

Кишкова мікробіота та артеріальна гіпертензія (огляд літератури)

С. М. Коваль  *A,E,F, К. О. Юшко  B,C,D, І. О. Снігурська  E

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків

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

Мета роботи – аналіз та узагальнення літературних даних щодо ролі порушень кишкової мікробіоти в патогенезі артеріальної гіпертензії та визначення перспектив дальших досліджень.

Результати. У статті наведені результати досліджень, що свідчать про значущу роль порушень різних компонентів кишкової мікробіоти в розвитку артеріальної гіпертензії в експериментальних тварин та в людей. Накоплені дані дають можливість розглядати кишкову мікробіоту як частину складної системи, що бере участь у регуляції артеріального тиску. В роботах із застосуванням фекальної трансплантації показано, що пересадка фекального трансплантату від гіпертензивних тварин і хворих на артеріальну гіпертензію нормотензивним тваринам призводила до підвищення в цих тварин артеріального тиску. Водночас трансплантація мікробіоти від нормотензивних тварин гіпертензивним сприяла зниженню в реципієнтів артеріального тиску. Виявлено, що провідними дисбіотичними факторами, що відіграють найбільш значущу роль у механізмах розвитку артеріальної гіпертензії, є склад кишкової мікробіоти, співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*, стан білків щільних контактів епітелію кишечника, проникність епітелію кишечника для ліпополісахаридів, ендотоксинемія, субклінічне системне запалення, рівні продукції триметиламін N-оксиду та коротколанцюгових жирних кислот, а також зв'язки останніх зі специфічними рецепторами Olfr і GPR.

Висновки. Результати проаналізованих досліджень свідчать про залучення порушень мікробіоти кишечника в патогенез артеріальної гіпертензії. Однак роль окремих компонентів кишкової мікробіоти в механізмах регуляції артеріального тиску та розвитку гіпертензивних уражень органів-мішеней та ускладнень залишається недостатньо вивченою. Перспективним напрямом досліджень є розроблення інформативних методів оцінювання стану кишкової мікробіоти та принципово нових підходів до зниження ризику розвитку та прогресування артеріальної гіпертензії за допомогою корекції її порушень.

Ключові слова:

мікробіота кишечника, артеріальна гіпертензія, *Firmicutes/Bacteroidetes*, ендотоксинемія, триметиламін N-оксид, коротколанцюгові жирні кислоти, бутират.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 561-567

*E-mail: sergekovalmd@gmail.com

Gut microbiota and arterial hypertension (a literature review)

S. M. Koval, K. O. Yushko, I. O. Snihurska

The aim of the work was to analyze and collate literature data on the role of the gut microbiota disorders in the pathogenesis of arterial hypertension and to determine the prospects for further research.

Results. The article presents the results of studies that indicate the significant role of various components of the gut microbiota disorders in the development of arterial hypertension in experimental animals and humans. The accumulated data allow for consideration of the gut microbiota as a part of a complex system involved in the regulation of blood pressure. Studies using fecal microbiota transplantation showed that the fecal microbiome transfer from hypertensive animals or patients with arterial hypertension to normotensive animals led to an increase in blood pressure in the latter. At the same time, transplantation of microbiota from normotensive animals to hypertensive resulted in a decrease in blood pressure in recipients. It was revealed that the leading dysbiotic factors that play the most significant role in the mechanisms of arterial hypertension development are the composition of the gut microbiota, the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio, the state of the tight junction proteins in the gut epithelium, the gut epithelial permeability to lipopolysaccharides, endotoxemia, subclinical systemic inflammation, the levels of trimethylamine N-oxide and short-chain fatty acids production, as well as the relationship between the latter and specific Olfr and GPR receptors.

Conclusions. The analyzed results of the studies indicate the involvement of gut microbiota disorders in the pathogenesis of arterial hypertension. However, the role of individual components of the gut microbiota in the mechanisms of blood pressure regulation and the development of hypertensive damage to target organs and complications remains poorly understood. Promising areas of the research are the development of informative methods for assessing the state of gut microbiota and fundamentally new approaches for reducing the risk of hypertension development and progression by the correction of occurring disorders.

Key words:

gut microbiota, hypertension, *Firmicutes/Bacteroidetes*, endotoxemia, trimethylamine N-oxide, short chain fatty acids, butyrate.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (4), 561-567

Кишечная микробиота и артериальная гипертензия (обзор литературы)

С. Н. Коваль, К. А. Юшко, И. А. Снегурская

Цель работы – анализ и обобщение литературных данных о роли нарушений кишечной микробиоты в патогенезе артериальной гипертензии и определение перспектив дальнейших исследований.

Результаты. В статье приведены результаты исследований, которые свидетельствуют о значительной роли нарушений различных компонентов кишечной микробиоты в развитии артериальной гипертензии у экспериментальных животных и людей. Накопленные данные позволяют рассматривать кишечную микробиоту как часть сложной системы, принимающей участие в регуляции артериального давления. В работах с применением фекальной трансплантации показано, что пересадка фекального трансплантата от гипертензивных животных и больных артериальной гипертензией нормотензивным

Ключевые слова:

микробиота кишечника, артериальная гипертензия, Firmicutes/Bacteroidetes, эндотоксинемия, триметиламин N-оксид, короткоцепочечные жирные кислоты, бутират.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 561-567

животным приводила к повышению у этих животных артериального давления. В то же время трансплантация микробиоты от нормотензивных животных гипертензивным способствовала снижению у реципиентов артериального давления. Выявлено, что ведущими дисбиотическими факторами, которые играют наиболее значительную роль в механизмах развития артериальной гипертензии, являются состав кишечной микробиоты, соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes*, состояние белков плотных контактов эпителия кишечника, проницаемость эпителия кишечника для липополисахаридов, эндотоксинемия, субклиническое системное воспаление, уровни продукции триметиламин N-оксида и короткоцепочечных жирных кислот, а также взаимоотношения последних со специфическими рецепторами Olfr и GPR.

Выводы. Результаты проанализированных исследований свидетельствуют о вовлеченности нарушений микробиоты кишечника в патогенез артериальной гипертензии. Однако роль отдельных компонентов кишечной микробиоты в механизмах регуляции артериального давления и развитии гипертензивных поражений органов-мишеней и осложнений остается недостаточно изученной. Перспективным направлением исследований является разработка информативных методов оценки состояния кишечной микробиоты и принципиально новых подходов к снижению риска развития и прогрессирования артериальной гипертензии с помощью коррекции ее нарушений.

