



Кишечный метаболом, как отдельный маркер развития сердечно-сосудистых патологий

Успенский Ю.П.¹ Фоминых Ю.А.^{1,2}, Вавилова Т.В.², Егай Ю.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, (ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия)

Для цитирования: Успенский Ю.П.1 Фоминых Ю.А.1, 2, Вавилова Т.В.2, Егай Ю.В. Кишечный метаболом, как отдельный маркер развития сердечно-сосудистых патологий. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(2): 207–215 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-207-215

✉ Для переписки:

Егай

Юрий

Владимирович

y.o.yuriy@yandex.ru

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана
Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой;
профессор кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой лабораторной медицины с клиникой
Егай Юрий Владимирович, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии им. В.А. Вальдмана

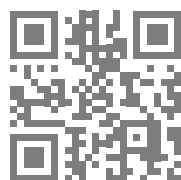
Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из ведущих причин смертности в мире, особенно в развитых странах. В последние годы внимание исследователей привлекает роль кишечной микробиоты и её метаболитов в развитии и прогрессировании ССЗ. Кишечная микробиота производит различные метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), триметиламин-N-оксид (ТМАО), вторичные желчные кислоты и производные триптофана, которые могут влиять на сердечно-сосудистую систему. ТМАО, образующийся из пищевых компонентов (холин, карнитин), связан с повышенным риском атеросклероза, воспаления и тромбоза. Высокие уровни ТМАО коррелируют с увеличением сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда и инсульт. SCFA, напротив, обладают противовоспалительными свойствами, улучшают эндотелиальную функцию и снижают риск ССЗ. Вторичные желчные кислоты и производные триптофана также играют важную роль в регуляции воспаления и сосудистой функции. Исследования показывают, что модуляция микробиоты через диету, пробиотики и пребиотики может стать перспективным подходом для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, изучение кишечного метаболома открывает новые возможности для выявления биомаркеров и разработки персонализированных стратегий лечения кардиометаболических заболеваний.

Ключевые слова: микробиота, микробиом, дисбактериоз, метаболиты, сердечно-сосудистые заболевания, триметиламин-N-оксид, желчные кислоты, индол, триптофан, атеросклероз, сердечная недостаточность, ХСН, ТМАО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: QGSPSZ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-234-2-207-215>

The intestinal metabolome as a distinct marker for the development of cardiovascular pathologies

Yu.P. Uspenskiy¹, Yu.A. Fominykh^{1,2}, T.V. Vavilova², Yu.V. Egay¹¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya, St. Petersburg, 194100, Russia)² Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, (2, str. Akkuratova, St. Petersburg, 197341, Russia)

For citation: Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Vavilova T.V., Egay Yu.V. The intestinal metabolome as a distinct marker for the development of cardiovascular pathologies. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(2): 207–215. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-207-215

✉ **Corresponding author:**

Yuriy V. Egay

yo.yuriy@yandex.ru

Yuri P. Uspenskiy, Dr. med. Sciences, Prof., head. department Faculty Therapy named after. V.A. Waldman; Professor of the Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry; ORCID: 0000-0001-6434-1267

Yulia A. Fominykh, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the Clinic; Professor of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Waldman; ORCID: 0000-0002-2436-3813

Tatiana V. Vavilova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Laboratory Medicine Department with the Clinic; ORCID: 0000-0001-8537-3639

Yuri V. Egay, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Waldman; ORCID: 0009-0000-8967-2898

Summary

Cardiovascular diseases (CVD) remain one of the leading causes of mortality worldwide, especially in developed countries. In recent years, researchers have focused on the role of gut microbiota and its metabolites in the development and progression of CVD. The gut microbiota produces various metabolites, such as short-chain fatty acids (SCFAs), trimethylamine-N-oxide (TMAO), secondary bile acids, and tryptophan derivatives, which can influence the cardiovascular system. TMAO, derived from dietary components (choline, carnitine), is associated with an increased risk of atherosclerosis, inflammation, and thrombosis. High levels of TMAO correlate with an increased incidence of cardiovascular events, such as myocardial infarction and stroke. In contrast, SCFAs have anti-inflammatory properties, improve endothelial function, and reduce the risk of CVD. Secondary bile acids and tryptophan derivatives also play an important role in regulating inflammation and vascular function. Research suggests that modulating the microbiota through diet, probiotics, and prebiotics could be a promising approach for the prevention and treatment of cardiovascular diseases. Thus, the study of the intestinal metabolome opens new opportunities for identifying biomarkers and developing personalized strategies for the treatment of cardiometabolic diseases.

Keywords: microbiota, microbiome, dysbiosis, metabolites, cardiovascular diseases, trimethylamine-N-oxide, bile acids, indole, tryptophan, atherosclerosis, heart failure, TMAO

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидизации в развитых странах. В США ССЗ становятся причиной смерти каждого третьего жителя, а в Европе – каждого четвертого [1]. В России этот показатель ещё выше: почти половина всех летальных исходов связана с сердечно-сосудистыми патологиями, что значительно превышает уровень смертности от этих заболеваний в Европе и США.

