1. Tsao C.W., Aday A.W., Almarzoq Z.I., Anderson C.A.M., Arora P., Avery C.L., Baker-Smith C.M., Beaton A.Z., Boehme A.K., Buxton A.E., et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2023 Update: A Report from the American Heart Association // *Circulation*. 2023. Vol. 147, № 8. P. e93–e621. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001123>
2. Глущенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения // *Медицина и организация здравоохранения*. 2019. Т. 4, № 1. С. 56–63.
3. Нурғалиева Г.К., Аймаханова Г.Т., Насырова Н.Б., Бакыт А.Б., Сейдехан Р.О., Шынбори Г.Н., Есентай Н.С., Мадали А.М., Малкаждар Ш.Е. Факторы риска инфаркта миокарда у мужчин среднего и пожилого возраста // *Universum: медицина и фармакология*. 2023. № 4-5(98). С. 8–17.
4. Косолапов В.П., Ярмонова М.В. Анализ высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности взрослого населения как медико-социальной проблемы и поиск путей ее решения // *Урал. мед. журн*. 2021. Т. 20, № 1. С. 58–64. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-58-64>
5. Бичурин Д.Р., Атнайкина О.В., Черепанова О.А. Сердечно-сосудистые заболевания, региональный аспект // *Междунар. науч.-исслед. журн*. 2023. № 8(134). Ст. № 116. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.134.103>
6. Бхардваж Х. Физиология нормальной микрофлоры человеческого тела // *Биология и интегратив. медицина*. 2021. № 6. С. 406–410.
7. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F., Hermes G.D.A., Hirschfield G.M., Hold G., Quraishi M.N., Kinross J., Smidt H., Tuohy K.M., Thomas L.V., Zoetendal E.G., Hart A. The Gut Microbiota and Host Health: A New Clinical Frontier // *Gut*. 2016. Vol. 65, № 2. P. 330–339. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>
8. Reynoso-García J., Miranda-Santiago A.E., Meléndez-Vázquez N.M., Acosta-Pagán K., Sánchez-Rosado M., Díaz-Rivera J., Rosado-Quñones A.M., Acevedo-Márquez L., Cruz-Roldán L., Tosado-Rodríguez E.L., Figueroa-Gispert M.D.M., Godoy-Vitorino F. A Complete Guide to Human Microbiomes: Body Niches, Transmission, Development, Dysbiosis, and Restoration // *Front. Syst. Biol*. 2022. Vol. 2. Art. № 951403. <https://doi.org/10.3389/fsysb.2022.951403>
9. Suárez J., Stencel A. A Part-Dependent Account of Biological Individuality: Why Holobionts Are Individuals and Ecosystems Simultaneously // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc*. 2020. Vol. 95, № 5. P. 1308–1324. <https://doi.org/10.1111/brv.12610>
10. Петрухина Н.Б., Зорина О.А., Рабинович И.М., Шилов А.М. Эпидемиологические взаимосвязи пародонтита, дисбиоза кишечника, атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме // *Стоматология*. 2015. Т. 94, № 2. С. 16–19. <https://doi.org/10.17116/stomat201594216-19>
11. Агапитов А.Е., Иванова М.А. Обоснование пробиотикотерапии с позиции задач интегративной и профилактической медицины // *Актуальные вопросы совершенствования методологии социальной и профилактической медицины: сб. науч. материалов и ст. XV межрегион. науч.-практ. конф.* / под ред. А.Е. Агапитова. Иркутск: Иркут. гос. мед. ун-т, 2019. С. 17–27.

