

## Роль змін мікробіоти кишківника в патогенезі серцево-судинних захворювань (огляд літератури)

В. Г. Лизогуб<sup>A,F</sup>, В. Н. Крамарьова<sup>C,E</sup>, І. О. Мельничук<sup>\*B-D</sup>

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

### Ключові слова:

мікробіом кишківника, серцево-судинні захворювання, ендотоксин, коротколанцюгові жирні кислоти, триметиламін, триметиламін-N-оксид.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 672–678

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.5.179462

\*E-mail: ira.merkulova45@gmail.com

**Мета роботи** – виявити роль змін мікробіоти кишківника в патогенезі серцево-судинних захворювань.

Під час аналізу ролі змін мікробіому кишківника в патогенезі серцево-судинних захворювань, привертає увагу багатогранність і невивченість цієї проблеми. Кишкова мікрофлора виконує імунну, метаболічну, синтетичну, ферментативну, антитоксичну та інші функції, забезпечує інтестинальну колонізаційну резистентність. Вплив мікробіому кишківника на організм людини переважно здійснюється шляхом токсичних метаболітів, котрі умовно можна поділити на п'ять груп: триметиламін і його похідні, коротколанцюгові жирні кислоти, ендотоксин і продукти бактеріальної стінки, жовчні кислоти, уремичні токсини. Надалі доволі цікавим є вивчення їхньої ролі в патогенезі кардіологічних захворювань, зокрема ролі бактерій у метаболізмі холіну, триметиламіну в механізмах розвитку атеросклерозу. Нині вивчають можливість застосовувати їх як діагностичні маркери. Дослідження триметиламінів зазвичай пов'язане з труднощами через їхню індивідуальність та сильну залежність від режиму харчування пацієнта.

Триметиламіни – найбільш вивчена група кишкових метаболітів, хоча досі немає надійних шляхів їхньої корекції. Аналіз коротколанцюгових жирних кислот потребує виявлення індивідуальної ролі кожної з кислот цієї групи з одночасним порівнянням їхнього вмісту в периферичній крові та калі. Ендотоксин є маркером активності мікробіому кишківника, є важливим компонентом бактеріальної клітинної стінки. Дослідження змін метаболізму жовчних кислот під впливом кишкової мікробіоти є необхідним для розуміння патогенезу порушень ліпідного обміну. Зростання синтезу уремичних токсинів (P-крезол, індоксил сульфат) кишковою мікрофлорою асоціюється з наявністю хронічної хвороби нирок у пацієнта. Важливим є розроблення подальших шляхів корекції їхнього вмісту, що також потребує глибшого розуміння патогенетичних механізмів розвитку серцево-судинної патології.

**Висновки.** Доречним є вивчення бактеріального складу мікробіому кишківника, звертаючи увагу на синтетичну активність різних родин бактерій. Розглядаючи механізм дії метаболітів мікробіому на людський організм та вивчаючи шляхи їхнього синтезу та дальшого метаболізму, можна зрозуміти їхню роль як діагностичних маркерів і запропонувати шляхи корекції.

### Ключевые слова:

микробиом кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, эндотоксин, короткоцепочечные жирные кислоты, триметиламин, триметиламин-N-оксид.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 672–678

## Роль изменений микробиоты кишечника в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы)

В. Г. Лизогуб, В. Н. Крамарева, И. О. Мельничук

**Цель работы** – определить роль изменений микробиоты кишечника в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

При анализе роли изменений микробиома кишечника в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний обращает внимание многогранность и неизученность данной проблемы. Кишечная микрофлора выполняет иммунную, метаболическую, синтетическую, ферментативную, антитоксическую и другие функции, обеспечивает интестинальную колонизационную резистентность. Влияние микробиома кишечника на организм человека преимущественно осуществляется за счет токсических метаболитов, которые условно можно разделить на пять групп: триметиламин и его производные, короткоцепочечные жирные кислоты, эндотоксин и продукты бактериальной стенки, желчные кислоты и уремические токсины. Интересно дальнейшее изучение их роли в патогенезе кардиологических заболеваний, в частности участие бактерий в метаболизме холина, триметиламина, роль в механизме развития атеросклероза. Изучаются возможности их применения в качестве диагностических маркеров. Однако исследования триметиламинов обычно связаны с трудностями из-за их индивидуальности и прочной зависимости от режима питания пациента.

Триметиламины являются наиболее изученной группой кишечных метаболитов, хотя до сих пор не существует надежных путей их коррекции. Анализ короткоцепочечных жирных кислот требует выявления индивидуальной роли каждой из кислот этой группы с одновременным сравнением их содержания в периферической крови и кале. Эндотоксин является маркером активности микробиома кишечника, а также важным компонентом бактериальной клеточной стенки. Исследование изменений метаболизма желчных кислот под влиянием кишечной микробиоты преимущественно интересно для понимания патогенеза нарушений липидного обмена. Рост синтеза уремических токсинов (P-крезол, индоксил сульфат) кишечной микрофлорой ассоциируется с наличием хронической болезни почек у пациента. Также перспективна разработка дальнейших путей коррекции их содержания, что требует более глубокого понимания патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистой патологии.

**Выводы.** Уместно изучение бактериального состава микробиома кишечника, обращая внимание на синтетическую активность различных отделов бактерий. Рассматривая механизм действия метаболитов микробиома на организм и изучая пути их синтеза и дальнейшего метаболизма, можно понять их роль как диагностических маркеров и предложить пути коррекции.

## Role of intestinal microbiota changes in cardiovascular diseases pathogenesis

V. H. Lyzohub, V. N. Kramarova, I. O. Melnychuk

**Purpose** of this article is to clarify the role of intestinal microbiota changes in cardiovascular diseases pathogenesis.

In the analysis of intestinal microbiota changes in patients with cardiac pathology, a diversity and lack of research on this issue are notable. Intestinal microflora performs immune, metabolic, synthetic, enzymatic, antitoxic and other functions, providing intestinal colonization resistance. The intestinal microbiota effects on the human body are primarily due to toxic metabolites which can be provisionally divided into five groups: trimethylamine and its derivatives, short-chain fatty acids, endotoxin and bacterial wall products, bile acids and uremic toxins. It is interesting to further study their role in the pathogenesis of heart diseases. For example, bacterial role in trimethylamine, choline metabolism and their effects on the pathogenesis of atherosclerosis. The possibilities of their use as diagnostic markers are studied. However, studies of trimethylamines are usually associated with difficulties, due to their strong dependence on the patient's diet.

