

УДК 611.1: 616.1

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/62/20>

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА: НОВЫЙ РЕГУЛЯТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ФУНКЦИИ

©*Булгакова С. В.*, ORCID: 0000-0003-0027-1786, SPIN-код: 9908-6292, д-р мед. наук,
Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия,
osteoporosis63@gmail.com

©*Захарова Н. О.*, ORCID: 0000-0001-7501-830X, д-р мед. наук, Самарский государственный
медицинский университет, г. Самара, Россия, *nozakharova@mail.ru*

©*Романчук П. И.*, ORCID: 0000-0002-0603-1014, канд. мед. наук, акад. РАМТН,
Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия,
Romanchukpi@yandex.ru

GUT MICROBIOTA: A NEW REGULATOR OF CARDIOVASCULAR FUNCTION

©*Bulgakova S.*, ORCID: 0000-0003-0027-1786, SPIN-code: 9908-6292, Dr. habil., Samara State
Medical University, Samara, Russia, *osteoporosis63@gmail.com*

©*Zakharova N.*, ORCID: 0000-0001-7501-830X, Dr. habil., Samara State Medical University,
Samara, Russia, *nozakharova@mail.ru*

©*Romanchuk P.*, ORCID: 0000-0002-0603-1014, M.D., Academician RAMTN, Samara State
Medical University, Samara, Russia, *Romanchukpi@yandex.ru*

Аннотация. В исследованиях Романчук Н. П. от изобретения в 2010 году (Способ производства зернового компонента для пищевого продукта быстрого приготовления и способ производства функционального пищевого продукта быстрого приготовления. Патент РФ на изобретение №2423873, заключающийся в повышении профилактического воздействия на организм человека за счет введения жизненно важных пищевых веществ в функциональный пищевой продукт для подавления свободнорадикальной активности, инвазивной детоксикации организма человека, оптимизации нейрогенной регуляции сосудистого тонуса при артериальной гипертонии и восстановления репродуктивных функций у лиц мужского и женского пола путем оптимизации качественной структуры компонентов продукта), по настоящее время (<https://doi.org/10.33619/2414-2948/58/14>) показано, что новая управляемая здоровая биомикробиота и персонализированное функциональное и сбалансированное питание «мозга и микробиоты» — это долговременная медицинская программа пациента, которая позволяет комбинированному применению питательной эпигенетики и фармэпигенетики, а главное проведению профилактики полипрагмазии. Главный двигатель долголетия человека — это, когда микробиологическая память остается стабильной, а рацион функционального (здорового) диетического питания и структура здоровой биомикробиоты — функционируют почти неизменными. Микробиом человека представляет собой совокупность всех микробов, населяющих организм. Микробиом кишечника человека — уникальная совокупность микроорганизмов, влияющих на целый ряд важных процессов: от метаболических и иммунных до когнитивных, а отклонение его состава от нормы приводит к развитию разнообразных патологических состояний. Вредные изменения в составе или количестве кишечных бактерий, обычно называемые дисбактериозом кишечника, были связаны с развитием и прогрессированием многочисленных заболеваний, включая сердечно-сосудистые (ССЗ). Было показано, что большинство факторов риска ССЗ, в том числе старение, ожирение, определенные режимы

питания и малоподвижный образ жизни, вызывают дисбактериоз кишечника. Дисбактериоз связан с воспалением кишечника и снижением целостности кишечного барьера, что, в свою очередь, увеличивает уровни циркулирующих структурных компонентов бактерий и микробных метаболитов, которые могут способствовать развитию ССЗ. Целью настоящего обзора является обобщение имеющихся данных о роли микробиома кишечника в регуляции функции сердечно-сосудистой системы и патологических процессов. Особое внимание уделяется изменениям микробиома, связанным с питанием, также клеточным механизмам, с помощью которых микробиом может изменять риск ССЗ.