12. Farzi A., Fröhlich E.E., Holzer P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System // *Neurotherapeutics*. 2018. Vol. 15, № 1. P. 5–22. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0600-5>
13. Alhajri N., Khurshed R., Ali M.T., Abu Izneid T., Al-Kabbani O., Al-Haidar M.B., Al-Hemeiri F., Alhashmi M., Pottoo F.H. Cardiovascular Health and the Intestinal Microbial Ecosystem: The Impact of Cardiovascular Therapies on the Gut Microbiota // *Microorganisms*. 2021. Vol. 9, № 10. Art. № 2013. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102013>
14. Rajendiran E., Ramadass B., Ramprasath V. Understanding Connections and Roles of Gut Microbiome in Cardiovascular Diseases // *Can. J. Microbiol.* 2021. Vol. 67, № 2. P. 101–111. <https://doi.org/10.1139/cjm-2020-0043>
15. Sankararaman S., Noriega K., Velayuthan S., Sferra T., Martindale R. Gut Microbiome and Its Impact on Obesity and Obesity-Related Disorders // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2023. Vol. 25, № 2. P. 31–44. <https://doi.org/10.1007/s11894-022-00859-0>
16. Salazar J., Angarita L., Morillo V., Navarro C., Martínez M.S., Chacín M., Torres W., Rajotia A., Rojas M., Cano C., Añez R., Rojas J., Bermudez V. Microbiota and Diabetes Mellitus: Role of Lipid Mediators // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, № 10. Art. № 3039. <https://doi.org/10.3390/nu12103039>
17. Tanaka M., Itoh H. Hypertension as a Metabolic Disorder and the Novel Role of the Gut // *Curr. Hypertens. Rep.* 2019. Vol. 21, № 8. Art. № 63. <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0964-5>
18. Santos-Marcos J.A., Perez-Jimenez F., Camargo A. The Role of Diet and Intestinal Microbiota in the Development of Metabolic Syndrome // *J. Nutr. Biochem.* 2019. Vol. 70. P. 1–27. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.03.017>
19. Alkader D.A.A., Asadi N., Solangi U., Singh R., Rasuli S.F., Farooq M.J., Raheela F.N.U., Waseem R., Gilani S.M., Abbas K., Ahmed M., Tanoh D.B., Shah H.H., Dulal A., Hussain M.S., Talpur A.S. Exploring the Role of Gut Microbiota in Autoimmune Thyroid Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023. Vol. 14. Art. № 1238146. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1238146>
20. Gong J., Li L., Zuo X., Li Y. Change of the Duodenal Mucosa-Associated Microbiota Is Related to Intestinal Metaplasia // *BMC Microbiol.* 2019. Vol. 19, № 1. Art. № 275. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1666-5>
21. Qian B., Zhang K., Li Y., Sun K. Update on Gut Microbiota in Cardiovascular Diseases // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022. Vol. 12. Art. № 1059349. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1059349>
22. Zhen J., Zhou Z., He M., Han H.-X., Lv E.-H., Wen P.-B., Liu X., Wang Y.-T., Cai X.-C., Tian J.-Q., Zhang M.-Y., Xiao L., Kang X.-X. The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Cardiovascular Diseases // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023. Vol. 14. Art. № 1085041. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1085041>
23. Kim S., Goel R., Kumar A., Qi Y., Lobaton G., Hosaka K., Mohammed M., Handberg E.M., Richards E.M., Pepine C.J., Raizada M.K. Imbalance of Gut Microbiome and Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction in Patients with High Blood Pressure // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2018. Vol. 132, № 6. P. 701–718. <https://doi.org/10.1042/cs20180087>
24. Jin M., Qian Z., Yin J., Xu W., Zhou X. The Role of Intestinal Microbiota in Cardiovascular Disease // *J. Cell. Mol. Med.* 2019. Vol. 23, № 4. P. 2343–2350. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14195>
25. Григорьева И.Н. Атеросклероз и триметиламин-N-оксид – потенциал кишечной микробиоты // *Рос. кардиол. журн.* 2022. Т. 27, № 9. С. 142–147. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5038>
26. Tang W.H., Li D.Y., Hazen S.L. Dietary Metabolism, the Gut Microbiome, and Heart Failure // *Nat. Rev. Cardiol.* 2019. Vol. 16, № 3. P. 137–154. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0108-7>
27. Wallace B.D., Roberts A.B., Pollet R.M., Ingle J.D., Biernat K.A., Pellock S.J., Venkatesh M.K., Guthrie L., O'Neal S.K., Robinson S.J., Dollinger M., Figueroa E., McShane S.R., Cohen R.D., Jin J., Frye S.V., Zamboni W.C., Pepe-Ranney C., Mani S., Kelly L., Redinbo M.R. Structure and Inhibition of Microbiome β -Glucuronidases Essential to the Alleviation of Cancer Drug Toxicity // *Chem. Biol.* 2015. Vol. 22, № 9. P. 1238–1249. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2015.08.005>
28. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C., Nielsen T., Pons N., Levenez F., Yamada T., et al. A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing // *Nature*. 2010. Vol. 464, № 7285. P. 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
29. Magne F., Gotteland M., Gauthier L., Zazueta A., Pessoa S., Navarrete P., Balamurugan R. The Firmicutes / Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, № 5. Art. № 1474. <https://doi.org/10.3390/nu12051474>
30. Harrison D.G. The Immune System in Hypertension // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2014. Vol. 125. P. 130–140.
31. Pluznick J.L., Protzko R.J., Gevorgyan H., Peterlin Z., Sipos A., Han J., Brunet I., Wan L.-X., Rey F., Wang T., Firestein S.J., Yanagisawa M., Gordon J.I., Eichmann A., Peti-Peterdi J., Caplan M.J. Olfactory Receptor Responding to Gut Microbiota-Derived Signals Plays a Role in Renin Secretion and Blood Pressure Regulation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. Vol. 110, № 11. P. 4410–4415. <https://doi.org/10.1073/pnas.1215927110>

