

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ.

Сафиулина Т.А., Морова Н.А., Бикбавова Г.Р.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-10-10-20

Автор, ответственный за переписку:

Сафиулина Тамара Александровна, студентка 6 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. t.a.safiulina@gmail.com

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из наиболее частых причин смертности населения как в Российской Федерации, так и во всем мире. Стабильно высокие статистические значения, несмотря на известные факторы риска, побуждают искать новые аспекты этиологии, патогенеза и течения данных заболеваний. Особого внимания требует группа ишемической болезни сердца, большую часть нозологий которой представляют заболевания, ассоциированные с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Несмотря на устоявшуюся концепцию патогенеза атеросклероза, связанную с “ответом на эндотелиальное повреждение”, появляется все больше данных об участии в возникновении и прогрессировании данного процесса метаболитов и генетического материала кишечной микрофлоры, сформировавшееся в теорию “атерогенного микробиома”. Основными бактериальными факторами, влияющими на патогенез атеросклероза считаются такие метаболиты как триметиламин-N-оксид, липополисахарид, короткоцепочечные жирные кислоты, а также дезоксирибонуклеиновая кислота. Они принимают участие в изменении липидного обмена и иммунологической реактивности макроорганизма, индуцируют вялотекущее воспаление, что приводит к прогрессированию атеросклеротического поражения артерий, в том числе и коронарных. Целью данного обзора является анализ литературных источников о роли микробиоты кишечника в патогенезе атеросклероза коронарных артерий, ее влиянии на липидный обмен, связи изменения микробиома и развития атеросклеротического поражения сосудов, особенностей “атерогенного микробиома”. Поиск литературы проводился в системах PubMed и Google Scholar среди

полнотекстовых статей, опубликованных на русском и английском языках до января 2023г по ключевым словам: атеросклероз, кишечная микробиота, сердечно-сосудистые заболевания.

Ключевые слова: атеросклероз, кишечная микробиота, сердечно-сосудистые заболевания, триметиламин-N-оксид.

THE ROLE OF THE GUT MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF CORONARY ARTERY ATHEROSCLEROSIS

Safiulina T.A., Morova N.A., Bicbavova G.R.

Omsk State Medical University

Cardiovascular diseases are one of the most common causes of death in the Russian Federation and worldwide. Consistently high statistical values, despite known risk factors, encourage us to look for new aspects of the etiology, pathogenesis and course of this group of diseases. The group of coronary heart disease requires special attention, most of the nosologies of which are diseases associated with atherosclerotic lesions of the coronary arteries. Despite the well-established concept of the pathogenesis of atherosclerosis associated with the “response to endothelial damage”, there is more and more data on the participation of gut microbiota metabolites in the occurrence and progression of this process, which has formed into the theory of “atherogenic microbiome”. The main bacterial factors influencing the pathogenesis of atherosclerosis are considered to be such metabolites as trimethylamine-N-oxide, lipopolysaccharide, short-chain fatty acids, and deoxyribonucleic acid. They take part in changes in lipid metabolism and immunological reactivity of the macroorganism, induce low-grade inflammation, which leads to the progression of atherosclerotic lesions of arteries, including coronary arteries. The purpose of this review is to analyze the literature on the role of the gut microbiota in the pathogenesis of coronary artery atherosclerosis, its effect on lipid metabolism, the relationship between changes in the microbiome and the development of atherosclerotic vascular lesions, and features of the “atherogenic microbiome”. Literature search was carried out in PubMed and Google Scholar systems among full-text articles published in Russian and English until January 2023 for the keywords: atherosclerosis, gut microbiota, cardiovascular diseases.

Key words: atherosclerosis, gut microbiota, cardiovascular disease, trimethylamine-N-oxide.

Введение

В России по данным Росстата в 2020г смертность от болезней органов системы кровообращения как в целом, так и среди трудоспособного населения занимает лидирующее место, что является остросоциальной проблемой [1]. Показатели остаются стабильно высокими на протяжении многих лет. В 2020г смертность от болезней системы кровообращения составила 640,8 на 100 000 населения, а в 2022г - 640,3 на 100 000 населения, при этом они составляют от 23,3% всех смертей у женщин трудоспособного возраста и 32,6% у мужчин [1,2]. Атеросклероз коронарных артерий вносит значительный вклад в развитие патологии сердечно-сосудистой системы, являясь причиной большей части нозологий входящих в группу ишемической болезни сердца (ИБС), а смертность от ИБС в 2020 году является подавляющей причиной смерти от заболеваний системы кровообращения и составляет 347,3 на 100 000 населения [1]. Несмотря на активное проведение профилактических мероприятий, направленных на борьбу с модифицированными факторами кардиоваскулярного риска, стремительные урбанизация и индустриализация ведут к изменению образа жизни все большей части населения, что приводит к “пандемии” метаболических заболеваний, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Данная проблема побуждает исследовать данную группу заболеваний, искать новые механизмы патогенеза и новые подходы к терапии. Целью настоящего обзора является анализ научных источников о механизмах влияния микрофлоры кишечника на липидный обмен и их роли в развитии атеросклероза коронарных артерий, также будут рассмотрены связи изменения микробиома и липидного обмена.