Серцево-судинні захворювання та їх ускладнення посідають перше місце в структурі смертності та інвалідизації населення. Провідним фактором кардіоваскулярного ризику є артеріальна гіпертензія (АГ) – найпоширеніше хронічне неінфекційне захворювання, яке, по суті, детермінує тривалість та якість життя переважної більшості пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Показано, що адекватний контроль АГ і досягнення цільових рівнів артеріального тиску (АТ) істотно знижує частоту госпіталізації та ризик ускладнень і смертності від серцево-судинних захворювань [1–3]. Дослідження останніх років поглибили знання щодо впливу різних факторів зовнішнього середовища, генетичних, гуморальних та епігенетичних чинників на розвиток і прогресування АГ [4–6]. Але, незважаючи на суттєві досягнення у вивченні патогенезу АГ і наявність великого арсеналу антигіпертензивних засобів, проблема АГ залишається невирішеною. Спостерігається постійне збільшення як кількості хворих на АГ, так і частоти життєвонебезпечних ускладнень цього захворювання. Це обґрунтовує необхідність пошуку та детального вивчення нових механізмів розвитку та прогресування АГ, а також нових методів її лікування та профілактики [7].

Одним із таких нових і перспективних напрямів дослідження патогенезу цілого ряду метаболічних і серцево-судинних захворювань є вивчення ролі кишкової микробиоти людини [8,9].

Під кишковою микробиотою розуміють сумарну кількість мікробів, усіх їх представників (бактерії, гриби, археї, віруси та протозоа), які колонізують шлунково-кишковий тракт свого «господаря». Кишкова микробиота представлена понад 5000 видів мікроорганізмів, понад 100 трильйонами мікробів, що вдесятеро більше, ніж кількість клітин, з яких складається організм людини [10]. Сумарний вміст геномів микробиоти (микробиом) у 150 разів більше, ніж геном людини, а його розшифровка визнана одним із десяти найбільших наукових відкриттів XXI століття [11]. Такі обставини спричинили назву кишкової микробиоти – «забутий орган» [12,13] і розгляд всього масиву мікроорганізмів кишечника як потужного ендокринного органа [14].

Генетика «людини-господаря», фактори довілля, дієта, хвороби, стрес і деякі інші фактори визначають структуру кишкової микробиоти, тоді як микробиота детермінує здоров'я та хвороби «господаря» через гени, білки, метаболіти [15,16]. Кишкова микробиота може визначати, яким буде характер відповіді «господаря» на фактори довілля (зокрема, дієту) і, відповідно, який кардіометаболічний фенотип у нього сформується [17].

Остаточне визначення, що таке «нормальна» микробиота кишечника, на тепер не встановлено. Низка авторів виділяють 3 енетротипи микробиоти кишечника залежно від переважання таких її представників, як *Bacteroides*, *Prevotella* або *Ruminococcus*. Але такий розподіл піддається критиці, оскільки різноманітність можливих енетротипів може бути істотно більшою [18]. Серед бактерій, які населяють шлунково-кишковий тракт, переважають «шкідливі» – *Firmicutes* і «корисні» – *Bacteroidetes*. Загальна їхня оцінка характеризується відношенням *Firmicutes/Bacteroidetes*, і саме це відношення пропонується розглядати як один із найважливіших маркерів патологічних порушень микробиоти кишечника в організмі людини [10,19,20].

В останні роки чималу увагу привертає вивчення ролі микробиоти кишечника і в розвитку первинної АГ [21,22]. На тепер у цьому напрямі накопичена велика кількість даних, що дають можливість розглядати кишкову микробиоту як частину складної системи, що підтримує рівень АТ у людському організмі [23]. Так, на думку деяких вчених, микробиота кишечника, напевно, може відігравати важливу роль у спадкуванні фенотипу АГ від батьків дітям [24].

Безпосередня асоціація кишкової микробиоти та АГ у людей була знайдена в нещодавньому популяційному дослідженні, де показано, що показник мікробного різноманіття кишечника негативно корелює з частотою АГ і рівнем систолічного АТ [25]. Однак в іншому дослідженні отримані дані про збільшення кишкового мікробного різноманіття загалом, а також підвищення співвідношення *Firmicutes/Bacteroides* асоціюються з розвитком важкої АГ 3 ступеня [20]. В низці робіт встановлено, що у хворих на АГ переважає енетротип із домінуванням *Prevotella* та зниженням кількості представників філотипів: *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Roseburia* та інших продуцентів коротколанцюгових жирних кислот [20,26]. Ці зміни кишкової микробиоти вже спостерігають і в осіб із прегіпертензією (при рівнях систолічного АТ у межах: >125 мм рт. ст. і <139 мм рт. ст. та/або діастолічного АТ >80 мм рт. ст. і <89 мм рт. ст.) [26]. Дослідники підкреслюють важливість того факту, що дисбактеріоз кишечника виявляють ще на стадії прегіпертензії та, ймовірно, є одним із важливих чинників формування стабільної АГ. З урахуванням цього перспективним напрямом профілактики розвитку АГ може бути рання корекція порушень кишкової микробиоти.

Переконливими доказами ролі порушень кишкової микробиоти в патогенезі АГ є результати достатньо вели-

кої кількості досліджень, що здійснені на різних моделях експериментальної гіпертензії у тварин.

Так, показано, що порушення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* може бути важливим маркером розвитку та прогресування АГ. У спонтанно гіпертензивних щурів порівняно з нормотензивними тваринами співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* у 5 разів вище на тлі значущого зменшення біомаси бактерій у кишечнику загалом. Визначили зменшення вмісту бактерій, що продукують ацетат і бутират (коротколанцюгові жирні кислоти), і збільшення вмісту популяції бактерій, що виробляють лактат [27]. У цьому дослідженні схожі зміни у складі кишкової мікробіоти характерні й для другої експериментальної моделі – для щурів, які отримували хронічну інфузію ангіотензину II [27], а також для пацієнтів із первинною АГ [27]. Вважається, що у разі збільшення відношення *Firmicutes/Bacteroidetes* відбувається порушення кишкового бар'єра, більш активна penetрація ліпополісахаридів (ендотоксинів) і транслокація бактерій із кишечника у кровотік, де вони сприяють розвитку субклінічного запалення, з яким пов'язується розвиток АГ [28,29].

