

Степанов Ю.М.¹ , Будзак І.Я.² 

¹ ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Характер порушень кишкової мікрофлори при кардіоваскулярних захворюваннях

For citation: Gastroenterologia. 2023;57(2):115-122. doi: 10.22141/2308-2097.57.2.2023.541

Резюме. У статті проведено огляд літератури стосовно взаємозв'язку кишкової мікрофлори та кардіометаболічних порушень. Давно відоме та доведене патофізіологічне значення порушення мікрофлори у розвитку кишкової патології. Проте наукові дослідження останніх десятиліть впевнено довели, що позитивна роль кишкової мікробіоти не обмежується лише кишечником. Порушення кишкової мікробіоти можуть впливати на інші органи та системи, зокрема на кардіометаболічні процеси. Механізм взаємозв'язку між дисбіотичними порушеннями та кардіоваскулярною системою може відбуватися шляхом погіршення бар'єрної функції кишечника та шляхом впливу різних метаболітів кишкової мікрофлори на кардіометаболічні процеси. При погіршенні інтестинального бар'єра прозапальні шкідливі компоненти кишкової мікрофлори — ліпополісахариди — можуть негативно впливати на кардіоваскулярну систему. Серед метаболітів кишкової мікрофлори, які можуть різнобічно впливати на кардіометаболічні процеси, найбільш вагоме значення мають коротколанцюгові жирні кислоти, жовчні кислоти, триметиламіно-N-оксид. Накопичені дані досліджень, що вказують на можливий вплив порушень кишкової мікрофлори на атеросклероз, артеріальну гіпертензію, хронічну серцеву недостатність. Проводиться пошук методів корекції кишкової флори, які б дозволили усунути вказаний негативний вплив.

Ключові слова: кишкова мікрофлора; дисбіоз; кардіоваскулярні захворювання; метаболічні порушення

Будь-який лікар сьогодні добре усвідомлює позитивну роль нормальної кишкової флори у доброму функціонуванні тонкого та товстого кишечника, в усуненні кишкових симптомів. Пробиотики широко використовуються в сьогоденній практиці багатьма лікарями. Останніми десятиліттями в усьому світі спостерігається значна кількість різноманітних наукових досліджень стосовно кишкової мікрофлори.

Як відомо, кількість мікробів збільшується в дистальному напрямку шлунково-кишкового тракту від 10^2 у кислому середовищі шлунка до 10^8 у тонкому кишечнику з максимальним умістом 10^{11-12} у товстому кишечнику. У підсумку вважається, що сумарна кількість мікроорганізмів в шлунково-кишковому тракті становить близько 10 трильйонів мікробних тіл з масою 1–2 кг, причому вони містять у 150 разів більше генів, ніж макроорганізм. Зрозуміло, що в такому разі кишкова мікрофлора відіграє вкрай важливу роль.

Деякі автори розглядають її як «прихований орган», або «забутий орган», або «орган в органі» у нашому організмі [1].

Відомо, що переважну більшість нормальної мікрофлори становлять *Firmicutes* та *Bacteroidetes*. Відповідне співвідношення між цими основними класами мікроорганізмів є важливим для успішного функціонування кишкової мікрофлори [2]. Проте важливим також є і різноманіття мікрофлори: окрім основних класів — *Firmicutes* та *Bacteroidetes* — мають бути достатньо представлені інші класи мікроорганізмів.

Вже добре відоме патофізіологічне значення порушення мікрофлори у розвитку кишкової патології. Численні клінічні дослідження довели позитивний вплив пробіотиків у лікуванні хвороб кишечника.

Проте наукові дослідження останніх десятиліть впевнено довели, що позитивна роль кишкової мікробіоти не обмежується лише кишечником. Встановлені

 © 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Будзак Ігор Ярославович, доцент кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: igor.budzak@outlook.com, телефон +380 (67) 723-88-68

For correspondence: Ihor Yaroslavovich Budzak, Associate Professor of the Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: igor.budzak@outlook.com, phone +380 (67) 723-88-68.

Full list of authors information is available at the end of the article.

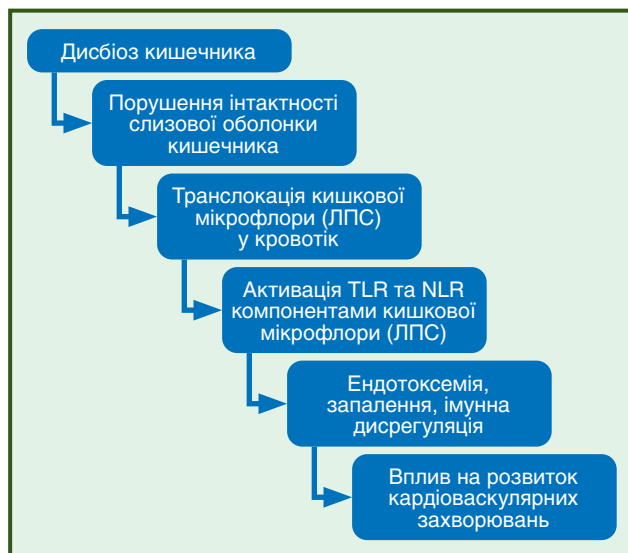


Рисунок 1 — Механізм впливу дисбіозу кишечника на розвиток кардіоваскулярних захворювань

фізіологічні та патофізіологічні взаємозв'язки між кишковою мікробіотою та позакишковою патологією. На сьогодні існують численні дані про ймовірний вплив кишкової мікробіоти на низку різноманітних захворювань: неалкогольну жирову хворобу печінки, ожиріння, атеросклероз, серцеву недостатність, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, депресію, алергію та інші. Цей вплив може бути не лише причинним, але й корелятивним, тобто взаємозалежним [3]. Виникає закономірне питання: яким чином мікрофлора, що локалізована в кишковому тракті, здатна реалізувати свій вплив на різні органи та системи організму, що розташовані доволі далеко від кишечника?

