

Кардіометаболічний пацієнт і мікробіота

Т. В. Богослав 

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Мета роботи – на основі узагальнення відомостей наукової літератури визначити зв'язок між мікробіотою та станом кардіометаболічного пацієнта, визначити ключові механізми впливу мікробіоти на серцево-судинну систему та метаболічний профіль.

Матеріали і методи. У межах дослідження здійснили описово-порівняльний аналіз, спрямований на вивчення взаємозв'язку між станом кардіометаболічних пацієнтів і мікробіотою. Дослідження ґрунтується на детальному аналізі відомостей сучасної наукової літератури, що дав підстави визначити ключові аспекти цієї взаємодії та її вплив на метаболічні та серцево-судинні процеси. Для досягнення мети використали такі методи дослідження: пошуковий, порівняльного аналізу, узагальнення та синтезу.

Результати. Наведено результати досліджень, які дають підстави зробити висновок, що порушення складу мікробіоти (дисбіоз) спричиняє розвиток різних патологій, як-от абдомінальне ожиріння, цукровий діабет, атеросклероз, артеріальна гіпертензія. Вивчення впливу пробіотиків і пребіотиків є перспективним в аспекті корекції дисбіозу та покращення функцій кишкової мікрофлори. Пробиотики, зокрема *Lactobacilli* та *Bifidobacteria*, сприяють нормалізації балансу мікробіоти, зменшуючи ризик серцево-судинних ускладнень, а також покращенню метаболізму ліпідів, посиленню бар'єрної функції кишечника. Пребіотики сприяють стимуляції росту корисних бактерій і виробленню ключових метаболітів – коротколанцюгових жирних кислот.

Висновки. Кишкова мікробіота відіграє ключову роль у розвитку та прогресуванні численних патологічних станів: серцево-судинних захворювань, ожиріння, діабету, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії. Її вплив зумовлений механізмами, що включають порушення проникності кишкової стінки, активацію прозапальних процесів і зміни метаболічної активності. Одним із важливих чинників є зниження рівня мікроорганізмів, які продукують коротколанцюгові жирні кислоти; це призводить до порушення метаболізму та підвищення ризику кардіометаболічних захворювань.

Ключові слова:

кишкова мікробіота, серцево-судинні захворювання, абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, атеросклероз, коротколанцюгові жирні кислоти, дисбактеріоз кишечника, пробіотики, пребіотики.

Запорізький
медичний журнал.
2025. Т. 27, № 3(150).
С. 233-237

A cardiometabolic patient and microbiota

T. V. Bogoslav

Aim: to determine associations between the microbiota and a cardiometabolic patient's condition and to identify key mechanisms of the microbiota influence on the cardiovascular system and metabolic profile based on summarizing the scientific literature.

Material and methods. A descriptive-comparative analysis was performed to study associations between cardiometabolic patient's condition and microbiota. The work was based on a substantive review of modern scientific literature, which allowed us to identify key aspects of this interaction and its impact on metabolic and cardiovascular processes. To achieve the goal, the following research methods were used: search method, comparative analysis, methods of generalization and synthesis.

Results. The article presents the study results indicating the pathology development such as abdominal obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis, and arterial hypertension induced by disturbances in the microbiota composition (dysbiosis). Studying the probiotic and prebiotic effects provides perspectives to correct dysbiosis and improve the intestinal microflora functions. Probiotics, such as *Lactobacilli* and *Bifidobacteria*, are capable of microbiota balance normalization, reducing the risk for cardiovascular complications, as well as improving lipid metabolism and reinforcing the intestinal barrier function. Prebiotics help stimulate the beneficial bacteria colonization and the production of key metabolites such as short-chain fatty acids.

Conclusions. The intestinal microbiota has been shown to play a key role in the development and progression of numerous pathological conditions, such as cardiovascular disease, obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis, and hypertension. Its effects are mediated by mechanisms, including intestinal wall permeability variations, pro-inflammatory process activation, and metabolic activity alterations. One of the important factors is a decreased count of microorganisms that produce short-chain fatty acids, resulting in impaired metabolism and an increased risk for cardiometabolic diseases.

Keywords:

intestinal microbiota, cardiovascular diseases, abdominal obesity, hypertension, diabetes mellitus, atherosclerosis, short-chain fatty acids, intestinal dysbiosis, probiotics, prebiotics.