Современные представления о кишечной микрофлоре

Кишечная микрофлора состоит из огромного количества бактерий, которое превышает общее количество клеток человека в 10 раз и насчитывает около 100 триллионов. Усовершенствованные методы секвенирования позволили идентифицировать в кишечнике человека более 22 миллионов различных микробных генов, что превышает количество генов человека более чем в 100 раз [4]. Исследования микробиоты желудочно-кишечного тракта позволили выделить около 2172 видов микроорганизмов, большая часть из которых (93,5%) принадлежит к Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria и Bacteroidetes [5]. Благодаря международным проектам Human Microbiome Project (США) и MetaHIT (Проект Европейского союза по метагеномике кишечника человека, 2008-2012гг) были выявлены взаимосвязи с наследственностью, возрастом, весом, изменением обмена веществ и метаболическими заболеваниями, что дало толчок развитию индивидуальной (персонализированной) медицины [6,7]. В рамках исследования MetaHIT в 2011г в журнале Nature M. Арумугам с соавторами в статье “Enterotypes of the human gut microbiome” выделили три энтеротипа в зависимости от преобладания типа микроорганизмов. Первый энтеротип характеризуется доминированием Bacteroidetes. Для данного энтеротипа характерно высокая активность в отношении разложения углеводов и синтеза антиоксидантных витаминов. Второй энтеротип с преобладанием бактерий рода Prevotella имеет способность к расщеплению слизи. Третий энтеротип с преобладанием Ruminococcus, которые характеризуются расщеплением и трансмембранным транспортом углеводов [8]. Энтеротип 1 считается наиболее благоприятным в отношении прогноза атеросклеротического поражения

сосудов, в то время как энтеротипы 2 и 3 предрасполагают к более раннему развитию атеросклероза.

Дислипидемические нарушения часто сочетается со значительными дисбиотическими нарушениями в кишечнике, а именно связаны со снижением бифидо- и лактобактерий [9].

Патогенез атеросклероза

Теорий развития атеросклероза существовало множество: инфильтрационная (Н.Н. Аничков), нервно-метаболическая (А.Л. Мясников), иммунологическая (А.Н. Климов, В.А. Нагорнев), рецепторная (Гольдштейна-Брауна), бактериальная (вирусная), моноклональная, перекисная, генетическая [10].

На данный момент “классической” в патологической анатомии принята теория “ответа на эндотелиальное повреждение” [11], которая объединяет и дополняет вышеперечисленные. Суть этой теории заключается в воздействии повреждающих факторов на эндотелий сосудов (гемодинамические, иммунологические, химические), приводящие к дисфункции эндотелия на фоне существующей дислипидемии, с последующим запуском ключевых патогенетических звеньев эндотелиального повреждения - оксидативного стресса и активацией провоспалительных цитокинов. Оксидативный стресс связан с повреждением антиоксидантной системы, а именно с нарушением секреции супероксиддисмутазы. При этом липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) попадают в субэндотелиальный слой и под действием активных форм

кислорода происходит их модификация до окисленных ЛПНП, которые индуцируют пролиферацию провоспалительных транскрипционных факторов, что приводит к экспрессии хемокинов и факторов адгезии на поверхности эндотелия, способствуя рекрутизации моноцитов с их активной миграцией в субэндотелиальное пространство и преобразованием в макрофаги [11]. Макрофаги продуцируют медиаторы и активные формы кислорода, что приводит к большему окислению модифицированных ЛПНП с их последующим фагоцитозом (формирование “пенистых клеток”, которые образуют ядро атероматозной бляшки). Продукция макрофагами медиаторов воспаления способствует пролиферации гладкомышечных клеток и миофибробластов с образованием фиброзной покрышки [11].

