



Атеросклероз и триметиламин-N-оксид — потенциал кишечной микробиоты

Григорьева И. Н.

Дисбиоз микробиоты кишечника может содействовать развитию атеросклероза. Тип *Firmicutes* содержит триметиламин-генерирующий кластер генов. Цель обзора — проанализировать данные о потенциальной роли триметиламин-N-оксида (ТМАО), метаболита кишечной микробиоты, в патогенезе атеросклероза, и новые терапевтические подходы для снижения ТМАО. Несколько исследователей считают ТМАО не медиатором, а маркером сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку не подтвердили связи между повышенными уровнями ТМАО, дислипидемией, С-реактивным белком, эндотоксином и сердечно-сосудистой смертностью. Но большинство исследований признают ТМАО независимым фактором риска серьезных сердечно-сосудистых событий. ТМАО ингибирует обратный транспорт холестерина, усиливает образование пенных клеток и гиперреактивность тромбоцитов. Неблагоприятные эффекты ТМАО положительно коррелировали с кишечным энтеротипом III. Терапевтические воздействия на ТМАО при атеросклерозе (пробиотики, полифенолы, включая ресвератрол, берберин, ингибиторы триметиламин-лиазы, фосфолипазы D, способствующие сокращению соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, обогащению потенциально полезными родами *Akkermansia*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Roseburia*), привлекательны для профилактической стратегии.

Ключевые слова: триметиламин-N-оксид, триметиламин, атеросклероз, микробиота кишечника.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУН Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Григорьева И. Н. — д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0003-0069-7744.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): igrigorieva@ngs.ru

СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТМА — триметиламин, ТМАО — триметиламин-N-оксид.

Рукопись получена 28.04.2022

Рецензия получена 31.05.2022

Принята к публикации 23.06.2022



Для цитирования: Григорьева И. Н. Атеросклероз и триметиламин-N-оксид — потенциал кишечной микробиоты. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5038. doi:10.15829/1560-4071-2022-5038. EDN BYWBPL 

Atherosclerosis and trimethylamine-N-oxide — the gut microbiota potential

Grigorieva I. N.

Gut dysbiosis contribute to the development of atherosclerosis. *Firmicutes* contain a trimethylamine-producing gene cluster. The aim was to analyze potential role of trimethylamine-N-oxide (TMAO), gut microbiota metabolite, in the pathogenesis of atherosclerosis and novel therapeutic approaches to reduce TMAO. Some researchers consider TMAO not a mediator but a marker of cardiovascular disease because they have not confirmed associations between elevated TMAO levels, dyslipidemia, C-reactive protein, endotoxin, and cardiovascular mortality. But most studies recognize TMAO as an independent risk factor for serious cardiovascular events. TMAO inhibits reverse cholesterol transport, enhances foam cell formation and platelet hyperreactivity. The adverse effects of TMAO were positively correlated with gut enterotype III. Therapeutic effects on TMAO in atherosclerosis (probiotics, polyphenols, including resveratrol, berberine, trimethylamine lyase inhibitors, phospholipase D inhibitors, reducing the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio, enriching potentially beneficial genera *Akkermansia*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Roseburia*) are attractive for a preventive strategy.

Keywords: trimethylamine-N-oxide, trimethylamine, atherosclerosis, gut microbiota.

Relationships and Activities: none.

Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Grigorieva I. N. ORCID: 0000-0003-0069-7744.

Corresponding author: igrigorieva@ngs.ru

Received: 28.04.2022 **Revision Received:** 31.05.2022 **Accepted:** 23.06.2022

For citation: Grigorieva I. N. Atherosclerosis and trimethylamine-N-oxide — the gut microbiota potential. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5038. doi:10.15829/1560-4071-2022-5038. EDN BYWBPL

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин смертности в мире, обуславливая >17,5 млн смертей в год [1], и хотя за период с 2000 по 2018гг доля сердечно-сосудистой смертности в структуре общей смертности уменьшилась с 55,3 до 46,3%, она продолжает стойко доминировать над другими причинами [1]. Поэтому Федеральный проект МЗ РФ "Борьба

с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (2018) определяет задачу — снизить смертность от ССЗ до уровня ниже 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024г¹.

¹ Passport of the national project "Healthcare". (In Russ.) "Паспорт национального проекта "Здравоохранение", (утв. Президиумом Совета при президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 No16), <http://consultant.ru> (19 Aug 2019).