32. Дранкина О.М., Кабурова А.Н. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии // Рационал. фармакотерапия в кардиологии 2020. Т. 16, № 2. С. 277–285. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-04-02>
33. Булгакова С.В., Захарова Н.О., Романчук П.И. Микробиота кишечника: новый регулятор сердечно-сосудистой функции // Бюл. науки и практики. 2021. Т. 7, № 1. С. 200–222. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/62/20>
34. Дранкина О.М., Кабурова А.Н. Кишечная микробиота – новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: неожиданные роли старых соседей // Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12, № 1. С. 66–71. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-66-71>
35. Анисимова Е.Н., Рязанцев Н.А., Раскуражеев А.А., Танашиян М.М., Филиппова М.П., Садулаев А.Х., Лабзенкова М.А. Взаимосвязь воспалительных заболеваний полости рта с патологией сердечно-сосудистой системы. Обзор литературы и определение уровня стоматологического просвещения // Пародонтология. 2019. Т. 24, № 4. С. 301–307. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-4-301-307>
36. Bain M.A., Fornasini G., Evans A.M. Trimethylamine: Metabolic, Pharmacokinetic and Safety Aspects // Curr. Drug Metab. 2005. Vol. 6, № 3. P. 227–240. <https://doi.org/10.2174/1389200054021807>
37. Fei'erduan T., Zhang W., Yilihamujiang K., Zhang M., Wang M. Correlation Between Plasma Trimethylamine N-Oxide and Lipid Levels in Hyperlipidemic Patients // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2023. Vol. 54, № 5. P. 1030–1034. <https://doi.org/10.12182/20230960109>
38. Huang Y., Zhang H., Fan X., Wang J., Yin Y., Zhang Y., Shi K., Yu F. The Role of Gut Microbiota and Trimethylamine N-Oxide in Cardiovascular Diseases // J. Cardiovasc. Transl. Res. 2023. Vol. 16, № 3. P. 581–589. <https://doi.org/10.1007/s12265-022-10330-0>
39. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Gallini C.A., Bohlooly-Y M., Glickman J.N., Garrett W.S. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic T_{reg} Cell Homeostasis // Science. 2013. Vol. 341, № 6145. P. 569–573. <https://doi.org/10.1126/science.1241165>
40. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites // Cell. 2016. Vol. 165, № 6. P. 1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
41. Hu T., Wu Q., Yao Q., Jiang K., Yu J., Tang Q. Short-Chain Fatty Acid Metabolism and Multiple Effects on Cardiovascular Diseases // Ageing Res. Rev. 2022. Vol. 81. Art. № 101706. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101706>
42. Song M., Zhang Z., Li Y., Xiang Y., Li C. Midgut Microbiota Affects the Intestinal Barrier by Producing Short-Chain Fatty Acids in *Apostichopus japonicus* // Front. Microbiol. 2023. Vol. 14. Art. № 1263731. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1263731>
43. Zhang S., Zhou J., Wu W., Zhu Y., Liu X. The Role of Bile Acids in Cardiovascular Diseases: From Mechanisms to Clinical Implications // Aging Dis. 2023. Vol. 14, № 2. P. 261–282. <https://doi.org/10.14336/AD.2022.0817>
44. Guan B., Tong J., Hao H., Yang Z., Chen K., Xu H., Wang A. Bile Acid Coordinates Microbiota Homeostasis and Systemic Immunometabolism in Cardiometabolic Diseases // Acta Pharm. Sin. B. 2022. Vol. 12, № 5. P. 2129–2149. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.12.011>
45. Lau K., Srivatsav V., Rizwan A., Nashed A., Liu R., Shen R., Akhtar M. Bridging the Gap Between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases // Nutrients. 2017. Vol. 9, № 8. Art. № 859. <https://doi.org/10.3390/nu9080859>
46. Решетова М.С., Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Апполонова С.А., Лапина Т.Л. Роль кишечной микробиоты и ее метаболитов в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022. Т. 32, № 5. С. 75–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-75-88>
47. Ye X., Li H., Anjum K., Zhong X., Miao S., Zheng G., Liu W., Li L. Dual Role of Indoles Derived from Intestinal Microbiota on Human Health // Front. Immunol. 2022. Vol. 13. Art. № 903526. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.903526>
48. Carnevale R., Nocella C., Petrozza V., Cammisotto V., Pacini L., Sorrentino V., Martinelli O., Irace L., Sciarretta S., Frati G., Pastori D., Violi F. Localization of Lipopolysaccharide from *Escherichia coli* into Human Atherosclerotic Plaque // Sci. Rep. 2018. Vol. 8, № 1. Art. № 3598. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22076-4>
49. Червинец В.М., Червинец Ю.В., Серова Н.Е., Яковлева М.В., Стулов Н.М., Воеводина В.А., Беляев В.С., Смирнова Л.Е. Клинико-микробиологические особенности больных артериальной гипертензией у жителей Тверского региона // Современ. проблемы науки и образования. 2019. № 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28791> (дата обращения: 11.11.2024).