Исследования последних лет изменили вектор поиска возможных причин развития атеросклероза и мер его профилактики. На 81-м Конгрессе Европейского атеросклеротического общества в Лионе в 2013г обсуждалась теория “атеросклеротического микробиома”, которая отражает связь между развитием атеросклероза и особенностями микрофлоры кишечника. Вклад микробиома в развитие нарушений липидного обмена и атеросклероза определяется несколькими механизмами: синтез проатерогенных метаболитов (триметиламин-N-оксид, короткоцепочечные жирные кислоты), изменение иммунологической реактивности организма, индукция вялотекущего воспаления (рис. 1) [12].

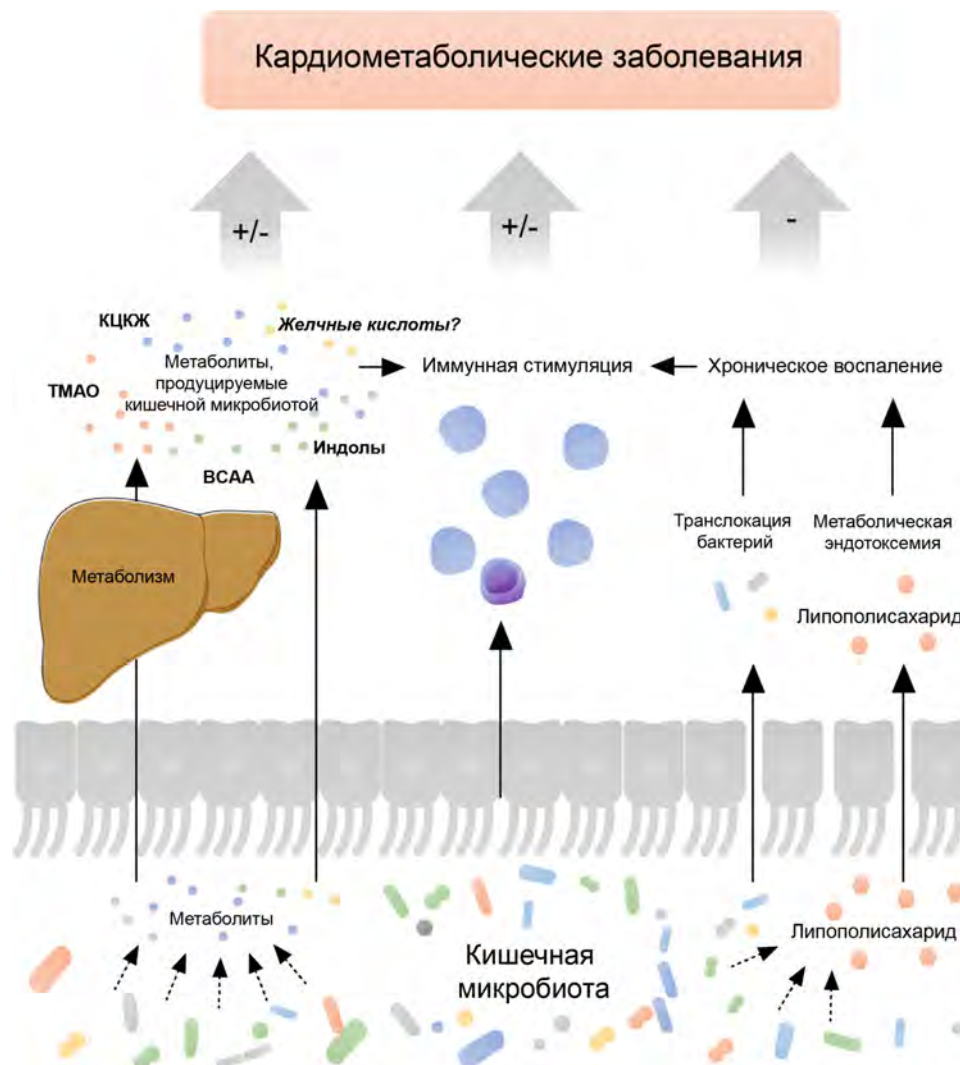


Рисунок 1. Основные механизмы развития кардиометаболических заболеваний, ассоциированных с кишечной микробиотой. ТМАО: триметиламин-N-оксид, КЦКЖ: короткоцепочечные жирные кислоты, ВСАА: аминокислоты с разветвленной цепью. “±” указывает либо на положительное, либо на отрицательное влияние, “-“ указывает на отрицательное влияние. Адаптировано из Karpel, B.A., Federici, M. Gut microbiome and cardiometabolic risk. *Rev. Endocr. Metab. Disord* 20, 399–406 (2019). DOI: 10.1007/s11154-019-09533-9