У нормальних умовах між кишковою мікробіотою та іншими системами знаходиться інтестинальний бар'єр — структура, що складається з епітеліальних клітин, слизу, імунних клітин, антитіл тощо [4]. Проте кишкова мікробіота для комунікації з макроорганізмом здатна проходити через цей бар'єр за допомогою продукції особливих речовин — метаболітів. Ці метаболіти здатні індукувати певні як фізіологічні, так і патологічні впливи на організм хазяїна. Зокрема, це стосується впливу на енергетичний метаболізм, абсорбцію поживних нутрієнтів, регуляцію складу мікробіоти тощо [5]. За допомогою метаболітів відбувається певний діалог між макроорганізмом та кишковою мікробіотою.

За сучасними уявленнями, відомо про такі мікробні метаболіти: коротколанцюгові жирні кислоти (масляна, ацетатна, пропіонова), жовчні кислоти (холати та інші), нейротрансмітери (дофамін, катехоламіни, серотонін, гамма-аміномасляна кислота), вітаміни (група В, К), гази (водень, вуглекислий газ, оксид азоту), триптофан та індольні деривати, метаболіти холіну (триметиламін та інші), ліпіди (ліпополісахариди, кон'юговані жирні кислоти тощо), інші сполуки [3]. Серед функцій цих метаболітів кишкової мікробіоти слід виділити наступні: регуляція складу та функції кишкової мікрофлори, вплив на абсорбцію нутрієнтів, модуляція метаболізму макроорганізму, вплив на інтестинальний бар'єр та мо-

торику кишечника, вплив на системну імунну відповідь, вплив на нервову систему, модуляція циркадних ритмів, вплив на ефективність та токсичність медикаментів [3].

Вплив кишкової мікробіоти на кардіометаболічні процеси може також реалізуватися через порушення проникності кишкової стінки. У нормі кишкова мікрофлора дозволяє підтримувати інтактний бар'єр слизової оболонки кишечника (за допомогою міцних контактів) та відповідний імунний гомеостаз. Це перешкоджає транслокації мікрофлори в системний кровоток. При дисбіозі кишечника міцні контакти уражаються, проникність кишечника посилюється (так званий leaky gut), кишкова мікрофлора транслокується в кров. Компоненти мікрофлори ліпополісахариди (ЛПС) активують специфічні рецептори toll-like receptors (TLR) та nod-like receptors (NLR). Це сприяє запаленню, ендотоксемії, імунній дисрегуляції, може впливати на розвиток кардіоваскулярних захворювань (рис. 1) [6].

У цьому огляді хотілося б зупинитися на питаннях взаємозв'язку кишкової мікрофлори з серцево-судинною та метаболічною патологією. Але перш за все слід розглянути питання кореляції між характером харчування людини та станом кишкової мікрофлори.

Численні дослідження довели, що на стан кишкової мікрофлори впливає характер харчування хазяїна. Так, при переважанні в раціоні рослинних білків знижується вміст *Bacteroidetes* та збільшується вміст *Firmicutes*. Натомість при значному вживанні тваринного білка збільшується вміст бактерій, що продукують шкідливу речовину — триметиламіно-N-оксид [7]. У разі вживання більш корисних ненасичених жирів підвищується вміст корисних лактобактерій, але при більшому вживанні насичених жирів збільшується вміст *Bacteroidetes* та *Bilophila*. Подібна тенденція спостерігається і стосовно вуглеводів: переважно розчинні вуглеводи (цукор, крохмаль) сприяють дисбіотичним змінам у кишечнику; нерозчинні вуглеводи (харчові волокна) сприяють посиленню флори, що продукує бутират, а також збільшує різноманіття кишкової мікрофлори. Нещодавні дослідження показали, що так зване західне харчування (з переважанням насичених жирів та тваринних білків, з низьким вмістом харчових волокон) зменшує різноманіття кишкової мікрофлори, зменшує корисні *Bifidobacterium* та *Eubacterium*. Абсолютно протилежний ефект спостерігається стосовно вживання так званого середземноморського харчування (з великою кількістю харчових волокон та ненасичених жирних кислот) — збільшуються корисні *Bifidobacterium* та *Eubacterium* [8]. Раціон, що є багатим на фрукти, овочі, бобові та із зменшеною кількістю тваринних жирів, має позитивне значення також для кишкової флори. Здорове харчування приводить до більшого різноманіття кишкової флори, отже, сприяє достатній кількості та різноманітності корисної кишкової флори [1, 9].