Ведущей причиной ССЗ является атеросклероз. В исследовании ЭССЕ-РФ показана высокая распространенность нарушений липидного обмена: 23% лиц имели повышение уровня общего холестерина (>6,2 ммоль/л), а 20,6% лиц — уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (>4,2 ммоль/л) [2]. Существующие методы антиатеросклеротической терапии не всегда помогают достигать целевых метаболических показателей и при этом сопряжены со значительными побочными эффектами [3]. Потому в последние десятилетия внимание исследователей привлекает микробная теория развития атеросклероза [4-20]. Цель обзора — проанализировать данные о потенциальной роли метаболита кишечной микробиоты триметиламин-N-оксида (ТМАО) в патогенезе атеросклероза и новые терапевтические подходы для снижения циркулирующего ТМАО.

Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы "Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению", рег. № 122031700094-5.

Краткие сведения о микробиоте кишечника

Еще в 1907г И. И. Мечников обосновал преимущества "болгарской палочки" (*Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*) в борьбе с болезнями, обусловленными преждевременной старостью человека², в перечень которых входит атеросклероз как возраст-ассоциированная патология [1, 3, 21]. Однако подлинный расцвет исследований микробиоты приходится на XXIV с появлением высокотехнологичных методов ее анализа — секвенирования гена *16S* рибосомальной РНК [22]. Микробиота человека, как совокупность микроорганизмов, присутствующих в определенной среде, содержит >1 тыс. видов и состоит из бактерий, архей, вирусов и эукариот [23]. Доминирующими микробными типами кишечника являются *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia*, причем первые два типа составляют 90% кишечной микробиоты, но относительные пропорции этих типов различаются между популяциями: *Firmicutes* — диапазон количественных данных от 20% до 80%, *Bacteroidetes* — от 13% до 75% [23]. Многие исследования показали, что у людей ожирение связано с повышенным соотношением *Firmicutes*/*Bacteroidetes* по сравнению с худощавыми или "здоровыми тучными" людьми [23, 24]. У здоровых взрослых компоненты микробиоты кишечника могут быть стабильными в течение многих лет [23], тогда как структура сообщества очень динамична.

² О диетическом значении "кислого молока" проф. Мечникова. Клиническая наблюдения из СПб морского госпиталя доктора Г.А. Макарова. Издание К.Л. Риккерса, Невский пр. 14. 1907 г.

Микробиом кишечника выполняет множество биологических функций: помимо своей роли в пищеварении, защите от патогенов и регулировании иммунитета хозяина [4-6, 16, 18, 21, 23, 24], микробиота влияет на энергетический обмен: у людей с ожирением продемонстрировали повышенную способность к извлечению энергии, что происходит на фоне снижения популяции *Bacteroides* и повышения доли *Firmicutes* [23]. А ожирение является общеизвестным фактором риска атеросклероза [1-5].

Микробная экология при атеросклерозе

Хорошо известно присутствие микроорганизмов в бляшке атеромы, что может коррелировать с холестерином, общим воспалением и стабильностью бляшки [10]. Микробиом кишечника больных с атеросклеротическими ССЗ характеризуется уменьшением количества кишечных комменсалов *Bacteroidetes* и обогащением *Firmicutes* по сравнению со здоровыми людьми [15, 16]. У больных атеросклерозом снижено количество предположительно полезных бактерий *Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii*, продуцирующих бутират, и наоборот, обогащено семейства *Enterobacteriaceae*, зачастую связанное с дисбиозом кишечника и развитием метаболических заболеваний [16].

Синтез ТМАО

Как избыток, так и недостаток холина отрицательно сказывается на функционировании печени, нервной системы, состоянии клеточной мембраны [25].

Генерация ТМАО зависит от микробиоты кишечника, которая сначала метаболизирует пищевые нутриенты, содержащие холин, фосфатидилхолин, бетаин и L-карнитин, в триметиламин (ТМА), который окисляется в печени до ТМАО под действием флавиномонооксигеназы-3 [7, 12, 13]. Однако возможна метаболическая ретроконверсия ТМАО в ТМА микробиотой (преимущественно *Enterobacteriaceae*), что характерно для триметиламинурии, также называемой синдромом рыбного запаха [26]. Обычно повышенный уровень ТМАО в сыворотке крови связывают с возрастающим риском ССЗ, но к настоящему времени описан широкий диапазон эффектов ТМАО. Так, ТМАО действует как осмолит, который позволяет адаптироваться к изменениям солености и гидростатического давления [25], обеспечивает стабильность структуры белков и нуклеиновых кислот [8], обладает иммунотропным действием [27] и другими свойствами, что некоторыми авторами расценивается как благоприятное действие ТМАО [28]. ТМАО в основном выводится из кровотока почками, поэтому функцию почек также важно учитывать при оценке уровня ТМАО в системном кровотоке [12]. Источниками ТМАО являются морская рыба, красное мясо, яйца, печень и другие продукты животного происхождения [12, 29].