Факторы риска ССЗ активно изучаются, при этом ключевыми из них считаются метаболические нарушения, такие как ожирение, сахарный диабет и дислипидемия. Однако изучение новых механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний по-прежнему остается важной задачей. В последние годы особое внимание уделяется роли кишечной микробиоты как возможного фактора риска, влияющего на метаболические процессы и способствующего развитию ССЗ.

Микробиом

Микробиота кишечника играет решающую роль в производстве различных метаболитов, включая

короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs), которые образуются в результате ферментации

непереваренных углеводов. Кроме того, триметиламин (ТМА), который получается из пищевых компонентов, таких как карнитин и холин, ферментативно превращается в триметиламин-N-оксид (ТМАО) в печени. Кроме того, метаболиты хозяина, такие как желчные кислоты (ЖК), подвергаются модификации кишечными бактериями, образуя вторичные желчные кислоты. Наконец, кишечные бактерии также синтезируют новые метаболиты, включая ВСАА (аминокислоты с разветвленной цепью), триптофан, производные индола и витамины [2].

В кишечной микробиоте несколько семейств бактерий: Firmicutes, Proteobacteria и Actinobacteria phyla, выделенных из комменсальных бактерий в кишечнике человека, потребляют холин и карнитин и, следовательно, потенциально производят ТМА. Однако Bacteroidetes не способны производить ТМА. У пациентов с высоким содержанием ТМАО было больше Firmicutes, чем Bacteroidetes, и менее разнообразный кишечный микробиом.

В частности, наиболее распространенными родами были Clostridiaceae, Lachnospiraceae и Veillonellaceae, Clostridiales из типа Firmicutes.

Напротив, у пациентов с низким содержанием ТМАО было больше Bacteroidales из типа Bacteroidetes, из которых преобладали Bacteroidaceae и Prevotellaceae.

В свою очередь Firmicutes имеют решающее значение для ферментации пищевых волокон в короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), которые обладают противовоспалительными свойствами и жизненно важны для здоровья кишечника. Другая важная группа, Bacteroidetes, способствует расщеплению сложных углеводов, облегчая усвоение питательных веществ. Кроме того, Actinobacteria, включая полезные штаммы, такие как Bifidobacterium, поддерживают иммунную функцию и способствуют поддержанию здоровой среды кишечника [3].

Возникновение дисбактериоза, состояния дисбаланса микробного сообщества, в первую очередь объясняется такими факторами, как неправильное

питание, повышенный уровень стресса, недостаточная физическая активность. Этот дисбаланс возникает, когда микроорганизмы не могут поддерживать равновесие, необходимое для оптимального функционирования [4].

На ранних стадиях жизни микробиота кишечника формируется под влиянием микробиоты матери, но на более поздних этапах жизни на нее влияют различные факторы, например, инфекции, иммунная система, диета и прием лекарств. Генетика играет важную роль в формировании микробиоты кишечника, и несколько видов бактерий являются наследуемыми, например, Actinobacteria и Firmicutes. У взрослых людей структура и функции микробиоты кишечника остаются стабильными, но такие события, как заболевания и лечение антибиотиками, могут вызвать изменения, изменяя бактериальный состав и перенося гены устойчивости к антибиотикам [5].

У людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями Firmicutes и Bacteroidetes составляют примерно 90% микробиома кишечника, и они имеют более высокую тенденцию к выработке липополисахаридов (ЛПС). Связывание микробного ЛПС и других компонентов микробных клеток с Toll-подобными рецепторами (TLR) запускает множество воспалительных факторов, которые могут привести к сердечно-сосудистым заболеваниям. ЛПС вызывает воспаление и иммунные реакции, которые увеличивают проницаемость кишечника. Это вызывает цепную реакцию, вызывающую иммунный воспалительный ответ [6], приводящий к сердечно-сосудистым заболеваниям. Активация пути TLR4 ЛПС приводит к активации путей никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН)/ROS/эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и MAPK/NF-κB, что приводит к эндотелиальной дисфункции и воспалению сосудов [7].

Род Streptococcus способствует повышению уровня ТМАО в плазме, подавляет обратный транспорт холестерина и приводит к образованию атеросклеротических бляшек [4].

ТМАО

ТМАО – это соединение содержится в рыбе и морских беспозвоночных, таких как мидии или другие морепродукты. Кроме того, ТМАО также может вырабатываться путем окисления ТМА, вырабатываемого кишечником, с использованием различных пищевых предшественников четвертичных аминных прекурсоров: L-карнитина, холина, N6, N6, N6-триметил-L-лизина (триметиллизина, TML), бетаина и эрготионеина [8].

Уровни в плазме или сыворотке каждого дополнительного идентифицированного предшественника питательных веществ ТМА (т.е. показано, что они генерируют ТМА и ТМАО у хозяев через зависимый от микробиоты кишечника способ), включая бетаин, γ-бутиробетаин и триметиллизин (TML), все аналогичным образом показали ассоциации с рисками возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в крупномасштабных клинических исследованиях, и эти ассоциации,

по-видимому, опосредованы ТМАО, поскольку их клиническая прогностическая ценность ослабевает с ТМАО в модели [9].