Нещодавно було показано, що дієта, збагачена насиченими жирами, асоціюється із запальними процесами у білій жировій тканині та розвитком метаболічних захворювань. Було встановлено, що кишкова мікрофлора впливає на запалення білої жирової тканини через сигнальні TLR. Також при цьому підвищилась

сироваткова концентрація ЛПС, що також підтверджує роль порушення мікробіоти у розвитку запалення білої жирової тканини. Було зроблено висновок, що кишкова мікробіота — це незалежний фактор, що посилює запалення внаслідок надмірного споживання насичених жирів [1, 10].

Спостереження останніх років також показали, що при хворобах, пов'язаних з метаболічними порушеннями (наприклад, атеросклероз, неалкогольна жирова хвороба печінки), визначаються певні порушення у стані кишкової мікробіоти [2]. Вплив кишкової мікробіоти на метаболізм ліпідів може мати місце за різними механізмами, насамперед це стосується коротколанцюгових жирних кислот, вторинних жовчних кислот, триметиламіну, а також прозапальних бактеріальних фрагментів некорисної кишкової флори — ЛПС [11].

За останні десятиліття накопичені достатні дані стосовно взаємозв'язку між станом кишкової мікробіоти та метаболічної системи макроорганізму. Порушення кишкової мікробіоти спричиняє підвищення проникності кишкового бар'єра, виділення ЛПС у загальний кровоток, що може впливати на розвиток інсулінорезистентності, підвищення маси тіла та запалення низького ступеня. Дослідження останнього десятиріччя підтверджують, що ЛПС, пов'язані з порушенням кишкової флори, відіграють ключову роль у розвитку запалення, пов'язаного з цукровим діабетом другого типу. Пацієнти з метаболічним синдромом та діабетом другого типу мають значну ендотоксемию [1]. Amar et al. зазначили так звану концепцію метаболічної інфекції, щоб визначити внесок кишкової мікробіоти в запальний процес, пов'язаний з ендотоксемиєю, у хворих на цукровий діабет другого типу та інсулінорезистентність [12, 13].

Дослідження показали, що важливу роль у метаболічних процесах відіграють метаболіти кишкової мікрофлори — коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК). Було виявлено, що КЛЖК впливають на чутливість до інсуліну та пригнічують опосередковане інсуліном накопичення жиру. Також встановлено, що КЛЖК регулюють споживання енергії за рахунок стимуляції секреції гормонів насичення — глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP1) та панкреатичного поліпептиду (PPY) [14–16].

За сучасними даними, важливу роль у взаємозв'язку між порушенням метаболізму та кишковою флорою також відіграє ендоканабіноїдна система, яка бере участь у регуляції енергетичного гомеостазу, апетиту, а також бар'єрної функції кишечника через вісь «мікробіота — кишечник — мозок». Отже, кишкова мікрофлора відіграє певну роль у регуляції ожиріння та метаболічної ендотоксемії, пов'язаної з ожирінням, через ендоканабіноїдну систему [1].

Важливим є зв'язок між масою тіла та станом кишкової мікрофлори. Деякі дослідження вказують на те, що за наявності ожиріння змінюється пропорція між *Firmicutes* та *Bacteroides* зі збільшенням у бік *Firmicutes* порівняно з особами з нормальною масою тіла. При корекції надлишкової маси співвідношення між *Firmicutes* та *Bacteroides* спрямовується до нормалізації [1, 18, 19]. На сьогодні вже відомо, що основні класи корисної мікробіоти по-різному впливають на метаболічні про-



Рисунок 2 — Шляхи взаємодії між кишковою мікрофлорою та кардіоваскулярною системою

цеси. Так, *Firmicutes* допомагають контролювати гомеостаз глюкози та позитивно впливають на артеріальний тиск. Натомість *Bacteroidetes* впливають на деградацію полісахаридів, що має значення в регуляції абсорбції калорій [20]. Зайвим доказом того, що *Firmicutes* та *Bacteroidetes* активно беруть участь у метаболічних процесах, може слугувати той факт, що співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) корелює з індексом маси тіла. У дослідженні, проведеному в Україні в 2017 році, була показана кореляція між співвідношенням *Firmicutes/Bacteroidetes* та збільшенням маси тіла (OR = 1,23) [21].

Дослідження останніх десятиліть довели ймовірний зв'язок між станом кишкового мікробіому та розвитком кардіоваскулярних захворювань. Розглядаються три імовірні напрямки, за якими кишкова мікробіота може впливати на атерогенез. По-перше, локальні інфекційні чинники здатні викликати запальну відповідь, що здатна сприяти розвитку атеросклеротичних бляшок або навіть впливати на можливий їх розрив. По-друге, вплив кишкової мікробіоти на метаболізм холестерину та ліпідів може діяти на стан атеросклеротичних бляшок. По-третє, метаболізм певних поживних речовин за допомогою кишкової мікробіоти може впливати на користь або шкоду цих метаболітів [22].

Важливим доказом впливу кишкової мікробіоти на стан кардіоваскулярної системи є те, що частина біологічно активних речовин, що продукуються різними компонентами кишкової мікробіоти, можуть впливати на роботу серцево-судинної системи. На сьогодні найбільші відомими метаболітами кишкової мікрофлори, що можуть впливати на кардіоваскулярну систему, є коротколанцюгові жирні кислоти, триметиламіно-N-оксид (ТМАО), жовчні кислоти (рис. 2).