Роль мікробіоти в розвитку системного запалення та підвищенні АТ показана і в інших роботах. Так, встановлено, що рівні АТ у стерильних мишей зіставні з такими в мишей, які вирощені у звичайних умовах. Але у стерильних мишей не вдається досягти індукованого ангіотензином II підйому АТ. Автори пов'язують виявлені відмінності з недостатньою індукцією оксидативного стресу та запалення під дією ангіотензину II за відсутності кишкової мікробіоти [30,31].

Результати низки досліджень свідчать, що саме патологічні зміни кишечника передують розвитку гіпертензії у спонтанно гіпертензивних щурів [32,33]. Досліджуючи кишкові стінки спонтанно гіпертензивних щурів, спостерігали виражене зменшення довжини ворсинок, зниження кількості келихоподібних клітин, суттєвий рівень фіброзних змін порівняно з нормотензивними щурами [32]. Крім того, щури з регіпертензією демонстрували зниження рівня білків щільних контактів при збереженій проникності кишки порівняно з нормотензивними тваринами [33].

Цікаві дані про взаємозв'язок порушень кишкової мікробіоти та патогенез АГ отримані в роботах із фекальної трансплантації.

Так, при трансплантації мікробіоти від спонтанно гіпертензивних щурів нормотензивній групі щурів в останніх спостерігали підвищення АТ. Поряд із тим пересадка фекального трансплантату від нормотензивних гризунів до спонтанно гіпертензивних тварин призводила до зниження систолічного та діастолічного АТ у реципієнтів [32,34].

В іншому дослідженні з пересадки фекального трансплантату нормотензивним щурам від спонтанно гіпертензивних гризунів не тільки показано, що в реципієнтної групи щурів відзначали підвищення АТ, але й спостерігали підвищення активності симпатичної нервової системи: вищі рівні норадреналіну плазми, що позитивно корелювали з вищим рівнем АТ [32].

Заслужують окремої уваги дані, що отримані при трансплантації кишкової мікробіоти лабораторним тваринам від хворих на АГ. Виявлено, що така тран-

сплантація викликала підйом АТ у нормотензивних тварин. Однак надалі завдяки збереженню активності первісної кишкової флори у тварин спостерігали поступове зниження рівня АТ [26]. Це дослідження, окрім підтвердження впливу кишкової мікробіоти на регуляцію АТ, вказує на перспективи відкриття нових біомаркерів розвитку АГ на підставі вивчення генетичного складу мікробіому кишечника.

Чимала кількість досліджень присвячена пошуку найбільш вагомих механізмів, котрі можуть зумовлювати підвищення АТ і розвиток АГ при різних порушеннях мікробіоти кишечника. У цьому плані інтерес викликають дані про роль мікробних метаболітів у патогенезі АГ.

Одним із важливих мікробних метаболітів, що регулює рівень АТ, є триметиламін N-оксид (ТМАО) [35]. Він синтезується в печінці з триметиламіну, який, своєю чергою, утворюється також завдяки мікробному метаболізму. Показано, що ТМАО в експериментах на гризунах пролонгує гіпертензивну дію ангіотензину II [36,37]. За результатами нещодавнього метааналізу з залученням 11750 осіб, продемонстрована чимала позитивна дозозалежна асоціація між рівнями циркуляційного ТМАО та ризиком гіпертензії [38].

Крім того, в експериментальних щурів з індукованою гіпертрофією лівого шлуночка відзначали істотне збільшення рівня ТМАО. Введення тваринам ТМАО викликало гіпертрофію та фіброз міокарда, а зниження синтезу ТМАО антибіотиками послаблювало ці процеси. Автори вважають, що ТМАО може бути потенційною терапевтичною мішенню у профілактиці та лікуванні гіпертрофії лівого шлуночка [39].

Однак є дані і про позитивні серцево-судинні ефекти ТМАО. В експерименті показано: хронічне застосування ТМАО в низьких дозах у гіпертензивних щурів призводило до зниження натрійуретичного пептиду та поліпшення діастолічної дисфункції гіпертензивного серця [40]. Тому патогенетичне значення ТМАО при АГ потребує дальшого вивчення.

Важливу роль у патогенезі АГ можуть відігравати й інші метаболіти кишкової мікробіоти – коротколанцюгові жирні кислоти, що утворюються в результаті мікробної ферментації складних полісахаридів і потрапляють у системний кровотік через епітелій кишечника. Найбільше значення в механізмах розвитку серцево-судинних захворювань макроорганізму належить масляній кислоті, або бутирату [41]. Провідні продуценти бутирату належать до типу *Firmicutes* (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.*) [42]. В експерименті на моделях гризунів виявлена асоціація *Odoribacter spp.*, яка продукує бутират зі зниженням АТ після фекальної трансплантації від нормотензивних щурів до спонтанно гіпертензивних тварин [43].

Важливий аспект дії бутирату при захворюваннях серцево-судинної системи полягає в можливому причиненні біосинтезу та абсорбції холестерину в кишечнику [44]. Бутират проявляє протизапальні ефекти, що пов'язані з його антигіпертензивною дією [45]. Бутират завдяки здатності проникати через гематоенцефалічний бар'єр може впливати на центральні механізми регулювання АТ, що підтверджено в експерименті на моделях щурів при інтракраніальному введенні [46]. У спонтанно гіпертензивних щурів показано збільшення рівня бутирату в кишечнику на тлі зниження його рівня у крові та

зменшення кількості бутират-чутливих рецепторів у гіпоталамусі [47]. Позитивний вплив бутирату на рівні АТ спостерігали і в людей – у вагітних жінок з ожирінням. До того ж зниження бутират-продукуючих мікроорганізмів і, відповідно, зниження рівня бутирату в таких пацієнток асоціювалось з підвищенням АТ [48].

Взаємовідносини між макроорганізмом і кишковою мікробіотою стали зрозумілишими після відкриття впливу коротколанцюгових жирних кислот на специфічні нюхові білкові рецептори Olf78 (olfactory receptors), які були виявлені у стінках дрібних кровоносних судин, у ниркових артеріях, серці, скелетній і гладкій мускулатурі, шкірі, а також на Gpr41 і Gpr43 рецептори (G-protein coupled receptors), які пов'язані з G-білком рецептори [49,50].