ТМАО синтезируется в основном из фосфатидилхолина и может накапливаться в сердце, почках или других тканях [10]. ТМАО активирует агрегацию тромбоцитов, увеличивает образование пенистых клеток, индуцирует воспалительные реакции и снижает обратный транспорт холестерина [11, 12]. Обнаружена значительная положительная корреляция между ТМАО и триглицеридами и отрицательная связь между ТМАО и холестерином липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-с) [13].

Недавние исследования показали, что помимо воздействия на функцию тромбоцитов, ТМАО индуцирует экспрессию тканевого фактора (ТФ), инициатора внешнего свертывания, в эндотелиальных клетках in vitro [14].

ТМАО повышает уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа и ROS в эндотелиальных клетках, в то время как снижает продукцию NO [15]. Среди молекул адгезии, широко экспрессируемых эндотелиальными клетками в поздних атеросклеротических поражениях, есть межклеточная молекула адгезии-1 (ICAM-1), которая блокирует и способствует выходу лейкоцитов из кровеносного сосуда. Активация ICAM-1 опосредуется провоспалительными цитокинами и усиливает воспалительные реакции по принципу положительной обратной связи, усугубляя атеросклероз [16].

Что касается сердечно-сосудистой системы и роли ИЛ-6, 8 в развитии атеросклероза, различные исследования продемонстрировали его повреждающее действие в модуляции пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток, эндотелиальных клеток и активации тромбоцитов [17, 18]. Более того, высокие уровни ИЛ-6 были обнаружены в атеросклеротических поражениях, что предполагает участие молекулы в индукции провоспалительной реакции [19].

Помимо сердечно-сосудистых заболеваний, воспаление может приводить к хронической болезни почек (ХБП) и гипертензии, вызванной ангиотензином II [20].

Большая часть (более 95%) триметиламин N-оксида выводилась с мочой, только 4% дозы выводилось с калом и <1% с дыханием [21, 22]. Поэтому снижение функции почек приводит к менее эффективному выведению и, таким образом, к повышенным уровням ТМАО [18].

Некоторые семейства, такие как Clostridiaceae, Lachnospiraceae и Veillonellaceae из Firmicutes и Enterobacteriaceae из Proteobacteria, были связаны с высокими уровнями ТМАО. Наоборот, такие семейства, как Bacteroidaceae и Prevotellaceae из Bacteroidetes, связаны с низкими уровнями ТМАО. На уровне рода продуцентами ТМА являются Clostridia, Shigella, Proteus и Aerobacter, в то время как Escherichia и Klebsiella значительно снижают уровень ТМАО до ТМА. Более того, исследования характеристик энтеротипов показывают, что энтеротип 2 с Prevotella связан с высокими уровнями ТМАО, в то время как энтеротип 1, преимущественно Bacteroides, связан с низкими уровнями ТМАО. На уровне видов Escherichia coli способствует производству ТМА, тогда как Enterobacter aerogenes снижает уровень ТМАО в плазме. Кроме того, ТМАО и ТМА коррелируют с антропометрическими параметрами и маркерами сердечно-сосудистого здоровья, включая уровни ОХ, ЛПНП-Х, аполипопротеина В и фактора некроза опухоли-альфа [4].

Pseudomonadota – один из самых распространенных и разнообразных типов в бактериальном

сообществе, содержащий несколько распространенных полезных и патогенных бактерий, таких как виды Escherichia coli, Serratia marcescens и Helicobacter pylori. Тип Pseudomonadota может синтезировать ТМА для увеличения уровня ТМАО, и его синтез регулируется Cut C. Это говорит о том, что распространенность типа Pseudomonadota может положительно коррелировать с концентрацией ТМАО в сыворотке. Род Bilophila ингибирует синтез ТМАО путем преобразования ТМА в ДМА, что позволяет предположить, что вид Bilophila wadsworthia также может быть связан со снижением уровня ТМАО [23].

Вид Bacteroides thetaiotaomicron – это бактерия, разрушающая полисахариды, также принадлежащая к типу Bacteroides. Виды Bacteroides finegoldii и Bacteroides uniformis связаны с повышенным уровнем ТМАО. Напротив, вид Bacteroides thetaiotaomicron связан с пониженным уровнем ТМАО [23].

ТМАО нельзя использовать для стратификации риска при СН с сохраненной фракцией выброса и со сниженной, поскольку результаты исследований противоположны по ценности метаболита у данных категорий пациентов [24]. Кроме того, висцеральный венозный застой, вызванный правосторонней СН, также может привести к снижению притока крови к эпителиальным клеткам кишечника, что приводит к клеточной гипоксии, анаэробному метаболизму и сверхэкспрессии натрий/водородного обменника 3, тем самым увеличивая транспорт натрия и снижая pH просвета [25].

Диеты с высоким содержанием клетчатки, состоящие из цельного зерна, такого как просо, кукуруза, коричневый рис, сорго, соя, тапиока, орехи, бобы, волокнистые овощи, кешью, арбуз, ананасы и яблоки. Эти диеты поддерживают микробиоту кишечника, которая вырабатывает углевод-активные ферменты, разрушающие гликаны [26].