Zaporozhye
Medical Journal.
2025;27(3):233-237

У сучасній медицині все більше уваги приділяють комплексному підходу до вивчення здоров'я людини, зокрема взаємозв'язкам між різними системами організму. В останні десятиріччя однією з найбільш актуальних тем теоретичної та практичної медицини стала роль мікробіоти – сукупності мікроорганізмів, що містяться в людському організмі, у підтриманні гомеостазу та розвитку захворювань. Особливий інтерес у цьому аспекті привертають кардіометаболічні пацієнти, тобто хворі з порушеннями серцево-судинної системи та метаболіч-

ними розладами, включаючи абдомінальне ожиріння, цукровий діабет 2 типу, гіпертонію та дисліпідемію [1,2].

Мікробіота, особливо кишкова, впливає на метаболічний статус, запальні процеси та регуляцію імунної системи. Наукові дослідження дали змогу підтвердити тісний зв'язок між порушенням складу мікробіоти (дисбіозом) і розвитком кардіометаболічних захворювань [3,4]. Механізми цього впливу включають зміни у виробленні коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), активацію прозапальних цитокінів, порушення бар'єрної

функції кишечника та інші складні біохімічні процеси [5,6]. За результатами окремих досліджень, виявлено взаємозв'язок між хронічним системним запаленням низького ступеня, порушеннями механізмів глікемічного контролю та дисфункцією бар'єрної функції кишечника, особливо в контексті ожиріння [7].

Ожиріння є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем здоров'я населення і розвинених країн, і держав, що розвиваються. Згідно зі статистичними даними, майже 50 % населення Європи має надмірну масу тіла або вже діагностоване ожиріння [8]. Прогнози, що ґрунтуються на результатах різних досліджень, свідчать про загрозливу тенденцію: до 2030 року майже кожна друга доросла людина в США може мати ожиріння [9].

Порушення складу та функціональності кишкової мікробіоти можуть призводити до дисфункції кишечника, що спричиняє розвиток метаболічної ендотоксемії. Це явище супроводжується слабовираженим хронічним запаленням, що зумовлене проникненням запальних бактеріальних компонентів у кров через ушкоджений кишковий бар'єр. Такий стан має істотний негативний вплив на розвиток ожиріння та формування інсулінорезистентності. Втім, сучасні дослідження показали, що є види бактерій, які можуть впливати на метаболізм організму, зокрема через стимуляцію ентеральних гормонів і регуляцію його інших систем за межами шлунково-кишкового тракту, опосередковану метаболітами [10,11].

Вивчення взаємодії між мікробіотою та кардіометаболічними чинниками є перспективним напрямом для пошуку нових методів діагностики, профілактики та лікування захворювань, пов'язаних з ожирінням. Отже, мікробіоту доцільно вивчати не лише як індикатор здоров'я, але і як потенційну терапевтичну мішень, що може змінювати перебіг кардіометаболічних патологій.

Мета роботи

На основі узагальнення відомостей наукової літератури визначити зв'язок між мікробіотою та станом кардіометаболічного пацієнта, визначити ключові механізми впливу мікробіоти на серцево-судинну систему та метаболічний профіль.

Матеріали і методи дослідження

У межах дослідження здійснили описово-порівняльний аналіз, спрямований на вивчення взаємозв'язку між станом кардіометаболічних пацієнтів і мікробіотою. Стратегію пошуку реалізовано з використанням провідних наукових баз даних: PubMed, Google Scholar, Scopus та Web of Science. Під час пошуку наукових джерел використано такі ключові слова: *intestinal microbiota*, *cardiovascular diseases*, *abdominal obesity*, *diabetes mellitus*, *atherosclerosis*, *probiotics*, *prebiotics*. Дослідження ґрунтується на детальному аналізі відомостей сучасної наукової літератури, що дав підстави визначити ключові аспекти цієї взаємодії та її вплив на метаболічні та серцево-судинні процеси. Для досягнення мети використали такі методи дослідження: пошуковий, порівняльний аналіз, узагальнення та синтезу.

