



МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ФАКТОР АГРЕССИИ ИЛИ ФАКТОР ЗАЩИТЫ?

Карпунина Н. С., Карпунина Т. И.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (614990, Пермь, Россия)

GUT MICROBIOTA IN CARDIOLOGIC PATIENTS: AGGRESSIVE OR DEFENSIVE FACTOR?

Karpunina N. S., Karpunina T. I.

E. A. Vagner Perm State Medical University (614990, Perm, Russia)

Для цитирования: Карпунина Н. С., Карпунина Т. И. Микробиота кишечника у кардиологических больных: фактор агрессии или фактор защиты? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8): 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-4-9

For citation: Karpunina N. S., Karpunina T. I. Gut microbiota in cardiologic patients: aggressive or defensive factor? Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;156(8): 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-4-9

**Карпунина
Наталья Сергеевна**
Karpunina Nataliya S.
karpuninapsma@mail.ru

Карпунина Н. С. — профессор кафедры госпитальной терапии, д.м.н.
Карпунина Т. И. — профессор кафедры микробиологии и вирусологии, д.б.н.
Karpunina N. S. — professor of the hospital therapy department, PhD, Sc.D.
Karpunina T. I. — professor of microbiology and virology department, PhD, Sc.D

Резюме

Микрофлора кишечника может служить своеобразным маркером состояния макроорганизма, способным реагировать на возрастные, физиологические, диетические, климато-географические факторы изменением качественного и количественного составов. Последнее десятилетие характеризуется значимой переоценкой причастности бактерий кишечника к прогрессированию хронических заболеваний человека. В статье представлен обзор современной литературы, обобщающий экспериментальные и клинические данные о роли кишечной микробиоты (МК) в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Предпринята попытка проанализировать взаимные модифицирующие воздействия МК и основных классов лекарственных препаратов, применяемых в кардиологии, а также затронуты ограничения и направления будущих исследований в этой области.

Ключевые слова: кишечная микробиота, атерогенез, сердечно-сосудистые заболевания, кардиотропная терапия

Resume

Gut microbiota (GM) is a peculiar marker of the macroorganism status, capable of responding to the age, physiological, dietary, climatic and geographical factors by changing the qualitative and quantitative compositions. The last decade is characterized by a significant reassessment of the involvement of gut microbiota into the progression of chronic human diseases. This article presents an overview of recent experimental and clinical data on the role of gut microbiota in the development of atherosclerosis and cardiovascular diseases. An attempt has been made to analyze the mutual modifying effects of GM and the main types of drugs used in cardiology, as well as the limitations and directions of future research in this field.

Key words: gut microbiota, atherogenesis, cardiovascular diseases, cardiac treatment

Болезни системы кровообращения неизменно лидируют в структуре смертности как во всем мире, так и в России. Известно, что к числу основных потенциально модифицируемых факторов риска кардиоваскулярных заболеваний относятся артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение и дислипидемия. Их сочетание, рассматриваемое в рамках метаболического синдрома (МС), значительно увеличивает риск развития и тяжесть клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Накопленный за последние десятилетия опыт позволяет комплексно оценивать здоровье человека, учитывая не только влияние внешних факторов, генетической предрасположенности, но и рассматривать его как «среду обитания» миллиардов микроорганизмов, которые непрерывно взаимодействуют с организмом хозяина. Как оказалось, практически все известные факторы кардиоваскулярного риска в большей или меньшей степени взаимосвязаны с состоянием микробиоты кишечника (МК). Общеизвестно, что важнейшим звеном патогенеза при этом является вялотекущее системное воспаление (ВСВ), что подтверждается достоверной связью с такими его маркерами как высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и другими показателями [2, 3]. Считается, что именно ВСВ является связующим между метаболическими нарушениями, развитием сахарного диабета второго типа, кардиоваскулярной патологии и другими системными нарушениями [4, 5, 6].