Триметиламин-N-оксид

Вклад микробиоты в синтез проатерогенных веществ заключается в способности некоторых микроорганизмов кишечной микрофлоры к превращению лецитина, L-карнитина и холина, содержащегося в продуктах животного происхождения, в триметиламин (ТМА), который в свою очередь в печени человека под действием флавиноидсодержащей монооксигеназы 3 (ФМО3) трансформируются в триметиламин-N-оксид (ТМАО) [13,14,15,16]. Роль ТМАО в развитии атеросклероза и ИБС заключается в наличии нескольких механизмов:

способности ТМАО к ингибированию обратного транспорта холестерина, регуляции экспрессии генов эндотелиальных и иммунных клеток, стимуляции образования пенных клеток из макрофагов, повышению адгезии тромбоцитов [17]. Образованию пенных клеток из макрофагов способствует возможность ТМАО к активации белка теплового шока HSP60, и как следствие запуска данного процесса через активацию Toll-подобных рецепторов макрофагов [18]. Среди микроорганизмов достоверно повышающим уровень ТМАО относят микроорганизмы типа Firmicutes, а

именно Clostridium, Enterococcus, Streptococcus [18, 19]. В крупном исследовании, которое было проведено в 2013г Уилсон Танг и соавторами и результаты которого были опубликованы в The New England Journal of Medicine, была установлена абсолютная связь микробиоты с повышением уровня ТМАО. При этом применение антибактериальных препаратов достоверно снизило уровень триметиламин-N-оксида в плазме исследуемых [20]. Исследования показали, что уровни ТМАО в плазме крови связаны с риском ССЗ и ИБС в том числе [21]. А опубликованное в 2021г исследование Уилсон Танг и его соавторов, рассматривает возможность использования ТМАО как маркера риска коронарного атеросклероза независимо от традиционных факторов риска [22].

Желчные кислоты

Помимо синтеза проатерогенного ТМАО некоторые представители микробиоты кишечника способны изменять метаболизм холестерина, действуя через модификацию желчных кислот (ЖК). Рассматриваются варианты действия микроорганизмов на обмен ЖК, заключающиеся в их деконъюгации [23]. Данный механизм осуществляется за счет наличия у бактерий фермента под названием гидролаза желчных солей (ГЖС), который имеется у грамположительных кишечных бактерий, включая Lactobacillus, Clostridium, Listeria и Bifidobacterium. Представители рода Bacteroides являются единственными грамотрицательными бактериями, обладающими активностью ГЖС. В результате деконъюгации формируются свободные холевые кислоты, которые плохо реабсорбируются в кишечнике. Следствием избытка свободных холевых кислот является активация фарнезоидных X-рецепторов в печени, которая ведет к подавлению фермента 7 α -гидроксилазы (СYP7A1), ответственного за превращение холестерина в ЖК [24].

Данные реакции приводят к изменению соотношения холестерин - ЖК, в сторону повышения уровня холестерина.

Генетический материал бактерий

Признаком участия микробиоты в атерогенезе является наличие остатков генетического материала бактерий (дезоксирибонуклеиновой кислоты) в атеросклеротических бляшках [25]. И если ранее это рассматривалось учеными как непосредственное повреждение стенки сосудов патогенными бактериями, циркулирующими в крови [26], то сейчас благодаря результатам последних исследований и наличию данных о метагеноме известно, что это генетический материал микробиоты кишечника.

Исследования атеросклеротических бляшек коронарных артерий после аутопсии показывали наличие в них дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) бактерий и чаще всего в них определялась Chlamydia pneumoniae. При этом достоверных доказательств связи Chlamydia pneumoniae с нестабильностью атеросклеротических бляшек не выявлено. Кроме Chlamydia pneumoniae по результатам исследования аутопсийного материала определялось более 50 видов бактерий [27]. Исследования, проведенные Д. Фукуда и соавт., подтверждают наличие связи циркулирующих бактериальных ДНК с активацией Toll-подобными рецепторами 9 типа и их общей связи с прогрессированием коронарного атеросклероза в прямой зависимости от концентрации циркулирующей ДНК [28].