Результати

У сучасних наукових дослідженнях підтверджено істотний вплив кишкової мікробіоти на розвиток низки патологічних станів і захворювань, з-поміж них – неалкогольна жирова хвороба печінки, абдомінальне ожиріння, атеросклероз, серцева недостатність, нейродегенеративні захворювання (хвороби Альцгеймера й Паркінсона), артеріальна гіпертензія, депресивні розлади, алергічні реакції тощо [12,13]. Кишкова мікробіота може впливати на метаболізм ліпідів через низку механізмів. З-поміж основних чинників цього впливу вирізняють КЛЖК, вторинні жовчні кислоти, триметиламін, а також прозапальні бактеріальні компоненти дисбіотичної мікрофлори, зокрема ліпополісахариди [14].

Вплив кишкової мікробіоти на кардіометаболічні процеси значною мірою опосередкований порушенням проникності стінки кишечника. У здоровому стані мікробіота забезпечує цілісність слизового бар'єра кишечника через механізми міцних міжклітинних контактів, зберігаючи імунний гомеостаз. Це ефективно перешкоджає проникненню мікробів та їхніх компонентів у системний кровотік [15]. Однак при дисбіозі, тобто дисбалансі мікробіоти, ці міжклітинні контакти порушуються, спричиняючи посилення проникності кишечника (явище, відоме як «leaky gut»). Внаслідок цього бактерії та їхні компоненти, зокрема ліпополісахариди, потрапляють у кровотік. Ліпополісахариди активують рецептори, зокрема Toll-like receptors (TLR) і Nod-like receptors (NLR), що запускають низку прозапальних реакцій. Це призводить до розвитку хронічного запалення, ендотоксемії, дисрегуляції імунної системи та спричиняє кардіоваскулярні захворювання [16,17,18].

Запальні процеси, зумовлені активацією інфламосоми NLRP3, відіграють ключову роль у взаємозв'язку між кишковою мікробіотою та кардіометаболічними захворюваннями. Наприклад, дослідження на мишах з ожирінням, що мали дефіцит NLRP3, показали зміну складу кишкової мікробіоти, зниження рівнів триметил-амін-N-оксиду та ліпополісахаридів, а також зменшення гепатостеатозу, покращення енергетичного метаболізму в міокарді [19].

Разом із тим, за результатами іншого дослідження, у мишей із дефіцитом NOD TLR4 –/– визначено збільшення маси тіла, гіперліпідемію, тяжкі форми інсулінорезистентності та непереносності глюкози. Крім того, у цих мишей зафіксовано нижчі рівні циркуляційних КЛЖК, зниження співвідношення *Firmicutes* та *Bacteroidetes*, а також зменшення кількості бактерій, які продукують КЛЖК, що є чинником розвитку діабету з дефіцитом інсуліну [20].

Результати досліджень підтверджують, що мікробіота кишечника тісно пов'язана з серцево-судинними захворюваннями та факторами ризику їх розвитку, включаючи ожиріння [21], цукровий діабет [22] та інсулінорезистентність [23]. Ці чинники можуть суттєво змінювати склад і знижувати різноманітність кишкової мікрофлори [24]. Крім того, дисбактеріоз кишечника асоційований із такими патологічними станами, як хронічне запалення, окиснювальний стрес, підвищена активність тромбоцитів, тромбоз та атеросклероз, що прискорюють прогресування серцево-судинних захворювань [4].

Одні з ключових механізмів, що пов'язують дисбактеріоз кишкової мікробіоти з серцево-судинними захворюваннями, – збільшення проникності кишкової стінки та активація запальних процесів. Ці зміни активуються через шляхи LPS/TLR4 і NLRP3, спричиняючи розвиток серцево-судинних патологій [25].

Порушення складу кишкової мікробіоти призводить до дисбалансу в регуляції метаболізму глюкози, ліпідів і білків, зумовлюючи зміни синтезу та продукування ключових метаболітів. Зміни порушують нормальні метаболічні процеси, створюючи умови для розвитку різноманітних патологічних станів [26]. КЛЖК – один із ключових метаболітів, що регулюють метаболізм глюкози під впливом кишкової мікробіоти [27], відіграють важливу роль у розвитку серцево-судинних захворювань [28]. Зниження кількості мікроорганізмів, що продукують КЛЖК (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* та *Eubacterium rectale*), призводить до дисбалансу гомеостазу метаболізму глюкози, підвищуючи ризик розвитку абдомінального ожиріння, цукрового діабету та інших патологій серцево-судинної системи [29,30].