Коротколанцюгові жирні кислоти — ацетат, пропіонат, бутират відіграють важливу роль у нормальному функціонуванні кишкової мікрофлори, насамперед забезпечуючи взаємодію між макроорганізмом та мікрофлорою, утилізують енергію, контролюють кишковий пасаж. Найбільш важливою є їх інтегруюча роль у підтриманні міцного інтерстиціального бар'єра завдяки експресії протеїнів щільних контактів. *Firmicutes* — це грамспозитивні бактерії, які продукують переважно бутират. *Bacteroidetes* — це грамнегативні бактерії, які продукують ацетат та пропіонат [23–25]. КЛЖК відіграють ключову роль у здоровому стані макроорганізму, у профілактиці та лікуванні метаболічних і кишкових розладів, а також певних типів раку [1]. Існують також дослідження, які показують, що КЛЖК здатні зменшувати продукцію холестерину та направляти його до



Рисунк 3 — Негативний вплив триметиламіно-N-оксиду на кардіоваскулярну систему

печінки, відповідно позитивно впливають на профілактику кардіоваскулярних захворювань. Наявні результати досліджень дозволяють припустити, що КЛЖК здатні зменшувати систолічний артеріальний тиск, знижувати сироватковий холестерин, поліпшувати чутливість тканин до інсуліну [2]. Проте ці механізми ще потребують подальшого уточнення.

Триметиламіно-N-оксид — інший метаболіт, що продукується кишковими мікроорганізмами, навпаки, негативно діє на кардіоваскулярну систему. TMAO інгібує метаболізм холестерину, посилює атеросклероз, індукує агрегацію тромбоцитів та тромбоз [26, 27]. Підвищення продукції TMAO вірогідно корелює з високими показниками ліпідів, C-реактивного білка, ендотеліальної дисфункції та кардіоваскулярного ризику. TMAO зменшує видалення холестерину, сприяє накопиченню холестерину в макрофагах та ентероцитах, уражає корисні ліпопротеїди високої щільності, підвищує реактивність тромбоцитів та тромботичний ризик, підвищує вивільнення кальцію, збільшує продукцію прозапальних цитокінів, несприятливо впливає на нирки тощо. TMAO продукується кишковою мікрофлорою з харчового холіну та L-карнітину. Є кореляція між підвищенням проникності у кишечнику і високим рівнем екзотоксину ЛПС та рівнем TMAO. Як відомо, частина кишкової флори, насамперед *Firmicutes*, асоціюється з підвищенням TMAO, а отже, дисбаланс кишкової флори може таким чином впливати на розвиток та прогресування кардіоваскулярної патології (рис. 3) [8]. Основним дієтичним джерелом фосфатидилхоліну та холіну є продукти тваринного походження (зокрема, червоне м'ясо). Вживання продуктів тваринного походження, що спричиняє продукцію TMAO, корелює з підвищеним ризиком кардіоваскулярної патології [2]. В експериментальних дослідженнях було показано, що збільшення сироваткового вмісту TMAO корелює з розвитком інфаркту міокарда, інсульту та кардіоваскулярною смертністю. Натомість зниження сироваткового TMAO запобігає розвитку атеросклерозу.

Жовчні кислоти також можуть відігравати певну роль у цих процесах. Є припущення, що кишкова мікрофлора здатна моделювати співвідношення між первинними та вторинними жовчаними кислотами, виправляти його, якщо воно є порушеним або якщо є якийсь несприятливий стан. Таким чином, кишкова мікробіота здатна зменшувати вторинні жовчні кислоти і тим самим запобігати зростанню холестерину та розвитку кардіоваску-

лярних захворювань. Проте більш точні механізми цього процесу повинні ще бути дослідженими [8]. Сьогодні також із цього приводу досліджують зв'язок між TMAO та жовчаними кислотами. Можливе порушення метаболізму жовчних кислот з причини розладу кишкової флори відіграє роль у підвищенні TMAO [28].

Хотілося б дещо нагадати метаболізм холестерину. Як відомо, існують різні шляхи потрапляння холестерину до організму людини, приблизно 1/4 холестерину є екзогенним, тобто надходить з їжею, решта холестерину є ендогенною, тобто синтезується в організмі. Частина холестерину локалізується у кишечнику — так званий люмінальний (внутрішньопросвітний) холестерин. Цей люмінальний холестерин має 3 шляхи потрапляння в кишечник: з їжею, біліарним шляхом та шляхом так званого трансінтестинального холестеринового ефлюксу, коли холестерин з крові через ентероцит потрапляє в просвіт кишечника. Стосовно подальшої долі люмінального холестерину можливі два варіанти: перший — він всмоктується через ентероцит і потрапляє у вигляді хіломікронів у циркуляторні системи крові, другий — за допомогою кишкової мікробіоти він перетворюється в погано всмоктувальний копростенол, який переважно виділяється з калом [8].

