



Взаимодействие микробиоты кишечника с организмом хозяина в состоянии эубиоза и дисбиоза

Карпунина Т. И., Галимзянова А. А., Карпунина Н. С., Годовалов А. П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, 614990 Россия)

Для цитирования: Карпунина Т. И., Галимзянова А. А., Карпунина Н. С., Годовалов А. П. Взаимодействие микробиоты кишечника с организмом хозяина в состоянии эубиоза и дисбиоза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6): 105–112. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-105-112

✉ Для переписки:

Галимзянова

Анна Андреевна

anya_burlakova_98

@mail.ru

Карпунина Тамара Исаковна, кафедра микробиологии и вирусологии, профессор, доктор биологических наук

Галимзянова Анна Андреевна, кафедра микробиологии и вирусологии, ординатор

Карпунина Наталья Сергеевна, кафедра госпитальной терапии, профессор, д.м.н.

Годовалов Анатолий Петрович, кафедра микробиологии и вирусологии, доцент, к.м.н.

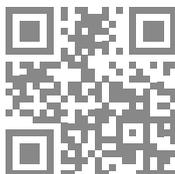
Резюме

В предлагаемом обзоре консолидированы данные современных российских и зарубежных исследователей о связи метаболических расстройств с изменениями состава и функциональной активности микробиоты кишечника. Авторы с позиций современных представлений обсуждают функции иммунной системы, ответственной за поддержание взаимоотношений с симбионтными микроорганизмами, анализируют накопленную информацию об участии метаболитов микрофлоры кишечника в развитии патологических состояний. Результаты систематического анализа публикаций двух последних десятилетий могут представлять научный интерес с точки зрения поиска новых мишеней и схем воздействия с целью профилактики различных заболеваний и их терапии посредством влияния на микрорекосистему желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: микробиота кишечника, иммунологическая толерантность, метаболиты, фенилацетилглутамин

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: JQXMYU



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-105-112>

“Host-gut microbiota” interactions in a case of eubiosis and dysbiosis

T. I. Karpunina, A. A. Galimzyanova, N. S. Karpunina, A. P. Godovalov

Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26 Petropavlovsk str., Perm, 614990, Russia)

For citation: Karpunina T. I., Galimzyanova A. A., Karpunina N. S., Godovalov A. P. “Host-gut microbiota” interactions in a case of eubiosis and dysbiosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;214(6): 105–112. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-105-112

✉ *Corresponding author:*

Anna A.

Galimzyanova

anya_burlakova_98

@mail.ru

Tamara I. Karpunina, Department of Microbiology and Virology, Professor, Doctor of Biological Sciences; ORCID: 0000–0003–2511–4656

Anna A. Galimzyanova, Department of Microbiology and Virology, Resident

Natalia S. Karpunina, Department of Hospital Therapy and Cardiology, Professor, Doctor of Medical Sciences; ORCID: 0000–0003–3127–1797

Anatoliy P. Godovalov, Department of Microbiology and Virology, Associate Professor, Cand. of Med. Sci.; ORCID: 0000–0002–5112–2003

Summary

This review consolidates the data of recent Russian and foreign research works, considering how gut microbiota composition and gut metabolites can affect metabolic disorders. From the standpoint of modern concepts, the authors discuss the functions of the immune system responsible for maintaining relationships with symbiotic microorganisms, analyze the accumulated information on the participation of metabolites of gut microflora in the development of pathological conditions. According to the results of the last two decades achieved, challenges ahead include translation of findings and mechanisms into clinical practice and development of therapeutic options and regimens that target metabolic risks by modulation of gut microbes and metabolites.

Keywords: gut microbiota, immune tolerance, metabolites, phenylacetylglutamine

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Микробиота кишечника (МК) – это совокупность микроорганизмов, обитающих по всей длине желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) млекопитающих. ЖКТ человека представляет собой один из крупнейших по поверхности орган (250–400 м²), где осуществляется взаимодействие между макроорганизмом, факторами окружающей среды, включая микроорганизмы, и антигенами различной природы [1]. Состав микробного сообщества меняется на протяжении всей жизни человека и подвержен как экзогенным, так и эндогенным модификациям. Исследователи цитируют Гипократа (400 г. до н.э): «Смерть сидит в кишечнике» или «Плохое пищеварение – корень всех зол» [2], показывая, что важность кишечника для здоровья человека давно признана. Возобновившийся в последнее время интерес к структуре и функциям МК высветил ее центральное положение в области

здоровья и болезней [3]. Микробиота тесно связана с многочисленными аспектами нормальной физиологии хозяина: от особенностей питания до поведения и реакции на стресс. Кроме того, она может быть основной или сопутствующей причиной многих заболеваний, затрагивающих как близлежащие, так и отдаленные системы органов. Общий баланс в составе микробного сообщества кишечника, а также наличие или отсутствие ключевых видов, способных вызывать специфические реакции, важны для обеспечения гомеостаза или его отсутствия на слизистой оболочке кишечника и за ее пределами.