Важливу роль у ліпідному метаболізмі, регульованому кишковою мікробіотою, відіграють жовчні кислоти (ЖК) та триметиламін-N-оксид (ТМАО), що асоційовані з виникненням і прогресуванням серцево-судинних захворювань [31]. Крім того, кишкові бактерії сприяють розщепленню неперетравленого білка до амінокислот [32]. Метаболізм амінокислот багатогранний і передбачає складні процеси дезамінування, трансамінування, а також наступні окиснювально-відновні реакції, що призводять до утворення таких сполук, як амінокислоти з розгалуженим ланцюгом, метаболіти ароматичних амінокислот і сірковмісних сполук, зокрема H_2S [33]. Метаболіти білків та амінокислот також значно впливають на розвиток серцево-судинних захворювань. Наприклад, рівні амінокислот із розгалуженим ланцюгом асоціюються зі змінами складу тіла та запальними реакціями [32]. Встановлено також, що дисбаланс у співвідношенні амінокислот із розгалуженим ланцюгом до триптофану і треоніну може спричиняти посилення апетиту, яке надалі збільшуватиме ризик ожиріння [34].

Згідно з результатами досліджень, ключову роль у регуляції метаболічних процесів відіграють метаболіти кишкової мікробіоти, зокрема КЛЖК. Ці сполуки впливають на підвищення чутливості до інсуліну та зменшують накопичення жиру, яке залежить від інсуліну. Крім того, КЛЖК беруть участь у регуляції енергетичного балансу, стимулюючи секрецію гормонів насичення: глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) і панкреатичного поліпептиду (ППУ) [35,36].

ТМАО є метаболітом, що утворюється кишковими мікроорганізмами, чинить негативний вплив на серцево-судинну систему. ТМАО перешкоджає метаболізму холестерину, посилює процеси атеросклерозу, спричиняє агрегацію тромбоцитів і підвищує ризик тромбозу [37]. Підвищений рівень ТМАО тісно пов'язаний із високими показниками ліпідів, концентрацією С-реактивного білка, порушенням функції ендотелію та підвищенням кардіо-судинного ризику. Цей метаболіт зумовлює накопичення холестерину в макрофагах та ентероцитах, знижує ефективність виведення холестерину, негативно впливає на функціональність ліпопротеїнів високої щільності, підви-

щує тромботичний ризик через збільшення реактивності тромбоцитів, активує вивільнення кальцію та стимулює продукцію прозапальних цитокінів. Негативний вплив ТМАО поширюється на функцію нирок [38].

Основним джерелом ТМАО є харчові речовини, як-от холін і L-карнітин, що зазнають метаболізму кишковою мікробіотою. Зв'язок між підвищеною проникністю кишечника, високими рівнями екзотоксину ліпополісахаридів і концентрацією ТМАО свідчить про можливий вплив дисбіозу. Так, підвищений рівень *Firmicutes* асоціюється з продукуванням ТМАО, що підтверджує роль дисбалансу мікробіоти в розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань [39].

У результаті досліджень підтверджено істотний вплив порушень кишкової мікробіоти на патогенез артеріальної гіпертензії. Ключові дисбіотичні чинники, що визначають механізми розвитку артеріальної гіпертензії, включають склад кишкової мікробіоти, баланс *Firmicutes* / *Bacteroidetes*, функціональність і кількість білків щільних контактів епітелію кишечника, рівень проникності кишечника для ліпополісахаридів, ступінь ендотоксинемії та субклінічного системного запалення. Важливе значення мають також рівні продукції триметиламін-N-оксиду і КЛЖК, а також їхній взаємозв'язок зі специфічними рецепторами Olfr і GPR [40].

Кишкова мікробіота виконує функцію трансформації холестерину, що потрапляє в кишечник, у копростанол – відновлений стерол, який не засвоюється організмом і виводиться з калом [41]. Нині відомі кілька штамів мікроорганізмів із родин *Eubacterium* (як-от *E. coprostanoligenes*) і *Bacteroides* (наприклад, штам *Bacteroides* sp. D8), що можуть знижувати рівень холестерину [42], але більшість таких штамів досі не вивчено.

Під час досліджень за участю людей виявлено обернений зв'язок між рівнем холестерину в сироватці крові та співвідношенням копростанол / холестерин у калі [42]. Разом із тим, механізм цього процесу вивчено недостатньо, досі не визначено гени чи ферменти, що беруть участь у перетворенні холестерину в копростанол у кишечнику.