Trimethylamines are the most studied group of intestinal metabolites, although there are still no reliable ways to correct them. Analysis of short-chain fatty acids requires the identification of each fatty acid individual role, and comparing their content in peripheral blood and stool. Endotoxin is a marker of microbial activity in the intestine. It is an important component of the bacterial cell wall. A study of bile acids metabolism changes influenced by intestinal microbiota also can help to understand disorders of lipid metabolism. An increase in the intestinal microflora uremic toxins (p-cresol, indoxyl sulfate) synthesis is associated with chronic kidney disease. It is promising to develop further ways for correction of the intestinal microbiota composition, which requires a better understanding of cardio-vascular pathology pathogenetic mechanisms.

**Conclusions.** The study of intestinal microbiota composition is appropriate taking into account synthetic activity of various bacteria. Reviewing the effect of microbial metabolites on the human body and studying the mechanisms of their synthesis, it is possible to understand their role as diagnostic markers and suggest ways of correction.

### Key words:

intestinal microbiota, cardiovascular diseases, endotoxin, short-chain fatty acids, trimethylamine, trimethylamine-N-oxide.

Zaporozhye medical journal  
2019; 21 (5), 672–678

Мікробіом кишківника людини нині є однією з найбільш досліджуваних мікробних спільнот, це пов'язано з надзвичайною його складністю та різноманітністю шляхів взаємодії з людським організмом. Усе частіше з'являються дані про роль кишківникової мікробіоти в патогенезі різних захворювань [6], зокрема серцево-судинних [7].

Кишкова мікробіота – це сукупність мікроорганізмів, що населяють травний тракт людини. Вона містить понад 100 млрд бактерій, більше ніж 500 різних видів. Мікробіомом (метагеномом) кишківника називають спільність різноманітності генів кишківникової мікрофлори (мікробіоти). Метагеном мікробного складу калу людини містить майже 10 млн мікробних генів. Тоді як у ДНК людини ідентифікували тільки 23000 генів [3,7].

Кишкова мікрофлора виконує імунну, метаболічну, синтетичну, ферментативну, антиоксидантну та інші функції, забезпечує інтестинальну колонізаційну резистентність [5]. Мікробіота кишківника відіграє важливу роль у людському метаболізмі внаслідок наявності ферментів, які не синтезуються організмом людини, що, наприклад, дає можливість розщеплювати такі сполуки, як полісахариди, поліфеноли, синтезувати вітаміни. Кишкова мікробіота забезпечує обсяг метаболічних реакцій, а це можна порівняти з обмінними процесами в печінці [33].

Мембранне травлення також здійснюється кишковою мікробіотою, що виконує важливу роль у метаболізмі жирних кислот та амінокислот. Саме кишкова мікрофлора забезпечує синтез вітамінів (B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, K), бере участь у синтезі незамінних амінокислот, відіграє важливу роль у всмоктуванні життєво важливих мікроелементів (Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>), бере участь у регуляції вуглеводного обміну. Крім того, під впливом нормальної мікрофлори відбувається гідроліз холестерину та перетворення його в копрастанол, що не всмоктується [4,5]. Її морфокінетична функція містить забезпечення теплообміну організму, регуляцію перистальтики. Не менш важливими є імуномодельовальна та протиколонізаційна функції кишківникової мікрофлори.

Виявляється, що розвиток, функціонування та еволюція імунного статусу організму безпосередньо залежать від стану кишківникової мікрофлори. Протективна роль сапрофітної мікрофлори реалізується на місцевому та системному рівнях. Саме вона регулює процеси гемопоезу та забезпечує Т-клітинну відповідь [4,8]. Широко вивчається роль кишківникової мікрофлори в патогенезі поведінкових реакцій людини (апетиту, сну, настрою, пам'яті, уваги), є дані щодо її ролі в формуванні індивідуальних характерологічних особливостей [4,37]. Одночасно кишкова мікробіота виконує важливу роль у патогенезі серцевої недостатності [26].

Отже, якісні та кількісні зміни складу кишківникової мікробіоти призводять до значущих порушень порожнинного та мембранного травлення, всмоктування поживних речовин і різноманітних метаболічних та імунних розладів [5]. Недивно, що, маючи таке функціональне різноманіття, мікробіом кишківника бере участь в етіопатогенезі різноманітних захворювань.

Різнорманіття кишківникової мікробіоти в нормі представлено 5 основними типами бактерій: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* та *Cerrucomicrobia*, на видовому рівні їхні представники також різноманітні. У нормі анаероби *Bacteroidetes* і *Firmicutes* становлять 90 % кишківникової мікрофлори [36].

Відома роль змін кишківникової мікрофлори в патогенезі гастроентерологічних захворювань. Наприклад, розвиток неспецифічного виразкового коліту зазвичай асоціюється з порушенням синтезу коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) і вітамінів групи B, а інфекційний коліт розвивається при зростанні вмісту *Clostridium difficile* та синтезу ними жовчних кислот. Виникнення синдрому подразненого кишківника пов'язують зі зростанням вмісту в мікробіоті кишківника бактерій родин *Firmicutes* та *Clostridium*, які синтезують гістамін і протеази [32,36].

У патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС) останнім часом звертають увагу на роль зростання вмісту триметиламіну, триметиламін-N-оксиду (ТМАО), холіну, індоксину сульфату, що синтезуються *Clostridium* і

*Peptostreptococcus*. Розвиток артеріальної гіпертензії можна пов'язати з активністю бактерій роду *Fimicutes*, що активно синтезують КЛЖК. Дисліпідемія патогенетично пов'язана активністю родини *Streptococcus* унаслідок зростання вмісту жовчних кислот і ТМАО крові. У патогенезі аритмій важливу роль відіграють ТМАО, прозапальні цитокіни, ендотоксин. Серцева недостатність також розвивається на тлі зростання вмісту ТМАО, ендотоксину, прозапальних цитокінів та IgA-ліпополісахариду [30,32,36].

Ендокринологічні захворювання також пов'язують зі змінами мікробіому кишківника. Цукровий діабет 2 типу виникає на тлі надмірного синтезу бактеріями родин *Lactobacillus*, *Lachnospiraceae* та *Ruminococcaceae* КЛЖК, жовчних кислот, Р-кресолу. А ожиріння пов'язують із порушенням метаболізму КЛЖК і жовчних кислот, а також активністю бактерій родин *Firmicutes*, *Lachnospiraceae* та *Ruminococcaceae* в кишківнику [30,32,36].