Цель настоящего обзора – анализ и систематизация накопленных в доступной литературе данных, раскрывающих значение микробиоты кишечника и возможное участие ее метаболитов в развитии патологии.

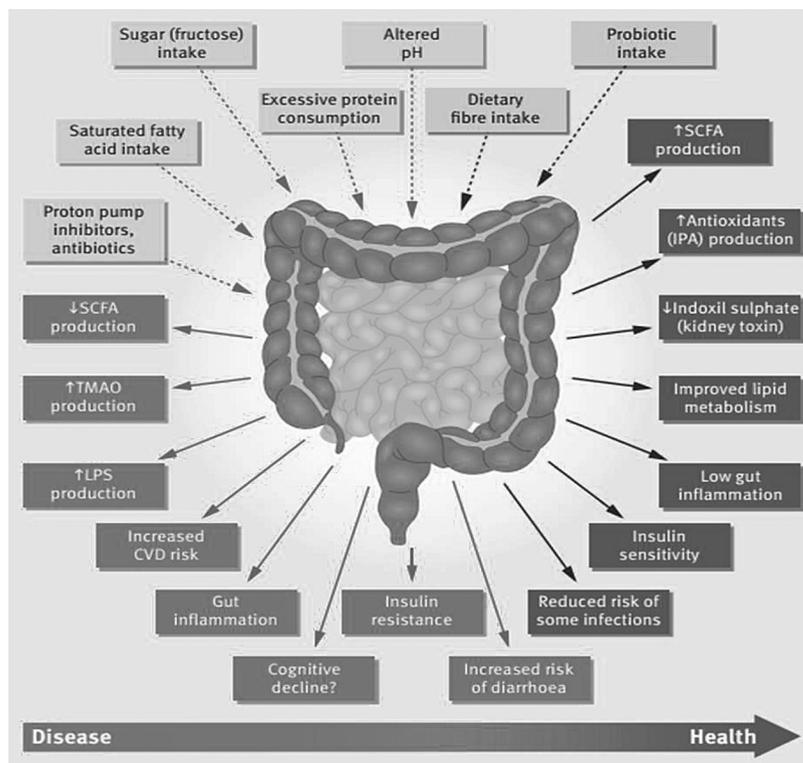
Кишечная микробиота – «скрытый орган» человека [4, 5]

Согласно современным представлениям, совокупность микроорганизмов кишечника, включающую в себя бактерии, археи, вирусы, грибы

и простейших, называют кишечной микробиотой, а совокупный геном – кишечным микробиомом (метагеномом), изменения в их составе и связанные

Рисунок 1. Схематическое изображение роли кишечной микробиоты в здоровье и развитии болезней (CVD = сердечно-сосудистое заболевание; IPA = индолпропионовая кислота; LPS = липополисахарид; SCFA = жирные кислоты с короткой цепью; TMAO = N-оксид триметиламина) [Valdes AM., et al 2018].

Figure 1.



с этим нарушения функций – кишечным дисбиозом [1, 6]. По данным литературных источников, в кишечнике взрослого человека насчитывается порядка 100 триллионов различных микроорганизмов, общий вес которых достигает 2 килограммов [7–9]. Чем ниже расположен отдел желудочно-кишечного тракта, тем большая концентрация микроорганизмов в нем содержится: в двенадцатиперстной кишке (10^3 КОЕ/г), в тощей кишке (10^4 КОЕ/г), в подвздошной кишке (10^7 КОЕ/г), в толстой кишке (10^{12} КОЕ/г) [10, 11]. К числу основных представителей можно отнести *Firmikutes* и *Bacteroidetes*, составляющих 90% микробного сообщества, обитающего в кишечнике, остальное приходится на представителей *Actinobacteria*, *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia* [7, 12, 13]. Кишечная микробиота представляет собой метаболически активную, сложную экосистему и выполняет целый спектр функций в организме человека (рис. 1): в тонкой кишке она отвечает за обменные процессы, регенерацию слизистой и реакции иммунитета; в толстой кишке – за формирование каловых масс, всасывание витаминов, микро- и макроэлементов, перистальтику, синтез витаминов и незаменимых аминокислот, регуляцию водно-солевого баланса и др. [14, 15]. Бактерии, входящие в состав микробиоты ЖКТ человека, условно можно разделить на представителей облигатной (около 90%), факультативной (около 10%) и транзитной (менее 1%) микрофлоры [15]. Авторы констатируют, что к облигатной микрофлоре, постоянно присутствующей в организме человека, относятся преимущественно анаэробные бактерии, обитающие в толстой кишке (*Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*). Видовое разнообразие облигатной флоры невелико, крайне консервативно, однако численность (по сравнению с другими