Здійснили низку досліджень, що спрямовані на вивчення видів кишкових бактерій, які можуть впливати на розвиток і прогресування серцево-судинних захворювань [43]. За результатами одного з них, в пацієнтів з ішемічною хворобою серця визначено підвищення співвідношення бактерій типу *Firmicutes* до *Bacteroidetes*. На підставі цих даних автори зробили висновок про наявність дисбіозу у цих хворих порівняно з контрольною групою здорових осіб. Встановлено також, що рівні *Enterobacteriaceae* та *Streptococcus spp.* у пацієнтів з ішемічною хворобою серця суттєво перевищували показники здорових обстежених. Дослідники припустили, що це може бути пов'язано з застосуванням інгібіторів протонної помпи під час лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця [44]. Крім цього, значно меншою виявилася кількість бактерій виду *Faecalibacterium prausnitzii*, що мають протизапальні властивості [45].

Посилення інтересу до ролі кишкової мікробіоти в розвитку серцево-судинних захворювань актуалізує дослідження та впровадження нових терапевтичних підходів, спрямованих на покращення складу кишкової мікробіоти та відновлення функціональності киш-

вого бар'єра [46]. Одним із перспективних напрямів є використання пробіотиків – живих корисних бактерій, як-от *Lactobacilli* та *Bifidobacteria*, що сприяє нормалізації балансу кишкової мікробіоти завдяки синтезу антимікробних речовин і конкуренції з патогенними мікроорганізмами [47].

У результаті досліджень показано, що пероральне застосування пробіотиків може позитивно впливати на функціонування серцево-судинної системи [48]. Це зумовлено механізмами, які включають зміцнення міжклітинних з'єднань кишкового епітелію та стимуляцію декон'югації жовчних кислот. В одному з досліджень доведено, що приймання *Lactobacillus plantarum* сприяє збільшенню розмаїття кишкової мікробіоти і зменшує ризик серцево-судинних ускладнень [49]. Під час іншого дослідження за участю курців встановлено обернений зв'язок між прийманням *L. plantarum* і рівнями артеріального тиску, фібриногену та прозапальних цитокінів. На підставі цих даних автори зробили висновок про його потенційну роль у профілактиці атеросклерозу [50].

Ще одна важлива стратегія – використання пребіотиків, тобто харчових неперетравлюваних молекул, таких як олігосахариди та складні цукри. Вони сприяють позитивним змінам у складі та функціях кишкової мікробіоти. Один із можливих механізмів їхньої дії – підвищення продукції КЛЖК за участю таких корисних бактерій, як *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* та *Eubacterium rectale*. Ці бактерії підтримують здоров'я кишкового епітелію, зокрема посилюють щільність міжклітинних з'єднань. Проте досі бракує переконливих доказів, що одержані у результаті досліджень за участю людей, щодо ефективності пребіотиків [51].

Отже, сучасні наукові дані свідчать про ключову роль кишкової мікробіоти у регуляції кардіометаболічних процесів і розвитку серцево-судинних захворювань. Порушення складу кишкової мікробіоти зумовлює дисбаланс у метаболізмі ліпідів, глюкози та білків, спричиняючи хронічне запалення, окиснювальний стрес і підвищену проникність кишкового бар'єра. Такі метаболіти, як КЛЖК і триметиламіні-N-оксид, є важливими чинниками, що впливають на розвиток атеросклерозу, гіпертензії та інших кардіометаболічних патологій.

Висновки

1. За результатами сучасних досліджень підтверджено ключову роль кишкової мікробіоти в розвитку та прогресуванні численних патологічних станів: абдомінального ожиріння, цукрового діабету, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії тощо. Механізми, на яких ґрунтується цей зв'язок, включають порушення проникності кишкової стінки, активацію прозапальних процесів і зміни метаболічної активності.

2. Зниження рівня мікроорганізмів (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* та *Eubacterium rectale*), що продукують КЛЖК, порушує гомеостаз метаболізму, посилюючи ризик кардіометаболічних захворювань. Разом із тим, ТМАО, утворений кишковими бактеріями, має істотний негативний вплив: призводить до розвитку атеросклерозу, агрегації тромбоцитів і підвищення кардіоваскулярного ризику.

3. Аналіз відомостей наукової літератури дав змогу визначити патофізіологічні механізми, через які виникають порушення в кардіометаболічних пацієнтів, а також сприяє пошуку нових підходів до діагностики, профілактики та лікування. Підтверджено значення мікробіоти як інтегрального елемента у формуванні метаболічного здоров'я.