Позитивним внеском кишкової мікробіоти у зниження холестерину є здатність частини кишкової флори конвертувати добре всмоктувальний холестерин у майже невсмоктувальний копростенол, який виділяється з калом. На сьогодні вже встановлені певні штами кишкової флори, які здатні посилити трансформацію холестерину в копростенол [8]. Йде пошук інших штамів, які здатні були б це робити. Наявні певні експериментальні дослідження, що дозволили зменшити концентрацію холестерину в плазмі шляхом додавання в харчування тварин спеціальних штамів, які посилюють трансформацію холестерину [8]. У деяких дослідженнях також встановлено зворотний зв'язок між концентрацією холестерину в плазмі та співвідношенням копростенол/холестерин в калі пацієнтів. Проте багато питань суто практичної реалізації цих напрямків у лікуванні поки що залишаються недостатньо вивченими [8].

На сьогодні накопичено чимало досліджень, що пов'язують порушення кишкової флори з такими кардіологічними патологічними станами, як коронарний атеросклероз, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність [17].

Серед патологічних станів, до розвитку яких може бути залучена кишкова флора, слід насамперед відзначити атеросклероз. Уперше про зв'язок між розвитком атеросклерозу та порушенням кишкової мікрофлори почали говорити, коли було винайдено певні мікроорганізми в самих атеросклеротичних бляшках (наприклад, *Chryseomonas*, *Streptococcus*, *Veillonella*) [2]. Більш того, було виявлено, що склад мікроорганізмів в атеросклеротичних бляшках має подібність до складу мікрофлори в ротовій порожнині та кишечнику. У деяких дослідженнях було показано, що надлишок в кишечнику певних мікроорганізмів, зокрема *P. gingivalis* та *Actinomyces comitans*, корелює з їх надлишком у бляшках [29]. Отже, це вказує на ймовірний зв'язок між порушенням киш-

кової мікрофлори та розвитком атеросклерозу, мікрофлора в атеросклеротичних бляшках може певною мірою розглядатися як віддалена бактеріальна сукупність. Але є й інші напрямки патогенної дії певної кишкової мікрофлори стосовно атеросклерозу. Як відомо, при порушенні кишкової мікрофлори частина її виділяє метаболіти, які мають проатеросклеротичний ефект. Насамперед це стосується продукції ТМАО. В експериментальних моделях було показано, що зниження сироваткового ТМАО корелює зі зниженням розвитку атеросклерозу в легеневій артерії. ТМАО також викликає гіперреактивність тромбоцитів, зокрема посилення їх адгезії та агрегації [30, 31]. У підсумку це посилює ризик формування тромбів. Усі ці негативні чинники ТМАО дозволяють деяким фахівцям розглядати ТМАО як певний маркер уразливості кардіоциркуляторної системи. Натомість інший метаболіт кишкової флори бутират, що виділяється корисними мікроорганізмами, чинить протилежний атеропротективний ефект. Також при кишковому дисбіозі спостерігається посилення проникності кишкового епітелію з підвищеною циркуляцією ЛПС. Реакція рецепторів TLR4 на ЛПС спричиняє посилення запалення та формування піністих клітин — все це сприяє розвитку атеросклеротичних бляшок [32]. Як вже було сказано, частина корисних бактерій здатна перетворювати холестерин в копростенон. Таким чином, кишкова мікрофлора може впливати на розвиток атеросклерозу як метаболічним, так і запальним шляхом.

Інший важливий напрямок взаємозв'язку між кишковою мікрофлорою та кардіоциркуляторною системою — це артеріальна гіпертензія. В експериментальному дослідженні Yang et al. було помічено, що склад та різноманітність кишкової мікрофлори різняться у щурів з високим та нормальним артеріальним тиском [33]. При підвищеному тиску кишкова мікрофлора менш різноманітна та співвідношення F/V підвищується. В інших експериментальних дослідженнях було показано, що при артеріальній гіпертензії зменшується продукція ацетату та бутирату. Додатковим доказом впливу кишкової мікрофлори на артеріальний тиск можуть слугувати дані досліджень з використанням фекальної трансплантації. Так, фекальна трансплантація від гіпертензивних до нормотензивних мишей викликала у них підвищення артеріального тиску. Навпаки, трансплантація калу від нормотензивних мишей до гіпертензивних не викликала зниження артеріального тиску [2]. Один з відомих механізмів, який може пояснити вплив певної кишкової мікрофлори на артеріальну гіпертензію, це продукція за їх участю ТМАО, який сприяє підвищенню артеріального тиску. Серед інших механізмів розглядаються системне запалення та порушення з боку КЛЖК. Проведений метааналіз показав, що застосування пробіотиків зменшило систолічний тиск на 3,56 мм рт.ст., дістолічний тиск — на 2,38 мм рт.ст. [34]. Цікавим фактом у даній тематиці є також те, що деякі антигіпертензивні засоби (зокрема, з групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та блокаторів рецепторів ангіотензину II) можуть позитивно впливати на кишкову мікрофлору, зокрема поліпшуючи співвідношення F/V [35, 36].