Определены бактерии, синтезирующие ТМАО: тип *Firmicutes* (роды *Anaerococcus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Desulfovibrio*, *Eubacterium*), тип *Proteobacteria* (*Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Actinobacter*, *Citrobacter*), тип *Actinobacteria* (*Mobiluncus*, *Olsenella*) и тип *Bacteroidetes* (*Bacteroides*) [16, 27]. Напротив, у метаболически здоровых взрослых первый терциль концентрации ТМАО в плазме крови натошак был обогащен родами *Roseburia*, *Butyrivibrio*, *Coprobacillus* и *Catenibacterium* по сравнению с третьим терцилем [30]. *Firmicutes*, как правило, содержат ТМА-генерирующий кластер генов, утилизирующих холин [16], что идентифицировали метагеномные скрининги [30].

Потенциальное значение ТМАО

в патогенезе атеросклероза: за и против

Ассоциацию между ТМАО и ССЗ впервые показали Wang Z, et al. в 2011г [9]. Повышенный уровень ТМАО в крови может способствовать ССЗ [31], активируя воспаление и окислительный стресс посредством механизмов:

- ингибирования обратного транспорта холестерина [9, 13] и синтеза желчных кислот [13], ответственных за гомеостаз глюкозы и липидов;
- активации скэвинджер-рецепторов в макрофагах, включая CD36 [9, 17] и SRA [9, 13, 17], что изменяет фенотип макрофагов и приводит к образованию пенистых клеток;
- геномного эффекта: ТМАО может регулировать экспрессию/репрессию некоторых генов в эндотелии и клетках воспаления [17, 27];
- активации сигнального пути MAPK/NF-κB, белков адгезии и активации инфламмосом NLRP3 в сочетании со снижением продукции оксида азота, усугубляя повреждение эндотелия [17, 32];
- гиперреактивности тромбоцитов за счет повышенного высвобождения ионов кальция из внутриклеточных запасов [33].

ТМАО активирует атеросклероз на моделях мышей [32-38], и в целом ряде исследований было показано, что уровни ТМАО в плазме коррелируют с частотой ССЗ у людей [7, 9-11, 13, 14, 16, 18, 33]. Независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска перенесшие плановую коронарографию пациенты из четвертого квартиля уровней циркулирующего ТМАО по сравнению с первым квартилем демонстрировали повышенный риск развития тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда и инсульт) в 2,54 раза [12]. В нескольких работах была подтверждена ассоциация между концентрацией ТМАО в плазме крови, развитием сердечной недостаточности (СН) и плохим прогнозом у пациентов с СН [9, 12, 19, 20, 31]. Доказана положительная корреляция показателей ТМАО в плазме крови с размерами атеросклеротической бляшки [9].

Однако другие исследования не подтвердили тот факт, что ТМАО сам по себе является причинным фактором ССЗ [38, 39]. Повышенные уровни ТМАО не вызывали увеличения С-реактивного белка или липопротеинов низкой плотности ни в плазме мышей, ни в плазме человека [38]. Уровень ТМАО в плазме не был связан с классическими сердечно-сосудистыми факторами риска и с эндотелиальной функцией в здоровой когорте [30]. Концентрация ТМАО в плазме обратно пропорциональна смертности среди тяжелобольных септических пациентов без ССЗ, что можно охарактеризовать как парадокс ТМАО [40]. Положительные эффекты ТМАО зависят от контекста, например, в условиях стресса в моделях переиздания ТМАО может проявлять антиоксидантные и противовоспалительные эффекты, наблюдаемые на тканевом уровне, особенно в гепатоцитах, адипоцитах, мышечной ткани и β-клетках поджелудочной железы, а также влияние ТМАО на толерантность к глюкозе различается между здоровыми условиями и патогенными состояниями [28]. В экспериментальной модели правожелудочковой СН у крыс длительное введение ТМАО предотвращало нарушение митохондриального энергетического метаболизма с тенденцией к восстановлению функции правого желудочка [41]. Альтернативное объяснение связанного с ССЗ высокого уровня ТМАО заключается в том, что его концентрации указывают на дисфункции в другом звене, и что ТМАО является не медиатором, а маркером ССЗ. Кроме того, на уровни ТМАО в плазме влияют многие факторы — раса, возраст пациентов, диета и прием лекарств, что может вызывать изменения в составе микробиоты кишечника и изменять ассоциации между ТМАО и атеросклерозом. Таким образом, до сих пор не ясно, является ли ТМАО вредоносным соединением, компонентом адаптивной реакции или только конфаундером.