Короткоцепочечные жирные кислоты

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦКЖ) выполняют функции сигнальных молекул в организме человека, связываясь с рецепторами GPR41 и GPR43, участвуют в регуляции иммунных клеток и синтезе цитокинов

[29]. Считается, что КЦЖК, а именно пропионат, бутират, ацетат являются результатом их метаболизма бактериями кишечника сложных углеводов. Выявлены представители микрофлоры кишечника, ответственные за синтез тех или иных КЦЖК. Основными бактериями, производящими КЦЖК, являются виды *Eubacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* и *Coprococcus* [30]. К наиболее значимым продуцирующим ацетат и пропионат бактериям относится тип *Bacteroidetes*, тогда как бактерии типа *Firmicutes* продуцируют большое количество бутирата [31]. Относительно КЦЖК и их роли в прогрессировании атеросклероза данные не столь однозначны. Бутират по мнению многих исследователей считается метаболитом, улучшающим прогноз течения атеросклероза. Исследования указывают на изменения соотношения микробиоты, продуцирующей КЦЖК у людей, страдающих атеросклерозом. Так следует отметить уменьшение количества бутират-продуцирующей флоры, к которой относятся *Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, по сравнению со здоровыми людьми [32,33]. Существуют данные о благоприятном влиянии диеты, содержащей 1% бутирата, на уменьшение и стабилизацию атеросклеротических бляшек у мышей. Исследование проводимое Агилар и соавт. в течение 10 недель, показало снижение атеросклероза аорты, уменьшение макрофагальной инфильтрации и повышение коллагена в атеросклеротической бляшке, а соответственно ее стабилизации [33]. Помимо этого, бутират способен ингибировать 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-редуктазу, что ведет к предотвращению синтеза холестерина [34].

В исследованиях на крысах было установлено, что пропионат ингибирует включение ацетата в жирные кислоты и холестерина в гепатоциты крыс, тем

самым снижая уровень холестерина в сыворотке крови, ацетат же наоборот стимулирует синтез холестерина, так как является его субстратом [35].

Однако достоверные данные о КЦЖК и их влиянии на атеросклероз подтверждаются по большей части исследованиями на животных, а данных об исследованиях с участием людей проведено мало, что требует дополнительного изучения функций этих метаболитов.

Липополисахарид

Важную роль в исследовании влияния микробиоты кишечника на липидный обмен имеет липополисахарид (ЛПС), входящий в состав наружной мембраны грамотрицательных бактерий. Микробиота кишечника является основным источником липополисахарида, способствуя до 1 г липополисахарида в качестве кишечного резервуара [36]. Основной особенностью для реализации данного механизма является наличие незначительного повышения ЛПС, получившего название “метаболическая эндотоксемия” [37]. Считается, что ЛПС способен выступать в качестве сигнальной молекулы для Toll-подобных рецепторов 4 типа с активацией провоспалительных сигнальных путей [38,39], что также приводит к формированию пенных клеток, и опосредованно увеличивает оксидативный стресс, что было показано в исследовании Р. Корневале и соавторов в 2018г [40]. Исследования подтверждают наличие корреляции уровня ЛПС и показателей липидного профиля, однако требуются расширенные исследования по возрасту и численности выборок [41].

Заключение

Исследования последних лет выявили множество новых особенностей микробиоты кишечника человека. Участие кишечной микробиоты в липидном обмене и атерогенезе является

актуальной проблемой в аспекте стабильно лидирующих позиций сердечно-сосудистой патологии. Исследование роли микробиоты кишечника в развитии атеросклероза коронарных артерий крайне перспективное направление, которое меняет взгляд на традиционные методы профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. На данный момент уже выявлено несколько доказанных механизмов влияния метаболитов микробиоты на развитие и прогрессирование атеросклероза, которые захватывают большую часть звеньев патогенеза общепринятой теории развития атеросклероза [42]. Так проведенные исследования относительно микробиотического метаболита ТМАО уже предлагают его как независимый фактор риска развития ССЗ и атеросклероза коронарных артерий [43]. КЦКЖ связаны с составом микробиоты кишечника и зависят от преобладания той или иной флоры. Их роль в прогрессировании ИБС неоднозначна, но имеет место предположение о благоприятном влиянии бутирата, как метаболита снижающего процессы воспаления и стабилизирующего

атеросклеротическую бляшку. ДНК кишечной микробиоты способствует хроническому воспалению и связан с развитием атеросклероза коронарных артерий. ЛПС грамотрицательных бактерий следует считать не менее важными в патогенезе атеросклероза, так как ЛПС является мощнейшим повреждающим эндотелий и активирующим иммунные клетки фактором. Таким образом, можно сделать вывод о том, что кишечная микробиота достоверно влияет на развитие атеросклероза коронарных артерий. Может выступать как инициатором процесса, так и приводить к его прогрессированию. Описанные факты дают предпосылки к развитию нового взгляда на течение и прогноз коронарного атеросклероза. Роль кишечной микробиоты и возможности ее коррекции требуют дальнейшего исследования, но открывают широкие перспективы и стратегии в решении глобальной проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смелов П. А., Никитина С. Ю., Агеева Л. И. и др. Статистический сборник. 2021. [Электронный ресурс]. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoo_hran-2021.pdf (дата обращения: 19.01.2023) Smelov P.A., Nikitina S.Yu., Ageeva L.I. et al. Healthcare in Russia. 2021: statistical compendium [Electronic resource]. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoo_hran-2021.pdf (date of the application: 19.01.2023) [in Russian]
2. Галкин С.С., Бобылев С.Н., Бурлакова Е.А. и др. Российский статистический ежегодник. 2022 [Электронный ресурс]. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2022.pdf (дата обращения: 19.01.2023) Galkin S.S., Bobylev S., Burlakova E.A. et al. Russian Statistical Yearbook 2022. [Electronic resource]. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2022.pdf