Перспективи подальших наукових досліджень полягають у продовженні досліджень механізмів взаємодії мікробіоти з метаболічними процесами, що сприятиме розробленню ефективних стратегій профілактики та оптимізації терапії пацієнтів із цими захворюваннями.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 23.01.2025

Після доопрацювання / Revised: 28.02.2025

Схвалено до друку / Accepted: 18.03.2025

Відомості про автора:

Богослав Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1932-8893

Information about the author:

Bogoslav T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 1, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Тетяна Богослав (Tetiana Bohoslav)
bogoslavtv@gmail.com

References

- Reiter-Brennan C, Dzaye O, Davis D, Blaha M, Eckel RH. Comprehensive Care Models for Cardiometabolic Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(3):22. doi: 10.1007/s11886-021-01450-1
- Marques MD, Pires R, Perdigao M, Sousa L, Fonseca C, Pinho LG, et al. Patient-centered care for patients with cardiometabolic diseases: An integrative review. *J Pers Med.* 2021;11(12):1289. doi: 10.3390/jpm11121289
- Melnychuk IO. [Gut microbiota and cardiometabolic risk factors in coronary artery disease patients with atrial fibrillation]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna.* 2023;(4):57-65. Ukrainian. doi: 10.31612/2616-4868.4(26).2023.09
- Wang L, Wang S, Zhang Q, He C, Fu C, Wei Q. The role of the gut microbiota in health and cardiovascular diseases. *Mol Biomed.* 2022;3(1):30. doi: 10.1186/s43556-022-00091-2
- He MQ, Wang JY, Wang Y, Sui J, Zhang M, Ding X, et al. High-fat diet-induced adipose tissue expansion occurs prior to insulin resistance in C57BL/6J mice. *Chronic Dis Transl Med.* 2020;6(3):198-207. doi: 10.1016/j.cdtm.2020.06.003
- Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8152-61. doi: 10.1002/jcp.27603
- El-Mowafy M, Elgami A, El-Mesery M, Sultan S, Ahmed TA, Gomaa AI, et al. Changes of Gut-Microbiota-Liver Axis in Hepatitis C Virus Infection. *Biology (Basel).* 2021;10(1):55. doi: 10.3390/biology10010055
- Marconcin P, Ihle A, Werneck AO, Gouveia ER, Ferrari G, Peralta M, et al. The Association of Healthy Lifestyle Behaviors with Overweight and Obesity among Older Adults from 21 Countries. *Nutrients.* 2021;13(2):315. doi: 10.3390/nu13020315
- Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, Barrett JL, Giles CM, Flax C, et al. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2440-50. doi: 10.1056/NEJMsa1909301

10. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J*. 2016;92(1087):286-300. doi: [10.1136/postgradmedj-2015-133285](#)
11. Tomasics G, Schandl L, Polyák A, Winkler GA. diabetes mellitus és a bélmikrobiom. *Orvosi Hetilap*. 2023;164(25):981-7. doi: [10.1556/650.2023.32788](#)
12. Liu J, Tan Y, Cheng H, Zhang D, Feng W, Peng C. Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging Dis*. 2022;13(4):1106-26. doi: [10.14336/AD.2022.0104](#)
13. Stepanov YM, Budzak IY. [Nature of intestinal microflora disorders in cardiovascular diseases]. *Gastroenterologia* 2023;57(2):115-22. Ukrainian. doi: [10.22141/2308-2097.57.2.2023.541](#)
14. Brown EM, Clardy J, Xavier RJ. Gut microbiome lipid metabolism and its impact on host physiology. *Cell Host Microbe*. 2023;31(2):173-86. doi: [10.1016/j.chom.2023.01.009](#)
15. Walker RL, Vlamakis H, Lee JW, Besse LA, Xanthakis V, Vasan RS, et al. Population study of the gut microbiome: associations with diet, lifestyle, and cardiometabolic disease. *Genome Med*. 2021;13(1):188. doi: [10.1186/s13073-021-01007-5](#)
16. Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, Schoonjans K. Molecular Physiology of Bile Acid Signaling in Health, Disease, and Aging. *Physiol Rev*. 2021;101(2):683-731. doi: [10.1152/physrev.00049.2019](#)
17. Grylls A, Seidler K, Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111334. doi: [10.1016/j.biopha.2021.111334](#)
18. An H, Qian C, Cao X. Regulation of Toll-like receptor signaling in the innate immunity. *Sci China Life Sci*. 2010;53(1):34-43. doi: [10.1007/s11427-010-0011-x](#)
19. Sokolova M, Yang K, Hansen SH, Louwe MC, Kummen M, Hov J, et al. NLRP3 inflammasome deficiency attenuates metabolic disturbances involving alterations in the gut microbial profile in mice exposed to high fat diet. *Sci Rep*. 2020;10(1):21006. doi: [10.1038/s41598-020-76497-1](#)
20. Simon MC, Reinbeck AL, Wessel C, Heindirk J, Jelenik T, Kaul K, et al. Distinct alterations of gut morphology and microbiota characterize accelerated diabetes onset in nonobese diabetic mice. *J Biol Chem*. 2020;295(4):969-80. doi: [10.1074/jbc.RA119.010816](#)
21. Zhuang K, Shu X, Meng W, Zhang D. Blended-protein changes body weight gain and intestinal tissue morphology in rats by regulating arachidonic acid metabolism and secondary bile acid biosynthesis induced by gut microbiota. *Eur J Nutr*. 2024;63(5):1605-21. doi: [10.1007/s00394-024-03359-1](#)
22. Yang G, Wei J, Liu P, Zhang Q, Tian Y, Hou G, et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metabolism*. 2021;117:154712. doi: [10.1016/j.metabol.2021.154712](#)
23. Moughaizel M, Dagher E, Jablaoui A, Thorin C, Rhimi M, Desfontis JC, et al. Long-term high-fructose high-fat diet feeding elicits insulin resistance, exacerbates dyslipidemia and induces gut microbiota dysbiosis in WHHL rabbits. *PLoS ONE*. 2022;17(2):e0264215. doi: [10.1371/journal.pone.0264215](#)
24. Chang AY, Skirbekk VF, Tyrovolas S, Kassebaum NJ, Dieleman JL. Measuring population ageing: an analysis of the global burden of disease study 2017. *Lancet Public Health*. 2019;4(3):e159-67. doi: [10.1016/s2468-2667\(19\)30019-2](#)
25. Christovich A, Luo XM. Gut Microbiota, Leaky Gut, and Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2022;13:946248. doi: [10.3389/fimmu.2022.946248](#)
26. Li X, Fan Z, Cui J, Li D, Lu J, Cui X, et al. Trimethylamine n-oxide in heart failure: A meta-analysis of prognostic value. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:817396. doi: [10.3389/fcvm.2022.817396](#)
27. Cao C, Yue S, Lu A, Liang C. Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions and Their Role in Precision Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Cancers. *Pharmacol Res*. 2024;207:107321. doi: [10.1016/j.phrs.2024.107321](#)
28. Hou Y, Zhai X, Wang X, Wu Y, Wang H, Qin Y, et al. Research progress on the relationship between bile acid metabolism and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):235. doi: [10.1186/s13098-023-01207-6](#)
29. He J, Zhang P, Shen L, Niu L, Tan Y, Chen L, et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6356. doi: [10.3390/ijms21176356](#)
30. Rodríguez-Daza MC, Daoust L, Boutkrabt L, Pilon G, Varin T, Dudonné S, et al. Wild blueberry proanthocyanidins shape distinct gut microbiota profile and influence glucose homeostasis and intestinal phenotypes in high-fat high-sucrose fed mice. *Sci Rep*. 2020;10(1):2217. doi: [10.1038/s41598-020-58863-1](#)
31. Zheng X, Chen T, Jiang R, Zhao A, Wu Q, Kuang J, et al. Hypocholic acid species improve glucose homeostasis through a distinct TGR5 and FXR signaling mechanism. *Cell metabolism*. 2021;33(4):791-803. doi: [10.1016/j.cmet.2020.11.017](#)
