

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-87-92>

МОДУЛЯЦИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ КАК НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КОМОРБИДНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У ОДНОГО ПАЦИЕНТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ю.В. Фролова, О.В. Дымова, К.Н. Петренко, С.А. Цацурова, А.Л. Беджаниян

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 119991 Москва, Абрикосовский пер., 2

Контакты: Юлия Валерьевна Фролова julrab@rambler.ru

На сегодняшний день этиологические причины неблагоприятных исходов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующим колоректальным раком у одного пациента, особенно старше 60 лет, многофакторны: от недиагностированных своевременно вышеуказанных патологических состояний до плохой приверженности лечению. Именно многоуровневый подход является будущей гарантией снижения нагрузки на общественное здравоохранение, связанной с этими наиболее часто встречаемыми нозологиями.

Цель работы — на основании данных мировой литературы проанализировать дискуссии между разными экспертами, результаты фундаментальных и клинических исследований в поиске новых перспектив лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией и коморбидным колоректальным раком на основании состава и функции кишечной микробиоты.

Поиск литературы проводился в электронной базе PubMed с использованием ключевых слов: *intestinal microbiota, cardio-oncology, oncosurgery, colorectal cancer, cardiovascular diseases*. Дополнительные источники были найдены по перекрестным ссылкам литературы. Период поиска — 2023 г.

Микробиом кишечника является потенциальным маркером для лучшей стратификации рисков сердечно-сосудистых заболеваний, колоректального рака и прогнозирования краткосрочных и долгосрочных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и онкологических событий. Однако для разработки однозначных рекомендаций и выводов требуется проведение дополнительных исследований.

Ключевые слова: микробиота кишечника, кардиоонкология, онкохирургия, колоректальный рак, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Фролова Ю.В., Дымова О.В., Петренко К.Н. и др. Модуляция кишечной микробиоты как новая стратегия профилактики и лечения коморбидных хронических сердечно-сосудистых заболеваний и колоректального рака у одного пациента. Обзор литературы. MD-Onco 2024;4(2):87–92.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-87-92>

MODULATION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA AS A NEW STRATEGY FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF COMORBID CHRONIC CARDIOVASCULAR DISEASES AND COLORECTAL CANCER IN ONE PATIENT. REVIEW

Yu.V. Frolova, O.V. Dymova, K.N. Petrenko, S.A. Tsatsurova, A.L. Bedzhanyan

B.V. Petrovsky Russian Scientific Centre of Surgery; 2 Abrikosovsky Ln., Moscow 19991, Russia

Contacts: Yulia Valeryevna Frolova julrab@rambler.ru

To date, the etiological causes of adverse outcomes associated with cardiovascular diseases and concomitant colorectal cancer in one patient, especially over 60 years of age, are multifactorial: from undiagnosed timely above-mentioned pathological conditions to poor adherence to treatment. It is a multi-level approach that is the future guarantee of reducing the burden on public health as a result of these most common nosologies.

The aim of the work is to evaluate discussions between different experts with an analysis of fundamental and clinical studies based on world literature in the search for new prospects for the treatment of patients with cardiovascular pathology and comorbid colorectal cancer based on the composition and function of the intestinal microbiota.

A literature search was conducted in the PubMed electronic database using the keywords: *intestinal microbiota, cardio-oncology, oncosurgery, colorectal cancer, cardiovascular diseases*. Additional sources were identified through literature cross-referencing. Search period: 2023.

The gut microbiome is a potential marker for better risk stratification of cardiovascular diseases, colorectal cancer, and prediction of short- and long-term major adverse cardiovascular and cancer events. To develop clear recommendations and conclusions, additional research is required.

Keywords: *intestinal microbiota, cardio-oncology, oncosurgery, colorectal cancer, cardiovascular diseases*

For citation: Frolova Yu.V., Dymova O.V., Petrenko K.N. et al. Modulation of the intestinal microbiota as a new strategy for the prevention and treatment of comorbid chronic cardiovascular diseases and colorectal cancer in one patient. Review. MD-Onco 2024;4(2):87–92. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-87-92>

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы благодаря ранней диагностике и достижениям в лечении онкологических заболеваний продолжительность жизни пациентов с колоректальным раком (КРР) увеличилась. В связи с этим наблюдается заметное совпадение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и КРР у одного пациента. Согласно современным данным, значимую роль в борьбе с КРР и ССЗ играет кишечная микробиота.