представителями) максимальна. К факультативной (сопутствующей) микрофлоре относятся условно-патогенные бактерии, доля которых в норме не превышает 10% (*Escherichia*, *Enterococcus*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium* и др.). Количественный и качественный состав факультативной флоры подвержен значительным изменениям в зависимости от внешних факторов. Транзитная флора составляет менее 1%, представлена стафилококками, клостридиями, протейями, дрожжеподобными грибами и др., в основном, состоит из микроорганизмов, занесенных извне и транзитом проходящих ЖКТ. Некоторые представители транзитной флоры могут обладать высоким адгезивным или токсигенным потенциалом, приводя (при ослаблении защитных функций облигатной микрофлоры) к развитию, в том числе, кишечных инфекций.

Все млекопитающие, включая человека, приспособлены к жизни во взаимодействии с миром микробов. В основе дуалистического взгляда в микробиологии и иммунологии лежит «микробная теория болезни» или «патогенная теория медицины», утверждающая, что микробы являются причиной целого ряда заболеваний. Формальная демонстрация этой теории Робертом Кохом и Луи Пастером в конце 19 века знаменует рождение медицинской микробиологии [4]. Однако в начале 20 века И. И. Мечников предположил, что бактерии, продуцирующие молочную кислоту, продлевают жизнь, подавляя рост гнилостной кишечной микрофлоры, в том числе класса *Clostridia*, которые выделяют вредные вещества и могут спровоцировать кишечную «аутоинтоксикацию» [16]. Несмотря на эти ранние открытия, ученые только недавно разработали методы, которые позволяют им охарактеризовать молекулярные механизмы,

лежащие в основе создания и поддержания различных микробных экосистем, расположенных на поверхности наших слизистых оболочек. В доступной литературе мы не нашли общепринятого обозначения функции иммунной системы, ответственной за поддержание взаимоотношений с симбионтными микроорганизмами. Однако, в последние два десятилетия появились исследования, обосновывающие новый взгляд на эту проблему [4, 17–19]. Так, В. Б. Климовичем в 2002 г. был впервые предложен термин «акцептивный иммунитет» для обозначения взаимодействия иммунной системы с нормальной микробиотой и высказано предположение о том, что он представляет собой отдельную функцию иммунитета, отличную от протективной [17]. Eberl G. указывал на «двуликость» иммунных реакций: при взаимодействии с симбионтными бактериями в рамках так называемого физиологического воспаления, проявляется одно звено иммунитета, в то время как в уничтожение патогенов, вызывающих повреждение тканей и органов, вовлечено другое звено [4]. Вильям Паркер впервые обобщил факты, позволяющие рассматривать секреторный иммуноглобулин А (sIgA) и слизь не с традиционных позиций защиты организма от микробов, а с точки зрения их промикробной активности, обеспечивающей рост и жизнедеятельность симбионтных бактерий в кишечнике [18]. Новаторски прозвучала гипотеза McFall-Ngai M. о том, что движущей силой формирования адаптивного иммунитета в эволюции была не борьба с патогенами, а установление взаимоотношений с симбионтными микроорганизмами [19]. Эти взгляды разделяют и другие исследователи [20, 21].