К МК обычно относят все множество представителей микробного сообщества (бактерии, грибы, археи, вирусы и протозои), которые колонизируют желудочно-кишечный тракт своего хозяина [7]. У людей состав микробиома кишечника подобен на уровне филума (главным образом Bacteroidetes и Firmicutes), но разнообразие и богатство видов варьирует между индивидуумами [8]. Генетика хозяина, факторы окружающей среды, диета, болезни, стресс и некоторые другие факторы определяют структуру МК [7, 9], в то время как микробиота детерминирует здоровье и болезни хозяина через гены, белки или метаболиты [10]. Изменения микробиоты и проницаемости кишечной стенки могут как стимулировать, так и препятствовать развитию хронического системного воспаления. Так, липополисахарид (ЛПС), входящий в состав наружной мембраны грамотрицательных бактерий, и в физиологических концентрациях в крови необходимый для нормального функционирования иммунной системы, в чрезмерных концентрациях приводит к «метаболической эндотоксемии» и поддерживает вялотекущее воспаление. ЛПС запускает каскад иммунного ответа посредством активации Toll-подобных рецепторов 4-го типа (Toll-like receptors 4, TLR4), представленных в жировой ткани, на мембранах макрофагов, эндотелиальных, тучных клеток, клеток эпителия кишечника, и индуцирует синтез провоспалительных цитокинов. И, таким образом, играет важную роль в развитии воспалительной реакции и изменений сосудистой стенки [11]. В опытах на мышах было показано выраженное прогрессирование атеросклероза при введении им ЛПС [12]. А в недавнем исследовании Karlsson F. H.

и соавт. установлено наличие взаимосвязи изменений состава микробиоты с неспецифическим воспалением и симптоматическим атеросклеротическим поражением сосудов [13]. С другой стороны, кишечная микробиота может иметь обратное влияние на воспаление, например, короткоцепочные жирные кислоты (КЦЖК), продуцируемые некоторыми бактериями, снижают секрецию провоспалительных цитокинов, подавляют пролиферацию и активность Т-клеток [14, 15]. Например, по данным работы на китайской популяции, концентрация *Bifidobacterium longum* прямо коррелирует с уровнем ЛПВП [16]. Существует также и так называемый «метаболически-опосредованный» вклад в атерогенез, благодаря изменению секреции желчных кислот и триметиламин-N-оксида [17].

Гипотеза об участии МК в кардиоваскулярных событиях подтверждается в обзоре Zununi Vahed S. и соавт., обобщающем современные данные о значимости кишечной флоры при инфаркте миокарда [18], и в исследовании Xin Zhou и соавт., где было установлено, что у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ на 1–2 сутки от момента болевого синдрома выявляется большее количество микробов и их разнообразие в кишечнике, а также появляются в образцах крови *Lactobacillus*, *Bacteroides* и *Streptococcus*. Причем с такими продуктами транслокации как ЛПС и d-лактат ассоциировались неблагоприятные сосудистые события в последующем периоде наблюдения [19].

Триметиламин-N-оксид, метаболит триметиламина, наряду с вкладом в атерогенез, ассоциируется также с худшими исходами у пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), артериальной гипертензией и хронической болезнью почек [20, 21]. Более того, Suzuki T. и соавт. показали, что включение этого маркера в модель многофакторного регрессионного анализа приводила к улучшению стратификации риска смерти на госпитальном этапе и у пациентов с острой сердечной недостаточностью [22]. Аналогичные результаты в отношении ХСН приводят и Xiao Cui с соавт.: в их исследовании пациенты с ХСН характеризовались снижением *Faecalibacterium prausnitzii* и ростом *Ruminococcus gnavus*, при этом нарушалась продукция бутирата, а содержание триметиламин-N-оксида увеличивалось [23].

В группе из 20 больных ХСН со сниженной фракцией выброса на фоне ИБС или ДКМП выявлен сниженный индекс микробного разнообразия Шэннона со значимым уменьшением представителей семейств Coriobacteriaceae, Erysipelotrichaceae и Ruminococcaceae [24]. Увеличение эндотоксинемии при ХСН связывают с застоем крови во внутренних органах, отеком и нарушением проницаемости кишечной стенки, приводящей к транслокации бактерий с активацией системного воспалительного ответа [25, 26].