Было обнаружено, что антибиотики могут ослаблять атеросклероз, вызванный ТМАО, путем снижения синтеза ТМАО, регулируемого микробиотой кишечника [9, 12, 13]. Однако полезность антибиотиков ограничивают их побочные эффекты и резистентность.

Представленность ТМАО-продуцентов в энтеротипах

Микробиота кишечника каждого человека характеризуется тремя доминирующими кластерами бактерий, называемыми энтеротипами: *Bacteroides* (энтеротип I), *Prevotella* (энтеротип II) или *Ruminococcus* (энтеротип III) [42]. Предполагают, что носители I энтеротипа будут реже страдать атеросклерозом, или он проявится в более поздние сроки [43]. В III энтеротипе наибольшим было представительство больных симптоматическим атеросклерозом [11], больных

ишемической болезнью сердца по сравнению с группой контроля [15]. Обилие *Ruminococcaceae* (энтеротип III) положительно коррелировало с концентрациями ТМАО в плазме крови у мышей, получавших холин [32], у метаболически здоровых взрослых [30], у больных с хронической СН [18].

ТМАО при эндотоксинемии

Здоровая микробиота предотвращает нарушение целостности кишечного барьера, поскольку "дырявый" кишечник ("leaky gut") может привести к увеличению утечки эндотоксина, представляющего собой липополисахарид, который играет важную роль в атерогенезе [6, 21, 25, 29]. У больных инсультом [19] и хронической СН [20] повышается проницаемость кишечного барьера и усиливается транслокация липополисахарида и ТМАО в кровоток, причем у последних увеличивалось количество микробных генов биосинтеза липополисахаридов и холин-ТМА-лиазы [18].

Однако в другом исследовании не было корреляции между уровнями липополисахарида и ТМАО у больных ишемической болезнью сердца с СН, несмотря на повышение уровня ТМАО у этих больных по сравнению с контролем [14]. Кроме того, достаточно высокие концентрации ТМАО, влияющие на воспаление, скэвинджер-рецепторы и обратный транспорт холестерина (≥ 100 мкМ), достигаются только при прогрессирующей СН или при хронической болезни почек [31].

Терапевтические подходы к снижению уровня ТМАО

Положительный гиполлипидемический эффект отмечен у штаммов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *E. faecium*, *Streptococcus* и др. [44]. Альтернативным подходом к снижению уровня ТМАО в сыворотке также может быть использование пробиотиков. Лактобациллы могут ингибировать кишечные микробы, которые производят ключевые ферменты, катализирующие выработку ТМА. Так, при лечении *L. casei* в перинатальном периоде не только уменьшались уровни ТМАО в плазме крови, но и снижалось соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* и обогащались роды *Lactobacillus* и *Akkermansia* [45]. Штамм *L. rhamnosus* GG снижал уровень ТМАО в крови у крыс за счет модулирования дисбаланса цитокинов Th1/Th2 и подавления уровней фосфорилирования ERK1/2, Akt и mTOR [46]. Уровни ТМАО в сыворотке и ТМА в слепой кишке были значительно снижены у мышей на холиновой диете, получавших пробиотики *L. plantarum* ZDY04 [36], *L. amylovorus* LAM1345 и *Lactiplantibacillus plantarum* LP1145 [37], *B. breve* Bb4 *B. longum* BL1 и BL7 [32], *Enterobacter aerogenes* ZDY01 [35] или архебиотик *Methanomassiliococcus luminyensis* B10 [47]. Некоторые (но не все) виды архей среди

Methanomassiliococcales могут уменьшить неблагоприятное воздействие ТМА за счет истощения ТМА, поскольку обладают способностью использовать ТМА для роста [48].

Однако другие исследования не подтвердили влияния на холестерин пробиотиков *L. rhamnosus* LC705 или *L. acidophilus* [4]. Также в клинических испытаниях на людях не снижало уровни ТМАО в крови добавление пробиотиков с одним или несколькими штаммами: *VSL#3* [49], *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* GG, *B. animalis* и *B. longum* [50] и *Limosilactobacillus fermentum* LF1143 [37].

Предлагаются альтернативные диетические стратегии с целью ограничения или повышения выведения субстрата, необходимого для производства ТМАО — гипокалорийные диеты, физические упражнения, различные варианты голодания [51]. Хотя субстраты для ферментов, продуцирующих ТМА, в основном пищевые, включая холин, в эндогенных желчных кислотах также присутствует холиновая составляющая [28]. Следовательно, присутствие в микробиоте видов, продуцирующих ТМА, может быть важнее для общего производства и накопления ТМАО, чем состав рациона [52]. Вероятно, диетические вмешательства, направленные на сокращение потребления мяса, молока и яиц, не всегда эффективны для снижения уровня ТМАО в сыворотке крови [28].