Стимуляція цих рецепторів модулює секрецію реніну й тонус судин, так метаболіти мікроорганізмів можуть регулювати АТ у макроорганізмі. Показано, що рецептори Olf78, які виявили в юстагломерулярному апараті нирок, мають прогіпертензивну дію [51]. Стимуляція рецепторів Olf78 призводить до підвищення АТ, а миші, які позбавлені цих рецепторів, мають знижений вміст реніну у плазмі та гіпотонію [52]. Водночас стимуляція рецепторів GPR41, що розташовані в ендотелії, призводить до зниження АТ, а нокаутовані за цими рецепторами миші мають АГ [50].

В експерименті показано, що зниження АТ у експериментальних щурів при підвищенні концентрації бутирату в товстій кишці залежить від аферентної сигналізації блукаючого нерва (nervus vagus) і рецепторів GPR41/43 [53].

Вважається, що рецептори Gpr41 і Gpr43 набагато чутливіші до коротколанцюгових жирних кислот, ніж Olf78, і саме зв'язування жирних кислот, рівень яких у крові підвищений, із рецепторами Gpr41 і Gpr43 призводить до зниження АТ. Водночас для активації Olf78 і підвищення АТ потрібне істотне збільшення концентрації жирних кислот [52].

Одним із провідних факторів, що відіграє роль у системному субклінічному запаленні при дисбіозі кишечника, є метаболіти кишкової мікробіоти – ендотоксини, які діють через Toll-подібні рецептори 4 типу (TLR4) клітин. Джерелом ендотоксину є грамнегативні бактерії кишкової мікробіоти. Під час загибелі цих бактерій ліпополісахариди, які є компонентами їхньої мембрани, проникають у капіляри кишечника й потім – у циркуляційну кров [54]. При кишковому дисбіозі експресія білків щільних контактів, що відповідають за міжклітинні стики, знижується, міцність кишкового бар'єра зменшується, що призводить до збільшення ендотоксемії. Водночас модуляція кишкової мікробіоти за допомогою антибіотиків або введення пребіотиків, навпаки, підвищує міцність кишкового бар'єра, і ці засоби протидіють ендотоксемії [55]. Крім того, в експерименті показано, що підвищення АТ у щурів також асоціюється зі зменшенням кількості білків щільних контактів [32,33]. Цей факт дає підставу стверджувати, при АГ порушується бар'єрна функція кишечника, внаслідок чого підвищується швидкість проникнення ендотоксину в циркуляцію.

Важливими свідченнями ролі порушень мікробіоти кишечника в патогенезі АГ є дані, що відновлення балансу мікробіоти як медикаментозними, так і аліментарними шляхами може знижувати АТ без застосування будь-яких антигіпертензивних препаратів [22].

Одним із підходів до корекції порушень кишкової мікробіоти, ефективність якого показана в низці епідеміологічних досліджень, є підвищення споживання клітковини овочів і фруктів, що асоціюється зі зниженням смертності від серцево-судинних захворювань [56]. Підтвердженням позитивного впливу такої дієти і на перебіг гіпертензії можуть бути результати експериментального дослідження на гіпертензивних мишах. Так, ця дієта була здатна змінювати склад мікробіоти кишечника тварин: знижувати співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* і збільшувати кількість бактерій, які продукують коротколанцюгові жирні кислоти, і через зміну рівня експресії певних генів сповільнювати розвиток у них гіпертензивного ураження серця – гіпертрофії міокарда лівого шлуночка [57].

Висновки

1. Результати досліджень свідчать про беззаперечне залучення порушень мікробіоти кишечника в патогенез АГ. При цьому провідними дисбіотичними факторами, котрі відіграють ключову роль у механізмах розвитку АГ, є власне склад кишкової мікробіоти, співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*, стан і кількість білків щільних контактів епітелію кишечника, ступінь проникності епітелію кишечника для ліпополісахаридів, наявність і вираженість ендотоксинемії та субклінічного системного запалення, рівні продукції ТМАО та коротколанцюгових жирних кислот і зв'язки останніх зі специфічними рецепторами Olf78 і GPR.

2. Однак, незважаючи на наявні дані, зв'язки «кишкова мікробіота – господар» ще далекі від повного розуміння. Украй недостатньо вивчений вплив кишкової мікробіоти та її генома на механізми регуляції АТ, на розвиток уражень органів-мішеней і зумовлених гіпертензією серцево-судинних ускладнень.

Перспективний напрям досліджень – розроблення інформативних методів оцінювання стану мікробіоти кишечника та принципово нових підходів до зниження серцево-судинного ризику ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію та профілактики розвитку цього захворювання за допомогою корекції порушень мікробіоти кишечника.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.01.2020

Після доопрацювання / Revised: 05.02.2020

Прийнято до друку / Accepted: 10.02.2020

Відомості про авторів:

Коваль С. М., д-р мед. наук, професор, зав. відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0002-8699-2324](https://orcid.org/0000-0002-8699-2324)

Юшко К. О., канд. мед. наук, молодший науковий співробітник відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0001-9186-4784](https://orcid.org/0000-0001-9186-4784)

Снігурська І. О., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0001-9273-8907](https://orcid.org/0000-0001-9273-8907)

Information about authors:

Koval S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Yushko K. O., MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Snihurska I. O., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Сведения об авторах:

Коваль С. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. отделом артериальной гипертензии и профилактики ее осложнений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Юшко К. А., канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела артериальной гипертензии и профилактики ее осложнений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Снегурская И. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела артериальной гипертензии и профилактики ее осложнений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Список літератури