Толерантность иммунной системы хозяина по отношению к кишечным комменсалам опосредуется тремя ключевыми игроками: сами микробы, кишечный эпителий и иммунные клетки, находящиеся в лимфоидной ткани в собственной пластинке стенки кишечника. Индукция иммунной толерантности и поддержание гомеостатического баланса отражает ряд стратегий: уклонение симбионтов от иммунного распознавания (ИР) и активное подавление ответной реакции, с одной стороны, а также регуляция хозяином иммунного ответа, если распознавание все же произошло, – с другой. Чтобы успешно избежать ИР, комменсальные микроорганизмы не должны экспрессировать ключевые факторы вирулентности. Один из вопросов, который требует дополнительного изучения, это степень разнообразия патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП) у комменсалов по сравнению с патогенами. ПАМПы, такие как липополисахарид (ЛПС) и пептидогликаны, являются структурными элементами прокариот, на которые иммунные клетки реагируют. Например, липид А, эндотоксиновый фрагмент ЛПС у грамотрицательных бактерий, пентацилирован у видов *Bacteroidetes*, которые преобладают в кишечной микробиоте. Эта модификация делает липид А *Bacteroidetes* «плохим» агонистом для Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), экспрессируемого иммунными клетками, которые активируются ЛПС [22]. И наоборот, гексацилированный липид А *Proteobacteria* сильно токсичен и с большей

вероятностью вызывает иммунный ответ [23]. Эффект липида А протеобактерий, как мощного агониста TLR4, «размывается» в кишечнике из-за преобладания видов *Bacteroidetes*. Однако при воспалительных заболеваниях кишечника или кишечных инфекциях, наблюдается снижение доли видов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* и увеличение протеобактерий, которые более устойчивы к медиаторам воспаления [24]. Таким образом, гомеостаз очень зависит от поддержания баланса между строго анаэробными и аэротолерантными микробами и относительной экспрессией ими иммуностимулирующих ПАМП.

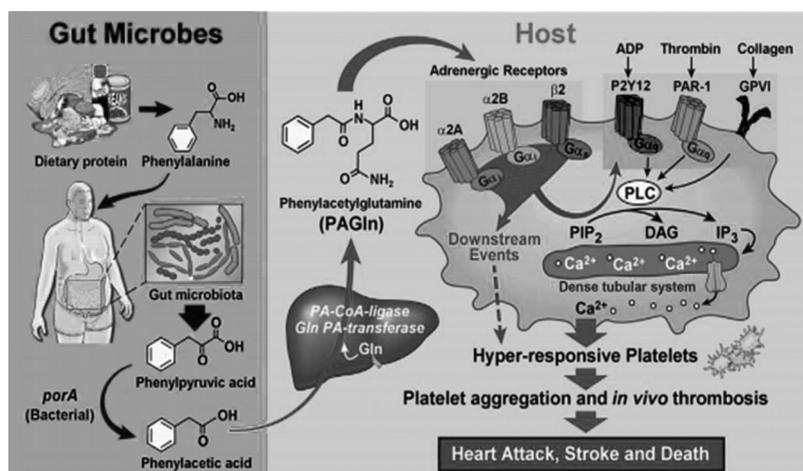
Поддержание иммунного гомеостаза по отношению к симбионтным микроорганизмам не опосредуется исключительно толерантностью. Все больше свидетельств указывает на то, что некоторые комменсальные бактерии обладают способностью активно подавлять воспаление, особенно путем нацеливания на NF-κB – ключевой медиатор воспалительной реакции [25]. Считается, что в задачи «акцептивного» иммунитета входит, в том числе, изоляция бактерий и создание условий для их обитания, ограничивающие проникновение бактерий во внутреннюю среду организма.

Как следует из вышеизложенного качественный и количественный состав МК человека постоянен, что обусловлено рядом факторов, таких как пол, возраст, пищевые привычки, состояние здоровья в целом и прочим [26]. Поддержание постоянства кишечной микрофлоры играет ведущую роль в сохранении здоровья людей, в то же время такое состояние, как дисбиоз, нарушающий метаболический гомеостаз, приводит к появлению тех или иных патологических состояний [27, 28]. Дисбактериоз кишечника возникает, когда изменения факторов окружающей среды позволяют условно патогенным микроорганизмам колонизировать его вместо тех комменсальных бактерий, которые обычно развиваются в оптимальных условиях здорового организма. Изменения в диете, использование антибиотиков, а также возникновение новых или прогрессирование хронических заболеваний влияют на состояние желудочно-кишечного тракта. Как указывалось ранее, продукты метаболизма «здоровой» кишечной микробиоты регулируют иммунитет и физиологическое благополучие, функционируя в качестве сигнальных молекул для ряда рецепторов, поддерживающих гомеостаз хозяина. Однако в состоянии дисбактериоза новые кишечные бактерии не могут производить необходимые для оптимального функционирования метаболиты, что приводит к различного рода нарушениям, либо могут образовывать другие продукты, которые наносят вред хозяину. Эта цепочка реакций приводит к иммунной и метаболической дисфункции, делая хозяина уязвимым для болезней [29]. Однако, нельзя сказать, что есть микробиота хорошая или плохая, так как ее взаимоотношения с хозяином – это сложный и не всегда предсказуемый процесс, к тому же определение «нормальной» микробиоты еще окончательно не установлено [30].