Хронічна хвороба нирок асоціюється з надмірним синтезом бактеріями родини *Bacteroidetes* азоту та гідроксиду азоту, Р-кресолу сульфату та індоксин сульфату, а також ТМАО [24]. Навіть аутизм сьогодні пов'язують з порушеннями мікробіому кишківника внаслідок надмірного синтезу 4-етилфенілсульфату родиною *Clostridium* [11].

Деякі кишкові бактерії здатні до синтезу токсичних метаболітів, кожний із них асоціюється з певними патологіями. Умовно мікробні метаболіти та їхні компоненти можна поділити на п'ять груп [36]: ТМА/ТМАО/холін, коротколанцюгові жирні кислоти (ацетат, пропіонат, бутират), ендотоксин (ліпополісахарид)/продукти бактеріальної стінки, жовчні кислоти та уремічні токсини (Р-кресол, індоксил сульфат).

ТМАО є маркером надмірного росту анаеробної флори кишківника. Надмірна концентрація ТМАО у плазмі крові є важливим маркером атеросклерозу, а також дисліпідемій. Зростання ТМАО крові при аритміях, артеріальній гіпертензії та серцевій недостатності зумовлене переважно їхньою етіологічною належністю. ТМАО безпосередньо забезпечує накопичення холестерину в судинних стінках через вплив на ентероцити (активує абсорбцію холестеролу), гепатоцити (пригнічує синтез жовчних кислот) і макрофаги (змінює їхнє фенотипування) [36]. Виявлено, що анаеробні бактерії (наприклад, представники родин *Clostridiaceae* та *Peptostreptococcaceae*) здатні утворювати ТМА з лецитину, холіну та L-карнітину. В печінці триметиламін перетворюється у триметиламін-N-оксид (ТМАО), що посилює ріст пінистих клітин в артеріальній стінці через зменшення зворотного транспорту холестерину [7]. ТМАО також впливає на синтез оксиду азоту в ендотелії, транспорт холестерину. Зростання вмісту ТМАО у плазмі крові стійко асоціюється з розвитком інфаркту міокарда, інсульту та раптової смерті [18,22]. Згідно з останніми даними, зростання концентрації ТМАО у крові збільшує ризик кардіоваскулярних подій на 23 %, а ризик загальної смертності – на 55 % [31].

З іншого боку, досі немає референтних значень ТМАО крові. Відомо, що ТМАО продукується ферментативним шляхом із ТМА, який утворюється з таких

амінокислот, як фосфатидилхолін, холін і карнітин. Названі амінокислоти зазвичай надходять в наш організм із харчами: м'ясом, рибою, яєчним білком. Також ТМА може утворюватися з триметиллізину під впливом мікрофлори кишківника. Тому рівень ТМАО крові безпосередньо залежить від дієти. Наприклад, у пацієнтів, що постійно вживали морепродукти, середній рівень ТМАО плазми становив >5000 ммоль/л, споживали червоне м'ясо та яйця – 138 ммоль/л [19,43], а у вегетаріанців – 3,7 ммоль/л [27]. Крім того, за останніми даними фахової літератури, рівень ТМАО та ТМА плазми крові – генетично варіабельний. Аналізуючи дані 2140 пацієнтів, виявили, що рівень ТМА плазми успадковується аутосомно через одинично-нуклеотидний поліморфізм. Виявили понад 10 генів, що впливають на рівень ТМА плазми крові. Але зростання рівня ТМА завжди прямо пов'язане з прискоренням атеросклеротичних процесів і збільшенням ризику розвитку серцево-судинних подій [43].

Цікавими є дані щодо ролі ТМАО в патогенезі тромбозів. Виявили, що зростання вмісту ТМАО у плазмі крові призводить до гіперактивації тромбоцитів через транспорт Ca<sup>2+</sup> з міжклітинного простору [41,43]. Хоча є думка, що тромбоцити мають на мембрані особливий ТМАО-рецептор. Також ТМАО здатен безпосередньо порушувати абсорбцію жовчних кислот і холестеролу в кишківнику [29,42]. Є експериментальні дослідження на тваринах щодо ролі ТМАО в патогенезі пароксизмів ФП. Виявили, що ТМАО здатен скорочувати абсолютний рефрактерний період, активувати автономну нервову систему, місцево збільшувати збудливість кардіомиоцитів. Одночасно ТМАО потенціює процеси ремоделювання порожнин серця через продукцію прозапальних цитокінів шляхом активації р65 NF-κB сигнального шляху [46].

Сьогодні активно розробляються шляхи зниження рівня ТМАО плазми. Перспективним є використання інгібіторів ТМА-ліаз (наприклад, бетаїн альдегід), що інгібують синтез анаеробними мікроорганізмами в кишківнику ТМА з холіну. Ці препарати зараз проходять клінічні випробування [19,28]. Одночасно вивчається можливість трансплантації кишкового мікробіому від здорового донора для нормалізації рівня ТМАО плазми. У деяких експериментальних дослідженнях отримали позитивні результати застосування цієї лікувальної методики [19,35,36].

КЛЖК – типові метаболіти кишкової мікрофлори. Нині їх розглядають як важливу патогенетичну ланку багатьох метаболічних порушень: ожиріння, цукрового діабету 2 типу, метаболічного синдрому та артеріальної гіпертензії. КЛЖК утворюються переважно сахаролітичним шляхом, але рідше – через ферментацію протеїнів. КЛЖК стимулюють G-protein coupled receptors (GPR), як-от GPR41 і 43, що стимулюють секрецію реніну та спричиняють зростання артеріального тиску. Крім того, GPR41 збільшує активність симпатичної нервової системи, активує кишковий глюконеогенез, секрецію лептину, глюкогоноподібного пептиду-1, пептиду YY, а GPR43 має прозапальну дію, пригнічує ліполіз [36].