Фундамент для изучения влияния МК на течение АГ был заложен более 30 лет назад, когда началось изучение энтерогепатической циркуляции кортикостерона с последующим применением антибиотиков у людей и лабораторных животных [27]. Согласно одной из теорий, кишечная микрофлора

является частью сложной системы, поддерживающей уровень артериального давления (АД) в организме, в том числе за счёт феномена транслокации при нарушении проницаемости сосудистой стенки [28, 29, 30]. По данным Jing Li и соавт. установлено, что лиц с АГ отличает избыточный рост *Prevotella* и *Klebsiella*, в целом энтеротип с доминированием *Prevotella*, причем данные изменения прослеживались уже у лиц с предгипертензией. Трансплантация МК от таких людей лабораторным животным вызывала подъем АД, однако, благодаря активности их флоры, приводила в дальнейшем к его снижению [31]. Кроме того, в работе Monica M. Santisteban установлен вклад симпатической нервной системы в формирование АГ и изменение кишечно-нейрональных коммуникаций с усилением симпатического влияния на кишку [32]. Следует также отметить, что недавно были открыты специфические обонятельные рецепторы Olf78. Было установлено, что рецепторы Olf78 имеются не только в носовой полости, но и в стенках мелких сосудов, сердца и вокруг основных ветвей почечных артерий. Короткоцепочечные жирные кислоты посредством взаимодействия с Olf78 повышают секрецию ренина и уровень АД. Другие рецепторы, Gpr41, связываясь с КЦЖК, напротив, опосредуют снижение АД. Причем последний эффект более значимый, поэтому в целом увеличение продукции КЦЖК ведет к общему снижению АД [33].

На фоне растущего числа работ, посвященных изучению взаимовлияния традиционных факторов риска, самих сердечно-сосудистых заболеваний и состава кишечной микробиоты, по-прежнему немногочисленными остаются публикации о потенциальном взаимодействии кардиотропных лекарств и микроорганизмов, населяющих толстую кишку [34]. Несмотря на то, что более 40 лекарственных препаратов метаболизируются кишечной флорой, вопросы их биотрансформации, биодоступности и потенциальной токсичности остаются малопонятными.

К наиболее изученным в этом плане относится дигоксин, всасывание и биодоступность которого оценивались более 40 лет назад. [35–38]. Его биотрансформация – пример фармакологической инактивации препарата микрофлорой человека: образование дигидродигоксина и дигидродигоксигенина – двух его низкоактивных метаболитов – существенно ослабляло кардиотонический эффект, при этом, дигоксин, введенный внутривенно, не вызывал такого выраженного накопления низкоактивных форм препарата. Кроме того, сочетанный прием дигоксина с эритромицином и тетрациклином также приводил к уменьшению его восстановленных форм. В работе Henry J. Haiser и David V. Gootenberg было показано, что колонизация толстой кишки определенными штаммами *Eggerthella lenta* в сочетании с высокобелковой диетой снижает концентрацию дигоксина в сыворотке крови мышей-гнотобионтов [39]. Включение аргинина в рацион способно уменьшить активность гликозид-редуктазы, ингибирующей дигоксин, что приводит к росту его концентрации в крови и моче [40].

При оценке влияния различных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП),

в том числе аспирина, было установлено, что бактерии семейства *Acidaminococcaceae* достоверно чаще преобладали в кишечнике у принимавших НПВП, дискриминационная способность бактерий по отношению к аспирину возникала при включении в модель четырех видов микроорганизмов: *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., представителей семейства *Ruminococcaceae*, *Barnesiella* [41, 42]. Известно также, что казеинмакропептиды, продуцируемые лактобактериями, и имеющие структурное сходство с гамма-цепью фибриногена, предотвращают АДФ-активированную агрегацию тромбоцитов и связывание фибриногена на поверхности тромбоцитов [43]. С другой стороны, в работе I. S. Kim и соавт. [44] убедительно демонстрируется влияние ампициллина на фармакологические эффекты аспирина: в его присутствии у лабораторных животных значительно увеличивалось время кровотечения наряду с определенными изменениями в составе кишечной микробиоты.