50. Larabi A., Barnich N., Nguyen H.T.T. New Insights into the Interplay Between Autophagy, Gut Microbiota and Inflammatory Responses in IBD // *Autophagy*. 2020. Vol. 16, № 1. P. 38–51. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1635384>
51. Sircana A., De Michieli F., Parente R., Framarin L., Leone N., Berrutti M., Paschetta E., Bongiovanni D., Musso G. Gut Microbiota, Hypertension and Chronic Kidney Disease: Recent Advances // *Pharmacol. Res.* 2019. Vol. 144. P. 390–408. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.013>
52. Li C., Gao M., Zhang W., Chen C., Zhou F., Hu Z., Zeng C. Zonulin Regulates Intestinal Permeability and Facilitates Enteric Bacteria Permeation in Coronary Artery Disease // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. Art. № 29142. <https://doi.org/10.1038/srep29142>
53. Blöbaum L., Witkowski M., Wegner M., Lammel S., Schencke P.-A., Jakobs K., Puccini M., Reißner D., Steffens D., Landmesser U., Rauch U., Friebel J. Intestinal Barrier Dysfunction and Microbial Translocation in Patients with First-Diagnosed Atrial Fibrillation // *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, № 1. Art. № 176. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010176>
54. Kumutso S.K., Flores-Guerrero J.L., Kieneker L.M., Nilsen T., Hidden C., Sundrehagen E., Seidu S., Dullaart R.P.F., Bakker S.J.L. Plasma Calprotectin and Risk of Cardiovascular Disease: Findings from the PREVEND Prospective Cohort Study // *Atherosclerosis*. 2018. Vol. 275. P. 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.817>
55. Løfblad L., Hov G.G., Åsberg A., Videm V. Calprotectin and CRP as Biomarkers of Cardiovascular Disease Risk in Patients with Chronic Kidney Disease: A Follow-Up Study at 5 and 10 Years // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2023. Vol. 83, № 4. P. 258–263. <https://doi.org/10.1080/00365513.2023.2211779>
56. Gulayev A.E., Sergazy Sh.D., Zhashkeyev A.K., Zhumadilov Zh.Sh., Abuova G.T. The Intestinal Microbiome as a Potential Target for the Development of Strategies for Reducing the Risk of Cardiovascular Events in Coronary Heart Disease // *Farm. Kaz.* 2022. Vol. 122, № 6. P. 1627–1638. <https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2022.29.90.011>
57. Юдин С.М., Егорова А.М., Макаров В.В. Анализ микробиоты человека. Российский и зарубежный опыт // *Международ. журн. приклад. и фундам. исследований*. 2018. № 11-1. С. 175–180.
58. 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 // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2022. Т. 21, № 9. С. 13–22. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3315>
59. Ардатская М.Д. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета // *Рос. мед. журн.* 2020. Т. 28, № 12. С. 24–29.
60. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника // *Мед. совет*. 2015. № 13. С. 94–99.
61. Гаус О.В., Ливзан М.А. Про- и синбиотики в лечении заболеваний кишечника: на какие эффекты мы можем рассчитывать? // *Consilium medicum*. 2020. Т. 22, № 12. С. 37–43. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.12.200309>
62. Scott K.P., Antoine J.-M., Midtvedt T., van Hemert S. Manipulating the Gut Microbiota to Maintain Health and Treat Disease // *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015. Vol. 26. Art. № 25877.
63. Batacan R.B., Fenning A.S., Dalbo V.J., Scanlan A.T., Duncan M.J., Moore R.J., Stanley D. A Gut Reaction: The Combined Influence of Exercise and Diet on Gastrointestinal Microbiota in Rats // *J. Appl. Microbiol.* 2017. Vol. 122, № 6. P. 1627–1638. <https://doi.org/10.1111/jam.13442>
64. Welly R.J., Liu T.-W., Zidon T.M., Rowles 3rd J.L., Park Y.-M., Smith N.T., Swanson K.S., Padilla S., Vieira-Potter V.J. Comparison of Diet Versus Exercise on Metabolic Function and Gut Microbiota in Obese Rats // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2016. Vol. 48, № 9. P. 1688–1698. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000964>
65. Barton W., Penney N.C., Cronin O., Garcia-Perez I., Molloy M.G., Holmes E., Shanahan F., Cotter P.D., O'Sullivan O. The Microbiome of Professional Athletes Differs from That of More Sedentary Subjects in Composition and Particularly at the Functional Metabolic Level // *Gut*. 2018. Vol. 67, № 4. P. 625–633. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313627>
66. Allen J.M., Mailing L.J., Niemi G.M., Moore R., Cook M.D., White B.A., Holscher H.D., Woods J.A. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2018. Vol. 50, № 4. P. 747–757. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001495>