Иная ситуация с морепродуктами. Несмотря на доказанную связь между потреблением рыбы и повышенной экскрецией ТМАО с мочой [53], именно рыбий жир снижает уровень ТМАО и защищает сердце, что может быть опосредовано омега-3 жирными кислотами, которые могут перевешивать любые неблагоприятные эффекты ТМАО, накапливающегося при потреблении рыбы [53]. А также рыбий жир эффективен в стимулировании роста бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, снижении микробного образования липополисахарида и уменьшении ТМАО-индуцированного атерогенеза [54]. Поэтому потребление ТМАО-богатых морепродуктов считается полезным для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий [55].

Различные пищевые фенолы, полиметоксифлавоны, ресвератрол, гингкоид В, берберин, изохинолиновый алкалоид, значительно снижали уровень ТМАО в плазме крови наряду с увеличением относительного содержания *Akkermansia*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Roseburia*, *Blautia*, *Allobaculum*, *Alistipes* [27, 34, 56]. Избирательно накапливающийся внутри кишечных микроорганизмов аналог холина 3,3-диметил-1-бутанол ингибировал активность ТМА-лиазы, снижал уровни ТМА и ТМАО в плазме, сокращал образование пенистых клеток и развитие атеросклероза корня аорты у мышей на холиновой

диете [52]. Ингибирование бактериального фермента фосфолипазы D, который высвобождает холин из фосфатидилхолиновых липидов и превращает его в ТМА, также может представлять терапевтический интерес [57]. Прием статинов может способствовать восстановлению баланса про- и противовоспалительной микробиоты, в т.ч. колонизирующей бляшку [58]. Лечение мелдонием значительно снижало зависимость от микробиоты кишечника выработку ТМА/ТМАО из L-карнитина, но не из холина [59], а основной источник ТМАО — холин [9]. Лечение мышей ингибитором холин-ТМА-лиазы йодометилхолином приводит к полезной реорганизации кишечного микробного сообщества, метаболизма холестерина и желчных кислот хозяина, обращая вспять изменения, вызванные диетой с добавлением холина [60].

Заключение

В мире растет число функциональных исследований метаболической активности микробиоты как