КЛЖК – узагальнена назва групи одноосновних карбонових кислот, що мають відносно невелику кількість (не більше ніж 6) атомів вуглецю, до неї належать оцтова, пропіонова, масляна, ізомасляна, валеріанова,

ізовалеріанова, капронова, ізокапронова. КЛЖК утворюються з неперетравлених полісахаридів, а також з інших метаболітів (наприклад, флавоноїдів) під дією анаеробних бактерій [20]. Саме КЛЖК забезпечують оптимальний рівень рН у просвіті товстої кишки, що виконує важливу роль у підтриманні стабільності складу кишкової мікрофлори. 95 % КЛЖК усмоктуються в кишківнику й тільки 5 % виводиться з калом [1]. Зростання синтезу коротколанцюгових ЖК (оцтової, пропіонової, масляної) в кишківнику призводить до активації Т-хелперів і стимулює синтез інтерлейкіну-10, який є прозапальним [25]. Абсорбція КЛЖК прямо пов'язана з усмоктанням іонів натрію, кальцію, магнію, тобто регулює електролітний обмін в організмі, забезпечує моторику кишківника [14]. КЛЖК є життєво необхідними метаболітами нашого організму – вони виконують такі функції, як утворення нейромедіаторів, активація фагоцитозу, регуляція моторики кишківника, антибактеріальний ефект, енергозабезпечення, підтримка іонного обміну, є субстратом ліпонеогенезу [1].

У нормі загальна концентрація КЛЖК у периферичній крові становить  $79 \pm 22$  ммоль/л. Однак кожна з КЛЖК виконує свої окремі унікальні функції. Серед КЛЖК найпоширенішою в людському організмі є оцтова ЖК. За експериментальними даними, співвідношення вмісту оцтової, пропіонової та масляної ЖК у кишківнику людини становить 57:21:22 %, вміст інших КЛЖК незначний. Оцтова ЖК є важливим енергетичним субстратом для серця, регулює процеси ліпонеогенезу, глікогенезу. Пропіонова ЖК забезпечує активацію ліпідного обміну в печінці.

Масляна ЖК – найбільш вивчена з КЛЖК. Вона широко використовується як маркер запальних захворювань кишківника та колоректального раку [1]. За літературними даними, масляна ЖК та її похідні підвищують чутливість тканин до інсуліну, знижують вагу при ожирінні шляхом активації процесів  $\beta$ -оксидації в мітохондріях, збільшенням кількості мітохондрій у м'язах, руйнуванням між'язового жиrowого прошарку та збільшенням частини ЖК, що споживаються м'язовою тканиною. Наявні дані, що додавання бутирату в їжу може збільшити кількість міофібрил у серцевому м'язі. Натепер похідні масляної кислоти широко використовуються на фармацевтичному ринку як біологічна добавка під час лікування ожиріння, цукрового діабету 2 типу, атеросклерозу [23]. Синтез олеїнової кислоти також прямо пов'язаний з активністю кишкової мікробіоти [34]. Виявили, що стан мікробіоценозу кишківника безпосередньо впливає на обмін жирних кислот (ЖК), у нормі регулюючи активність процесів десатурації та елонгації ЖК у печінці [17].

Отже, роль КЛЖК у патогенезі розвитку серцево-судинних захворювань є неоднозначною та надалі потребує детального вивчення.

Одна з провідних теорій атерогенезу – запальна теорія. Незаперечною є роль медіаторів запалення в патогенезі ішемічної хвороби серця. З одного боку, зростання співвідношення представників родів *Firmicutes/Bacteroidetes* у кишковому мікробіомі може мати імуномодельовальний ефект, з іншого, зростання кількості грамнегативної флори в кишківнику призводить до накопичення у крові ендотоксину (ліпополісахариду),

що стимулює синтез прозапальних цитокінів, хемокінів, молекул адгезії та формування оксидантного стресу. Отже, зростання синтезу ендотоксину призводить до пошкодження ендотеліальних клітин, стимулювання рекрутмента моноцитів, трансформації макрофагів у піністі клітини, а також здатне індукувати підвищений синтез холестерину у схильних до цього осіб і має прокоагулянтну активність [7,22]. Виявили, що у хворих на ІХС не тільки зростає вміст ендотоксину крові, але й істотно змінюється склад кишкового мікробіому – зростає вміст *Escherichia-Shigella* та *Enterococcus* при зниженні вмісту *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Roseburia* та *Eubacterium rectale* [47]. В експериментальних дослідженнях виявлена здатність ендотоксину активувати апоптоз у кардіоміоцитах [21]. Наявні дані щодо ролі ендотоксину в патогенезі порушень серцевого ритму шляхом активації ним  $Na^+/H^+$  насосу в кардіоміоцитах і стимуляції кардіофіброзу [45]. В експерименті доведено, що зростання вмісту ендотоксину крові може викликати пароксизм фібриляції передсердь та активацію тромбоцитів, що стійко асоціюється з розвитком серцево-судинних подій [30]. Кардіофіброз, що виникає під впливом ендотоксину, – важлива патогенетична ланка в розвитку атеросклерозу, ІХС, інфаркту міокарда, серцевої недостатності. З'ясована роль ендотоксину в патогенезі шлуночкових аритмій у постінфарктних хворих і раптової серцевої смерті [10,40]. Ендотоксин (ліпополісахарид) – макромолекула, що містить три ковалентноз'язані компоненти: ліпід А, центральний олігосахарид, О-антиген. Склад О-антигена залежить від штаму бактерії. Незважаючи на те, що ліпополісахарид виділили в 1892 році, його властивості та механізм дії досі викликає інтерес [2].

Загальновідомою є роль дисліпідемії в патогенезі ішемічної хвороби серця. Останнім часом з'являється чимало наукових робіт про взаємозв'язки між патогенетичними ланками ІХС і станом кишкової мікробіоти [7]. Зміни складу кишкової мікрофлори пов'язують зі зростанням рівня ліпопротеїдів низької щільності крові [16], розвитком ожиріння, ендокринних порушень [39], метаболічного синдрому [15], жиrowого гепатозу [9]. Наприклад, деякі види біфідобактерій здатні інгібувати активність ГМГ-КоА-редуктази, зменшуючи синтез ендogenous холестерину, а представники роду *Streptococcus* посилюють катаболізм холестерину в жовчні кислоти [7]. Одночасно кишкова мікробіота забезпечує декон'югацію жовчних кислот та їхнє дальше всмоктання, що також є важливим компонентом жиrowого обміну [5]. Важливо, що обмін жовчних кислот тісно пов'язаний зі станом кишкової мікробіоти та має вплив на розвиток атеросклеротичних уражень.