References

1. Tsao C.W., Aday A.W., Almarzooq Z.I., Anderson C.A.M., Arora P., Avery C.L., Baker-Smith C.M., Beaton A.Z., Boehme A.K., Buxton A.E., et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2023 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, 2023, vol. 147, no. 8, pp. e93–e621. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001123>
2. Glushchenko V.A., Irklienko E.K. Serdechno-sosudistaya zbolevaemost' – odna iz vazhneyshikh problem zdravookhraneniya [Cardiovascular Morbidity – One of the Most Vital Problems of Modern Health Care]. *Medsina i organizatsiya zdravookhraneniya*, 2019, vol. 4, no. 1, pp. 56–63.
3. Nurgalieva G.K., Aymakhanova G.T., Nasyrova N.B., Bakyt A.B., Seydekhan R.O., Shynbori G.N., Esentay N.S., Madali A.M., Malkazhdar Sh.E. Faktory riska infarkta miokarda u muzhchin srednego i pozhilogo vozrasta [Risk Factors for Myocardial Infarction in Middle-Aged and Elderly Men]. *Universum: meditsina i farmakologiya*, 2023, no. 4-5, pp. 8–17.
4. Kosolapov V.P., Yarmonova M.V. The Analysis of High Cardiovascular Morbidity and Mortality in the Adult Population as a Medical and Social Problem and the Search for Ways to Solve It. *Ural Med. J.*, 2021, vol. 20, no. 1, pp. 58–64 (in Russ.). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-58-64>
5. Bichurin D.R., Atmaykina O.V., Cherepanova O.A. Serdechno-sosudistye zbolevaniya, regional'nyy aspekt [Cardiovascular Diseases. A Regional Aspect]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*, 2023, no. 8. Art. no. 116. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.134.103>
6. Bhardwaj H. Physiology of Normal Microflora of Human Body. *Biologiya i integrativnaya meditsina*, 2021, no. 6, pp. 406–410.
7. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F., Hermes G.D.A., Hirschfield G.M., Hold G., Quraishi M.N., Kinross J., Smidt H., Tuohy K.M., Thomas L.V., Zoetendal E.G., Hart A. The Gut Microbiota and Host Health: A New Clinical Frontier. *Gut*, 2016, vol. 65, no. 2, pp. 330–339. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>
8. Reynoso-García J., Miranda-Santiago A.E., Meléndez-Vázquez N.M., Acosta-Pagán K., Sánchez-Rosado M., Díaz-Rivera J., Rosado-Quinones A.M., Acevedo-Márquez L., Cruz-Roldán L., Tosado-Rodríguez E.L., Figueroa-Gispert M.D.M., Godoy-Vitorino F. A Complete Guide to Human Microbiomes: Body Niches, Transmission, Development, Dysbiosis, and Restoration. *Front. Syst. Biol.*, 2022, vol. 2. Art. no. 951403. <https://doi.org/10.3389/fsysb.2022.951403>
9. Suárez J., Stencel A. A Part-Dependent Account of Biological Individuality: Why Holobionts Are Individuals and Ecosystems Simultaneously. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, 2020, vol. 95, no. 5, pp. 1308–1324. <https://doi.org/10.1111/brv.12610>
10. Petrukhina N.B., Zorina O.A., Rabinovich I.M., Shilov A.M. Epidemiologicheskie vzaimosvyazi parodontita, disbioza kishechnika, aterogennoy dislipidemii pri metabolicheskom sindrome [The Epidemiological Relationship of Periodontitis, Intestinal Dysbiosis, Atherogenic Dyslipidemia and Metabolic Syndrome]. *Stomatologiya*, 2015, vol. 94, no. 2, pp. 16–19. <https://doi.org/10.17116/stomat201594216-19>
11. Agapitov A.E., Ivanova M.A. Obosnovanie probiotikoterapii s pozitsii zadach integrativnoy i profilakticheskoy meditsiny [Justification of Probiotic Therapy from the Standpoint of the Objectives of Integrative and Preventive Medicine]. Agapitov A.E. (ed.). *Aktual'nye voprosy sovershenstvovaniya metodologii sotsial'noy i profilakticheskoy meditsiny* [Current Issues of Improving the Methodology of Social and Preventive Medicine]. Irkutsk, 2019, pp. 17–27.
12. Farzi A., Fröhlich E.E., Holzer P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. *Neurotherapeutics*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 5–22. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0600-5>
13. Alhajri N., Khursheed R., Ali M.T., Abu Izneid T., Al-Kabbani O., Al-Haidar M.B., Al-Hemeiri F., Alhashmi M., Pottou F.H. Cardiovascular Health and the Intestinal Microbial Ecosystem: The Impact of Cardiovascular Therapies on the Gut Microbiota. *Microorganisms*, 2021, vol. 9, no. 10. Art. 2013. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102013>
14. Rajendiran E., Ramadass B., Ramprasath V. Understanding Connections and Roles of Gut Microbiome in Cardiovascular Diseases. *Can. J. Microbiol.*, 2021, vol. 67, no. 2, pp. 101–111. <https://doi.org/10.1139/cjm-2020-0043>
15. Sankararaman S., Noriega K., Velayuthan S., Sferra T., Martindale R. Gut Microbiome and Its Impact on Obesity and Obesity-Related Disorders. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2023, vol. 25, no. 2, pp. 31–44. <https://doi.org/10.1007/s11894-022-00859-0>
16. Salazar J., Angarita L., Morillo V., Navarro C., Martínez M.S., Chacín M., Torres W., Rajotia A., Rojas M., Cano C., Añez R., Rojas J., Bermudez V. Microbiota and Diabetes Mellitus: Role of Lipid Mediators. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 10. Art. no. 3039. <https://doi.org/10.3390/nu12103039>