3. Афинеевская А.Ю., Мальков О.А., Говорухина А.А. Роль кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза и перспективные меры профилактики (обзор). Журн. мед.-биол. исследований. 2020. Т. 8, No 2. С. 184–193. DOI: 10.37482/2542-1298-Z009 Afineevskaya A.Yu., Mal'kov O.A., Govorukhina A.A. The Role of Intestinal Microbiota in the Pathogenesis of Atherosclerosis and Promising Preventive Measures (Review). Journal of Medical and Biological Research, 2020, vol. 8, no. 2, pp. 184–193. DOI: 10.37482/2542-1298-Z009 [in Russian]
4. Kappel, B.A., Federici, M. Gut microbiome and cardiometabolic risk. Rev. Endocr. Metab. Disord 20, 399–406 (2019). DOI: 10.1007/s11154-019-09533-9
5. Никонов Е. Л., Попова Е.Н. Микробиота. Москва, Медиа Сфера, 2019. 256 с.

- Nikonov E.L., Popova E.N., eds. *Microbiota*. Moscow: Media Sphera; 2019. 256 p. [in Russian]
6. Metagenomics of the Human Intestinal Tract. [Электронный ресурс]. URL: <https://cordis.europa.eu/article/id/91747-human-intestinal-tract-understanding-from-the-inside-out> (дата обращения: 19.01.2023)
7. Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020;1 6(2):277-285. DOI:1 0.20996/1 81 9-6446-202004-02
- Drapkina O.M., Kaburova A.N. Gut Microbiota Composition and Metabolites as the New Determinants of Cardiovascular Pathology Development. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;1 6(2):277-285. DOI:1 0.20996/181 9-6446-2020-04-02 [in Russian]
8. Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. Доказательная гастроэнтерология. 2020;9(2):42-55. DOI:10.17116/dokgastro2020902142
- Kaibysheva VO, Zharova ME, Filimendikova KYu, Nikonov EL. Human Microbiome: age-related changes and functions. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):42-55. DOI:10.17116/dokgastro2020902142 [in Russian]
9. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Демидова Т.Ю. и др. Изменения кишечной микробиоты как фактор риска развития дислипидемии, атеросклероза и роль пробиотиков в их профилактике. Терапевтический архив. 2020; 92 (9): 94-101. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000784
- Oynotkinova O.S., Nikonov E.L., Demidova T.Y., et al. Changes in the intestinal microbiota as a risk factor for dyslipidemia, atherosclerosis and the role of probiotics in their prevention. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (9): 94-101. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000784 [in Russian]
10. Пауков В.С. Атеросклероз. В кн.: Патологическая анатомия. Т. 1, под ред. В. С. Паукова Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 338-351. Paukov V.S. Atherosclerosis. *Pathological anatomy*. Vol. 1, ed. V.S. Paukov Moscow: GEOTAR-Media, 2020; 338-351. [In Russian]
11. Kumar V., Abbas A.K. et al. Chapter 11: Blood Vessels. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 8th ed. ELSEVIER, 2014: 487-529.
12. Kappel, B.A., Federici, M. Gut microbiome and cardiometabolic risk. *Rev. Endocr. Metab. Disord* 20, 399–406 (2019). DOI: 10.1007/s11154-019-09533-9
13. Драпкина О.М., Широбокых О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018;14(4):567-574. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-144-567-574
- Drapkina O.M., Shirobokikh O.E. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):567-574. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574 [in Russian]
14. Никонов Е. Л., Попова Е.Н. Микробиота. Москва, Медиа Сфера, 2019. 256 с.
- Nikonov E.L., Popova E.N., eds. *Microbiota*. M.: Media Sphera; 2019. 256 p. [in Russian]
15. Heianza Y, Ma W, DiDonato JA, Sun Q, Rimm EB, Hu FB, Rexrode KM, Manson JE, Qi L. Long-Term Changes in Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Coronary Heart Disease Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb 25;75(7):763-772. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.060.
16. Sanchez-Rodriguez E, Egea-Zorrilla A, Plaza-Díaz J, Aragón-Vela J, Muñoz-Quezada S, Tercedor-Sánchez L, Abadia-Molina F. The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2020 Feb 26;12(3):605. DOI: 10.3390/nu12030605.
17. Григорьева И.Н. Атеросклероз и триметиламин-N-оксид — потенциал кишечной микробиоты. Российский кардиологический журнал. 2022;27(9):5038. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5038
- Grigorieva I.N. Atherosclerosis and trimethylamine-N-oxide — the gut microbiota potential. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5038. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5038 [in Russian]
18. Драпкина О.М., Жамалов Л.М. Микробиота кишечника — новый фактор риска атеросклероза? Профилактическая медицина. 2022;25(11):92–97. DOI:10.17116/profmed20222511192
- Drapkina OM, Zhamalov LM. Gut microbiota: a new risk factor for atherosclerosis? *The Russian Journal of Preventive medicine*. 2022;25(11):92–97. DOI:10.17116/profmed20222511192 [in Russian]
19. Горбенко А.В., Скирденко Ю.П., Андреев К.А., Федорин М.М., Николаев Н.А., Ливзан М.А. Кишечная микробиота и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы влияния и возможности коррекции. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2023;19(1):58-64. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-03.
- Gorbenko A.V., Skirdenko Y.P., Andreev K.A., Fedorin M.M., Nikolaev N.A., Livzan M.A. Microbiota and Cardiovascular Diseases: Mechanisms of Influence and Correction Possibilities. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):58-64. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-03 [in Russian]
20. Драпкина О.М., Широбокых О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Рациональная Фармакотерапия в