Р-крезол – відомий маркер ниркової недостатності [13], вміст якого зростає за умов дисбіозу кишківника [36]. Зростання його вмісту викликає пошкодження ендотелію, порушення ліпідного обміну, розвиток апоптозу кардіоміоцитів, а отже призводить до розвитку ІХС і серцевої недостатності [12,38].

Індоксил сульфат також стійко пов'язаний із наявністю захворювань нирок і синтезується мікрофлорою кишківника. Аналогічно він активує процеси запалення та фіброзу, призводить до оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції. Зростання рівня індоксил сульфату

крові у хворих на хронічну хворобу нирок призводить до ремоделювання передсердь і розвитку миготливої аритмії [36,44].

Однак дія Р-крезолу та індоксил сульфату переважно проявляється у хворих із хронічною хворобою нирок.

Аналізуючи роль змін мікробіому кишківника в патогенезі серцево-судинних захворювань, виявили її значущу роль у патогенезі кардіологічних захворювань. Цікавим є дальше вивчення ролі триметиламінів, коротколанцюгових жирних кислот та ендотоксину в аспекті цієї проблеми. Однак дослідження триметиламінів зазвичай пов'язане з труднощами через їхню залежність від харчового режиму пацієнта. Аналіз коротколанцюгових жирних кислот потребує виявлення індивідуальної ролі кожної з кислот цієї групи з одночасним порівнянням їхнього вмісту в периферичній крові та калі. Дослідження змін метаболізму жовчних кислот під впливом кишкової мікробіоти є цікавим для розуміння патогенезу порушень ліпідного обміну. Зростання синтезу уремічних токсинів (Р-крезол, індоксил сульфат) кишковою мікрофлорою асоціюється з наявністю хронічної хвороби нирок у пацієнта. Отже, вплив мікробіому кишківника на механізм розвитку серцево-судинних захворювань є безсумнівним, а корекція його порушень є перспективним шляхом поліпшенням терапевтичних схем.

## Висновки

Доречним є вивчення бактеріального складу мікробіому кишківника, звертаючи увагу на синтетичну активність різних родів бактерій. Розглядаючи механізм дії метаболітів мікробіому на людський організм та вивчаючи шляхи їхнього синтезу, дальшого метаболізму, можна зрозуміти їхню роль як діагностичних маркерів і запропонувати шляхи корекції.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 31.01.2019

Після доопрацювання / Revised: 18.02.2019

Прийнято до друку / Accepted: 26.02.2019

## Відомості про авторів:

Лизогуб В. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Крамарьова В. Н., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Мельничук І. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

## Сведения об авторах:

Лизогуб В. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 4, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Крамарёва В. Н., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины № 4, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Мельничук И. О., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины № 4, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

## Information about authors:

Lyzohub V. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Kramarova V. N., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Melnychuk I. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine No 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Акопян А.Н. Диагностика и лечение функциональных нарушений моторики органов пищеварения у детей : дис. ... к.мед.н. : 14.01.08. Москва, 2014.
- [2] Липополисахариды/эндотоксины грамотрицательных бактерий: роль в развитии интоксикации / Н. М. Полазян и др. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014. №2. С. 11–16.
- [3] Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Микробиом человека в приложении к клинической практике. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии, колопроктологии*. 2017. Т. 27. №6. С. 4–13.
- [4] Функции кишечной микрофлоры организма в норме и при патологии / О. С. Моложаева и др. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2016. Т. 16. Вип. 4(56). Ч. 1. С. 333–340.
- [5] Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Система органов пищеварения. Москва: МЕДпресс-информ, 2014.
- [6] Чаплин А. В., Ребриков Д. В., Болдырева М. Н. Микробиом человека. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2017. №2. С. 5–13.
- [7] Янковский Д. С., Дымент Г. С. Микрофлора и здоровье человека. Киев : Червона Рута-Турс, 2008.
- [8] Belkaid Y., Harrison, O. J. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity*. 2017. Vol. 46. Issue 4. P.562–576. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008
- [9] Small metabolites, possible big changes: a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease / H. Chu et al. *Gut*. 2018. Vol. 68. Issue 2. P. 359–370. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316307
- [10] Felisbino M. B., d McKinsey, T. A. Epigenetics in Cardiac Fibrosis Emphasis on Inflammation and Fibroblast Activation. *JACC Basic Transl Sci*. 2018. Vol. 3. Issue 5. P.704–715. doi: 10.1016/j.jacbs.2018.05.003
- [11] The microbiota modulates gut physiology and behavioral abnormalities associated with autism / E. Y. Hsiao et al. *Cell*. 2013. Vol. 155. Issue 7. P. 1451–1463. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024
- [12] P-Cresyl Sulfate Aggravates Cardiac Dysfunction Associated With Chronic Kidney Disease by Enhancing Apoptosis of Cardiomyocytes / H. Han, et al. *J Am Heart Assoc*. 2015. Vol. 4. Issue 6. P. e001852. doi: 10.1161/JAHA.115.001852
- [13] Atorvastatin attenuates p-cresyl sulfate-induced atherogenesis and plaque instability in ApoE knockout mice / H. Han, et al. *Mol Med Rep*. 2016. Vol. 14. Issue 4. P. 3122–3128. doi: 10.3892/mmr.2016.5626
- [14] SCFA transport in rat duodenum / I. Kajii et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015. Vol. 308. Issue 3. P. G188–G197. doi: 10.1152/ajpgi.00298.2014
- [15] Bifidobacterium bifidum TMC3115 Can Characteristically Influence Glucose and Lipid Profile and Intestinal Microbiota in the Middle-Aged and Elderly / K. Wang, et al. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018. Jul 5. doi: 10.1007/s12602-018-9441-8
- [16] Modulation of the intestinal microbiota is associated with lower plasma cholesterol and weight gain in hamsters fed chardonnay grape seed flour / H. Kim et al. *J Agric Food Chem*. 2015. Vol. 63. Issue 5. P. 1460–7. doi: 10.1021/jf5026373
- [17] The gut microbiota promotes hepatic fatty acid desaturation and elongation in mice / A. Kindt, et al. *J Nat Commun*. 2018. Vol. 9. Issue 1. P. 3760. doi: 10.1038/s41467-018-05767-4
- [18] Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis / R. A. Koeth, et al. *Nat Med*. 2013. Vol. 19. Issue 5. P. 576–85. doi: 10.1038/nm.3145
- [19] Microbial trimethylamine-N-oxide as a disease marker: something fishy? / B. Landfald, et al. *J. Microbial Ecology in Health and Disease*. 2017. Vol. 28. Issue 1. P. 1327309. doi: 10.1080/16512235.2017.1327309
- [20] Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria / J. G. LeBlanc, et al. *Microb Cell Fact*. 2017. Vol. 16. Issue 1. P. 79. doi: 10.1186/s12934-017-0691-z
- [21] miR-203 accelerates apoptosis and inflammation induced by LPS via targeting NFIL3 in cardiomyocytes / Y. Li, et al. *J Cell Biochem*. 2018. Vol. 120. Issue 4. P. 6605–6613. doi: 10.1002/jcb.27955