Дуже цікавим і актуальним може бути також взаємозв'язок між кишковою мікрофлорою та хронічною серцевою недостатністю. При затримці рідини в кардіоциркуляторній системі при хронічній серцевій недостатності може відбуватися ішемія або набряк слизової оболонки кишечника, що порушує бар'єрну функцію кишечника, спричинює транслокацію бактерій та їх токсинів у кардіоциркуляторну систему, посилюючи запальний процес у хворих на хронічну серцеву недостатність [37, 38]. Успішна діуретична терапія може зменшувати вміст ендотоксинів у сироватці крові. При хронічній серцевій недостатності збільшується контамінація кишечника патогенними бактеріями та грибами, причому при декомпенсації серцевої недостатності більш виражено, ніж при компенсації. Також рівень ТМАО в сироватці хворих на хронічну серцеву недостатність є вищим, ніж у хворих без неї [39]. Загалом рівень ТМАО корелює зі смертністю, отже, ТМАО може слугувати прогностичним маркером [40]. Доведено, що при підвищенні ТМАО збільшується сприйнятливість до ремоделювання та фіброзу міокарда. Натомість пропріонат зменшує фіброз та гіпертрофію міокарда [41].

Серед засобів корекції кишкової мікрофлори, що можуть мати позитивний вплив на кардіоциркуляторну систему, на сьогодні розглядають такі напрямки: корекція харчування, застосування пробіотиків та пребіотиків, фекальна трансплантація, інгібітори малих молекул [2].

Дієта, що багата на харчові волокна, посилює кишкову мікрофлору, яка продукує ацетат, що є ефективним у зниженні артеріального тиску, зменшенні ризику ішемічної хвороби серця, зменшенні фіброзу та гіпертрофії міокарда. Дієта зі збільшенням цільнозернових продуктів посилює біфідобактерії та послаблює ентеробактерії. Дуже популярна та корисна середземноморська дієта знижує рівень ТМАО [42, 43].

Пребіотики можуть також відігравати позитивну роль у корекції кишкової мікрофлори. Олігофруктоза посилює корисні біфідобактерії та лактобактерії, знижує проникність кишкової стінки та запалення, при ожирінні поліпшує толерантність до глюкози та регуляцію ліпідного профілю [44]. Інулін в експериментальних дослідженнях на мишах зменшує атеросклеротичні ураження [45].

Пробіотики можуть позитивно впливати на серцеву діяльність: у деяких дослідженнях було показано, що *Lactobacillus rhamnosus GR1* можуть позитивно впливати на серцеву функцію, *Saccharomyces boulardii* — на фракцію викиду лівого шлуночка, *L. reuteri* — на інсулінову секрецію [46–48]. В експериментальних дослідженнях на мишах у частини бактерій (*L. rhamnosus GG*, *L. acidophilus ATCC 4358*, *A. muciniphila*) виявлені антиатеросклеротичні ефекти. Вивчаються гіпотензивні ефекти застосування деяких пробіотиків. Проте треба бути уважними: в осіб зі зниженим імунітетом пробіотики можуть викликати і негативні наслідки (зокрема, описувався розвиток ендокартиту у цієї категорії хворих). Отже, не завжди доцільним та безпечним є призначення пробіотиків [49]. Слід зазначити, що частина досліджень впливу пробіотиків на кардіоциркуляторну систему проводилися на тваринах. Важливим є підтвердження по-

зитивного впливу окремих штамів мікроорганізмів у добре спланованих клінічних дослідженнях. Як відомо, за сучасними стандартами, ефективність пробіотика має бути доведена в дослідженнях на людях з чітким визначенням складу та дози пробіотичного засобу.

Застосування фекальної трансплантації загалом є перспективним напрямком, але є певні обмеження та недостатність доказової бази. Перспективним може бути застосування інгібіторів малих молекул, які спрямовані на зниження ТМАО.

Постійно йде пошук нових напрямків застосування пробіотиків у лікуванні різноманітних захворювань. Цікавою в цьому плані слід вважати розробку так званих пробіотиків наступного покоління — next-generation probiotics (NGPs). Ці пробіотики містять особливі штами, які визначаються технологією секвенування. До NGPs належать важливі штами, які довели важливий потенційний ефект у лікуванні деяких захворювань — *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides fragilis*, *Eubacterium hallii* та *Roseburia* spp. Очікуються клінічні дослідження, які б довели клінічне значення пробіотиків нового покоління [50].

Ще одна нова категорія засобів, що здатні модулювати кишкову мікрофлору, — постбіотики. За своїм визначенням постбіотики — це препарати неживих мікроорганізмів та/або їх компонентів, що можуть мати позитивний вплив на організм хазяїна. Компоненти постбіотиків містять коротколанцюгові жирні кислоти, екзополісахариди, вітаміни, тейхоеві кислоти, бактеріоцини, ензими, пептиди. Постбіотики можуть позитивно впливати на посилення кишкового бар'єра, зменшення запалення, посилення антимікробної активності проти кишкових патогенів. Вивчається можливий вплив постбіотиків на інші органи [51].