Микробиота кишечника и ее основной метаболит (т.е. ТМАО) являются важными элементами патогенеза фиброза миокарда, патофизиологического субстрата фибрилляции предсердий (ФП). На тканевом уровне у пациентов, у которых развивается фибрилляция предсердий, наблюдается повышенная экспрессия генов коллагена-1, коллагена-3 и фибронектина с более высокой степенью фиброза миокарда гистологически. Уровни бактерий (липополисахаридов) и ТМАО значительно выше у пациентов, у которых развивается ФП, а высокий уровень ТМАО в крови ($\geq 61,8$ нг/мл) является фактором риска ФП [27]. У пациентов, страдающих ФП, повышено количество Rumenococcus, Streptococcus, Enterococcus и снижено количество Faecalibacterium, Altococcus, Oscillobacter и Biliophilus [28, 29].

ВСАА

С высокими уровнями ВСАА связан риск сердечно-сосудистых заболеваний и ишемического инсульта [30].

Между ВСАА и долгосрочным риском сердечно-сосудистых заболеваний наблюдается

положительная корреляция, сопоставимая по величине с влиянием ЛПНП, установленным биомаркером сердечно-сосудистых заболеваний [31]. Кроме того, повышенные уровни ВСАА в плазме были связаны с долгосрочными неблагоприятными

сердечными событиями у пациентов с ИМпST и ОН, и, кроме того, ВСАА улучшили прогностическую ценность NT-proBNP и оценки GRACE [32]. Эти последовательные результаты подтверждают роль этих метаболитов как потенциальных биомаркеров биологической дисфункции, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Вторичные желчные кислоты

Первичные ЖК вырабатываются гепатоцитами и хранятся в желчном пузыре, в то время как вторичные ЖК в основном образуются в результате метаболизма кишечных микробов. Желчные кислоты (ЖК), вырабатываемые в результате микробного метаболизма, предотвращают сердечно-сосудистые заболевания, регулируя сосудистое напряжение и изменяя ионный обмен через мембраны кардиомиоцитов. Связывание желчных кислот уменьшает образование атеросклеротических бляшек и, таким образом, воспаление [34]. ЖК снижают уровень триглицеридов [35].

Таурохолевая кислота изменяет мобилизацию ионов кальция (Ca^{2+}) и может привести к нерегулярным сокращениям клеток сердечной мышцы – кардиомиоцитов [36]. Урсодезоксихолевая кислота

Потенциальные механизмы, объясняющие связь между повышенными уровнями ВСАА и риском сердечно-сосудистых заболеваний, включают активацию сигнала мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), что приводит к обострению сердечной дисфункции и ремоделированию при инфаркте миокарда [33].

(УДХК) предотвращает реципрокные аритмии, вызывающие мерцательную аритмию, атриовентрикулярную реципрокную тахикардию и желудочковую тахикардию [37].

Повышенные уровни гликохоленадисульфата и гликохолата были связаны с риском ФП [38]. Потенциальные механизмы, лежащие в основе связи между гликохоленадом и ФП, могут включать потенциальные аритмогенные эффекты этой желчной кислоты. Другая желчная кислота, дезоксихолевая кислота, также была связана со смертностью [33]. Повышенный уровень этой желчной кислоты может способствовать воспалению и нарушению иммунной регуляции, а также кальцификации сосудов и может ускорить прогрессирование хронического заболевания почек.

Производные триптофана и индола

Индол-3-пропионовая кислота (ИПК) является метаболитом распада пищевого триптофана, вызванного кишечной микробиотой. Микробная популяция кишечника, преимущественно участвующая в образовании ИПК, включает *Lactobacillus reuteri*, *Clostridium sporogenes*, *Clostridium caloritolerans* и представителей рода *Peptostreptococci* [35].

Кишечные бактерии преобразуют пищевой триптофан в производные индола, которые активируют арильный углеводородный рецептор (AhR) на иммунных клетках, что приводит к противовоспалительному эффекту и поддержанию кишечного гомеостаза [39]. Эти процессы подчеркивают терапевтический потенциал модуляции микробиоты кишечника для уменьшения системного воспаления и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Одно исследование показало, что метаболиты триптофана, вырабатываемые кишечными бактериями, активируют AhR, увеличивая выработку интерлейкина-22 и поддерживая иммунный гомеостаз слизистой оболочки [40].

Метаболические исследования показывают, что ИПА усиливает барьерные функции кишечника и крови, оказывает противовоспалительных и противораковых эффектах [35].

Триптофан является незаменимой аминокислотой, жизненно важной для поддержания здоровья и гомеостаза. Учитывая, что более высокое

соотношение кинуренина/триптофана отражает повышенную активность индоламин-2,3-диоксигеназы и предсказывает смертность, мы можем предположить, что влияние триптофана на смертность может зависеть от скорости его распада до кинуренина, и, таким образом, более высокие уровни циркулирующего триптофана могут быть обусловлены низкой скоростью преобразования. Уровни триптофана были обратно пропорциональны риску сердечно-сосудистых заболеваний [33].