Цель настоящей работы — на основании данных мировой литературы проанализировать дискуссии между разными экспертами, результаты фундаментальных и клинических исследований в поиске новых перспектив лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией и коморбидным КРР на основании состава и функции кишечной микробиоты.

Поиск литературы осуществлялся в электронной базе PubMed с использованием ключевых слов: *intestinal microbiota, cardio-oncology, oncosurgery, colorectal cancer, cardiovascular diseases*. Дополнительные источники были найдены по перекрестным ссылкам литературы. Период поиска — 2023 г.

ВОПРОСЫ ВЗАИМОСВЯЗИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА С РАЗВИТИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Микробиота представляет собой совокупность бактерий, архей, эукариот, бактериофагов, вирусов и грибов, покрывающих поверхности и полости человеческого тела. В кишечнике здорового человека обитает $>10^{14}$ микроорганизмов, большинство из которых находятся в подвздошной и толстой кишке: грамположительные *Firmicutes* и грамотрицательные *Bacteroidetes* являются основными типами, за которыми следуют *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Faecalibacteria* [1, 2]. Пропорции этих типов микроорганизмов не являются фиксированными. Разные типы и семейства, штаммы и виды конкурируют за различные экологические ниши. Соответственно, в зависимости от возраста, пола, генетики, диеты и заболеваний могут возникать значительные индивидуальные различия между фенотипически похожими и здоровыми людьми [3]. На сегодняшний день проанализированы функции и роль этих бактерий в поддержании гомеостаза, метаболизма и иммунитета и показано, что дисбактериоз в кишеч-

нике тесно связан с развитием и прогрессированием ССЗ, злокачественных новообразований (КРР, рак молочной железы и гепатоцеллюлярная карцинома), а также ожирения, сахарного диабета 2-го типа, астмы, депрессии, кардиометаболических заболеваний [1–3]. Некоторые патологические состояния желудочно-кишечного тракта могут нарушать кишечный барьер, что позволяет бактериям и их метаболитам перемещаться в отдаленные органы, в частности сердце, что в конечном итоге может быть связано с системным воспалением и развитием ССЗ.

Рак и ССЗ являются основными причинами заболеваемости и смертности от хронических заболеваний во всем мире [4]. Ранняя диагностика и достижения в лечении значительно улучшили выживаемость при КРР в последние годы. Как отмечено выше, в связи с увеличением продолжительности жизни и, соответственно, возраста пациентов, выживших после лечения КРР, наблюдается более заметное совпадение между развитием ССЗ и КРР у одного пациента. ССЗ становятся серьезной причиной смерти многих пациентов старше 65 лет, перенесших КРР, конкурируя с его рецидивом [5]. Среди пациентов с КРР смертность от причин, не связанных с раком, примерно на 50 % выше, чем в популяции без этого заболевания, и у значительной части этих пациентов имеются ССЗ. Однако связь между ССЗ и КРР полностью не охарактеризована, и послеоперационное наблюдение преимущественно сосредоточено на рецидивах рака, не связанных с ССЗ.

Микробиота человека участвует в различных физиологических функциях, включая переваривание и расщепление пищевых компонентов, сбор недоступных питательных веществ, регуляцию иммунной системы, поддержание барьерной функции кишечника, а также регуляцию функций мозга и поведения [6]. Микробы в кишечнике производят множество метаболитов из экзогенных пищевых веществ или эндогенных метаболитических соединений, продуцируемых хозяином и резидентными микроорганизмами. Эти метаболиты микробного происхождения являются основными факторами перекрестных помех между хозяином и микробиотой и прямо или косвенно влияют на кардиометаболическое здоровье хозяина в зависимости от структуры и функций микробного сообщества [7].