Работ, касающихся изменений кишечной флоры на фоне приема антигипертензивных препаратов, также не много. Имеются сведения о том, что такие блокаторы кальциевых каналов как амлодипин и нифедипин могут метаболизироваться микробными ферментами. Изменения кишечной флоры, соответственно, приводят к нарушению их всасывания, ослаблению антигипертензивного, либо проявлению других нежелательных эффектов: площадь под кривой концентрации амлодипина в плазме у леченых ампициллином крыс возросла до 133%. С другой стороны, терапия миноциклином приводила к усилению антигипертензивного эффекта [45, 46].

Сартаны, благодаря избирательной блокаде рецепторов к ангиотензину первого типа, потенциально могут обладать противовоспалительными свойствами. В частности, ирбесартан, благодаря инактивации AT1 – механизма индукции перекисного окисления и воспаления в тонкой кишке – может использоваться в лечении больных гипертонической болезнью и синдромом раздраженной кишки [47].

Сравнительное применение каптоприла и лизиноприла в эксперименте на мышах позволило установить, что животные, получавшие каптоприл в течение недели, отличались достоверным снижением массы тела. Потеря веса, по мнению авторов, связана с изменениями их кишечного микробиома с преобладанием не-аэробного пути метаболизма [48].

В работе M. M. Santisteban и соавт. [49] терапия каптоприлом снижала проницаемость сосудистой стенки, уменьшала фиброз, вызывала обратное ремоделирование мышечного слоя и даже частично восстанавливала длину ворсинок кишечного эпителия у крыс со спонтанной и ангиотензинII-индуцированной артериальной гипертензией.

В исследовании Д. В. Полякова установлено, что пациенты, страдающие артериальной гипертензией, имеют повышенное содержание *Streptococcus* spp. в микрофлоре толстой кишки, в сочетании с гиперцитокинемией. Антигипертензивная терапия эналаприлом (20–30 мг/сут) и гидрохлортиазидом

(12,5 мг/сут) приводила к существенному снижению уровня IL-6 и TNF α в сыворотке крови [50].

Статины – общемировые лидеры по коррекции гиперхолестеринемии и профилактики кардиоваскулярных событий – также оказывают влияние на состояние кишечной микробиоты благодаря ингибированию ГМГ-КоА редуктазы, участвующей в синтезе изопrenoидов некоторыми бактериями. Кроме того, установлено, что на фоне приема статинов снижается количество сахаролитических бактерий, продуцирующих масляную кислоту, – одного из важнейших интестинальных компонентов, участвующего в метаболизме глюкозы, жировой и мышечной ткани. При этом синтез уксусной, пропионовой и валериановой кислоты остается прежним. Статины вмешиваются также в обмен желчных кислот: возрастает количество α -мурихолиевой, холиевой, таурохолиевой (что связано со снижением флоры, утилизирующей таурин) и 7-суфохолиевой кислоты (на аторвастатине преимущественно). Влияние на урсодоксихолевую кислоту не установлено. [51] Аналогичные результаты продемонстрировал розувастатин, назначенный в эксперименте перорально лабораторным животным. Он оказывал существенное влияние на состав тонко- и толстокишечной флоры, метаболизм желчных кислот и влиял на транскрипцию генов, кодирующих факторы, участвующие в поддержании гомеостаза и иммунного статуса желудочно-кишечного тракта [48].

Эзетимиб в комбинации с симвастатином значительно уменьшал количество лактобактерий в кишечнике, тогда как в монотерапии, напротив, вызывал существенное увеличение их числа. В обоих случаях отмечалась обратная связь с экспрессией генов, обеспечивающих захват липопротеидов низкой плотности и синтез холестерина в печени [52].

В отношении аторвастатина имеются данные о его позитивном влиянии на восстановление пула бифидобактерий, сниженного у пациентов с гиперхолестеринемией. В этом исследовании из атеросклеротических бляшек и фекалий выявлен ряд однотипных протеобактерий: *Collinsella*, *Streptococcus* и *Prevotella*. Авторы полагают, что прием аторвастатина в таком случае может способствовать восстановлению числа «противовоспалительных» микробов и подавлению роста «провоспалительных», в том числе колонизирующих бляшку [53].