- [22] Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease / D. Mafrá, et al. *Future Microbiol.* 2014. Vol. 9. Issue 3. P. 399–410. doi: 10.2217/fmb.13.165
- [23] McNabney S. M., Henagan T. M. Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance. *Nutrients.* 2017. Vol. 9. Issue 12. doi: 10.3390/nu9121348
- [24] Meijers B. K. p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. Issue 7. P. 1182–1189. doi: 10.2215/CJN.07971109
- [25] Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis / Mingming Sun, et al. *Nat Commun.* 2018. Vol. 9. Issue 1. P. 3555. doi: 10.1038/s41467-018-05901-2
- [26] Nagatomo Y., Wilson Tang, W. H. Intersections between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis. *J Card Fail.* 2015. Vol. 21. Issue 12. P. 973–980. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.09.017
- [27] Trimethylamine-N-oxide and its biological variations in vegetarians / R. Obeid, et al. *Eur J Nutr.* 2017. Vol. 56. Issue 8. P. 2599–2609. doi: 10.1007/s00394-016-1295-9
- [28] Structure-Guided Identification of a Small Molecule That Inhibits Anaerobic Choline Metabolism by Human Gut Bacteria / M. Orman, et al. *J Am Chem Soc.* 2019. Vol. 141. Issue 1. P. 33–37. doi: 10.1021/jacs.8b04883
- [29] Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial / S. Paramsothy, et al. *Lancet.* 2017. Vol. 389. Issue 10075. P. 1218–1228. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4
- [30] Gut-Derived Serum Lipopolysaccharide is Associated With Enhanced Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation: Effect of Adherence to Mediterranean Diet / D. Pastori, et al. *J Am Heart Assoc.* 2017. Vol. 6. Issue 6. P. e005784. doi: 10.1161/JAHA.117.005784
- [31] Circulating trimethylamine N-oxide and the risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of 11 prospective cohort studies / J. Qi, et al. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2018. Vol. 22. Issue 1. P. 185–194. doi: 10.1111/jcmm.13307
- [32] Rooks M. G., Garrett W. S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 2016. Vol. 16. Issue 6. P. 341–352. doi: 10.1038/nri.2016.42
- [33] Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components / I. Rowland, et al. *Eur J Nutr.* 2018. Vol. 57. Issue 1. P. 1–24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8
- [34] Microbiota-Dependent Hepatic Lipogenesis Mediated by Stearoyl CoA Desaturase 1 (SCD1) Promotes Metabolic Syndrome in TLR5-Deficient Mice / V. Singh, et al. *Cell Metab.* 2015. Vol. 22. Issue 6. P. 983–96. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.028
- [35] Microbial Transplantation With Human Gut Commensals Containing CutC Is Sufficient to Transmit Enhanced Platelet Reactivity and Thrombosis Potential / S. M. Skye, et al. *Circ Res.* 2018. Vol. 123. Issue 10. P. 1164–1176. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313142
- [36] Tang W., Kitai T., Hazen S. L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res.* 2017. Vol. 120. Issue 7. P. 1183–1196. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715
- [37] Steves An Investigation Into Physical Frailty as a Link Between the Gut Microbiome and Cognitive Health / S. Verdi, et al. *Front Aging Neurosci.* 2018. Vol. 10. P. 398. doi: 10.3389/fnagi.2018.00398
- [38] Increased p-cresyl sulfate level is independently associated with poor outcomes in patients with heart failure / C. H. Wang, et al. *Heart Vessels.* 2016. Vol. 31. Issue 7. P. 1100–8. doi: 10.1007/s00380-015-0702-0
- [39] Gut microbiota mediates the anti-obesity effect of calorie restriction in mice / S. Wang, et al. *Rep.* 2018. Vol. 8. P. 13037. doi: 10.1038/s41598-018-31353-1
- [40] Microglial Minicolumn receptor in the PVN contributes to sympathetic hyperactivity in acute myocardial infarction rat / Y. Wang, et al. *J Cell Mol Med.* 2019. Vol. 23. Issue 1. P. 112–125. doi: 10.1111/jcmm.13890
- [41] Gut Microbe-Generated TMAO from Dietary Choline Is Prothrombotic in Subjects / W. Zhu, et al. *Circulation.* 2017. Vol. 135. Issue 17. P. 1671–1673. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025338
- [42] Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperactivity and thrombosis risk / W. Zhu, et al. *Cell.* 2016. Vol. 165. Issue 1. P. 111–124. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.011
- [43] Untargeted metabolomics identifies trimethyllysine, a TMAO-producing nutrient precursor, as a predictor of incident cardiovascular disease risk / X. S. Li, et al. *JCI Insight.* 2018. Vol. 3. Issue 6. P. e99096. doi: 10.1172/jci.insight.99096
- [44] Indoxyl Sulphate Is Associated with Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation / F. Yamagami, et al. *Sci Rep.* 2018. Vol. 8. Issue 1. P. 17276. doi: 10.1038/s41598-018-35226-5
- [45] Dapagliflozin Attenuates Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchanger-1 in Cardiac Fibroblasts via AMPK Activation / Y. Ye, et al. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018. Vol. 32. Issue 6. P. 553–558. doi: 10.1007/s10557-018-6837-3
- [46] A potential relationship between gut microbes and atrial fibrillation: Trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derived metabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation / L. Yu, et al. *Int J Cardiol.* 2018. Vol. 255. P. 92–98. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.071
- [47] Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease / Q. Zhu, et al. *Physiol Genomics.* 2018. Vol. 50. Issue 10. P. 893–903. doi: 10.1152/physiolgenomics.00070.2018