В связи с возрастающим пониманием многофункциональной роли микробиоты, связанной с огромными масштабами (10^{14}) микробной колони-

Рисунок 2. Участие кишечного микробного метаболита PAGln в повышении тромботического потенциала через аднергические рецепторы [Nemet I. et al.,2020]

Figure 2. Gut-Microbial Metabolite PAGln Involvement in Enhancement of Platelet Thrombotic Potential via ADRs [Nemet I. et al.,2020]



зации кишечника, а также его суммарного микробного генома, превышающего в 150 раз соматический геном человека, все более актуальным предметом исследований становится проницаемость желудочно-кишечного тракта для микроорганизмов и их метаболитов [31]. Многие воспалительные заболевания обоснованно считаются в значительной степени болезнями кишечного барьера, а транслокация бактерий и их метаболитов за пределы кишечника представляется важным этиопатогенетическим звеном в их развитии. Кишечный барьер (КБ) – сложная многокомпонентная система. Ее основу составляет однослойный эпителий, железистые элементы которого продуцируют слизь, гликокаликс, а также ряд клеточных компонентов и молекул, относящихся к иммунной, сосудистой и другим системам, анатомически и функционально связанных с ЖКТ [32]. Этот сложный комплекс эпителиального барьера толстой кишки позволяет поддерживать толерантность к комменсальной микрофлоре и пищевым антигенам, эффективно защищая организм от патогенов [33]. Дисбиоз зачастую сопровождается увеличением проницаемости кишечного барьера, что, в свою очередь, ведет к проникновению и накоплению в кровяном русле соединений микробного происхождения. Одним из основных механизмов нарушения проницаемости признается формирование «метаболической эндотоксемии», связанной с действием липополисахаридов (компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий), большие количества которых опосредуют активацию Toll-like рецепторов 4 типа и индуцируют синтез воспалительных цитокинов, приводя к вышеуказанным нарушениям [34–37].

Новые исследования, ориентированные на микробные метаболиты, были сосредоточены на выявлении тех из них, которые имеют отношение к таким заболеваниям, как метаболический синдром [38], ожирение [39], диабет [40], сердечно-сосудистые заболевания [41, 42] и даже рак [43]. Установлено, что специфические классы метаболитов микробиоты, особенно желчные кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, аминокислоты с разветвленной цепью, N-оксид триметиламина, производные триптофана и индола, участвуют в патогенезе метаболических нарушений.

Относительно недавно была установлена роль фенилацетилглутамина (PAGln) в отношении развития атеросклероза. Когортные исследования пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы позволили отнести PAGln к факторам риска при этой патологии [6, 44]. Этот метаболит является одним из наименее изученных. Известно, что он продуцируется в результате деятельности гена *PorA* кишечной микробиоты (при переводе фенилаланина в фенилуксусную кислоту). Двигаясь по ходу пищеварительной трубки, большая часть фенилаланина всасывается в тонкой кишке, оставшаяся часть, достигая толстой кишки, может метаболизироваться кишечной микробиотой с образованием фенилпириновиноградной кислоты (результат первого дезаминирования за счет действия микробиоты), а затем фенилуксусной кислоты. Дальнейшая абсорбция через систему воротной вены приводит к ее печеночной трансформации в PAGln (*pus. 2*). Исследования позволили установить, что в появлении этих соединений значительная роль принадлежит клостридиям, в том числе *Clostridium sporogenes*, продуцирующим метаболиты ароматических кислот, в частности фенилаланин, а также участвующим в его метаболизме до фенилуксусной кислоты [45–47]. PAGln обуславливает гиперактивацию тромбоцитов и тромбообразование посредством передачи сигналов через связанные с G-белком аднергические рецепторы ($\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\beta 2$), являющиеся регуляторами функционирования сердечно-сосудистой системы и агрегации тромбоцитов [47, 48]. Примечательно, что PAGln – единственный из метаболитов кишечных бактерий, который плохо связывается с белками (20%), а именно несвязанные токсические соединения наносят наибольший вред [49]. Удаляется PAGln путём канальцевой секреции, а не клубочковой фильтрации. Вместе с тем, сердечно-сосудистые заболевания зачастую сочетаются с хроническими заболеваниями почек, нередко требующими заместительной почечной терапии [50]. Авторы приводят цифры, указывающие на то, что перед диализом концентрация PAGln может превышать показатели нормы в 100 раз [51]. Такая коморбидность не может не сказываться на тяжести течения регистрируемых заболеваний.