17. Tanaka M., Itoh H. Hypertension as a Metabolic Disorder and the Novel Role of the Gut. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2019, vol. 21, no. 8. Art. no. 63. <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0964-5>
18. Santos-Marcos J.A., Perez-Jimenez F., Camargo A. The Role of Diet and Intestinal Microbiota in the Development of Metabolic Syndrome. *J. Nutr. Biochem.*, 2019, vol. 70, pp. 1–27. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.03.017>
19. Alkader D.A.A., Asadi N., Solangi U., Singh R., Rasuli S.F., Farooq M.J., Raheela F.N.U., Waseem R., Gilani S.M., Abbas K., Ahmed M., Tanoh D.B., Shah H.H., Dulal A., Hussain M.S., Talpur A.S. Exploring the Role of Gut Microbiota in Autoimmune Thyroid Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2023, vol. 14. Art. no. 1238146. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1238146>
20. Gong J., Li L., Zuo X., Li Y. Change of the Duodenal Mucosa-Associated Microbiota Is Related to Intestinal Metaplasia. *BMC Microbiol.*, 2019, vol. 19, no. 1. Art. no. 275. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1666-5>
21. Qian B., Zhang K., Li Y., Sun K. Update on Gut Microbiota in Cardiovascular Diseases. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2022, vol. 12. Art. no. 1059349. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1059349>
22. Zhen J., Zhou Z., He M., Han H.-X., Lv E.-H., Wen P.-B., Liu X., Wang Y.-T., Cai X.-C., Tian J.-Q., Zhang M.-Y., Xiao L., Kang X.-X. The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Cardiovascular Diseases. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2023, vol. 14. Art. no. 1085041. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1085041>
23. Kim S., Goel R., Kumar A., Qi Y., Lobaton G., Hosaka K., Mohammed M., Handberg E.M., Richards E.M., Pepine C.J., Raizada M.K. Imbalance of Gut Microbiome and Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction in Patients with High Blood Pressure. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2018, vol. 132, no. 6, pp. 701–718. <https://doi.org/10.1042/cs20180087>
24. Jin M., Qian Z., Yin J., Xu W., Zhou X. The Role of Intestinal Microbiota in Cardiovascular Disease. *J. Cell. Mol. Med.*, 2019, vol. 23, no. 4, pp. 2343–2350. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14195>
25. Grigorieva I.N. Atherosclerosis and Trimethylamine-N-Oxide – the Gut Microbiota Potential. *Russ. J. Cardiol.*, 2022, vol. 27, no. 9. Art. no. 5038 (in Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5038>
26. Tang W.H., Li D.Y., Hazen S.L. Dietary Metabolism, the Gut Microbiome, and Heart Failure. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2019, vol. 16, no. 3, pp. 137–154. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0108-7>
27. Wallace B.D., Roberts A.B., Pollet R.M., Ingle J.D., Biernat K.A., Pellock S.J., Venkatesh M.K., Guthrie L., O’Neal S.K., Robinson S.J., Dollinger M., Figueroa E., McShane S.R., Cohen R.D., Jin J., Frye S.V., Zamboni W.C., Pepe-Ranney C., Mani S., Kelly L., Redinbo M.R. Structure and Inhibition of Microbiome β -Glucuronidases Essential to the Alleviation of Cancer Drug Toxicity. *Chem. Biol.*, 2015, vol. 22, no. 9, pp. 1238–1249. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2015.08.005>
28. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C., Nielsen T., Pons N., Levenez F., Yamada T., et al. A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing. *Nature*, 2010, vol. 464, no. 7285, pp. 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
29. Magne F., Gotteland M., Gauthier L., Zazueta A., Pesoa S., Navarrete P., Balamurugan R. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 5. Art. no. 1474. <https://doi.org/10.3390/nu12051474>
30. Harrison D.G. The Immune System in Hypertension. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, 2014, vol. 125, pp. 130–140.
31. Pluznick J.L., Protzko R.J., Gevorgyan H., Peterlin Z., Sipos A., Han J., Brunet I., Wan L.-X., Rey F., Wang T., Firestein S.J., Yanagisawa M., Gordon J.I., Eichmann A., Peti-Peterdi J., Caplan M.J. Olfactory Receptor Responding to Gut Microbiota-Derived Signals Plays a Role in Renin Secretion and Blood Pressure Regulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, vol. 110, no. 11, pp. 4410–4415. <https://doi.org/10.1073/pnas.1215927110>
32. Drapkina O.M., Kaburova A.N. Gut Microbiota Composition and Metabolites as the New Determinants of Cardiovascular Pathology Development. *Ration. Pharmacother. Cardiol.*, 2020, vol. 16, no. 2, pp. 277–285. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-04-02>
33. Bulgakova S., Zakharova N., Romanchuk P. Gut Microbiota: A New Regulator of Cardiovascular Function. *Bull. Sci. Pract.*, 2021, vol. 7, no. 1, pp. 200–222 (in Russ.). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/62/20>
34. Drapkina O.M., Kaburova A.N. Gut Microbiota – a New Companion on the Path of Cardiovascular Diseases Progression: Surprising Roles of Long-Time Neighbors. *Ration. Pharmacother. Cardiol.*, 2016, vol. 12, no. 1, pp. 66–71 (in Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-66-71>
35. Anisimova E.N., Ryazancev N.A., Raskurajev A.A., Tanashyan M.M., Philippova M.P., Sadulaev A.H., Labzenkova M.A. The Relationship of Inflammatory Diseases in the Oral Cavity and Cardiovascular System. Literature Review and Determining the Level of Dental Education. *Parodontologiya*, 2019, vol. 24, no. 4, pp. 301–307 (in Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-4-301-307>