- [1] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams et al. *European heart journal*. 2018. Vol. 39. Issue 33. P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [2] The ESC textbook of cardiovascular medicine / ed. A. Camm, T. Lüscher, G. Maurer, P. Serruys. 3rd ed. Oxford University Press/ European Society of Cardiology, 2019. 3408 p. <https://doi.org/10.1093/med/9780199566990.001.0001>
- [3] Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка, О. С. Сичова. 3-тє вид., переробл. і допов. Київ: Мопіон, 2018. 224 с.
- [4] Koval S., Iushko K., Starchenko T. Relations of Apelin with Cardiac Remodeling in Patients with Hypertension and Type 2 Diabetes. *Folia Medica*. 2018. Issue 60. Issue 1. P. 117-123. <https://doi.org/10.1515/foimed-2017-0066>
- [5] Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes / S. M. Koval et al. *Arterial Hypertension*. 2019. Vol. 23. Issue 3. P. 183-189. <https://doi.org/10.5603/ah.a2019.0012>
- [6] Plasma microRNA-133a level in patients with essential arterial hypertension / S. Koval et al. *Georgian medical news*. 2019. Issue 290. P. 52-59.
- [7] Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension / ed. G. Mancia et al. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press, 2019. 674 p. <https://doi.org/10.1201/9780429199189>
- [8] The gut microbiota and its interactions with cardiovascular disease / H. Xu et al. *Microbial biotechnology*. 2020. Vol. 13. Issue 3. P. 637-656. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13524>
- [9] Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges / N. Kazemian et al. *Microbiome*. 2020. Vol. 8. Issue 1. P. 36. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00821-0>
- [10] Tang W. H., Kitai T., Hazen S. L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation research*. 2017. Vol. 120. Issue 7. P. 1183-1196. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>
- [11] The Gut, Its Microbiome, and Hypertension / E. M. Richards, C. J. Pepine, M. K. Raizada, S. Kim. *Current Hypertension Reports*. 2017. Vol. 19. Issue 4. P. 36. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0734-1>
- [12] The intestinal microbiota and cardiovascular disease / T. Katsimichas et al. *Cardiovascular Research*. 2019. Vol. 115. Issue 10. P. 1471-1486. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz135>
- [13] Микробиота / под ред. Е. Л. Никонова, Е. Н. Поповой. Москва: Медиа Сфера, 2019. 256 с.
- [14] Busnelli M., Manzini S., Chiesa G. The Gut Microbiota Affects Host Pathophysiology as an Endocrine Organ: A Focus on Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2019. Vol. 12. Issue 1. P. 79. <https://doi.org/10.3390/nu12010079>
- [15] Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease / B. Sánchez et al. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2017. Vol. 61. Issue 1. P. 1600240. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600240>
- [16] Miro-Blanch J., Yanes O. Epigenetic Regulation at the Interplay Between Gut Microbiota and Host Metabolism. *Frontiers in Genetics*. 2019. Vol. 10. P. 638. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00638>
- [17] Mithieux G. Gut Microbiota and Host Metabolism: What Relationship. *Neuroendocrinology*. 2018. Vol. 106. Issue 4. P. 352-356. <https://doi.org/10.1159/000484526>
- [18] Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition / P. I. Costea et al. *Nature Microbiology*. 2018. Vol. 3. Issue 1. P. 8-16. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0072-8>
- [19] Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population / A. Koliada et al. *BMC Microbiology*. 2017. Vol. 17. Issue 1. P. 120. <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1027-1>
- [20] Molecular characterization of alterations in the intestinal microbiota of patients with grade 3 hypertension / N. Mushtaq et al. *International Journal of Molecular Medicine*. 2019. Vol. 44. Issue 2. P. 513-522. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4235>
- [21] Oyama J. I., Node K. Gut microbiota and hypertension. *Hypertension Research*. 2019. Vol. 42. Issue 5. P. 741-743. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0203-5>
- [22] Kang Y., Cai Y. Gut microbiota and hypertension: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2018. Vol. 42. Issue 2. P. 110-117. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.09.006>
- [23] The gut microbiome and hypertension / M. Pevsner-Fischer et al. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2017. Vol. 26. Issue 1. P. 1-8. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000293>
- [24] The Interplay between Maternal and Post-Weaning High-Fat Diet and Gut Microbiota in the Developmental Programming of Hypertension / C. N. Hsu et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. Issue 9. P. 1982. <https://doi.org/10.3390/nu11091982>
- [25] Gut Microbiota Composition and Blood Pressure / S. Sun et al. *Hypertension*. 2019. Vol. 73. Issue 5. P. 998-1006. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109>
- [26] Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension / J. Li et al. *Microbiome*. 2017. Vol. 5. Issue 1. P. 14. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x>
- [27] Gut dysbiosis is linked to hypertension / T. Yang et al. *Hypertension*. 2015. Vol. 65. Issue 6. P. 1331-1340. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>
- [28] The crosstalk of gut microbiota and chronic kidney disease: role of inflammation, proteinuria, hypertension, and diabetes mellitus / M. Kanbay et al. *International Urology and Nephrology*. 2018. Vol. 50. Issue 8. P. 1453-1466. <https://doi.org/10.1007/s12255-018-1873-2>
- [29] Hypertension Is Associated With Intestinal Microbiota Dysbiosis and Inflammation in a Brazilian Population / G. Silveira-Nunes et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2020. Vol. 11. P. 258. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00258>
- [30] Jama H. A., Kaye D. M., Marques F. Z. The gut microbiota and blood pressure in experimental models. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2019. Vol. 28. Issue 2. P. 97-104. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000476>
- [31] Gut Microbiota Promote Angiotensin II-Induced Arterial Hypertension and Vascular Dysfunction / S. H. Karbach et al. *Journal of the American Heart Association*. 2016. Vol. 5. Issue 9. P. e003698. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003698>
- [32] Critical Role of the Interaction Gut Microbiota – Sympathetic Nervous System in the Regulation of Blood Pressure / M. Toral et al. *Frontiers in Physiology*. 2019. Vol. 10. P. 231. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00231>
- [33] Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut / M. M. Santisteban et al. *Circulation Research*. 2017. Vol. 120. Issue 2. P. 312-323. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309006>
- [34] Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats / S. Adnan et al. *Physiological Genomics*. 2017. Vol. 49. Issue 2. P. 96-104. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00081.2016>
- [35] Nowiński A., Ufnal M. Trimethylamine N-oxide: A harmful, protective or diagnostic marker in lifestyle diseases? *Nutrition*. 2018. Vol. 46. P. 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.08.001>
- [36] Cho C. E., Caudill M. A. Trimethylamine-N-Oxide: Friend, Foe, or Simply Caught in the Cross-Fire? *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017. Vol. 28. Issue 2. P. 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.10.005>
- [37] Tang W. H., Hazen S. L. Microbiome, trimethylamine N-oxide, and cardiometabolic disease. *Translational Research*. 2017. Vol. 179. P. 108-115. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.007>
- [38] The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Hypertension Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis / X. Ge et al. *Advances in Nutrition*. 2020. Vol. 11. Issue 1. P. 66-76. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz064>