В целом, возобновление в последние годы исследовательского интереса к потенциальным связям комменсальной микробиоты тонкой и толстой кишки со здоровьем человека уже приносит свои

плоды. Доказательств в их поддержку становится все больше, и можно ожидать, что это коренным образом изменит представления о том, кто наши микробные «друзья и враги».

Заключение

Понимание сложного и разностороннего взаимодействия микроорганизмов и макроорганизма во всем его раскрывающемся многообразии является многообещающим с точки зрения формирования новых подходов к профилактике и лечению большого количества заболеваний. Суммированные в обзоре факты убеждают нас в наличии значимого вклада кишечной микробиоты в формирование метаболических нарушений. Гипотеза о том, что кишечный микробиом функционирует как инкреторный орган, генерируя биологически активные соединения, которые могут влиять на физиологию хозяина, находит многочисленные бесспорные подтверждения при изучении различных патоло-

гических состояний. На сегодняшний день уже очевидно, что некоторые метаболиты, производимые кишечной микрофлорой, могут быть использованы в качестве отправной точки для углубленного изучения патогенеза заболеваний, а также для поиска методов их лечения и профилактики с минимальными побочными эффектами, экономичностью и хорошей лечебной эффективностью. Нахождение новых граней между физиологическими и атипичными воспалительными реакциями в тканевых структурах, контактирующих с естественным микробиотическим окружением, несомненно, будет предметом дальнейших исследований в экспериментальной и клинической патологии.

Литература | References

1. Popova E.N., Gordeev I.G. Sovremennye predstavleniya o mikrobiote cheloveka // E. L. Nikonov, E. N. Popova. edd. Mikrobiota. 2019. 7–19. (In Russ.)
Попова Е. Н., Гордеев И. Г. Современные представления о микробиоте человека // Монография под редакцией Е. Л. Никонова и Е. Н. Поповой. Микробиота. – 2019. – С. 7–19.
2. Hawrelak J. A., Myers S. P. The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Alternative Medicine Review*. 2004 Jun;9(2):180–97. PMID: 15253677.
3. Sekirov I., Russell S. L., Antunes L. C., Finlay B. V. Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews*. 2010 Jul;90(3):859–904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
4. Eberl G. A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism. *Mucosal Immunology*. 2010 Sep;3(5):450–60. doi: 10.1038/mi.2010.20.
5. Al-Assal K., Martinez A. C., Torrinhas R. S., et al. Gut microbiota and obesity. *Clinical Nutrition Experimental*. 2018; 20:60–64. doi: 10.1016/j.clnex.2018.03.001.
6. Dostanko N. Ju., Jagur V. E., Zыbalova T. S. [The contribution of the microbiota to the development, progression and outcomes of cardiovascular diseases. Literature review]. *Kardiologija v Belarusi*. 2022; 14 (5): 642–652. (In Russ.)
Достанко Н. Ю., Ягур В. Е., Зыбалова Т. С. Вклад микробиоты в развитие, прогрессирование и исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы. Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14. – № 5. – С. 642–652.
7. Kalip K., Atak N. Intestinal microbiota and health. *Turkish Journal of Public Health*. 2018;16 (1):58–73. doi:10.20518/tjph.458203.
8. Enright, E.F., Gahan, C.G.M., Joyce, S.A., Griffin, B.T. The impact of the gut microbiota on drug metabolism and clinical outcome. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2016;89 (3):375–382.
9. Yoshida N., Yamashita T., Hirata K. I. Gut Microbiome and Cardiovascular Diseases. *Diseases*. 2018;6(3):56. doi: 10.3390/diseases6030056.
10. Sardelli L., Perottoni S., Tunesi M. et al. Technological tools and strategies for culturing human gut microbiota in engineered in vitro models. *Biotechnol Bioengineering*. 2021;118(8):2886–2905. doi: 10.1002/bit.27816.
11. Drapkina O. M., Vasilyeva L. E. Impact of Gut Microbiota on the Risk of Cardiometabolic Diseases Development. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):743–751. (in Russ.) doi:10.20996/1819–6446–2021–10–14.
Васильева Л. Э., Драпкина О. М. Влияние кишечной микробиоты на риск развития кардиометаболических заболеваний. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – № 17(5). – С. 743–751. doi:10.20996/1819–6446–2021–10–14.
12. Sanchez-Rodriguez E., Egea-Zorrilla A., Plaza-Diaz J. et al. The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2020;12(3):605. doi: 10.3390/nu12030605.
13. Novakovic M., Rout A., Kingsley T. et al. Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *World journal of cardiology*. 2020;12(4):110–122. doi: 10.4330/wjcv12.i4.110.
14. Kosenkova T. V., Bojцова E. A. Gut microbiota: main functions and role in the formation of tolerance in young children. *Children's medicine of the North-West*. 2022; 10(2): 22–37. (In Russ.)
Косенкова Т. В., Бойцова Е. А. Кишечная микробиота: основные функции и роль в формировании толерантности у детей раннего возраста. Children's medicine of the North-West. – 2022. – № 2. – С. 22–37.
15. Valdes A. M., Walter J., Segal E., Spector T. D. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *British medical journal*. 2018;361: k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179.
16. The Prolongation of Life: Optimistic Studies. – New York: Springer Publishing Company, 2004.
17. Klimovich V. B. Actual problems of evolutionary immunology. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2002; 38 (5): 442–451. (In Russ.)