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
ИССЛЕДОВАНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ОДНОГО ПАЦИЕНТА
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И КОМОРБИДНЫМ
КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**

С годами микробиота кишечника изменяется под воздействием питания, стрессов, лечения антибиотиками и старения организма. Поскольку популяция пожилых людей быстро увеличивается, необходимо как можно скорее внедрять методы профилактики и коррекции микробиоты кишечника для контроля развития и/или профилактики ССЗ и КРР, тесно связанных с модификацией образа жизни.

По-прежнему остается актуальной разработка терапевтического потенциала оси «кишечник—метаболит—сердце» как новой мишени для лечения ССЗ. Недавние исследования показали важность кишечной микробиоты в борьбе с КРР и ССЗ. Состав (или разнообразие) микробиоты различается у пациентов с данными заболеваниями и у здоровых людей, и применение пробиотиков или пребиотиков показало свою терапевтическую эффективность [8]. Поэтому крайне важно разработать новые стратегии профилактики и скрининга этих коморбидных и наиболее часто встречаемых нозологий.

Колоректальный рак является 2-м наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием, на долю которого приходится от 8 до 10 % новых случаев рака во всем мире. Это заболевание занимает 2-е место в структуре смертности от рака с ежегодным уровнем летальности от 8 до 9 % [9]. Несмотря на то что популяционный колоноскопический скрининг и лечение способствуют снижению заболеваемости и смертности от КРР, в некоторых высокоразвитых странах, а также в ряде развивающихся стран, все еще наблюдается тенденция к росту заболеваемости и смертности от КРР, которые можно считать маркером социально-экономического развития страны. Так, в Китае, в период с 1990 по 2019 г. наблюдалось увеличение количества новых случаев, заболеваемости и смертности от КРР на 474,03; 144,01 и 36,15 %, соответственно, а с 2010 г. эти показатели превысили уровень аналогичных среднемировых статистических показателей [10]. По прогнозам, ожидается, что в течение следующих 50 лет число заболевших КРР в мире увеличится и к 2070 г. будет диагностировано 34 млн новых случаев КРР, что вдвое больше, чем было диагностировано в 2018 г. [11].

На сегодняшний день КРР — многофакторное заболевание, возникающее в результате генетических, эпигенетических и экологических нарушений, таких как употребление в пищу канцерогенов, отсутствие физической активности и курение [3]. Формирование принципиально новых представлений о патофизиологии КРР имеет важное значение для разработки эффективных стратегий лечения данного онкологического

заболевания. Известно, что микробиота кишечника тесно связана с заболеваемостью и профилактикой КРР посредством бактериальных метаболитов, инвазии, транслокации, модуляции защиты хозяина и взаимодействия с бактериально-иммунной системой [12–14]. Вследствие опосредованного токсинами повреждения ДНК и развития стойкого неконтролируемого воспаления микробиота кишечника играет решающую роль в развитии КРР, а микробы-кандидаты, ассоциированные с колоректальной опухолью, на данный момент все еще в процессе активной идентификации [2, 15–17]. Кроме того, окружающая среда самой опухоли может характеризоваться нарушением кровотока в толстой кишке, истощением слизистого барьера, изменением секреции муцина, воспалением и изменениями в секреторном высвобождении IgA, которые в совокупности способствуют образованию аберрантной биопленки и нарушению метаболизма гликолиза [18–21]. Идентификация опухолеспецифических микробов, присутствующих в образцах слизистой оболочки и/или фекалий и отсутствующих у здоровых людей [22–24], побуждает исследовать их точную роль в этиологии заболевания. Энтеротоксические штаммы *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *Enterococcus faecalis* и *Streptococcus gallolyticus* являются кандидатами на роль ассоциированных с опухолью микробных видов и могут рассматриваться в качестве факторов, обуславливающих прогрессирование КРР [25, 26].

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время сохраняют лидирующие позиции по уровню заболеваемости и смертности во всем мире, а также по значительным и растущим затратам на здравоохранение. Согласно результатам исследования GBD-2019, общее число случаев ССЗ почти удвоилось за последние десятилетия — с 271 млн в 1990 г. до 523 млн в 2019 г., число летальных исходов от ССЗ выросло с 12,1 млн в 1990 г. до 18,6 млн в 2019 г., составив 33 % всех случаев смерти в мире [27].