32. Wu L, Tang Z, Chen H, Ren Z, Ding Q, Liang K, et al. Mutual interaction between gut microbiota and protein/amino acid metabolism for host mucosal immunity and health. *Anim Nutr*. 2021;7(1):11-6. doi: [10.1016/j.aninu.2020.11.003](#)
33. Nemet I, Li XS, Haghighi A, Li L, Wilcox J, Romano KA, et al. Atlas of gut microbe-derived products from aromatic amino acids and risk of cardiovascular morbidity and mortality. *Eur Heart J*. 2023;44(32):3085-96. doi: [10.1093/eurheartj/ehad333](#)
34. Cosentino RG, Churilla JR, Josephson S, Molle-Rios Z, Hossain MJ, Prado WL, et al. Branched-chain amino acids and relationship with inflammation in youth with obesity: a randomized controlled intervention study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(11):3129-39. doi: [10.1210/clinem/dgab538](#)
35. Rahman MM, Islam F, -Or-Rashid MH, Mamun AA, Rahaman MS, Islam MM, et al. The Gut Microbiota (Microbiome) in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Regulation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:903570. doi: [10.3389/fcimb.2022.903570](#)
36. Ikeda T, Nishida A, Yamano M, Kimura I. Short-chain fatty acid receptors and gut microbiota as therapeutic targets in metabolic, immune, and neurological diseases. *Pharmacol Ther*. 2022;239:108273. doi: [10.1016/j.pharmthera.2022.108273](#)
37. Zhen J, Zhou Z, He M, Han HX, Lv EH, Wen PB, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1085041. doi: [10.3389/fendo.2023.1085041](#)
38. Ringel C, Dittrich J, Gaudl A, Schellong P, Beuchel CF, Baber R, et al. Association of plasma trimethylamine N-oxide levels with atherosclerotic cardiovascular disease and factors of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2021;335:62-7. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2021.09.026](#)
39. Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, Wu JC, Pakpour S. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):36. doi: [10.1186/s40168-020-00821-0](#)
40. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO. [Gut microbiota and arterial hypertension (a literature review)]. *Zaporozhye medical journal*. 2020;22(4):561-7. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2020.4.208409](#)
41. Juste C, Gérard P. Cholesterol-to-coprostanol conversion by the gut microbiota: what we know, suspect, and ignore. *Microorganisms*. 2021;9(9):1881. doi: [10.3390/microorganisms9091881](#)
42. Liu Y, Xiao H, Wang Z, Pan Q, Zhao X, Lu B. Interactions between dietary cholesterol and intestinal flora and their effects on host health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2025;65(3):494-506. doi: [10.1080/10408398.2023.2276883](#)
43. Jin L, Shi X, Yang J, Zhao Y, Xue L, Xu L, et al. Gut microbes in cardiovascular diseases and their potential therapeutic applications. *Protein Cell*. 2021;12(5):346-59. doi: [10.1007/s13238-020-00785-9](#)
44. Piccioni A, de Cunzio T, Valletta F, Covino M, Rinninella E, Raoult P, et al. Gut Microbiota and Environment in Coronary Artery Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4242. doi: [10.3390/ijerph18084242](#)
45. He X, Zhao S, Li Y. Faecalibacterium prausnitzii: A next-generation probiotic in gut disease improvement. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021;2021:6666114. doi: [10.1155/2021/6666114](#)
46. Novakovic M, Rout A, Kingsley T, Kirchoff R, Singh A, Verma V, et al. Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *World J Cardiol*. 2020;12(4):110-22. doi: [10.4330/wjcv.v12.i4.110](#)
47. Tousoulis D, Guzik T, Padro T, Duncker DJ, De Luca G, Eringa E, et al. Mechanisms, therapeutic implications, and methodological challenges of gut microbiota and cardiovascular diseases: a position paper by the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation. *Cardiovasc Res*. 2022;118(16):3171-82. doi: [10.1093/cvr/cvac057](#)
48. Wu H, Chiau J. Potential Benefits of Probiotics and Prebiotics for Coronary Heart Disease and Stroke. *Nutrients*. 2021;13(8):2878. doi: [10.3390/nu13082878](#)
49. El Hage R, Al-Arawe N, Hinterseher I. The Role of the Gut Microbiome and Trimethylamine Oxide in Atherosclerosis and Age-Related Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2399. doi: [10.3390/ijms24032399](#)
50. Al-Rashidi HE. Gut microbiota and immunity relevance in eubiosis and dysbiosis. *Saudi J Biol Sci*. 2022;29(3):1628-43. doi: [10.1016/j.sjbs.2021.10.068](#)
51. Britton RA, Hoffmann DE, Khoruts A. Probiotics and the Microbiome-How Can We Help Patients Make Sense of Probiotics? *Gastroenterology*. 2021;160(2):614-23. doi: [10.1053/j.gastro.2020.11.047](#)