- Климович В. Б. Актуальные проблемы эволюционной иммунологии. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2002. – Т. 38. – № 5. – С. 442–451.
18. Everett M. L., Palestrant D., Miller S. E., et al. Immune exclusion and immune inclusion: a new model of host-bacterial interactions in the gut. *Clinical and Applied Immunology Reviews*. 2004;4(5):321–332. doi: 10.1016/j.cair.2004.03.001.
 19. McFall-Ngai M. Adaptive immunity: care for the community. *Nature*. 2007;445(7124):153. doi: 10.1038/445153a.
 20. Boehm T. Evolution of vertebrate immunity. *Current Biology*. 2012; 22(17): R722–732. doi: 10.1016/j.cub.2012.07.003.
 21. Maynard C. L., Elson C. O., Hatton R. D., Weaver C. T. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012;489(7415):231–41. doi: 10.1038/nature11551.
 22. Coats S. R., Do C. T., Karimi-Naser L. M., Brahm et al. Antagonistic lipopolysaccharides block E. coli lipopolysaccharide function at human TLR4 via interaction with the human MD-2 lipopolysaccharide binding site. *Cellular microbiology*. 2007;9(5):1191–1202. doi: 10.1111/j.1462-5822.2006.00859.x.
 23. Munford R. S., Varley A. W. Shield as signal: lipopolysaccharides and the evolution of immunity to gram-negative bacteria. *PLoS Pathogens*. 2006;2(6): e67. doi: 10.1371/journal.ppat.0020067.
 24. Lupp C., Robertson M. L., Wickham M. E. et al. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe*. 2007;2(2):119–129. doi: 10.1016/j.chom.2007.06.010.
 25. Sansonetti P. J., Medzhitov R. Learning tolerance while fighting ignorance. *Cell*. 2009;138(3):416–420. doi: 10.1016/j.cell.2009.07.024.
 26. Falony G., Joossens M., Vieira-Silva S., et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016;352(6285):560–564. doi: 10.1126/science.aad3503.
 27. Kumar D., Mukherjee S. S., Chakraborty R. The emerging role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *Indian Heart Journal*. 2021;73(3):264–272. doi: 10.1016/j.ihj.2021.04.008.
 28. Ardatskaya M. D., Bel'mer S. V., Dobritsa V. P., et al. [Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;(5):13–50. Russian. PMID: 26387170.
Ардатская М. Д., Бельмер С. В., Добрица В. П., и соавт. Дисбиоз (Дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 117(5). – С. 13–50.
 29. Astudillo A. A., Mayrovitz H. N. The Gut Microbiome and Cardiovascular Disease. *Cureus*. 2021;13(4): e14519. doi: 10.7759/cureus.14519.
 30. 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. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574.
Драпкина О. М., Широбокых О. Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – № 14(4). – С. 567–574. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574.
 31. Podoprigora G. I., Kafarskaya L. I., Bainov N. A., Shkoporov A. N. Bacterial Translocation from Intestine: Microbiological, Immunological and Pathophysiological Aspects. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (6): 640–650. (in Russ.) doi: 10.15690/vramn564.
Подопригора Г. И., Кафарская Л. И., Байнов Н. А., Шкопоров А. Н. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты. Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2015. – № 70(6). – С. 640–650. doi: 10.15690/vramn564.
 32. Zolotova N. A., Akhrieva K. M., Zayratyants O. V. Epithelial barrier of the colon in health and patients with ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(2):4–13. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-4-13.
Золотова Н. А., Архиева Х. М., Зайратьянц О. В. Эпителиальный барьер толстой кишки в норме и при язвенном колите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 162(2). – С. 4–13. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-4-13.
 33. Geremia A., Biancheri P, Allan P. et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13(1):3–10. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.004.
 34. Stoll L. L., Denning G. M., Weintraub N. L. Potential role of endotoxin as a proinflammatory mediator of atherosclerosis. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 2004;24(12):2227–36. doi: 10.1161/01.ATV.0000147534.69062.dc.
 35. Konev Y. V., Lazebnik L. B. Role of endotoxin of intestinal microbiota in the pathogenesis of atherosclerosis. *Therapy*. 2015;(2):19–27. (in Russ.)
Конев Ю. В., Лазебник Л. Б. Роль эндотоксина кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза. Терапия. – 2015. – № 2. – С. 19–27.
 36. Khlynova O. V., Stepina E. A. Disturbance of intestinal permeability and its role in the development of cardiovascular complications in persons with inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(11):36–45. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-36-45.
Хлынова О. В., Степина Е. А. Нарушение кишечной проницаемости и ее роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у лиц с воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;207(11): 36–45. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-36-45.
 37. Suzuki K., Susaki E. A., Nagaoka I. Lipopolysaccharides and Cellular Senescence: Involvement in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 22;23(19):11148. doi: 10.3390/ijms231911148.
 38. Agus A., Clément K., Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*. 2021 Jun;70(6):1174–1182. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323071.
 39. Canfora E. E., Meex R. C. R., Venema K., Blaak E. E. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 May;15(5):261–273. doi: 10.1038/s41574-019-0156-z.
 40. Herrema H., Niess J. H. Intestinal microbial metabolites in human metabolism and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(12):2533–2547. doi: 10.1007/s00125-020-05268-4.