Из производных индола индоксилсульфат является связывающей белок молекулой, которая проявляет сердечно-сосудистую токсичность и в одном из систематических обзоров была связана с риском MACE (смерть от любой причины, инфаркта миокарда или инсульта) у пациентов с ХБП. Некоторые перспективные исследования показали, что повышенные уровни циркулирующего индоксилсульфата могут играть значительную роль в сосудистой дисфункции у пациентов с ХБП. Сначала пищевой триптофан метаболизируется в индол кишечными бактериями и всасывается, затем он превращается в индоксилсульфат в печени. У пациентов с нарушенной функцией почек индоксилсульфат не удаляется эффективно и накапливается в крови, оказывая свое пагубное воздействие на эндотелий, увеличивая кальцификацию и жесткость сосудов [33].

SCFA

SCFA (короткоцепочечные жирные кислоты) могут быть продуктами метаболизма хозяина (например,

ацетат [41]). Однако они также вырабатываются в больших количествах микробиотой кишечника

посредством анаэробной ферментации пищевых волокон [42]. Наиболее распространенные SCFA включают ацетат, пропионат и бутират и оказывают противовоспалительное действие, одновременно улучшая эндотелиальную функцию. Снижение количества бактерий, продуцирующих SCFA, часто наблюдается у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что подчеркивает их защитную роль [43].

SCFA действуют как источник энергии для эпителиальных клеток толстой кишки (например, колоноцитов), всасываются в портальную кровь и участвуют в различных процессах хозяина, включая метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы, воспаление кишечника [17].

Измененные профили циркулирующих SCFA могут быть связаны с несколькими метаболическими состояниями. SCFA вырабатываются в кишечнике метаболической активностью кишечной микробиоты как катаболические конечные продукты ферментации непереваренных пищевых компонентов, в основном сложных углеводов. Хотя исследования были сосредоточены на различных клинических состояниях, доказательства прямой роли этих медиаторов в сердечно-сосудистых заболеваниях отсутствуют, но оказывают опосредованное действие [33].

Было показано, что микробные метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) положительно влияют на липидный профиль, усиливая окисление жиров и снижая уровень холестерина [33].

SCFA всасываются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и представляют собой ценный источник энергии для клеток-хозяев. SCFA также оказывают множество различных эффектов, например, регуляцию экспрессии генов, апоптоз, хемотаксис, активацию глюконеогенеза и, возможно, регуляцию аппетита или поддержание целостности эпителия ЖКТ. Сообщалось, что ацетат участвует в выработке IgA кишечными В-клетками, а IgA играет решающую роль в толерантности кишечных бактерий и борьбе с патогенными бактериями [5].

Бутират и пропионат подавляют сигнальные пути фактора некроза опухоли (TNF) и NF-κB. Бутират действует как помощник в снижении диастолического артериального давления (ДПВ) и снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [44].

SCFA снижают риск развития ФП и могут оказывать защитное действие против ремоделирования предсердий. Введение бутирата помогло уменьшить дисфункцию предсердий, вызванную ТМАО, что может быть потенциальной стратегией в облегчении предсердного аритмогенеза [26, 44].

SCFAs могут связываться с рецепторами в почках, что приводит к высвобождению ренина

и регуляции артериального давления, показывая прямую связь между SCFAs, полученными из кишечника, и системным контролем артериального давления [45].

SCFA могут пересекать гематоэнцефалический барьер и влиять на функцию мозга, тем самым влияя на сердечно-сосудистую регуляцию. Например, бутират обладает нейропротекторным действием и модулирует активность автономной нервной системы, влияя на частоту сердечных сокращений и артериальное давление [46].

Роль SCFA в регуляции выработки цитокинов, в частности IL-10 и IL-18, и их роль в противовоспалительных реакциях являются незаменимыми [47]. Дополнительные полезные для здоровья свойства SCFA включают контроль метаболизма глюкозы и холестерина. У добровольцев с диабетом 2 типа микробная продукция SCFA, обусловленная диетой, коррелировала с клиническим улучшением контроля уровня глюкозы в крови, увеличением GLP-1 и снижением ацетилированного гемоглобина [48].

SCFAs подавляют образование пенных клеток и приток моноцитов, а также снижают выработку провоспалительных цитокинов эндотелием и, таким образом, способствуют восстановлению эндотелиальной дисфункции. SCFAs защищают от ожирения, улучшают толерантность к глюкозе и ослабляют язвенный колит, болезнь Крона и диарею, связанную с антибиотиками [34].

Bacteroides синтезируют SCFA (ацетат, бутират, пропионат), которые регулируют артериальное давление, уменьшают воспаление и улучшают функцию эндотелия посредством передачи сигналов через рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCR) [49].

Akkermansia muciniphila синтезируют SCFA, усиливая барьерную функцию слизистой оболочки, регулирует липидный обмен и модулирует воспаление [50].

Lactobacillus синтезируют молочную кислоту, SCFA, которые вырабатывают антигипертензивные пептиды, улучшает кишечный барьер и модулирует липидный обмен [51].

Prevotella синтезирует пропионат, тем самым регулирует чувствительность к инсулину и регулирует артериальное давление [52].

Ruminococcus синтезирует бутират, тем самым повышает целостность кишечного барьера и уменьшает системное воспаление за счет ингибирования пути NF-κB [53].

Faecalibacterium prausnitzii синтезируют бутират, который вырабатывает противовоспалительные цитокины (например, ИЛ-10), снижает окислительный стресс и улучшает барьерную функцию кишечника [54].