одного из основных игроков, влияющих на здоровье и участвующих в патогенезе большинства заболеваний человека. Доказательства того, что ТМАО, как значимый функциональный метаболит микробиоты кишечника, может влиять на прогрессирование атеросклероза, противоречивы, и есть исследования за и против. Но подавляющее большинство исследований подтвердили, что ТМАО усугубляет атеросклероз у мышей и положительно коррелирует с тяжестью этого заболевания у людей. Модуляция микробиоты кишечника является перспективным, комплексным и безопасным подходом к профилактике и терапии не только ТМАО-ассоциированных заболеваний (помимо атеросклероза, также и нейродегенеративной патологии), но и многих других "атерогенных" метаболических расстройств.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):69-82. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
- Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62-7. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.И. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
- Kukharчук VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/ Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian heart journal*. 2020;(2):6-29. (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (EAC)/ Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2020;(2):6-29. doi:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29.
- Tkacheva ON, Kashtanova DA, Bojcov SA. Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part 3. Lipid profile, carbohydrate metabolism and gut microbiota. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(6):83-6. (In Russ.) Ткачева О.Н., Каштанова Д.А., Бойцов С.А. Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть 3. Липидный профиль, углеводный обмен и микробиота кишечника. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015;14(6):83-6. doi:10.15829/1728-8800-2015-6-83-86.
- Kashtanova DA, Tkacheva ON, Popenko AS, et al. Gut microbiota and its relations with cardiovascular risk factors in almost healthy inhabitants of Moscow and Moscow region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(3):56-61. (In Russ.) Каштанова Д.А., Ткачева О.Н., Попенко А.С. и др. Состав микробиоты кишечника и его взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний среди относительно здоровых жителей Москвы и Московской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(3):56-61. doi:10.15829/1728-8800-2017-3-56-61.
- Pokusaeva DP, Anikhovskaya IA, Korobkova LA, et al. Prognostic Importance of the Indicators of Systemic Endotoxemia in Atherogenesis. *Human Physiology* 2019;45(5):99-101. (In Russ.) Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А. Прогностическая значимость системной эндотоксемии в атерогенезе. *Физиология человека*. 2019;45(5):99-101. doi:10.1134/S0131164619050138.
- Ivashkin VT, Kashukh YeA. Impact of L-carnitine and phosphatidylcholine containing products on the proatherogenic metabolite TMAO production and gut microbiome changes in patients with coronary artery disease. *Problems of Nutrition*. 2019;88(4):25-33. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Кашух Е.А. Влияние потребления продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, на продукцию проатерогенного метаболита триметиламин-N-оксида и кишечный микробиом у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Вопросы питания*. 2019;88(4):2533. doi:10.24411/00428833-201910038.
- Kochetkov AI, Klepikova MV, Ostroumova OD. Trimethylamine oxide and its possible role in the development and progression of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):3014. (In Russ.) Кочетков А.И., Клепикова М.В., Остроумова О.Д. Триметиламиноксид и его возможная роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):3014. doi:10.15829/1728-8800-2021-3014.
- Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57-63. doi:10.1038/nature09922.
- Koren O, Spor A, Felin J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4592-8. doi:10.1073/pnas.1011383107.
- Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun*. 2012;3:1245. doi:10.1038/ncomms2266.
- Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575-84. doi:10.1056/NEJMoa1109400.
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(5):576-85. doi:10.1038/nm.3145.
- Trøseid M, Ueland T, Hov JR, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J Intern Med*. 2015;277(6):717-26. doi:10.1111/joim.12328.
- Emoto T, Yamashita T, Sasaki N, et al. Analysis of Gut Microbiota in Coronary Artery Disease Patients: a Possible Link between Gut Microbiota and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(8):908-21. doi:10.5551/jat.32672.
- Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2017;8(1):845. doi:10.1038/s41467-017-00900-1.
- Geng J, Yang C, Wang B, et al. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway. *Biomed Pharmacother*. 2018;97:941-7. doi:10.1016/j.biopha.2017.11.016.
- Cui X, Ye L, Li J, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Sci Rep*. 2018;8(1):635. doi:10.1038/s41598-017-18756-2.
- Chidambaram SB, Rathipriya AG, Mahalakshmi AM, et al. The Influence of Gut Dysbiosis in the Pathogenesis and Management of Ischemic Stroke. *Cells*. 2022;11(7):1239. doi:10.3390/cells11071239.
- Drapala A, Szudzik M, Chabowski D, et al. Heart Failure Disturbs Gut-Blood Barrier and Increases Plasma Trimethylamine, a Toxic Bacterial Metabolite. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6161. doi:10.3390/ijms21176161.
- Egshatyan LV, Tkacheva ON, Kafarskaya LI, et al. The changes of gut microbiota associated with age and lifestyle. Obesity and metabolism. 2015;12(2):3-9. (In Russ.) Егшатян Л.В., Ткачева О.Н., Кафарская Л.И. и др. Изменения кишечной микро-