- [39] Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis / Z. Li et al. *Laboratory Investigation*. 2019. Vol. 99. Issue 3. P. 346-357. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0091-y>
- [40] Chronic, low-dose TMAO treatment reduces diastolic dysfunction and heart fibrosis in hypertensive rats / T. Huc et al. *American journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2018. Vol. 315. Issue 6. P. H1805-H1820. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00536.2018>
- [41] Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health / E. S. Chambers, T. Preston, G. Frost, D. J. Morrison. *Current Nutrition Reports*. 2018. Vol. 7. Issue 4. P. 198-206. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0248-8>
- [42] Louis P., Flint H. J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*. 2017. Vol. 19. Issue 1. P. 29-41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
- [43] The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation / J. Miyamoto et al. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2016. Vol. 25. Issue 5. P. 379-383. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000246>
- [44] Butyrate from pectin fermentation inhibits intestinal cholesterol absorption and attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / Y. Chen et al. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018. Vol. 56. P. 175-182. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.011>
- [45] Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? / H. Liu et al. *Advances in Nutrition*. 2018. Vol. 9. Issue 1. P. 21-29. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx009>
- [46] Sodium butyrate suppresses angiotensin II-induced hypertension by inhibition of renal (pro)renin receptor and intrarenal renin-angiotensin system / L. Wang et al. *Journal of Hypertension*. 2017. Vol. 35. Issue 9. P. 1899-1908. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001378>
- [47] Impaired butyrate absorption in the proximal colon, low serum butyrate and diminished central effects of butyrate on blood pressure in spontaneously hypertensive rats / T. Yang et al. *Acta Physiologica*. 2019. Vol. 226. Issue 2. P. e13256. <https://doi.org/10.1111/apha.13256>
- [48] Increased Systolic and Diastolic Blood Pressure Is Associated With Altered Gut Microbiota Composition and Butyrate Production in Early Pregnancy / L. F. Gomez-Arango et al. *Hypertension*. 2016. Vol. 68. Issue 4. P. 974-981. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07910>
- [49] Maßberg D., Hatt H. Human Olfactory Receptors: Novel Cellular Functions Outside of the Nose. *Physiological Reviews*. 2018. Vol. 98. Issue 3. P. 1739-1763. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2017>
- [50] Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41 / N. Natarajan et al. *Physiological Genomics*. 2016. Vol. 48. Issue 11. P. 826-834. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00089.2016>
- [51] Natarajan N., Pluznick J. L. Olfaction in the kidney: «smelling» gut microbial metabolites. *Experimental Physiology*. 2016. Vol. 101. Issue 4. P. 478-481. <https://doi.org/10.1113/EP085285>
- [52] Pluznick J. L. Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. *Current Hypertension Reports*. 2017. Vol. 19. Issue 4. P. 25. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0722-5>
- [53] Butyric acid, a gut bacteria metabolite, lowers arterial blood pressure via colon-vagus nerve signaling and GPR41/43 receptors / M. Onyszkiewicz et al. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*. 2019. Vol. 471. Issue 11-12. P. 1441-1453. <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02322-y>
- [54] Lipopolysaccharide structures of Gram-negative populations in the gut microbiota and effects on host interactions / F. Di Lorenzo, C. De Castro, A. Silipo, A. Molinaro. *FEMS Microbiology Reviews*. 2019. Vol. 43. Issue 3. P. 257-272. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz002>
- [55] Metabolic endotoxemia and cardiovascular disease: A systematic review about potential roles of prebiotics and probiotics / J. Moludi et al. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2020. Vol. 47. Issue 6. P. 927-939. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13250>
- [56] Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies / D. Aune et al. *International Journal of Epidemiology*. 2017. Vol. 46. Issue 3. P. 1029-1056. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw319>
- [57] High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice / F. Z. Marques et al. *Circulation*. 2017. Vol. 135. Issue 10. P. 964-977. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545>
- [2] Camm, A., Lüscher, T., Maurer, G., & Serruys, P. (Eds.). (2019). *The ESC textbook of cardiovascular medicine* (3rd ed.). Oxford University Press/European Society of Cardiology. <https://doi.org/10.1093/med/9780199566990.001.0001>
- [3] Kovalenko, V. M., Lutai, M. I., Sirenko, Yu. M., & Sychoy, O. S. (Eds.). (2018). *Sertsevo-sudyynni zakhvoriuvannia. Klasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia [Cardiovascular diseases. Classification, standards of diagnostic and therapeutic standards]* (3rd ed.). Monor. [in Ukrainian].
- [4] Koval, S., Iushko, K., & Starchenko, T. (2018). Relations of Apelin with Cardiac Remodeling in Patients with Hypertension and Type 2 Diabetes. *Folia Medica*, 60(1), 117-123. <https://doi.org/10.1515/foamed-2017-0066>
- [5] Koval, S. M., Yushko, K. O., Snihrska, I. O., Starchenko, T. G., Pankiv, V. I., Lytvynova, O. M., & Mysnychenko, O. V. (2019). Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension*, 23(3), 183-189. <https://doi.org/10.5603/ah.a2019.0012>
- [6] Koval, S., Snihrska, I., Yushko, K., Lytvynova, O., & Berezin, A. (2019). Plasma microRNA-133a level in patients with essential arterial hypertension. *Georgian medical news*, (290), 52-59.
- [7] Mancia, G., Grassi, G., Tsoufous, K. P., Dominiczak, A. F., & Rosei, E. A. (Eds.). (2019). *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension* (3rd ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780429199189>
- [8] Xu, H., Wang, X., Feng, W., Liu, Q., Zhou, S., Liu, Q., & Cai, L. (2020). The gut microbiota and its interactions with cardiovascular disease. *Microbial biotechnology*, 13(3), 637-656. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13524>
- [9] Kazemian, N., Mahmoudi, M., Halperin, F., Wu, J. C., & Pakpour, S. (2020). Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*, 8(1), Article 36. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00821-0>
- [10] Tang, W. H., Kitai, T., & Hazen, S. L. (2017). Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation research*, 120(7), 1183-1196. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>
- [11] Richards, E. M., Pepine, C. J., Raizada, M. K., & Kim, S. (2017). The Gut, Its Microbiome, and Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 19(4), Article 36. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0734-1>
- [12] Katsimichas, T., Antonopoulos, A. S., Katsimichas, A., Ohtani, T., Sakata, Y., & Tousoulis, D. (2019). The intestinal microbiota and cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*, 115(10), 1471-1486. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz135>
- [13] Nikonov, E. L., & E. N., Popova. (Eds.). (2019). *Mikrobiota [Microbiota]*. Media Sfera. [in Russian].
- [14] Busnelli, M., Manzini, S., & Chiesa, G. (2019). The Gut Microbiota Affects Host Pathophysiology as an Endocrine Organ: A Focus on Cardiovascular Disease. *Nutrients*, 12(1), Article 79. <https://doi.org/10.3390/nu12010079>
- [15] Sánchez, B., Delgado, S., Blanco-Míguez, A., Lourenço, A., Gueimonde, M., & Margolles, A. (2017). Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(1), Article 1600240. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600240>
- [16] Miro-Blanch, J., & Yanes, O. (2019). Epigenetic Regulation at the Interplay Between Gut Microbiota and Host Metabolism. *Frontiers in Genetics*, 10, Article 638. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00638>
- [17] Mithieux, G. (2018). Gut Microbiota and Host Metabolism: What Relationship. *Neuroendocrinology*, 106(4), 352-356. <https://doi.org/10.1159/000484526>
- [18] Costea, P. I., Hildebrand, F., Arumugam, M., Bäckhed, F., Blaser, M. J., Bushman, F. D., de Vos, W. M., Ehrlich, S. D., Fraser, C. M., Hattori, M., Huttenhower, C., Jeffery, I. B., Knights, D., Lewis, J. D., Ley, R. E., Ochman, H., O'Toole, P. W., Quince, C., Relman, D. A., Shanahan, F., ... Bork, P. (2018). Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nature Microbiology*, 3(1), 8-16. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0072-8>
- [19] Koliada, A., Syzenko, G., Moseiko, V., Budovska, L., Puchkov, K., Perederiy, V., Gavalko, Y., Dorofeyev, A., Romanenko, M., Tkach, S., Sineok, L., Lushchak, O., & Vaiserman, A. (2017). Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiology*, 17(1), Article 120. <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1027-1>
- [20] Mushtaq, N., Hussain, S., Zhang, S., Yuan, L., Li, H., Ullah, S., Wang, Y., & Xu, J. (2019). Molecular characterization of alterations in the intestinal microbiota of patients with grade 3 hypertension. *International Journal of Molecular Medicine*, 44(2), 513-522. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4235>
- [21] Oyama, J. I., & Node, K. (2019). Gut microbiota and hypertension. *Hypertension Research*, 42(5), 741-743. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0203-5>
- [22] Kang, Y., & Cai, Y. (2018). Gut microbiota and hypertension: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Clinics and Research*