- Кардиологии 2018;14(4):567-574. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-144-567-574
- Drapkina O.M., Shirobokikh O.E. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):567-574. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574 [in Russian]
21. Sanchez-Rodriguez E, Egea-Zorrilla A, Plaza-Díaz J, Aragón-Vela J, Muñoz-Quezada S, Tercedor-Sánchez L, Abadia-Molina F. The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2020 Feb 26;12(3):605. DOI: 10.3390/nu12030605.
22. Tang WHW, Li XS, Wu Y, Wang Z, Khaw KT, Wareham NJ, Nieuwdorp M, Boekholdt SM, Hazen SL. Plasma trimethylamine N-oxide (TMAO) levels predict future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Am Heart J*. 2021 Jun;236:80-86. DOI: 10.1016/j.ahj.2021.01.020.
23. Никонов Е. Л., Попова Е.Н. Микробиота. Москва, Медиа Сфера, 2019. 256 с. Nikonov E.L., Popova E.N., eds. *Microbiota*. М.: Media Sfera; 2019. 256 p. [in Russian]
24. Vourakis M, Mayer G, Rousseau G. The Role of Gut Microbiota on Cholesterol Metabolism in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 28;22(15):8074. DOI: 10.3390/ijms22158074.
25. Драпкина О.М., Ширококих О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):567-574. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-144-567-574
- Drapkina O.M., Shirobokikh O.E. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):567-574. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574 [in Russian]
26. Пауков В.С. Атеросклероз. В кн.: Патологическая анатомия. Т. 1., под ред. В. С. Паукова Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 338-351. Paukov V.S. Atherosclerosis. Pathological anatomy. Vol. 1, ed. V.S. Paukov Moscow: GEOTAR-Media, 2020; 338-351. [In Russian]
27. Драпкина О.М., Жамалов Л.М. Микробиота кишечника — новый фактор риска атеросклероза? *Профилактическая медицина*. 2022;25(11):92–97. DOI:10.17116/profmed20222511192
- Drapkina OM, Zhamalov LM. Gut microbiota: a new risk factor for atherosclerosis? *The Russian Journal of Preventive medicine*. 2022;25(11):92–97. DOI:10.17116/profmed20222511192 [in Russian]
28. Fukuda D, Nishimoto S, Aini K, Tanaka A, Nishiguchi T, Kim-Kaneyama JR, Lei XF, Masuda K, Naruto T, Tanaka K, Higashikuni Y, Hirata Y, Yagi S, Kusunose K, Yamada H, Soeki T, Imoto I, Akasaka T, Shimabukuro M, Sata M. Toll-Like Receptor 9 Plays a Pivotal Role in Angiotensin II-Induced Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2019 Apr 2;8(7):e010860. DOI: 10.1161/JAHA.118.010860.
29. Kappel, B.A., Federici, M. Gut microbiome and cardiometabolic risk. *Rev. Endocr. Metab. Disord* 20, 399–406 (2019). DOI: 10.1007/s11154-019-09533-9
30. Vourakis M, Mayer G, Rousseau G. The Role of Gut Microbiota on Cholesterol Metabolism in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 28;22(15):8074. DOI: 10.3390/ijms22158074.
31. Зорькина М.А., Скирденко Ю.П., Горбенко А.В., Николаев Н.А., Андреев К.А. Фибрилляция предсердий и микробиота кишечника: есть ли связь? *Профилактическая медицина*. 2022;25(5):110–114. DOI: 10.17116/profmed202225051110
- Zor'kina MA, Skirdenko YuP, Gorbenko AV, Nikolaev NA, Andreev KA. Atrial fibrillation and the gut microbiota: is there a link? *The Russian Journal of Preventive medicine*. 2022;25(5):110–114. DOI: 10.17116/profmed202225051110 [in Russian]
32. Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):277-285. DOI: 10.20996/1819-6446-202004-02
- Drapkina O.M., Kaburova A.N. Gut Microbiota Composition and Metabolites as the New Determinants of Cardiovascular Pathology Development. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):277-285. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-02 [in Russian]
33. Shen X, Li L, Sun Z, Zang G, Zhang L, Shao C, Wang Z. Gut Microbiota and Atherosclerosis-Focusing on the Plaque Stability. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Aug 3;8:668532. DOI: 10.3389/fcvm.2021.668532.
34. Edenil C, Aguilar, Lana Claudinez dos Santos, Alda J, Leonel, et al. Oral butyrate reduces oxidative stress in atherosclerotic lesion sites by a mechanism involving NADPH oxidase down-regulation in endothelial cells, *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2016 Aug; 34: 99-105. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.05.002.
35. Vourakis M, Mayer G, Rousseau G. The Role of Gut Microbiota on Cholesterol Metabolism in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 28;22(15):8074. DOI: 10.3390/ijms22158074.
36. Pussinen PJ, Kopra E, Pietiäinen M, Lehto M, Zaric S, Paju S, Salminen A. Periodontitis and cardiometabolic disorders: The role of lipopolysaccharide and endotoxemia. *Periodontol* 2000. 2022 Jun;89(1):19-40. DOI: 10.1111/prd.12433.
37. Kappel, B.A., Federici, M. Gut microbiome and cardiometabolic risk. *Rev. Endocr. Metab. Disord* 20, 399–406 (2019). DOI: 10.1007/s11154-019-09533-9