41. Kasahara K., Rey F. E. The emerging role of gut microbial metabolism on cardiovascular disease. *Curr Opin Microbiol.* 2019;50:64–70. doi: 10.1016/j.mib.2019.09.007.
42. Jansen V. L., Gerdes V. E., Middeldorp S., van Mens T. E. Gut microbiota and their metabolites in cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(3):101492. doi: 10.1016/j.beem.2021.101492.
43. Rajha H. N., Paule A., Aragonès G. et al. Recent advances in research on polyphenols: effects on microbiota, metabolism, and health. *Mol Nutr Food Res.* 2022;66(1):e2100670. doi: 10.1002/mnfr.202100670.
44. Zong X., Fan Q., Yang Q. et al. Phenylacetylglutamine as a risk factor and prognostic indicator of heart failure. *ESC Heart Fail.* 2022;9(4):2645–2653. doi: 10.1002/ehf2.13989.
45. Zhu Y., Shui X., Liang Z. et al. Gut microbiota metabolites as integral mediators in cardiovascular diseases (Review). *International Journal of Molecular Medicine.* 2020;46(3):936–948. doi: 10.3892/ijmm.2020.4674.
46. Dodd D., Spitzer M. H., Van Treuren W. et al. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature.* 2017;551(7682):648–652. doi: 10.1038/nature24661.
47. Nemet I., Saha P. P., Gupta N. et al. A Cardiovascular Disease-Linked Gut Microbial Metabolite Acts via Adrenergic Receptors. *Cell.* 2020;180(5):862–877.e22. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.016.
48. Yeh C. F., Chen Y. H., Liu S. F. et al. Mutual Interplay of Host Immune System and Gut Microbiota in the Immunopathology of Atherosclerosis. *International journal of molecular sciences.* 2020;21(22):8729. doi: 10.3390/ijms21228729.
49. Poesen R., Claes K., Evenepoel P., Loor H., Augustijns P., Kuypers D. and Meijers B. Microbiota-Derived Phenylacetylglutamine Associates with Over all Mortality and Cardiovascular Disease in Patients with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27: 3479–3487. doi: 10.1681/ASN.2015121302.
50. Chen Y. Y., Chen D. Q., Chen L. et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. *Journal of translational medicine.* 2019;17(1):5. doi: 10.1186/s12967-018-1756-4.
51. Mair R. D., Sirich T. L., Meyer T. W. Uremic Toxin Clearance and Cardiovascular Toxicities. *Toxins (Basel).* 2018;10(6):226. doi: 10.3390/toxins10060226.