## References

- [1] Akopyan, A. N. (2014) *Diagnostika i lechenie funkcional'nykh narushenij motoriki organov pishhevarenija u detej* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Diagnosis and treatment of functional disorders of motility of the digestive system in children Dr. med. sci. diss.] [in Russian].
- [2] Gylulazyan, N. M., Belaya, O. F., Malov, V. A., Pak, S. G., & Volchkova, E. V. (2014) Lipopolisakharidy/e'ndotoksiny gramotricatel'nykh bakterij: rol' v razvitiu intoksikacii [Lipopolysaccharides / endotoxins of gram-negative bacteria: their role in developing intoxication]. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*, 2, 11–16. [in Russian].
- [3] Ivashkin, V. T., & Ivashkin, K. V. (2017) Mikrobiom cheloveka v prilozhenii k klinicheskoi praktike [Human microbiome, applied to clinical practice]. *Rossijskij zhurnal gastroe'nterologii gepatologii, koloproktologii*, 27(6), 4–13. [in Russian].
- [4] Molozhavaya, O. S., Ivahnjuk, T. V., Makarenko, A. N., & Broz, R. V. (2016) Funkcii kishhechnoj mikroflory organizma v norme i pri patologii [Physiological functions of intestinal microflora in normal and pathological variants]. *Aktualni problemy suchasnoi medycyny. Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*, 16, 4(56), part 1, 333–340. [in Russian].
- [5] Rojberg, G. E., & Strutynskij, A. V. (2014) *Vnutrennie bolezni. Sistema organov pishhevarenija*. [Internal Diseases. The system of digestive organs]. Moscow: MEDpress-inform. [in Russian].
- [6] Chaplin, A. V., Rebrikov, D. V., & Boldyreva, M. N. (2017) Mikrobiom cheloveka [The human microbiome]. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 2, 5–13. [in Russian].
- [7] Yankovskij, D. S., & Dyment, G. S. (2008) *Mikroflora i zdorov'e cheloveka* [Microflora and human health]. Kyiv: Chervona Ruta-Tours. [in Russian].
- [8] Belkaid, Y., & Harrison, O. J. (2017) Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity*, 46(4), 562–576. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008 [in Russian].
- [9] Chu, H., Duan, Y., Yang, L., & Schnabl, B. (2018). Small metabolites, possible big changes: a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 68(2), 359–370. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316307
- [10] Felisbino, M. B., & McKinsey, T. A. (2018) Epigenetics in Cardiac Fibrosis Emphasis on Inflammation and Fibroblast Activation. *JACC Basic Transl Sci*, 3(5), 704–715. doi: 10.1016/j.jaccbts.2018.05.003
- [11] Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., et al. (2013) The microbiota modulates gut physiology and behavioral abnormalities associated with autism. *Cell*, 155(7), 1451–1463. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024
- [12] Han, H., Zhu, J., Zhu, Z., Ni, J., Du, R., Dai, Y., et al. (2015) P-Cresyl Sulfate Aggravates Cardiac Dysfunction Associated With Chronic Kidney Disease by Enhancing Apoptosis of Cardiomyocytes. *J Am Heart Assoc*, 4(6), e001852. doi: 10.1161/JAHA.115.001852
- [13] Han, H., Chen, Y., Zhu, J., Ni, J., Sun, J., & Zhang, R. (2016) Atorvastatin attenuates p-cresyl sulfate-induced atherogenesis and plaque instability in ApoE knockout mice. *Mol Med Rep*, 14(4), 3122–3128. doi: 10.3892/mmr.2016.5626
- [14] Kaji, I., Iwanaga, T., Watanabe, M., Guth, P. H., Engel, E., Kaunitz, J. D., & Akiba, Y. (2015) SCFA transport in rat duodenum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 308(3), G188–G197. doi: 10.1152/ajpgi.00298.2014
- [15] Wang, K., Yu, X., Li, Y., Guo, Y., Ge, L., Pu, F., et al. (2018) Bifidobacterium bifidum TMC3115 Can Characteristically Influence Glucose and Lipid Profile and Intestinal Microbiota in the Middle-Aged and Elderly. *Probiotics Antimicrob Proteins*. doi: 10.1007/s12602-018-9441-8
- [16] Kim, H., Kim, D. H., Seo, K. H., Chon, J. W., Nah, S. Y., Bartley, G. E., et al. (2015) Modulation of the intestinal microbiota is associated with lower plasma cholesterol and weight gain in hamsters fed chardonnay grape seed flour. *J Agric Food Chem*, 63(5), 1460–7. doi: 10.1021/jf5026373
- [17] Kindt, A., Liebisch, G., Clavel, T., Haller, D., Hörmannspurger, G., Yoon, H., et al. (2018) The gut microbiota promotes hepatic fatty acid desaturation and elongation in mice. *Nat Commun*, 9(1), 3760. doi: 10.1038/s41467-018-05767-4
- [18] Koeth, R. A., Wang, Z., Levison, B. S., Buffa, J. A., Org, E., Sheehy, B. T., et al. (2013) Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*, 19(5), 576–85. doi: 10.1038/nm.3145
- [19] Landfald, B., Valeur, J., Berstad, A., & Raa, J. (2017). Microbial trimethylamine-N-oxide as a disease marker: something fishy? *Microbial Ecology in Health and Disease*, 28(1), 1327309. doi: 10.1080/16512235.2017.1327309