References

- [1] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., ... ESC Scientific Document Group. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

- in *Hepatology and Gastroenterology*, 42(2), 110-117. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.09.006>
- [23] Pevsner-Fischer, M., Blacher, E., Tatirovsky, E., Ben-Dov, I. Z., & Elinav, E. (2017). The gut microbiome and hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 26(1), 1-8. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000293>
- [24] Hsu, C. N., Hou, C. Y., Lee, C. T., Chan, J., & Tain, Y. L. (2019). The Interplay between Maternal and Post-Weaning High-Fat Diet and Gut Microbiota in the Developmental Programming of Hypertension. *Nutrients*, 11(9), Article 1982. <https://doi.org/10.3390/nu11091982>
- [25] Sun, S., Lulla, A., Sioda, M., Winglee, K., Wu, M. C., Jacobs, D. R., Jr, Shikany, J. M., Lloyd-Jones, D. M., Launer, L. J., Fodor, A. A., & Meyer, K. A. (2019). Gut Microbiota Composition and Blood Pressure. *Hypertension*, 73(5), 998-1006. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109>
- [26] Li, J., Zhao, F., Wang, Y., Chen, J., Tao, J., Tian, G., Wu, S., Liu, W., Cui, Q., Geng, B., Zhang, W., Weldon, R., Auguste, K., Yang, L., Liu, X., Chen, L., Yang, X., Zhu, B., & Cai, J. (2017). Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*, 5(1), Article 14. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x>
- [27] Yang, T., Santisteban, M. M., Rodriguez, V., Li, E., Ahmari, N., Carvajal, J. M., Zadeh, M., Gong, M., Qi, Y., Zubcevic, J., Sahay, B., Pepine, C. J., Raizada, M. K., & Mohamadzaadeh, M. (2015). Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*, 65(6), 1331-1340. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>
- [28] Kanbay, M., Onal, E. M., Afsar, B., Dagal, T., Yerlikaya, A., Covic, A., & Vaziri, N. D. (2018). The crosstalk of gut microbiota and chronic kidney disease: role of inflammation, proteinuria, hypertension, and diabetes mellitus. *International Urology and Nephrology*, 50(8), 1453-1466. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1873-2>
- [29] Silveira-Nunes, G., Durso, D. F., Jr, L., Cunha, E., Maioli, T. U., Vieira, A. T., Speziali, E., Corrêa-Oliveira, R., Martins-Filho, O. A., Teixeira-Carvalho, A., Franceschi, C., Rampelli, S., Turrioni, S., Brigidi, P., & Faria, A. (2020). Hypertension Is Associated With Intestinal Microbiota Dysbiosis and Inflammation in a Brazilian Population. *Frontiers in Pharmacology*, 11, Article 258. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00258>
- [30] Jama, H. A., Kaye, D. M., & Marques, F. Z. (2019). The gut microbiota and blood pressure in experimental models. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 28(2), 97-104. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000476>
- [31] Karbach, S. H., Schönfelder, T., Brandão, I., Wilms, E., Hörmann, N., Jäckel, S., Schüller, R., Finger, S., Knorr, M., Lagrange, J., Brandt, M., Waisman, A., Kossmann, S., Schäfer, K., Münzel, T., Reinhardt, C., & Wenzel, P. (2016). Gut Microbiota Promote Angiotensin II-Induced Arterial Hypertension and Vascular Dysfunction. *Journal of the American Heart Association*, 5(9), Article e003698. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003698>
- [32] Toral, M., Robles-Vera, I., de la Visitación, N., Romero, M., Yang, T., Sánchez, M., Gómez-Guzmán, M., Jiménez, R., Raizada, M. K., & Duarte, J. (2019). Critical Role of the Interaction Gut Microbiota – Sympathetic Nervous System in the Regulation of Blood Pressure. *Frontiers in Physiology*, 10, Article 231. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00231>
- [33] Santisteban, M. M., Qi, Y., Zubcevic, J., Kim, S., Yang, T., Shenoy, V., Cole-Jeffrey, C. T., Lobaton, G. O., Stewart, D. C., Rubiano, A., Simmons, C. S., Garcia-Pereira, F., Johnson, R. D., Pepine, C. J., & Raizada, M. K. (2017). Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circulation Research*, 120(2), 312-323. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309006>
- [34] Adnan, S., Nelson, J. W., Ajami, N. J., Venna, V. R., Petrosino, J. F., Bryan, R. M., Jr, & Durgan, D. J. (2017). Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiological Genomics*, 49(2), 96-104. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00081.2016>
- [35] Nowiński, A., & Ufnal, M. (2018). Trimethylamine N-oxide: A harmful, protective or diagnostic marker in lifestyle diseases? *Nutrition*, 46, 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.08.001>
- [36] Cho, C. E., & Caudill, M. A. (2017). Trimethylamine-N-Oxide: Friend, Foe, or Simply Caught in the Cross-Fire? *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 28(2), 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.10.005>
- [37] Tang, W. H., & Hazen, S. L. (2017). Microbiome, trimethylamine N-oxide, and cardiometabolic disease. *Translational Research*, 179, 108-115. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.007>
- [38] Ge, X., Zheng, L., Zhuang, R., Yu, P., Xu, Z., Liu, G., Xi, X., Zhou, X., & Fan, H. (2020). The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Hypertension Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis. *Advances in Nutrition*, 11(1), 66-76. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz064>