Фенилацетилглутамин (PAGln)

Фенилаланин, незаменимая аминокислота, является главным предшественником синтеза фенилацетилглутамина (PAGln). PAGln усиливает адгезию тромбоцитов к коллагеновой матрице и внутрицитоплазматическую концентрацию Ca^{2+}

[35]. Структурное сходство с катехоламинами также привело к гипотезам о том, что PAGln может потенциально модулировать адренергические рецепторы, объясняя реактивность тромбоцитов и тромбоз, вызванные GPCR ($\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\beta 2$). Это

было дополнительно подтверждено в исследованиях на животных моделях, в которых сообщалось, что PAgIn запускает активацию тромбоцитов и тромбоз, в первую очередь через адренергическую сигнализацию [55]. Исследования, ориентированные на пациента, показали, что уровни PAgIn в плазме были значительно повышены у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [35].

Заключение

Метаболиты кишечной микробиоты становятся всё более значимыми в контексте изучения патогенеза кардиометаболических заболеваний. Такие соединения, как триметиламиноксид (ТМАО), короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), индолпроизводные и другие метаболиты, оказывают прямое и косвенное влияние на системные процессы, включая воспаление, липидный и углеводный обмен, а также сосудистую функцию. Их изучение позволяет выявить новые биомаркеры, связанные с риском развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений.

Современные исследования подтверждают, что изменения в составе кишечной микробиоты и уровне её метаболитов могут служить как

Фенилацетилглутамин (PAG) вырабатывается кишечными микробами во время метаболизма фенилаланина, который в дальнейшем взаимодействует с рецепторами, сопряженными с G-белком (GPCR), включая α - и β -адренергические рецепторы (ADR). Адренергические рецепторы играют решающую роль в сердечных заболеваниях и функции тромбоцитов [17].

ранними диагностическими индикаторами, так и перспективными мишенями для профилактики и терапии кардиометаболических патологий. Включение анализа микробиоты в клиническую практику открывает возможности для индивидуализированного подхода к лечению, направленного на модуляцию её состава с помощью пробиотиков, пребиотиков, диеты или фармакологии.

Дальнейшее углубленное изучение взаимосвязей между кишечной микробиотой и кардиометаболическими заболеваниями не только расширит научные знания, но и позволит разработать новые эффективные стратегии профилактики и терапии, что в конечном итоге может существенно снизить высокую смертность от этих заболеваний.

Вклад авторов.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution.

Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Литература | References

1. Timmis A., Townsend N., Gale C.P. et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *European Heart Journal*. 2020; (41):12–85. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859.
2. Yang W., Cong Y. Gut microbiota-derived metabolites in the regulation of host immune responses and immune-related inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol*. 2021 Apr;18(4):866–877. doi: 10.1038/s41423-021-00661-4.
3. Singh A., Kishore P.S., Khan S. From Microbes to Myocardium: A Comprehensive Review of the Impact of the Gut-Brain Axis on Cardiovascular Disease. *Cureus*. 2024 Oct 5;16(10): e70877. doi: 10.7759/cureus.70877.
4. Martins D., Silva C., Ferreira A.C. et al Unravelling the Gut Microbiome Role in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Biomolecules*. 2024 Jun 20;14(6):731. doi: 10.3390/biom14060731.
5. Wu W., Sun M., Chen F. et al. Microbiota metabolite short-chain fatty acid acetate promotes intestinal IgA response to microbiota which is mediated by GPR43. *Mucosal Immunol*. 2017 Jul;10(4):946–956. doi: 10.1038/mi.2016.114.
6. Jaén R.I., Val-Blasco A., Prieto P. et al. Innate Immune Receptors, Key Actors in Cardiovascular Diseases. *JACC Basic Transl Sci*. 2020 Jul 27;5(7):735–749. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.03.015.
7. Grylls A., Seidler K., Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomed Pharmacother*. 2021 May;137:111334. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111334.
8. Bose S., Ramesh V., Locasale J.W. Acetate Metabolism in Physiology, Cancer, and Beyond. *Trends Cell Biol*. 2019 Sep;29(9):695–703. doi: 10.1016/j.tcb.2019.05.005.
9. Soldán M., Argalášová L., Hadvinová L., Galileo B., Babjaková J. The Effect of Dietary Types on Gut Microbiota Composition and Development of Non-Communicable Diseases: A Narrative Review. *Nutrients*. 2024 Sep 17;16(18):3134. doi: 10.3390/nu16183134.
10. Khan Q.A., Asad M., Ali A.H. et al. Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular events and death: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024 May 31;103(22): e37825. doi: 10.1097/MD.00000000000037825.
11. Ma G., Pan B., Chen Y. et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion. *Biosci Rep*. 2017 Mar 2;37(2): BSR20160244. doi: 10.1042/BSR20160244.
12. Ding L., Chang M., Guo Y., Zhang L. et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism. *Lipids*