- флоры, ассоциированные с возрастом и образом жизни. Ожирение и метаболизм. 2015;12(2):3-9. doi:10.14341/omet201523-9.
22. Volkova RA, Skolotneva ES, Elbert EV, et al. Genotyping problems of microorganisms. Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2016;16(3):139-44. (In Russ.) Волкова Р.А., Сколотнева Е.С., Эльберт Е.В. и др. Проблемы генотипирования микроорганизмов. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2016;16(3):139-44.
23. Grigor'eva IN. Gallstone Disease, Obesity and the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio as a Possible Biomarker of Gut Dysbiosis. J Pers Med. 2020;11(1):13. doi:10.3390/jpm11010013.
24. Grigor'eva I, Romanova T, Naumova N, et al. Gut Microbiome in a Russian Cohort of Pre- and Post-Cholecystectomy Female Patients. J Pers Med. 2021;11(4):294. doi:10.3390/jpm11040294.
25. Afineevskaya AyU, Mal'kov OA, Govorukhina AA. The Role of Intestinal Microbiota in the Pathogenesis of Atherosclerosis and Promising Preventive Measures (Review). Journal of Medical and Biological Research 2020;8(2):184-93. (In Russ.) Афинеевская А.Ю., Мальков О.А., Говорукина А.А. Роль кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза и перспективные меры профилактики (обзор). Журн. мед.-биол. исследований. 2020;8(2):184-93. doi:10.37482/2542-1298-2009.
26. Hoyles L, Jiménez-Pranteda ML, Chilloux J, et al. Metabolic retroconversion of trimethylamine N-oxide and the gut microbiota. Microbiome. 2018;6(1):73. doi:10.1186/s40168-018-0461-0.
27. Eremenko I. Trimethylamineoxide (TMAO) as a risk predictor and a target for the prevention and treatment of diseases of the cardiovascular and central nervous system Modern science: actual problems of theory and practice. Series: Natural and Technical Sciences. 2021;2:126-34. (In Russ.) Еременко И.И. Триметиламиноксид (ТМАО) как предиктор риска и мишень для профилактики и терапии заболеваний сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. 2021;2:126-34. doi:10.37882/2223-2966.2021.02.11.
28. Krueger ES, Lloyd TS, Tessem JS. The Accumulation and Molecular Effects of Trimethylamine N-Oxide on Metabolic Tissues: It's Not All Bad. Nutrients. 2021;13(8):2873. doi:10.3390/nu13082873.
29. Drapkina OM, Shirobokikh OE. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(4):56774. (In Russ.) Драпкина О.М., Широбокых О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечнососудистых заболеваний и метаболического синдрома. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(4):56774. doi:10.20996/181964462018144567574.
30. James KL, Gertz ER, Cervantes E, et al. Diet, Fecal Microbiome, and Trimethylamine N-Oxide in a Cohort of Metabolically Healthy United States Adults. Nutrients. 2022;14(7):1376. doi:10.3390/nu14071376.
31. Naghipour S, Cox AJ, Peart JN, et al. Trimethylamine N-oxide: heart of the microbiota-CVD nexus? Nutr Res Rev. 2021;34(1):125-46. doi:10.1017/S0954422420000177.
32. Wang Q, Guo M, Liu Y, et al. *Bifidobacterium breve* and *Bifidobacterium longum* Attenuate Choline-Induced Plasma Trimethylamine N-Oxide Production by Modulating Gut Microbiota in Mice. Nutrients. 2022;14(6):1222. doi:10.3390/nu14061222.
33. Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. Cell. 2016;165(1):111-24. doi:10.1016/j.cell.2016.02.011.
34. Wu M, Yang S, Wang S, et al. Effect of Berberine on Atherosclerosis and Gut Microbiota Modulation and Their Correlation in High-Fat Diet-Fed ApoE^{-/-} Mice. Front Pharmacol. 2020;11:223. doi:10.3389/fphar.2020.00223.
35. Qiu L, Yang D, Tao X, et al. *Enterobacter aerogenes* ZDY01 Attenuates Choline-Induced Trimethylamine N-Oxide Levels by Remodeling Gut Microbiota in Mice. J Microbiol Biotechnol. 2017;27(8):1491-9. doi:10.4014/jmb.1703.03039.
36. Qiu L, Tao X, Xiong H, et al. *Lactobacillus plantarum* ZDY04 exhibits a strain-specific property of lowering TMAO via the modulation of gut microbiota in mice. Food Funct. 2018;9(8):4299-309. doi:10.1039/c8fo00349a.
37. Ramireddy L, Tsen HY, Chiang YC, et al. Molecular Identification and Selection of Probiotic Strains Able to Reduce the Serum TMAO Level in Mice Challenged with Choline. Foods. 2021;10(12):2931. doi:10.3390/foods10122931.
38. Miller CA, Corbin KD, da Costa KA, et al. Effect of egg ingestion on trimethylamine-N-oxide production in humans: a randomized, controlled, dose-response study. Am J Clin Nutr. 2014;100(3):778-86. doi:10.3945/ajcn.114.087692.
39. Mueller DM, Allenspach M, Oltman A, et al. Plasma levels of trimethylamine-N-oxide are confounded by impaired kidney function and poor metabolic control. Atherosclerosis. 2015;243(2):638-44. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.091.
40. Chou RH, Wu PS, Wang SC, et al. Paradox of trimethylamine-N-oxide, the impact of malnutrition on microbiota-derived metabolites and septic patients. J Intensive Care. 2021;9(1):65. doi:10.1186/s40560-021-00581-5.