36. Bain M.A., Fornasini G., Evans A.M. Trimethylamine: Metabolic, Pharmacokinetic and Safety Aspects. *Curr. Drug Metab.*, 2005, vol. 6, no. 3, pp. 227–240. <https://doi.org/10.2174/1389200054021807>
37. Fei'erduan T., Zhang W., Yilihamujiang K., Zhang M., Wang M. Correlation Between Plasma Trimethylamine N-Oxide and Lipid Levels in Hyperlipidemic Patients. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2023, vol. 54, no. 5, pp. 1030–1034. <https://doi.org/10.12182/20230960109>
38. Huang Y., Zhang H., Fan X., Wang J., Yin Y., Zhang Y., Shi K., Yu F. The Role of Gut Microbiota and Trimethylamine N-Oxide in Cardiovascular Diseases. *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, 2023, vol. 16, no. 3, pp. 581–589. <https://doi.org/10.1007/s12265-022-10330-0>
39. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Gallini C.A., Bohlooly-Y M., Glickman J.N., Garrett W.S. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic T_{reg} Cell Homeostasis. *Science*, 2013, vol. 341, no. 6145, pp. 569–573. <https://doi.org/10.1126/science.1241165>
40. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, 2016, vol. 165, no. 6, pp. 1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
41. Hu T., Wu Q., Yao Q., Jiang K., Yu J., Tang Q. Short-Chain Fatty Acid Metabolism and Multiple Effects on Cardiovascular Diseases. *Ageing Res. Rev.*, 2022, vol. 81. Art. no. 101706. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101706>
42. Song M., Zhang Z., Li Y., Xiang Y., Li C. Midgut Microbiota Affects the Intestinal Barrier by Producing Short-Chain Fatty Acids in *Apostichopus japonicus*. *Front. Microbiol.*, 2023, vol. 14. Art. no. 1263731. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1263731>
43. Zhang S., Zhou J., Wu W., Zhu Y., Liu X. The Role of Bile Acids in Cardiovascular Diseases: From Mechanisms to Clinical Implications. *Ageing Dis.*, 2023, vol. 14, no. 2, pp. 261–282. <https://doi.org/10.14336/AD.2022.0817>
44. Guan B., Tong J., Hao H., Yang Z., Chen K., Xu H., Wang A. Bile Acid Coordinates Microbiota Homeostasis and Systemic Immunometabolism in Cardiometabolic Diseases. *Acta Pharm. Sin. B*, 2022, vol. 12, no. 5, pp. 2129–2149. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.12.011>
45. Lau K., Srivatsav V., Rizwan A., Nashed A., Liu R., Shen R., Akhtar M. Bridging the Gap Between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, 2017, vol. 9, no. 8. Art. no. 859. <https://doi.org/10.3390/nu9080859>
46. Reshetova M.S., Zolnikova O.Yu., Ivashkin V.T., Ivashkin K.V., Appolonova S.A., Lapina T.L. Gut Microbiota and Its Metabolites in Pathogenesis of NAFLD. *Russ. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol.*, 2022, vol. 32, no. 5, pp. 75–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-75-88>
47. Ye X., Li H., Anjum K., Zhong X., Miao S., Zheng G., Liu W., Li L. Dual Role of Indoles Derived from Intestinal Microbiota on Human Health. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13. Art. no. 903526. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.903526>
48. Carnevale R., Nocella C., Petrozza V., Cammisotto V., Pacini L., Sorrentino V., Martinelli O., Irace L., Sciarretta S., Frati G., Pastori D., Violi F. Localization of Lipopolysaccharide from *Escherichia coli* into Human Atherosclerotic Plaque. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1. Art. no. 3598. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22076-4>
49. Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Serova N.E., Yakovleva M.V., Stulov N.M., Voevodina V.A., Belyaev V.S., Smirnova L.E. Kliniko-mikrobiologicheskie osobennosti bol'nykh arterial'noy gipertenziiy u zhitel'ey Tverskogo regiona [Clinical and Microbiological Features of Patients with Arterial Hypertension Among Residents of the Tver Region]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, 2019, no. 3. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28791> (accessed: 11 November 2024).
50. Larabi A., Barnich N., Nguyen H.T.T. New Insights into the Interplay Between Autophagy, Gut Microbiota and Inflammatory Responses in IBD. *Autophagy*, 2020, vol. 16, no. 1, pp. 38–51. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1635384>
51. Sircana A., De Micheli F., Parente R., Framarin L., Leone N., Berrutti M., Paschetta E., Bongiovanni D., Musso G. Gut Microbiota, Hypertension and Chronic Kidney Disease: Recent Advances. *Pharmacol. Res.*, 2019, vol. 144, pp. 390–408. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.013>
52. Li C., Gao M., Zhang W., Chen C., Zhou F., Hu Z., Zeng C. Zonulin Regulates Intestinal Permeability and Facilitates Enteric Bacteria Permeation in Coronary Artery Disease. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6. Art. no. 29142. <https://doi.org/10.1038/srep29142>
53. Blöbaum L., Witkowski M., Wegner M., Lammel S., Schencke P.-A., Jakobs K., Puccini M., Reißner D., Steffens D., Landmesser U., Rauch U., Friebe J. Intestinal Barrier Dysfunction and Microbial Translocation in Patients with First-Diagnosed Atrial Fibrillation. *Biomedicines*, 2023, vol. 11, no. 1. Art. no. 176. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010176>