Кишечник человека колонизирован примерно 100 трлн микроорганизмов, включая полезные, нейтральные и патогенные бактерии, которые взаимодействуют между собой для поддержания гомеостаза кишечной микробиоты. *Bacteroidetes* и *Firmicutes* составляют примерно 90 % от общего микробного состава кишечника, за ними следуют *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, протеобактерии (5–10 %), актинобактерии (3 %) и *Verrucomicrobia* [1, 2].

Микробиота кишечника играет важную роль в здоровье человека, поддерживая целостность эпителиального барьера кишечника хозяина, модулирует иммунную систему хозяина путем предотвращения инвазии патогенных микроорганизмов. Грибы, протисты, археи и вирусы также относятся к микробиоте кишечника, но об их роли в гомеостазе кишечника известно мень-

ше. Кроме того, большинство исследований основано на моментальных снимках ландшафтов микробиома только в 1 момент времени, и в клинической практике не существует общего эффективного и систематического метода обнаружения микроорганизмов [28]. Несмотря на то что кишечная микробиота незаменима в поддержании здоровья человека на протяжении всей жизни, детальное понимание этого процесса все еще находится на ювенильной стадии [29]. Дисбактериоз кишечника, вызванный изменениями в составе кишечной микробиоты, в конечном итоге изменяет кишечные метаболиты, способствуя трансформации физиологического состояния «хозяина» из здорового в патологическое.

В последние годы метагеномное секвенирование подтвердило, что микробиота кишечника участвует в патогенезе таких ССЗ, как атеросклероз, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность [30–34], и что возникновение и развитие ССЗ тесно связаны с изменениями в составе и структуре микробиоты кишечника. Так, J. Li и соавт. сообщили о полученных исследованиях кишечной флоры у пациентов с артериальной гипертензией: наиболее значимыми характеристиками явились повышение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, снижение содержания пробиотиков и увеличение содержания *Prevotella* и *Klebsiella* [34]. Метаболиты кишечной микробиоты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты, вторичные желчные кислоты, аминокислоты с разветвленной цепью, производные триптофана и индола, катехин и N-оксид триметиламина, являются прямыми факторами, вызывающими развитие и прогрессирование кардиометаболических заболеваний, и возможность контроля над ними рассматривается как новый прорыв в профилактике и лечении данных заболеваний [35]. Вышеописанные метаболиты образуются в результате бактериального метаболизма пищевых субстратов, модификации молекул хозя-

ина или непосредственно из бактерий. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, могут ли циркулирующие микробные метаболиты выполнять роль медиаторов и быть целью вмешательства при ССЗ [28, 36–39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день исследование роли микробиома кишечника при наличии хронических ССЗ и КРР у одного пациента является новой областью исследований. Ведь многие распространенные онкологические заболевания поддаются профилактике за счет активного внедрения глобального партнерства для решения проблем общественного здравоохранения, профилактических программ с адекватными ресурсами и согласованными действиями.