41. Videja M, Vilskersts R, Korzh S, et al. Microbiota-Derived Metabolite Trimethylamine N-Oxide Protects Mitochondrial Energy Metabolism and Cardiac Functionality in a Rat Model of Right Ventricle Heart Failure. Front Cell Dev Biol. 2021;8:622741. doi:10.3389/fcell.2020.622741.
42. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011;473(7346):174-80. doi:10.1038/nature09944.
43. Kuznetsova EE, Gorokhova VG, Bogorodskaya SL. The microbiota of intestine. The role in development of various pathologies. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2016;61(10):723-6. (In Russ.) Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Богородская С.Л. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61(10):723-6. doi:10.18821/0869-2084-2016-61-10-723-726.
44. Oynotkinova OS, Nikonov EL, Demidova TY, et al. Changes in the intestinal microbiota as a risk factor for dyslipidemia, atherosclerosis and the role of probiotics in their prevention. Therapeutic Archive. 2020;92(9):94-101. (In Russ.) Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Демидова Т.Ю. и др. Изменения кишечной микробиоты как фактор риска развития дислипидемии, атеросклероза и роль пробиотиков в их профилактике. Терапевтический архив. 2020;92(9):94-101. doi:10.26444/00403660.2020.09.000784.
45. Hsu CN, Hou CY, Chan JYH, et al. Hypertension Programmed by Perinatal High-Fat Diet: Effect of Maternal Gut Microbiota-Targeted Therapy. Nutrients. 2019;11(12):2908. doi:10.3390/nu11122908.
46. Liu J, Li T, Wu H, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG strain mitigated the development of obstructive sleep apnea-induced hypertension in a high salt diet via regulating TMAO level and CD4⁺ T cell induced-type I inflammation. Biomed Pharmacother. 2019;112:108580. doi:10.1016/j.biopha.2019.01.041.
47. Brugère JF, Borrel G, Gaci N, et al. Archaeobiotics: proposed therapeutic use of archaea to prevent trimethylaminuria and cardiovascular disease. Gut Microbes. 2014;5(1):5-10. doi:10.4161/gmic.26749.
48. Borrel G, McCann A, Deane J, et al. Genomics and metagenomics of trimethylamine-utilizing Archaea in the human gut microbiome. ISME J. 2017;11(9):2059-74. doi:10.1038/ismej.2017.72.
49. Boutagy NE, Neilson AP, Osterberg KL, et al. Probiotic supplementation and trimethylamine-N-oxide production following a high-fat diet. Obesity (Silver Spring). 2015;23(12):2357-63. doi:10.1002/oby.21212.
50. Chen S, Jiang PP, Yu D, et al. Effects of probiotic supplementation on serum trimethylamine-N-oxide level and gut microbiota composition in young males: a double-blind randomized controlled trial. Eur J Nutr. 2021;60(2):747-58. doi:10.1007/s00394-020-02278-1.
51. Erickson ML, Malin SK, Wang Z, et al. Effects of Lifestyle Intervention on Plasma Trimethylamine N-Oxide in Obese Adults. Nutrients. 2019;11(1):179. doi:10.3390/nu11010179.
52. Roberts AB, Gu X, Buffa JA, et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. Nat Med. 2018;24(9):1407-17. doi:10.1038/s41591-018-0128-1.
53. Wang B, Qiu J, Lian J, et al. Gut Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Atherosclerosis: From Mechanism to Therapy. Front Cardiovasc Med. 2021;8:723886. doi:10.3389/fcvm.2021.723886.
54. He Z, Hao W, Kwek E, et al. Fish Oil Is More Potent than Flaxseed Oil in Modulating Gut Microbiota and Reducing Trimethylamine-N-oxide-Exacerbated Atherogenesis. J Agric Food Chem. 2019;67(49):13635-47. doi:10.1021/acs.jafc.9b06753.
55. Ussher JR, Lopuschuk GD, Arduini A. Gut microbiota metabolism of L-carnitine and cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2013;231(2):456-61. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.013.
56. Iglesias-Carres L, Krueger ES, Herring JA, et al. Potential of Phenolic Compounds and Their Gut Microbiota-Derived Metabolites to Reduce TMA Formation. J Agric Food Chem. 2022;70(10):3207-18. doi:10.1021/acs.jafc.2c00247.
57. Chittim CL, Martínez Del Campo A, Balskus EP. Gut bacterial phospholipase Ds support disease-associated metabolism by generating choline. Nat Microbiol. 2019;4(1):155-63. doi:10.1038/s41564-018-0294-4.
58. Karpunina NS, Karpunina TI. Gut microbiota in cardiologic patients: aggressive or defensive factor? Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;156(8):4-9. (In Russ.) Карпунина Н.С., Карпунина Т.И. Микробиота кишечника у кардиологических больных: фактор агрессии или фактор защиты? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8):4-9. doi:10.31146/1682-8658-ecg-156-8-4-9.
59. Kuka J, Liepinsh E, Makrecka-Kuka M, et al. Suppression of intestinal microbiota-dependent production of pro-atherogenic trimethylamine N-oxide by shifting L-carnitine microbial degradation. Life Sci. 2014;117(2):84-92. doi:10.1016/j.lfs.2014.09.028.
60. Pathak P, Helseley RN, Brown AL, et al. Small molecule inhibition of gut microbial choline trimethylamine lyase activity alters host cholesterol and bile acid metabolism. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020;318(6):H1474-H1486. doi:10.1152/ajpheart.00584.2019.