Підсумовуючи, на сьогодні накопичено чимало доказів можливого та імовірного впливу кишкової мікробіоти на перебіг кардіальної та метаболічної патології. Експериментальні та клінічні дослідження показали певні напрямки взаємодії між кишковою мікробіотою та кардіоваскулярною системою, особливо це стосується гіперхолестеринемії та атеросклерозу. Наявні знання показують певну перспективу застосування корекції кишкової мікрофлори як можливого елемента лікування кардіоваскулярної системи. Проте для цього треба провести відповідні клінічні дослідження, що є непростим завданням, зважаючи на значну гетерогенність кишкової мікрофлори, складність її діагностики, а також те, що на патологічні процеси впливає не лише кишкова мікрофлора. Незважаючи на досить перспективні отримані дані, поки що бракує чітких практичних рекомендацій з цього приводу. Очікуються подальші дослідження у даному напрямку.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Джерела фінансування. Робота виконана самостійно.

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція та дизайн дослідження; Будзак І.Я. — аналіз літературних джерел, огляд літератури, редагування статті.

References

1. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J*. 2016 May;92(1087):286-300. doi:10.1136/postgradmedj-2015-133285.
2. Bhat MA, Mishra AK, Tantray JA, et al. Gut Microbiota and Cardiovascular System: An Intricate Balance of Health and the Diseased State. *Life (Basel)*. 2022 Nov 28;12(12):1986. doi:10.3390/life12121986.
3. 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 Jul 11;13(4):1106-1126. doi:10.14336/AD.2022.0104.
4. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Sep;11(9):821-834. doi:10.1080/17474124.2017.1343143.
5. Perino A, Demagry H, Velazquez-Villegas L, Schoonjans K. Molecular Physiology of Bile Acid Signaling in Health, Disease, and Aging. *Physiol Rev*. 2021 Apr 1;101(2):683-731. doi:10.1152/physrev.00049.2019.
6. 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 Oct 11;3(1):30. doi:10.1186/s43556-022-00091-2.
7. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014 Jan 23;505(7484):559-63. doi:10.1038/nature12820.
8. Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, Wu JC, Pakpour S. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*. 2020 Mar 14;8(1):36. doi:10.1186/s40168-020-00821-0.
9. Kong LC, Holmes BA, Cotillard A, et al. Dietary patterns differently associate with inflammation and gut microbiota in overweight and obese subjects. *PLoS One*. 2014 Oct 20;9(10):e109434. doi:10.1371/journal.pone.0109434.
10. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab*. 2015 Oct 6;22(4):658-68. doi:10.1016/j.cmet.2015.07.026.
11. Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019 Dec;20(4):461-472. doi:10.1007/s11154-019-09512-0.
12. Amar J, Chabo C, Waget A, et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med*. 2011 Sep;3(9):559-72. doi:10.1002/emmm.201100159.
13. Amar J, Serino M, Lange C, et al; D.E.S.I.R. Study Group. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia*. 2011 Dec;54(12):3055-61. doi:10.1007/s00125-011-2329-8.
14. Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol*. 2017 Nov;32(6):761-766. doi:10.1097/HCO.0000000000000445.
15. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun*. 2013;4:1829. doi:10.1038/ncomms2852.
16. Psichas A, Sleeth ML, Murphy KG, et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Mar;39(3):424-9. doi:10.1038/ijo.2014.153.
17. Qian B, Zhang K, Li Y, Sun K. Update on gut microbiota in cardiovascular diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Nov 10;12:1059349. doi:10.3389/fcimb.2022.1059349.
18. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009 Jan 22;457(7228):480-4.

doi:10.1038/nature07540.

19. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1022-3. doi:10.1038/4441022a.
20. Kallus SJ, Brandt LJ. The intestinal microbiota and obesity. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Jan;46(1):16-24. doi:10.1097/MCG.0b013e31823711fd.
21. Koliada A, Syzhenko G, Moseiko V, et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol*. 2017 May 22;17(1):120. doi:10.1186/s12866-017-1027-1.
22. Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Feb;14(2):79-87. doi:10.1038/nrcardio.2016.183.
23. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett*. 2009 May;294(1):1-8. doi:10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x.
24. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017 Jan;19(1):29-41. doi:10.1111/1462-2920.13589.
25. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol*. 2019 Mar 11;10:277. doi:10.3389/fimmu.2019.00277.
26. Zhen J, Zhou Z, He M, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 7;14:1085041. doi:10.3389/fendo.2023.1085041.
27. Tacconi E, Palma G, De Biase D, et al. Microbiota Effect on Trimethylamine N-Oxide Production: From Cancer to Fitness-A Practical Preventing Recommendation and Therapies. *Nutrients*. 2023 Jan 21;15(3):563. doi:10.3390/nu15030563.
28. Wilson A, McLean C, Kim RB. Trimethylamine-N-oxide: a link between the gut microbiome, bile acid metabolism, and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2016 Apr;27(2):148-54. doi:10.1097/MOL.0000000000000274.
29. Calandrini CA, Ribeiro AC, Gonnelli AC, et al. Microbial composition of atherosclerotic plaques. *Oral Dis*. 2014 Apr;20(3):e128-34. doi:10.1111/odi.12205.
30. Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016 Mar 24;165(1):111-124. doi:10.1016/j.cell.2016.02.011.
31. Qi J, You T, Li J, et al. Circulating trimethylamine N-oxide and the risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of 11 prospective cohort studies. *J Cell Mol Med*. 2018 Jan;22(1):185-194. doi:10.1111/jcmm.13307.
32. Lau K, Srivatsav V, Rizwan A, et al. Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2017 Aug 10;9(8):859. doi:10.3390/nu9080859.
33. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015 Jun;65(6):1331-40. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.
34. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2014 Oct;64(4):897-903. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469.
35. Yang T, Aquino V, Lobaton GO, et al. Sustained Captopril-Induced Reduction in Blood Pressure Is Associated With Alterations in Gut-Brain Axis in the Spontaneously Hypertensive Rat. *J Am Heart Assoc*. 2019 Feb 19;8(4):e010721. doi:10.1161/JAHA.118.010721.
36. Wu D, Tang X, Ding L, et al. Candesartan attenuates hypertension-associated pathophysiological alterations in the gut. *Biomed Pharmacother*. 2019 Aug;116:109040. doi:10.1016/j.biopha.2019.109040.
37. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 16;50(16):1561-9. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.016.
38. Nagatomo Y, Tang WH. Intersections Between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis. *J Card Fail*. 2015 Dec;21(12):973-80. doi:10.1016/j.cardfail.2015.09.017.
39. Kanitsoraphan C, Rattanawong P, Charoensri S, Senthong V. Trimethylamine N-Oxide and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality. *Curr Nutr Rep*. 2018 Dec;7(4):207-213. doi:10.1007/s13668-018-0252-z.
40. Tang WH, Wang Z, Fan Y, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Nov 4;64(18):1908-14. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.617.
41. Bartolomeaus H, Balogh A, Yakoub M, et al. Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects From Hypertensive Cardiovascular Damage. *Circulation*. 2019 Mar 12;139(11):1407-1421. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036652.
42. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al; PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):e34. doi:10.1056/NEJMoa1800389.
43. Papadaki A, Martínez-González MÁ, Alonso-Gómez A, et al. Mediterranean diet and risk of heart failure: results from the PREDIMED randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017 Sep;19(9):1179-1185. doi:10.1002/ejhf.750.
44. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jun;89(6):1751-9. doi:10.3945/ajcn.2009.27465.
45. Jin M, Qian Z, Yin J, Xu W, Zhou X. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *J Cell Mol Med*. 2019 Apr;23(4):2343-2350. doi:10.1111/jcmm.14195.
46. Simon MC, Strassburger K, Nowotny B, et al. Intake of *Lactobacillus reuteri* improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept. *Diabetes Care*. 2015 Oct;38(10):1827-34. doi:10.2337/dc14-2690.
47. Gan XT, Ettinger G, Huang CX, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail*. 2014 May;7(3):491-9. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978.
48. Costanza AC, Moscovitch SD, Faria Neto HC, Mesquita ET. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Cardiol*. 2015 Jan 20;179:348-50. doi:10.1016/j.ijcard.2014.11.034.
49. Kothari D, Patel S, Kim SK. Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. *Biomed Pharmacother*. 2019 Mar;111:537-547. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.104.
50. Zhang H, Duan Y, Cai F, et al. Next-Generation Probiotics: Microflora Intervention to Human Diseases. *Biomed Res Int*. 2022 Nov 16;2022:5633403. doi:10.1155/2022/5633403.
51. Scott E, De Paepe K, Van de Wiele T. Postbiotics and Their Health Modulatory Biomolecules. *Biomolecules*. 2022 Nov 4;12(11):1640. doi:10.3390/biom12111640.

Отримано/Received 23.03.2023

Рецензовано/Revised 07.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 12.04.2023 ■

Information about authors

Stepanov Yu.M., corresponding member of the National Academy of Sciences of Ukraine, MD, professor, director, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6721-2468>

Budzak I.Y., MD, PhD, associate professor of Chair of Therapy, cardiology and family medicine of Postgraduate faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: igor.budzak@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0001-5370-8414>.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. Work performed independently.

Authors' contribution. Stepanov Yu.M. — concept and design of the article, text editing; Budzak I.Ya. — search and analysis of scientific sources, writing an article.

Yu.M. Stepanov¹, I.Ya. Budzak²

¹ State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Nature of intestinal microflora disorders in cardiovascular diseases

Abstract. The article reviews the literature on the relationship between intestinal microflora and cardiometabolic disorders. The pathophysiological significance of microflora disturbance in the development of intestinal pathology has long been known and proven. However, scientific research in recent decades has convincingly proven that the positive role of intestinal microbiota is not limited only to the intestines. Disturbances of the intestinal microbiota can affect other organs and systems, in particular, cardiometabolic processes. The mechanism of the relationship between dysbiotic disorders and the cardiovascular system can occur due to the deterioration of the intestinal barrier function and through the influence of various metabolites of the intestinal microflora on cardiometabolic processes. When the intestinal

barrier deteriorates, pro-inflammatory harmful components of the intestinal microflora such as lipopolysaccharides can have a negative effect on the cardiovascular system. Short-chain fatty acids, bile acids, and trimethylamine N-oxide are of the greatest importance among the metabolites of the intestinal microflora, which can have a diverse effect on cardiometabolic processes. Accumulated research data indicate the possible impact of intestinal microflora disturbances on atherosclerosis, hypertension, and chronic heart failure. The search for methods of correcting the intestinal flora is underway, which would allow to eliminate the specified negative impact.

Keywords: intestinal microflora; dysbiosis; cardiovascular diseases; metabolic disorders