Наконец, в последние годы установлено, что статины обладают антибактериальной активностью в отношении широкого спектра грамположительных представителей микробиоты ротовой полости (*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus salivarius* и *Streptococcus sanguinis*), кишечника (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus casei* и метициллин-чувствительных *Staphylococcus aureus*), а также микроорганизмов с лекарственной устойчивостью (VRE, MRSA, VRSA). Причем, наиболее мощным представляется симвастатин, особенно в отношении энтеро-, стрепто- и стафилококков. В единственном исследовании, напрямую сравнивавшем все статины между собой, также только

симвастатин обладал антибактериальным действием в отношении MRSA. Аторвастатин был слегка более активен, чем симвастатин в отношении *Acinetobacter baumannii* и *Escherichia coli*. Поскольку механизмы антибактериальной активности статинов остаются до конца не ясными, не понятен и темп формирования микробной резистентности к ним: в случае, если их антимикробное действие направлено на «разоружение» бактерий – он будет низким, и статины могут стать помощниками в преодолении микробной резистентности; если напрямую угрожает жизни бактерий – высоким, сделав эти препараты своеобразным маркером микробной устойчивости [54].

Итак, на сегодняшний день можно считать общепризнанным, что микробиота кишечника человека напрямую связана с состоянием его здоровья и причинами, обуславливающими различные заболевания. Более 10 обзоров по этой теме были опубликованы лишь в период с марта по май 2017 года, а объем новых данных, в том числе относящихся к кардиоваскулярной патологии, растет с каждым месяцем. Очевидно, что современная медицина нуждается в новых концепциях, расширяющих понимание патогенеза ССЗ и других неинфекционных заболеваний, и одним из ключевых объектов в его расшифровке может оказаться именно этот «забытый орган» – микробиота кишечника. В последние годы, благодаря современным технологиям молекулярно-генетического анализа, открываются все новые механизмы воздействия МК на организм человека, прослеживается связь изменения ее видовой структуры в дебюте кардиоваскулярных событий, усугубляющее влияние ряда микробных метаболитов на развитие и тяжесть течения ССЗ, в том числе за счет модифицирующего воздействия на лекарственные препараты. Между тем, работ по данной тематике все еще недостаточно, проведено относительно небольшое количество клинических исследований для понимания роли МК в функционировании организма человека, в недостаточной степени оценен и используется позитивный потенциал комменсальной микрофлоры. Трудность проведения таких исследований заключается в подборе групп пациентов и методов статистической оценки с учетом средовых факторов, особенностей пищевого рациона, образа жизни, а также выявлении однозначных корреляций между конкретными микробами и сердечно-сосудистым заболеванием [55]. По всему миру исследованы тысячи образцов содержимого кишечника человека, распространяется в клинической практике трансплантация МК [56] и микробиота кишечника уже рассматривается в качестве новой возможной мишени в профилактике и лечении ССЗ. В отдельных работах предпринимаются попытки систематизировать и предложить своеобразный атлас представителей МК, ассоциированных с теми или иными из них [57]. Дальнейшее осмысление роли кишечной микробиоты, по нашему мнению, может иметь большую перспективу и значение в решении важнейших вопросов медицины, в частности, повышения эффективности лечения благодаря индивидуализированному подходу с учетом микробиологических особенностей каждого пациента.