- [39] Li, Z., Wu, Z., Yan, J., Liu, H., Liu, Q., Deng, Y., Ou, C., & Chen, M. (2019). Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis. *Laboratory Investigation*, 99(3), 346-357. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0091-y>
- [40] Huc, T., Drapala, A., Gawrys, M., Konop, M., Bielinska, K., Zaorska, E., Samborowska, E., Wyczalkowska-Tomasik, A., Pażczek, L., Dadlez, M., & Ufnal, M. (2018). Chronic, low-dose TMAO treatment reduces diastolic dysfunction and heart fibrosis in hypertensive rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 315(6), H1805-H1820. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00536.2018>
- [41] Chambers, E. S., Preston, T., Frost, G., & Morrison, D. J. (2018). Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Current Nutrition Reports*, 7(4), 198-206. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0248-8>
- [42] Louis, P., & Flint, H. J. (2017). Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*, 19(1), 29-41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
- [43] Miyamoto, J., Kasubuchi, M., Nakajima, A., Irie, J., Itoh, H., & Kimura, I. (2016). The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 25(5), 379-383. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000246>
- [44] Chen, Y., Xu, C., Huang, R., Song, J., Li, D., & Xia, M. (2018). Butyrate from pectin fermentation inhibits intestinal cholesterol absorption and attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 56, 175-182. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.011>
- [45] Liu, H., Wang, J., He, T., Becker, S., Zhang, G., Li, D., & Ma, X. (2018). Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Advances in Nutrition*, 9(1), 21-29. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx009>
- [46] Wang, L., Zhu, Q., Lu, A., Liu, X., Zhang, L., Xu, C., Liu, X., Li, H., & Yang, T. (2017). Sodium butyrate suppresses angiotensin II-induced hypertension by inhibition of renal (pro)renin receptor and intrarenal renin-angiotensin system. *Journal of Hypertension*, 35(9), 1899-1908. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001378>
- [47] Yang, T., Magee, K. L., Colon-Perez, L. M., Larkin, R., Liao, Y. S., Balazic, E., Cowart, J. R., Arocha, R., Redler, T., Febo, M., Vickroy, T., Martyniuk, C. J., Reznikov, L. R., & Zubcevic, J. (2019). Impaired butyrate absorption in the proximal colon, low serum butyrate and diminished central effects of butyrate on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiologica*, 226(2), Article e13256. <https://doi.org/10.1111/apha.13256>
- [48] Gomez-Arango, L. F., Barrett, H. L., McIntyre, H. D., Callaway, L. K., Morrison, M., Dekker Nitert, M., & SPRING Trial Group. (2016). Increased Systolic and Diastolic Blood Pressure Is Associated With Altered Gut Microbiota Composition and Butyrate Production in Early Pregnancy. *Hypertension*, 68(4), 974-981. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07910>
- [49] Maßberg, D., & Hatt, H. (2018). Human Olfactory Receptors: Novel Cellular Functions Outside of the Nose. *Physiological Reviews*, 98(3), 1739-1763. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2017>
- [50] Natarajan, N., Hori, D., Flavahan, S., Stepan, J., Flavahan, N. A., Berkowitz, D. E., & Pluznick, J. L. (2016). Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiological Genomics*, 48(11), 826-834. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00089.2016>
- [51] Natarajan, N., & Pluznick, J. L. (2016). Olfaction in the kidney: 'smelling' gut microbial metabolites. *Experimental Physiology*, 101(4), 478-481. <https://doi.org/10.1113/EP085285>
- [52] Pluznick, J. L. (2017). Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. *Current Hypertension Reports*, 19(4), Article 25. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0722-5>
- [53] Onyszkiewicz, M., Gawrys-Kopczynska, M., Konopelski, P., Aleksandrowicz, M., Sawicka, A., Koźniwska, E., Samborowska, E., & Ufnal, M. (2019). Butyric acid, a gut bacteria metabolite, lowers arterial blood pressure via colon-vagus nerve signaling and GPR41/43 receptors. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*, 471(11-12), 1441-1453. <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02322-y>
- [54] Di Lorenzo, F., De Castro, C., Silipo, A., & Molinaro, A. (2019). Lipopolysaccharide structures of Gram-negative populations in the gut microbiota and effects on host interactions. *FEMS Microbiology Reviews*, 43(3), 257-272. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz002>
- [55] Moludi, J., Maleki, V., Jafari-Vayghyan, H., Vaghef-Mehrabany, E., & Alizadeh, M. (2020). Metabolic endotoxemia and cardiovascular disease: A systematic review about potential roles of prebiotics and probiotics. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 47(6), 927-939. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13250>
- [56] Aune, D., Giovannucci, E., Boffetta, P., Fadnes, L. T., Keum, N., Norrat, T., Greenwood, D. C., Riboli, E., Vatten, L. J., & Tonstad, S. (2017). Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Epidemiology*, 46(3), 1029-1056. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw319>
- [57] Marques, F. Z., Nelson, E., Chu, P. Y., Horlock, N., Fiedler, A., Ziemann, M., Tan, J. K., Kuruppu, S., Rajapakse, N. W., El-Osta, A., Mackay, C. R., & Kaye, D. M. (2017). High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation*, 135(10), 964-977. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545>