Модуляция кишечной микробиоты с целью обратить вспять установленный микробный дисбактериоз является новой стратегией профилактики и лечения ССЗ и КРР у пациентов старше 60 лет. Учитывая индивидуальную реакцию «хозяина» на вмешательство в микробиом кишечника, разработка персонализированной микробиомной терапии может стать ключом к успешному клиническому лечению. Конечной целью должны стать оценка соотношения риска и пользы, а также персонифицированный отбор пациентов. Понимание конкретных механизмов влияния дисбаланса микробиома кишечника на развитие и патогенез ССЗ и КРР будет способствовать разработке новых терапевтических подходов и имеет большие перспективы для осуществления точного вмешательства в этиологию этих нозологий. Таким образом, микробиом кишечника является потенциальным маркером для лучшей стратификации рисков развития ССЗ, КРР и прогнозирования краткосрочных и долгосрочных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и онкологических событий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shimizu Y. Gut microbiota in common elderly diseases affecting activities of daily living. *World J Gastroenterol* 2018;24(42):4750–8; DOI: 10.3748/wjg.v24.i42.4750
2. Nouri R., Hasani A., Asgharzadeh M. et al. Roles of gut microbiota in colorectal carcinogenesis providing a perspective for early diagnosis and treatment. *Curr Pharm Biotechnol* 2022;23(13):1569–80. DOI: 10.2174/1389201023666220307112413
3. Alasiri G.A. Effect of gut microbiota on colorectal cancer progression and treatment. *Saudi Med J* 2022;43(12):1289–99. DOI: 10.15537/smj.2022.43.12.20220367
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21590
5. Kim H., Park I.J., Han Y. et al. Cardiovascular morbidities in postoperative colorectal cancer patients. *Sci Rep* 2021;11(1):21359. DOI: 10.1038/s41598-021-00735-3
6. Alam M.J., Puppala V., Uppulapu S.K. et al. Human microbiome and cardiovascular diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2022;192(1):231–79. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2022.07.012
7. Shelton C.D., Byndloss M.X. Gut epithelial metabolism as a key driver of intestinal dysbiosis associated with noncommunicable diseases. *Infect Immun* 2020;88(7):e00939–19. DOI: 10.1128/IAI.00939-19
8. Soerjomataram I., Bray F. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(10):663–72. DOI: 10.1038/s41571-021-00514-z
9. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA A Cancer J Clin* 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763
10. Huo R.X., Wang Y.J., Hou S.B. et al. Gut mucosal microbiota profiles linked to colorectal cancer recurrence. *World J Gastroenterol* 2022;28(18):1946–64. DOI: 10.3748/wjg.v28.i18.1946