38. Pussinen PJ, Kopra E, Pietiäinen M, Lehto M, Zaric S, Paju S, Salminen A. Periodontitis and cardiometabolic disorders: The role of lipopolysaccharide and endotoxemia. *Periodontol 2000*. 2022 Jun;89(1):19-40. DOI: 10.1111/prd.12433.
39. Gorabi AM, Kiaie N, Khosrojerdi A, Jamialahmadi T, Al-Rasadi K, Johnston TP, Sahebkar A. Implications for the role of lipopolysaccharide in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2022 Nov;32(8):525-533. DOI: 10.1016/j.tcm.2021.08.015.
40. Драпкина О.М., Жамалов Л.М. Микробиота кишечника — новый фактор риска атеросклероза? Профилактическая медицина. 2022;25(11):92–97. DOI:10.17116/profmed20222511192
- Drapkina OM, Zhamalov LM. Gut microbiota: a new risk factor for atherosclerosis? *The Russian Journal of Preventive medicine*. 2022;25(11):92–97. DOI:10.17116/profmed20222511192 [in Russian]
41. Пауков В.С. Атеросклероз. В кн.: Патологическая анатомия. Т. 1., под ред. В. С. Паукова Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 338-351.
- Paukov V.S. Atherosclerosis. *Pathological anatomy*. Vol. 1, ed. V.S. Paukov Moscow: GEOTAR-Media, 2020; 338-351. [In Russian]
42. Никонов Е. Л., Попова Е.Н. Микробиота. Москва, Медиа Сфера, 2019. 256 с.
- Nikonov E.L., Popova E.N., eds. *Microbiota*. M.: Media Sphera; 2019. 256 p. [in Russian]
43. Tang WHW, Li XS, Wu Y, Wang Z, Khaw KT, Wareham NJ, Nieuwdorp M, Boekholdt SM, Hazen SL. Plasma trimethylamine N-oxide (TMAO) levels predict future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Am Heart J*. 2021 Jun;236:80-86. DOI: 10.1016/j.ahj.2021.01.020.