- Health Dis.* 2018 Dec 19;17(1):286. doi: 10.1186/s12944-018-0939-6.
13. Tang W.H.W., Bäckhed F., Landmesser U., Hazen S.L. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Apr 30;73(16):2089–2105. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.024.
 14. Cheng X., Qiu X., Liu Y. et al. Trimethylamine N-oxide promotes tissue factor expression and activity in vascular endothelial cells: A new link between trimethylamine N-oxide and atherosclerotic thrombosis. *Thromb Res.* 2019 May;177:110–116. doi: 10.1016/j.thromres.2019.02.028.
 15. Chou R.H., Chen C.Y., Chen I.C. et al. Trimethylamine N-Oxide, Circulating Endothelial Progenitor Cells, and Endothelial Function in Patients with Stable Angina. *Sci. Rep.* 2019;9:4249. doi: 10.1038/s41598-019-40638-y.
 16. Querio G., Antonioti S., Geddo F. et al. Modulation of Endothelial Function by TMAO, a Gut Microbiota-Derived Metabolite. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 18;24(6):5806. doi: 10.3390/ijms24065806.
 17. Witkowski M., Weeks T.L., Hazen S.L. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2020 Jul 31;127(4):553–570. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316242.
 18. Li X., Sun Y., Zhang X., Wang J. Reductions in gut microbiota derived metabolite trimethylamine N-oxide in the circulation may ameliorate myocardial infarction induced heart failure in rats, possibly by inhibiting interleukin 8 secretion. *Mol Med Rep.* 2019 Jul;20(1):779–786. doi: 10.3892/mmr.2019.10297.
 19. Villar-Fincheira P., Sanhueza-Olivares F., Norambuena-Soto I. et al. Role of Interleukin-6 in Vascular Health and Disease. *Front Mol Biosci.* 2021 Mar 16;8:641734. doi: 10.3389/fmolb.2021.641734.
 20. Dicks L.M.T. Cardiovascular Disease May Be Triggered by Gut Microbiota, Microbial Metabolites, Gut Wall Reactions, and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2024 Oct 2;25(19):10634. doi: 10.3390/ijms251910634.
 21. Dai Q., Zhang H., Liu Y. [Trimethylamine-N-oxide and cardiovascular events in chronic kidney disease]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019 Nov 28;44(11):1294–1299. Chinese. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2019.180406.
 22. Zixin Y., Lulu C., Xiangchang Z. et al. TMAO as a potential biomarker and therapeutic target for chronic kidney disease: A review. *Front Pharmacol.* 2022 Aug 12;13:929262. doi: 10.3389/fphar.2022.929262.
 23. Yu Y., Yin Y., Deng J. et al. Unveiling the causal effects of gut microbiome on trimethylamine N-oxide: evidence from Mendelian randomization. *Front Microbiol.* 2024 Oct 25;15:1465455. doi: 10.3389/fmicb.2024.1465455.
 24. Zhang Y., Wang Y., Ke B., Du J. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure. *Transl Res.* 2021 Feb;228:109–125. doi: 10.1016/j.trsl.2020.08.007.
 25. Polsinelli V.B., Marteau L., Shah S.J. The role of splanchnic congestion and the intestinal microenvironment in the pathogenesis of advanced heart failure. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2019 Mar;13(1):24–30. doi: 10.1097/SPC.0000000000000414.
 26. Zuo K., Li J., Li K. et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation. *Gigascience.* 2019 Jun 1;8(6):giz058. doi: 10.1093/gigascience/giz058.
 27. Wastyk H.C., Fragiadakis G.K., Perelman D. et al. Gut microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell.* 2021 Aug 5;184(16):4137–4153.e14. doi: 10.1016/j.cell.2021.06.019.
 28. Nenna A., Laudisio A., Taffon C. et al. Intestinal Microbiota and Derived Metabolites in Myocardial Fibrosis and Postoperative Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci.* 2024 May 30;25(11):6037. doi: 10.3390/ijms25116037.
 29. Zuo K., Liu X., Wang P. et al. Metagenomic data-mining reveals enrichment of trimethylamine-N-oxide synthesis in gut microbiome in atrial fibrillation patients. *BMC Genomics.* 2020 Jul 30;21(1):526. doi: 10.1186/s12864-020-06944-w.
 30. Ke C., Pan C.W., Zhang Y., Zhu X., Zhang Y. Metabolomics facilitates the discovery of metabolic biomarkers and pathways for ischemic stroke: a systematic review. *Metabolomics.* 2019 Nov 21;15(12):152. doi: 10.1007/s11306-019-1615-1.
 31. Tobias D.K., Lawler P.R., Harada P.H. et al. Circulating Branched-Chain Amino Acids and Incident Cardiovascular Disease in a Prospective Cohort of US Women. *Circ Genom Precis Med.* 2018 Apr;11(4):e002157. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002157.
 32. Du X., Li Y., Wang Y. et al. Increased branched-chain amino acid levels are associated with long-term adverse cardiovascular events in patients with STEMI and acute heart failure. *Life Sci.* 2018 Sep 15;209:167–172. doi: 10.1016/j.lfs.2018.08.011.
 33. Sanchez-Gimenez R., Ahmed-Khodja W., Molina Y. et al. Gut Microbiota-Derived Metabolites and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review of Prospective Cohort Studies. *Nutri-ents.* 2022 Jun 27;14(13):2654. doi: 10.3390/nu14132654.
 34. Guizoni D.M., Vettorazzi J.F., Carneiro E.M., Davel A.P. Modulation of endothelium-derived nitric oxide production and activity by taurine and taurine-conjugated bile acids. *Nitric Oxide.* 2020 Jan 1;94:48–53. doi: 10.1016/j.niox.2019.10.008.
 35. Datta S., Pasham S., Inavolu S., Boini K.M. et al. Role of Gut Microbial Metabolites in Cardiovascular Diseases-Current Insights and the Road Ahead. *Int J Mol Sci.* 2024 Sep 23;25(18):10208. doi: 10.3390/ijms251810208.
 36. Lau E.S., Paniagua S.M., Zarbafian S., Hoffman U., Long M.T. et al. Cardiovascular Biomarkers of Obesity and Overlap With Cardiometabolic Dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jul 20;10(14):e020215. doi: 10.1161/JAHA.120.020215.
 37. Kaplan J., Kanwal A., Ahmed I., Lala V. StatPearls. StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2024.
 38. Fan P.C., Chang J.C., Lin C.N. et al. Serum indoxyl sulfate predicts adverse cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *J Formos Med Assoc.* 2019 Jul;118(7):1099–1106. doi: 10.1016/j.jfma.2019.03.005.
 39. Zelante T., Iannitti R.G., Cunha C. et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity.* 2013 Aug 22;39(2):372–85. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.003.
 40. Gawalko M., Linz D., Dobrev D. Gut-microbiota derived TMAO: A risk factor, a mediator or a bystander in the pathogenesis of atrial fibrillation? *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021 Jun 15;34:100818. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100818.
 41. Bose S., Ramesh V., Locasale J.W. Acetate Metabolism in Physiology, Cancer, and Beyond. *Trends Cell Biol.* 2019 Sep;29(9):695–703. doi: 10.1016/j.tcb.2019.05.005.
 42. Tang W.H.W., Li D.Y., Hazen S.L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2019 Mar;16(3):137–154. doi: 10.1038/s41569-018-0108-7.