11. Xia C., Cai Y., Ren S., Xia C. Role of microbes in colorectal cancer therapy: cross-talk between the microbiome and tumor micro-environment. *Front Pharmacol* 2022;13:1051330. DOI: 10.3389/fphar.2022.1051330
12. Fong W., Li Q., Yu J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene* 2020;39(26):4925–43. DOI: 10.1038/s41388-020-1341-1
13. Fabbri A., Bracci L. Immunomodulatory properties of CNF1 toxin from *E. coli*: implications for colorectal carcinogenesis. *Am J Cancer Res* 2022;12(2):651–60.
14. Wong S.H., Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(11):690–704. DOI: 10.1038/s41575-019-0209-8
15. Shi Y., Cui H., Wang F. et al. Role of gut microbiota in postoperative complications and prognosis of gastrointestinal surgery: a narrative review. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(29):e29826. DOI: 10.1097/MD.00000000000029826
16. Lucafò M., Curci D., Franzin M. et al. Inflammatory bowel disease and risk of colorectal cancer: an overview from pathophysiology to pharmacological prevention. *Front Pharmacol* 2021;12:772101. DOI: 10.3389/fphar.2021.772101
17. Popov J., Caputi V., Nandeesh N. et al. Microbiota-immune interactions in ulcerative colitis and colitis associated cancer and emerging microbiota-based therapies. *Int J Mol Sci* 2021;22. DOI: 10.3390/ijms222111365
18. Yu L.C. Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis. *J Biomed Sci* 2018;25(1):79. DOI: 10.1186/s12929-018-0483-8
19. Yang Y., Gharaibeh R.Z., Newsome R.C., Jobin C. Amending microbiota by targeting intestinal inflammation with TNF blockade attenuates development of colorectal cancer. *Nat Cancer* 2020;1(7):723–34. DOI: 10.1038/s43018-020-0078-7
20. Zamani S., Taslimi R., Sarabi A. et al. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a possible etiological candidate for bacterially-induced colorectal precancerous and cancerous lesions. *Front Cell Infect Microbiol* 2019;9:449. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00449
21. Quaglio A.E.V., Grillo T.G., De Oliveira E.C.S. et al. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2022;28(30):4053–60. DOI: 10.3748/wjg.v28.i30.4053
22. Jin M., Shang F., Wu J. et al. Tumor-associated microbiota in proximal and distal colorectal cancer and their relationships with clinical outcomes. *Front Microbiol* 2021;12:727937. DOI: 10.3389/fmicb.2021.727937
23. Appunni S., Rubens M., Ramamoorthy V. et al. Emerging evidence on the effects of dietary factors on the gut microbiome in colorectal cancer. *Front Nutr* 2021;8:718389. DOI: 10.3389/fnut.2021.718389
24. Keller D.S., Windsor A., Cohen R., Chand M. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence. *Tech Coloproctol* 2019;23(1):3–13. DOI: 10.1007/s10151-019-1926-2
25. Olén O., Erichsen R., Sachs M.C. et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet* 2020;395(10218):123–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32545-0
26. Wang L., Yu K.C., Hou Y.Q. et al. Gut microbiome in tumorigenesis and therapy of colorectal cancer. *J Cell Physiol* 2023;238(1):94–108. DOI: 10.1002/jcp.30917
27. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019 update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(25):2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
28. Garg Y., Kanwar N., Chopra S. et al. Microbiome medicine: microbiota in development and management of cardiovascular diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2022;22(14):1344–56. DOI: 10.2174/1871530322666220624161712
29. Peng J., Xiao X., Hu M., Zhang X. Interaction between gut microbiome and cardiovascular disease. *Life Sci* 2018;214:153–7. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.10.063
30. Tang W.H.W., Li D.Y., Hazen S.L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2019;16(3):137–54. DOI: 10.1038/s41569-018-0108-7
31. Lu Y., Zhang Y., Zhao X. et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids: implications for cardiovascular and metabolic disease. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:900381. DOI: 10.3389/fcvm.2022.900381
32. Zhou X., Jin M., Liu L. et al. Trimethylamine N-oxide and cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *ESC Heart Failure* 2020;7(1):188–93. DOI: 10.1002/ehf2.12552
33. Sanchez-Gimenez R., Ahmed-Khodja W., Molina Y. et al. Gut microbiota-derived metabolites and cardiovascular disease risk: a systematic review of prospective cohort studies. *Nutrients* 2022;14(13):2654. DOI: 10.3390/nu14132654
34. Li J., Zhao F., Wang Y. et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017;5(1):14. DOI: 10.1186/s40168-016-0222-x
35. Zhen J., Zhou Z., He M. et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1085041. DOI: 10.3389/fendo.2023.1085041
36. Oniszczuk A., Oniszczuk T., Gancarz M., Szymańska J. Role of gut microbiota, probiotics and prebiotics in the cardiovascular diseases. *Molecules* 2021;26(4):1172. DOI: 10.3390/molecules26041172
37. Sanchez-Rodriguez E., Egea-Zorrilla A., Plaza-Díaz J. et al. The gut microbiota and its implication in the development of atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *Nutrients* 2020;12(3):605. DOI: 10.3390/nu12030605
38. Manolis A.A., Manolis T.A., Melita H., Manolis A.S. Gut microbiota and cardiovascular disease: symbiosis versus dysbiosis. *Curr Med Chem* 2022;29(23):4050–77. DOI: 10.2174/0929867328666211213112949
39. Jin L., Shi X., Yang J. et al. Gut microbes in cardiovascular diseases and their potential therapeutic application. *Protein Cell* 2021;12(5):346–59. DOI: 10.1007/s13238-020-00785-9

Вклад авторов

Ю.В. Фролова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
О.В. Дымова, А.Л. Беджанян: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;
К.Н. Петренко, С.А. Цацурова: анализ и обработка материала.

Authors' contributions

Yu.V. Frolova: research design development, review of publications on the topic of the article, article writing;
O.V. Dymova, A.L. Bedzhanyan: research design development, review of publications on the topic of the article;
K.N. Petrenko, S.A. Tsatsurova: analysis and processing of material.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.В. Фролова / Yu.V. Frolova: <https://orcid.org/0000-0002-2075-8543>
О.В. Дымова / O.V. Dymova: <https://orcid.org/0000-0002-3624-4774>
К.Н. Петренко / K.N. Petrenko: <https://orcid.org/0000-0003-1705-928X>
С.А. Цацурова / S.A. Tsatsurova: <https://orcid.org/0000-0002-5165-1204>
А.Л. Беджанян / A.L. Bedzhanyan: <https://orcid.org/0000-0002-4377-0035>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Минобрнауки России (FURG-2023-0002).
Funding. The study was conducted with the support of the Ministry of Education and Science of Russia (FURG-2023-0002).

Статья поступила: 02.04.2024. **Принята к публикации:** 30.04.2024.
Article submitted: 02.04.2024. **Accepted for publication:** 30.04.2024.