Литература | Reference

1. *Grinevich V.B., Sas E.I., Kon V.E., Efimov O.I.* Коррекция микробно-тканевого комплекса кишечника, как базовая составляющая комплексной терапии метаболического синдрома и кардиоваскулярных заболеваний/ Учебно-методическое пособие для врачей. – СПб., 2012. – 20 с.
Grinevich V.B., Sas E.I., Kon V.E., Efimov O.I. Korrekciya mikrobnno-tkanevogo kompleksa kishechnika, kak bazovaya sostavlyayushchaya kompleksnoj terapii metabolicheskogo sindroma i kardiovaskulyarnyh zabolevanij. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachej [Correction of the intestinal microbial-tissue complex as a basic component of the combined therapy of metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Teaching guide]. St. Peterburg, 2012. 20 p.
2. *Stone P. A., Kazil J.* The relationships between serum C-reactive protein level and risk and progression of coronary and carotid atherosclerosis // *Semin Vasc Surg.* 2014;27(3–4):138–42.
3. *Shindo A., Tanemura H., Yata K., et al.* Inflammatory biomarkers in atherosclerosis: pentraxin 3 can become a novel marker of plaque vulnerability // *PLoS One* 2014; Vol. 9, 6 e100045.
4. *Каптанова Д.А., Егшатын Л.В., Ткачева О.Н.* Участие микробиоты кишечника человека в процессах хронического системного воспаления // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2015; Том 17(4):310–317.
Kashanova D. A., Egshatyan L. V., Tkacheva O. N. Uchastie mikrobioty kishechnika cheloveka v processah hronicheskogo sistemnogo vospaleniya [The participation of the human intestinal microbiota in the processes of chronic systemic inflammation] *Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter.* – [Journal of Clinical Microbiology, antimicrobial chemotherapy], 2015, no 4, pp. 310–317.
5. *Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Левченко С.В.* Кардио-дигестивные ассоциации // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017; выпуск 142(6):4–8.
Lazebnik L. B., Komissarenko I. A., Levchenko S. V. Cardio-digestive associations. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal.* 2017; (6):4–8.
6. *Шилов А.М., Марьяновский А.А., Петрухина Н.Б., Зорина О.А.* Взаимосвязь метаболически ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных заболеваний пищеварительного тракта (пародонтит, гастрит, энтероколит) // *Эффективная фармакотерапия* 43/2013. Кардиология и ангиология. 3:32–41.
Shilov A. M., Mar'yanovskij A. A., Petruhina N. B., Zorina O. A. Vzaimosvyaz' metabolicheskii associirovannyh serdechno-sosudistyh zabolevanij i vospalitel'nyh zabolevanij pishchevaritel'nogo trakta (parodontit, gastrit, ehnterokolit) [The relationship of metabolically associated cardiovascular diseases and inflammatory diseases of the digestive tract (periodontitis, gastritis, enterocolitis)] // *Эффективная фармакотерапия* 43/2013. Кардиология и ангиология – [Effective pharmacotherapy. Cardiology and Angiology], 43/2013, no. 3, pp. 32–41.
7. *Shukla S.D., Budden K. F., Neal R., Hansbro P. M.* Microbiome effects on immunity, health and disease in the lung // *Clin Transl Immunology* 2017; Mar 10, 6(3): e133.
8. *Tremaroli V., Bäckhed F.* Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism // *Nature* 2012; Sep 13, 489(7415):242–249.