43. Nogal A., Valdes A.M., Menni C. The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1):1–24. doi: 10.1080/19490976.2021.1897212.
44. Cheng T.Y., Lee T.W., Li S.J., Lee T.I. et al. short-chain fatty acid butyrate against TMAO activating endoplasmic-reticulum stress and PERK/IRE1-axis with reducing atrial arrhythmia. *J Adv Res*. 2024 Aug 5; S2090–1232(24)00332–1. doi: 10.1016/j.jare.2024.08.009.
45. Trehan S., Singh G., Bector G. et al. Gut Dysbiosis and Cardiovascular Health: A Comprehensive Review of Mechanisms and Therapeutic Potential. *Cureus*. 2024 Aug 16;16(8): e67010. doi: 10.7759/cureus.67010.
46. Stoeva M.K., Garcia-So J., Justice N. et al. Butyrate-producing human gut symbiont, *Clostridium butyricum*, and its role in health and disease. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1):1–28. doi: 10.1080/19490976.2021.1907272.
47. Campos-Perez W., Martinez-Lopez E. Effects of short chain fatty acids on metabolic and inflammatory processes in human health. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021 May;1866(5):158900. doi: 10.1016/j.bbalip.2021.158900.
48. Zhao L., Zhang F., Ding X., Wu G. et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018 Mar 9;359(6380):1151–1156. doi: 10.1126/science.aao5774.
49. Fusco W., Lorenzo M.B., Cintoni M. et al. Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients*. 2023 May 6;15(9):2211. doi: 10.3390/nu15092211.
50. Niu H., Zhou M., Zogona D. et al. *Akkermansia muciniphila*: a potential candidate for ameliorating metabolic diseases. *Front Immunol*. 2024 Mar 20;15:1370658. doi: 10.3389/fimmu.2024.1370658.
51. Markowiak-Kopeć P., Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020 Apr 16;12(4):1107. doi: 10.3390/nu12041107.
52. Wu Y., Xu H., Tu X., Gao Z. The Role of Short-Chain Fatty Acids of Gut Microbiota Origin in Hypertension. *Front Microbiol*. 2021 Sep 28;12:730809. doi: 10.3389/fmicb.2021.730809.
53. Ma H., Yang L., Liu Y. et al. Butyrate suppresses atherosclerotic inflammation by regulating macrophages and polarization via GPR43/HDAC-miRNAs axis in ApoE^{-/-} mice. *PLoS One*. 2023 Mar 8;18(3): e0282685. doi: 10.1371/journal.pone.0282685.
54. Lenoir M., Martín R., Torres-Maravilla E. et al. Butyrate mediates anti-inflammatory effects of *Faecalibacterium prausnitzii* in intestinal epithelial cells through Dact3. *Gut Microbes*. 2020 Nov 9;12(1):1–16. doi: 10.1080/19490976.2020.1826748.
55. Canyelles M., Borràs C., Rotllan N. et al. Gut Microbiota-Derived TMAO: A Causal Factor Promoting Atherosclerotic Cardiovascular Disease? *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 18;24(3):1940. doi: 10.3390/ijms24031940.