54. Kunutsor S.K., Flores-Guerrero J.L., Kieneker L.M., Nilsen T., Hidden C., Sundrehagen E., Seidu S., Dullaart R.P.F., Bakker S.J.L. Plasma Calprotectin and Risk of Cardiovascular Disease: Findings from the PREVENT Prospective Cohort Study. *Atherosclerosis*, 2018, vol. 275, pp. 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.817>

55. Løfblad L., Hov G.G., Åsberg A., Videm V. Calprotectin and CRP as Biomarkers of Cardiovascular Disease Risk in Patients with Chronic Kidney Disease: A Follow-Up Study at 5 and 10 Years. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2023, vol. 83, no. 4, pp. 258–263. <https://doi.org/10.1080/00365513.2023.2211779>

56. Gulayev A.E., Sergazy Sh.D., Zhashkeyev A.K., Zhumadilov Zh.Sh., Abuova G.T. The Intestinal Microbiome as a Potential Target for the Development of Strategies for Reducing the Risk of Cardiovascular Events in Coronary Heart Disease. *Farm. Kaz.*, 2022, vol. 122, no. 6, pp. 1627–1638. <https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2022.29.90.011>

57. Yudin S.M., Egorova A.M., Makarov V.V. Analiz mikrobioty cheloveka. Rossiyskiy i zarubezhnyy opyt [Analysis of Human Microbiota. Russian and Foreign Experience]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*, 2018, no. 11-1, pp. 175–180.

58. Kaburova A.N., Drapkina O.M., Yudin S.M., Yafarova A.A., Koretsky S.N., Pokrovskaya M.S., Makarov V.V., Kraevoy S.A., Shoibonov B.B., Efimova I.A., Serebryanskaya Z.Z. The Relationship Between Gut Microbiota, Chronic Systemic Inflammation, and Endotoxemia in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cardiovasc. Ther. Prev.*, 2022, vol. 21, no. 9. Art. no. 3315 (in Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3315>

59. Ardatskaya M.D. Rol' pishchevykh volokon v korrektsii narusheniy mikrobioty i podderzhanii immuniteta [Role of Dietary Fiber in Correcting Microbiota Disorders and Maintaining Immunity]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*, 2020, vol. 28, no. 12, pp. 24–29.

60. Ardatskaya M.D. Probiotiki, prebiotiki i metabiotiki v korrektsii mikroekologicheskikh narusheniy kishechnika [Probiotics, Prebiotics and Metabiotics in the Management of Microecological Bowel Disorders]. *Meditsinskiy sovet*, 2015, no. 13, pp. 94–99.

61. Gaus O.V., Livzan M.A. Pro- and Synbiotics in the Treatment of Intestinal Diseases: What Effects Can We Expect? *Consilium medicum*, 2020, vol. 22, no. 12, pp. 37–43 (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.12.200309>

62. Scott K.P., Antoine J.-M., Midtvedt T., van Hemert S. Manipulating the Gut Microbiota to Maintain Health and Treat Disease. *Microb. Ecol. Health Dis.*, 2015, vol. 26. Art. no. 25877.

63. Batacan R.B., Fenning A.S., Dalbo V.J., Scanlan A.T., Duncan M.J., Moore R.J., Stanley D. A Gut Reaction: The Combined Influence of Exercise and Diet on Gastrointestinal Microbiota in Rats. *J. Appl. Microbiol.*, 2017, vol. 122, no. 6, pp. 1627–1638. <https://doi.org/10.1111/jam.13442>

64. Welly R.J., Liu T.-W., Zidon T.M., Rowles J.L. 3rd, Park Y.-M., Smith N.T., Swanson K.S., Padilla S., Vieira-Potter V.J. Comparison of Diet vs. Exercise on Metabolic Function and Gut Microbiota in Obese Rats. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2016, vol. 48, no. 9, pp. 1688–1698. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000964>

65. Barton W., Penney N.C., Cronin O., Garcia-Perez I., Molloy M.G., Holmes E., Shanahan F., Cotter P.D., O'Sullivan O. The Microbiome of Professional Athletes Differs from That of More Sedentary Subjects in Composition and Particularly at the Functional Metabolic Level. *Gut*, 2018, vol. 67, no. 4, pp. 625–633. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313627>

66. Allen J.M., Mailing L.J., Niemi G.M., Moore R., Cook M.D., White B.A., Holscher H.D., Woods J.A. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2018, vol. 50, no. 4, pp. 747–757. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001495>

Поступила в редакцию 29.03.2024 / Одобрена после рецензирования 26.07.2024 / Принята к публикации 08.08.2024.
Submitted 29 March 2024 / Approved after reviewing 26 July 2024 / Accepted for publication 8 August 2024.