9. *Battson M.L., Lee D. M., Weir T.L., Gentile C.L.* The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease // *J Nutr Biochem.* 2017; Dec 27(56):1–15.
10. *Van de Wiele T., Van Praet J. T., Marzorati M., et al.* How the microbiota shapes rheumatic diseases // *Nat Rev Rheumatol* 2016; Jul,12(7):398–411.
11. *Cani P. D., Osto M., Geurts L., Everard A.* Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity // *Gut Microbes* 2012; Vol. 3(4): 279–288.
12. *Ostos M. A., Recalde D., Zakin M. M., Scott-Algara D.* Implication of natural killer T cells in atherosclerosis development during a LPS-induced chronic inflammation // *FEBS Lett* 2002; Vol. 519, 1–3:23–29.
13. *Karlsson F. H., Fak F., Nookaew I., et al.* Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome // *Nat Commun* 2012; Vol. 3:1245.
14. *Meijer K., de Vos P., Priebe M. G.* Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; Vol. 13(6):715–721.
15. *Vinolo M. A., Rodrigues H. G., Nachbar R. T., Curi R.* Regulation of inflammation by short chain fatty acids // *Nutrients* 2011; Vol. 3(10):858–876.
16. *Ткачева О.Н., Каптанова Д.А., Бойцов С.А.* Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть 3. Липидный профиль, углеводный обмен и микробиота кишечника // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015;14(6):83–6.
Tkacheva O. N., Kashanova D. A., Bojcov S. A. Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part 3. Lipid profile, carbohydrate metabolism and gut microbiota *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2015, vol.14, no. 6, pp. 83–86. doi:10.15829/1728–8800–2015–6–83–86.
17. *Lau K., Srivatsav V., Rizwan A., et al.* Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases // *Nutrients.* 2017; Aug 10, 9(8): E859.
18. *Zununi Vahed S., Barzegari A., Zuluaga M., et al.* Myocardial infarction and gut microbiota: An incidental connection // *Pharmacol Res* 2018; Mar,129: 308–317.
19. *Zhou X., Li J., Guo J., et al.* Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction // *Microbiome* 2018; Apr 3, 6(1): 66.
20. *Otto C.M., Rahimi K.* Heartbeat: The gut microbiota and heart failure // *Heart.* 2016; Jun 1, 102(11): 811–2.
21. *Antza C., Stabouli S., Kotsis V.* Gut microbiota in kidney disease and hypertension // *Pharmacol Res* 2018; Feb 26, pii: S1043–6618(17)31319–1.
22. *Suzuki T., Heaney L. M., Bhandari S. S., et al.* Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure // *Heart.* 2016; Jun 1, 102(11): 841–8.
23. *Cui X., Ye L., Li J.* Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients // *Sci Rep* 2018; Jan 12, 8(1): 635.
24. *Luedde M., Winkler T., Heinsen F. A.* Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota // *ESC Heart Fail* 2017; Aug, 4(3): 282–290.
25. *Tang W.H., Kitai T., Hazen S.L.* Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease // *Circ Res* 2017; Mar 31, 120(7): 1183–1196.
26. *Verbrugge F.H., Dupont M., Steels P., et al.* Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure // *J Am Coll Cardiol* 2013; Aug 6, 62(6): 485–95.
27. *Honour J. W.* Historical perspective: gut dysbiosis and hypertension // *Physiol Genomics* 2015; Oct, 47(10): 443–446.