- [20] LeBlanc, J. G., Chain, F., Martín, R., Bermúdez-Humarán, L. G., Courau, S., & Langella, P. (2017) Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb Cell Fact*, 16(1), 79. doi: 10.1186/s12934-017-0691-z
- [21] Li, Y., Liu, X., Du, A., Zhu, X., & Yu, B. (2018) miR-203 accelerates apoptosis and inflammation induced by LPS via targeting NFIL3 in cardiomyocytes. *J Cell Biochem*, 120(4), 6605–6613. doi: 10.1002/jcb.27955
- [22] Mafra, D., Lobo, J. C., Barros, A. F., Koppe, L., Vaziri, N. D., & Fouque, D. (2014) Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Future Microbiol*, 9(3), 399–410. doi: 10.2217/fmb.13.165
- [23] McNabney, S. M., & Henagan, T. M. (2017) Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance. *Nutrients*, 9(12). doi: 10.3390/nu9121348
- [24] Meijers, B. K., Claes, K., Bammens, B., de Looor, H., Viaene, L., Verbeke, K., et al. (2010) p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*, 5(7), 1182–1189. doi: 10.2215/CJN.07971109
- [25] Sun, M., Wu, W., Chen, L., Yang, W., Huang, X., Ma, C., et al. (2018) Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis. *Nat Commun*, 9(1), 3555. doi: 10.1038/s41467-018-05901-2
- [26] Nagatomo, Y. and Wilson Tang, W.H. (2015) Intersections between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis. *J Card Fail*, 21(12), 973–980. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.09.017
- [27] Obeid, R., Awwad, H. M., Keller, M., & Geise, J. (2017) Trimethylamine-N-oxide and its biological variations in vegetarians. *Eur J Nutr*, 56(8), 2599–2609. doi: 10.1007/s00394-016-1295-9
- [28] Orman, M., Bodea, S., Funk, M. A., Campo, A. M., Bollenbach, M., Drennan, C., & Balskus, E.P. (2019) Structure-Guided Identification of a Small Molecule That Inhibits Anaerobic Choline Metabolism by Human Gut Bacteria. *J Am Chem Soc*, 141(1), 33–37. doi: 10.1021/jacs.8b04883
- [29] Paramsothy, S., Kamm, M. A., Kaakoush, N. O., Walsh, A. J., van den Bogaerde, J., Samuel, D., et al. (2017) Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 389(10075), 1218–1228. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4
- [30] Pastori, D., Carnevale, R., Nocella, C., Novo, M., Santulli, M., Cammisotto, V., et al. (2017) Gut-Derived Serum Lipopolysaccharide is Associated With Enhanced Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation: Effect of Adherence to Mediterranean Diet. *J Am Heart Assoc*, 6(6), e005784. doi: 10.1161/JAHA.117.005784
- [31] Qi, J., You, T., Li, J., Pan, T., Xiang, L., Han, Y., & Zhu, L. (2018). Circulating trimethylamine N-oxide and the risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of 11 prospective cohort studies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 22(1), 185–194. doi: 10.1111/jcmm.13307
- [32] Rooks, M. G., & Garrett, W. S. (2016) Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*, 16(6), 341–352. doi: 10.1038/nri.2016.42
- [33] Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2018) Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*, 57(1), 1–24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8
- [34] Singh, V., Chassaing, B., Zhang, L., San Yeoh, B., Xiao, X., Kumar, M., et al. (2015) Microbiota-Dependent Hepatic Lipogenesis Mediated by Stearoyl CoA Desaturase 1 (SCD1) Promotes Metabolic Syndrome in TLR5-Deficient Mice. *Cell Metab*, 22(6), 983–996. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.028
- [35] Skye, S. M., Zhu, W., Romano, K. A., Guo, C. J., Wang, Z., Jia, X., et al. (2018) Microbial Transplantation With Human Gut Commensals Containing CutC Is Sufficient to Transmit Enhanced Platelet Reactivity and Thrombosis Potential. *Circ Res*, 123(10), 1164–1176. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313142
- [36] Tang, W. H., Kitai, T., & Hazen, S. L. (2017) Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*, 120(7), 1183–1196. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715
- [37] Verdi, S., Jackson, M. A., Beaumont, M., Bowyer R. C. E., Bell, J. T., Spector, T. D. & Steves, C. J. (2018) Steves An Investigation Into Physical Frailty as a Link Between the Gut Microbiome and Cognitive Health. *Front Aging Neurosci*, 10, 398. doi: 10.3389/fnagi.2018.00398
- [38] Wang, C. H., Cheng, M. L., Liu, M. H., Shiao, M. S., Hsu, K. H., Huang, Y. Y., et al. (2016) Increased p-cresyl sulfate level is independently associated with poor outcomes in patients with heart failure. *Heart Vessels*, 31(7), 1100–8. doi: 10.1007/s00380-015-0702-0
- [39] Wang, S., Huang, M., You, X., Zhao, J., Chen, L., Wang, L., et al. (2018) Gut microbiota mediates the anti-obesity effect of calorie restriction in mice. *Sci Rep*, 8, 13037. doi: 10.1038/s41598-018-31353-1
- [40] Wang, Y., Yin, J., Wang, C., Hu, H., Li, X., Xue, M., et al. (2019) Microglial Mincle receptor in the PVN contributes to sympathetic hyperactivity in acute myocardial infarction rat. *J Cell Mol Med*, 23(1), 112–125. doi: 10.1111/jcmm.13890
- [41] Zhu, W., Wang, Z., Tang, W. H. W., & Hazen, S. L. (2017) Gut Microbe-Generated TMAO from Dietary Choline Is Prothrombotic in Subjects. *Circulation*, 135(17), 1671–1673. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025338
- [42] Zhu, W., Gregory, J. C., Org, E., Buffa, J. A., Gupta, N., Wang, Z., et al. (2016) Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperactivity and thrombosis risk. *Cell*, 165(1), 111–124. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.011
- [43] Li, X. S., Wang, Z., Cajka, T., Buffa, J. A., Nemet, I., Hurd, A. G., et al. (2018) Untargeted metabolomics identifies trimethyllysine, a TMAO-producing nutrient precursor, as a predictor of incident cardiovascular disease risk. *JCI Insight*, 3(6), e99096. doi: 10.1172/jci.insight.99096
- [44] Yamagami, F., Tajiri, K., Doki, K., Hattori, M., Honda, J., Aita, S., et al. (2018) Indoxyl Sulphate is Associated with Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation. *Sci Rep*, 8(1), 17276. doi: 10.1038/s41598-018-35226-5
- [45] Ye, Y., Jia, X., Bajaj, M., & Birnbaum, Y. (2018) Dapagliflozin Attenuates Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchanger-1 in Cardiofibroblasts via AMPK Activation. *Cardiovasc Drugs Ther*, 32(6), 553–558. doi: 10.1007/s10557-018-6837-3
- [46] Yu, L., Meng, G., Huang, B., Zhou, X., Stavrakis, S., Wang, M., et al. (2018) A potential relationship between gut microbes and atrial fibrillation: Trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derived metabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 255, 92–98. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.071
- [47] Zhu, Q., Gao, R., Zhang, Y., Pan, D., Zhu, Y., Zhang, X., et al. (2018) Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease. *Physiol Genomics*, 50(10), 893–903. doi: 10.1152/physiolgenomics.00070.2018