28. Kang Y, Cai Y. Gut microbiota and hypertension: From pathogenesis to new therapeutic strategies // *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018; Apr, 42(2):110–117.
29. Richards E.M., Pepine C.J., Raizada M.K., Kim S. The Gut, Its Microbiome, and Hypertension // *Curr Hypertens Rep* 2017; Apr, 19(4): 36.
30. Taylor W.R., Takemiya K. Hypertension Opens the Flood Gates to the Gut Microbiota // *Circ Res* 2017; Jan 20, 120(2): 249–251.
31. Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension // *Microbiome* 2017; Feb 1, 5(1): 14.
32. Santisteban M.M., Qi Y, Zubcevic J, et al. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut // *Circ Res* 2017; Jan 20, 120(2): 312–323.
33. Костюкевич О.И. Современные представления о патогенезе и терапии атеросклероза в свете новейших данных о кишечной микробиоте // *Кардионьюс* 2015; выпуск № 2 (2): 4–5.
Kostyukevich O.I. Sovremennye predstavleniya o patogeneze i terapii ateroskleroza v svete novejsih dannyh o kischechnoj mikrobiote [Recent ideas about the pathogenesis and therapy of atherosclerosis in the light of the latest data on gut microbiota]. *Kardion'yus* – [Cardionews], 2015, no. 2, pp. 4–5.
34. Noh K, Kang Y.R, Nepal M.R, et al. Impact of gut microbiota on drug metabolism: an update for safe and effective use of drugs // *Arch Pharm Res* 2017; Dec, 40(12):1345–1355.
35. Sousa T, Paterson R, Moore V, et al. The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs // *Int J Pharm* 2008; Nov 3, 363(1–2): 1–25.
36. Klaassen C.D., Cui J. Y. Review: Mechanisms of How the Intestinal Microbiota Alters the Effects of Drugs and Bile Acids // *Drug Metab Dispos* 2015; Oct 43(10):1505–21.
37. Jourova L, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Human gut microbiota plays a role in the metabolism of drugs // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016; Sep 160(3):317–326.
38. Vázquez-Baeza Y, Callewaert C, Debellei J, et al. Impacts of the Human Gut Microbiome on Therapeutics // *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2018; Jan 6(58): 253–270.
39. Haiser H.J., Gootenberg D. B., Chatman K., et al. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta* // *Science* 2013; Jul 19, 341(6143):295–298.
40. Lu L, Wu Y, Zuo L, et al. Intestinal microbiome and digoxin inactivation: meal plan for digoxin users? // *World J Microbiol Biotechnol* 2014; Mar, 30(3): 791–799.
41. Rogers M.A.M., Aronoff D.M. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome // *Clin Microbiol Infect* 2016; Feb, 22(2): 178.e1–178.e9.
42. Wilson I.D., Nicholson J.K. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity // *Transl Res* 2017; Jan, 179: 204–222.
43. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н., Бойцов С.А. Микробиота кишечника и факторы сердечно-сосудистого риска. Часть IV. Артериальная гипертензия, курение и микробиота кишечника/Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016; 15(1): 69–72.
Kashtanova D. A., Tkacheva O. N., Bojcov S. A. Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part IV. Arterial hypertension, smoking and the gut microbiota. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016, vol.15, no. 1, pp. 69–72. doi: 10.15829/1728–8800–2016–1–69–72.
44. Kim I.S., Yoo D.H., Jung I.H., et al. Reduced metabolic activity of gut microbiota by antibiotics can potentiate the antithrombotic effect of aspirin // *Biochem Pharmacol* 2016; Dec 15(122):72–79.
45. Choi M.S., Yu J.S., Yoo H.H., Kim D.H. The role of gut microbiota in the pharmacokinetics of antihypertensive drugs // *Pharmacol Res* 2018; Jan 31, pii: S1043–6618(17)31066–6.
46. Al Khodor S., Reichert B., Shatat I.F. The Microbiome and Blood Pressure: Can Microbes Regulate Our Blood Pressure? // *Front. Pediatr* 2017; 5: 138.
47. Yisireyili M., Uchida Y., Yamamoto K., et al. Angiotensin receptor blocker irbesartan reduces stress-induced intestinal inflammation via AT1a signaling and ACE2-dependent mechanism in mice // *Brain Behav Immun* 2018; Mar, 69: 167–179.
48. Nolan J.A., Skuse P., Govindarajan K., et al. The influence of rosuvastatin on the gastrointestinal microbiota and host gene expression profiles // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; May 1, 312(5): G488–G497.
49. Santisteban M.M., Qi Y, Zubcevic J, et al. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut // *Circ Res* 2017; Jan 20, 120(2): 312–323.
50. Поляков Д.В. Уровень провоспалительных цитокинов и состояние микрофлоры кишечника у больных артериальной гипертензией на фоне комбинированной антигипертензивной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ Поляков Дмитрий Викторович. – Курск, 2009. – 22 с.
Polyakov D. V. Uroven' provospalitel'nykh citokinov i sostoyanie mikroflory kischechnika u bol'nyh arterial'noj gipertoniej na fone kombinirovannoj antigipertenzivnoj terapii. Avtoref. diss. kand. med. nauk [The level of pro-inflammatory cytokines and the state of the gut microbiota in patients with arterial hypertension, receiving the antihypertensive therapy. Avtoref. Kand. Diss.]. Kursk, 2009. 22 p.
51. Caparrós-Martín J.A., Lareu R. R., Ramsay J. P., et al. Statin therapy causes gut dysbiosis in mice through a PXR-dependent mechanism // *Microbiome* 2017; Aug 9, 5(1): 95.
52. Catry E., Pachikian B. D., Salazar N., et al. Ezetimibe and simvastatin modulate gut microbiota and expression of genes related to cholesterol metabolism // *Life Sci* 2015; Jul 1(132): 77–84.
53. Khan T.J., Ahmed Y.M., Zamzami M.A., et al. Atorvastatin Treatment Modulates the Gut Microbiota of the Hypercholesterolemic Patients // *OMICS* 2018; Feb, 22(2): 154–163.
54. Ko H.H.T., Lareu R. R., Dix B. R., Hughes J. D. Statins: antimicrobial resistance breakers or makers? // *PeerJ* 2017; Oct 24(5): e3952.
55. Kobayashi T, Andoh A. Numerical analyses of intestinal microbiota by data mining // *J Clin Biochem Nutr* 2018; Mar, 62(2): 124–131.
56. Cammarota G., Ianiro G., Tilg H., et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice // *Gut* 2017; Apr 66(4): 569–580.
57. Jie Z., Xia H., Zhong S.L., et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease // *Nat Commun* 2017; Oct 10, 8(1): 845.