Abstract. In studies Romanchuk N. P. from invention in 2010 (A method for producing a cereal component for an instant food product and a method for producing a functional instant food product. RF patent for invention №2423873, consisting in increasing the preventive effect on the human body through the introduction of vital food substances into a functional food product to suppress free radical activity, invasive detoxification of the human body, optimizing neurogenic regulation of vascular tone in arterial hypertension and restoring reproductive functions in males and females by optimizing the quality structure of product components), to the present (<https://doi.org/10.33619/2414-2948/58/14>) it has been shown that a new managed healthy biomicrobiota and personalized functional and balanced nutrition of the “brain and microbiota” is a long-term medical program of the patient, which allows the combined use of nutritional epigenetics and pharmaceuticals, and most importantly the prevention of polypharmacy. The main engine of human longevity is when microbiological memory remains stable, and the diet of functional (healthy) dietary nutrition and the structure of healthy biomicrobiota function almost unchanged. The human microbiome is a collection of all microbes that inhabit the body. The human gut microbiome is a unique collection of microorganisms that affect a number of important processes: from metabolic and immune to cognitive, and deviation of its composition from the norm leads to the development of various pathological conditions. Harmful changes in the composition or number of gut bacteria, commonly referred to as intestinal dysbacteriosis, have been associated with the development and progression of numerous diseases, including cardiovascular (CVD) diseases. Most CVD risk factors, including aging, obesity, certain dietary patterns, and sedentary lifestyles, have been shown to cause bowel dysbiosis. Dysbacteriosis is associated with gut inflammation and reduced gut barrier integrity, which in turn increases levels of circulating structural components of bacteria and microbial metabolites that may contribute to CVD development. The purpose of the present review is to summarize available data on the role of the gut microbiome in the regulation of cardiovascular function and pathological processes. Particular attention is paid to dietary-related microbiome changes, as well as cellular mechanisms by which the microbiome can alter CVD risk.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, микробиота, кишечник, дисбактериоз, сердечно-сосудистые заболевания.

Keywords: cardiovascular system, microbiota, intestine, dysbacteriosis, cardiovascular diseases.

Введение

Во всем мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) обходятся почти в 1 триллион долларов в год и более века являются причиной более одной трети всех смертей, оставаясь ведущей причиной смерти во многих странах в том числе и в США. Несмотря на

значительные успехи в профилактике и лечении, ожидается, что старение населения и рост ожирения приведут к тому, что к 2030 году почти половина населения США будет страдать от этой патологии. В свете этой статистики выяснение основных причин ССЗ и определение потенциальных терапевтических целей для их профилактики и лечения имеют первостепенное биомедицинское значение [1].

В теле человека обитает разнообразная экосистема из триллионов микроорганизмов, вместе называемых микробиотой, состоящая из бактерий, архей (от греческого археос — старый — микроскопические одноклеточные безъядерные организмы, отличающиеся от бактерий и эукариотов. Это наименее изученная и, возможно, древнейшая группа клеточных организмов), грибов, вирусов и населяют почти все участки человеческого тела. Самая большая популяция микробов находится в желудочно-кишечном тракте, где обитают десятки триллионов микробов и не менее 1000 видов бактерий.

Микрофлора кишечника и его коллективный генетический материал, называемый кишечный микробиом, содержат, по крайней мере, в 100 раз больше генов, чем наш собственный геном. Более миллиарда лет совместной эволюции создали функциональную взаимозависимость между людьми и их микробными симбионтами, и хорошо известно, что микробиом кишечника регулирует многие аспекты физиологии человека, включая развитие и регуляцию иммунной системы, защиту от различных патогенов, устранение экзогенных токсинов, регуляцию функции кишечника, синтез, абсорбцию и метаболизм питательных веществ [2–3].

Несмотря на признанную важность микробиома кишечника для физиологии человека, его роль в процессах болезни, только начала проявляться в последнее десятилетие. Этому способствовали новые анализы, способные более тщательно обнаруживать и классифицировать микробиоту и соответствующий микробиом, а также новаторское использование экспериментальных моделей, таких как стерилизация мышей без микробиоты (GF) и трансплантация фекальной микробиоты [4].

Проведено несколько крупномасштабных популяционных исследований, в первую очередь, исследование «Европейская метагеномика кишечного тракта человека» (MetaHIT) и американское «Микробиом человека». Проект был инициирован, в частности, для характеристики микробиома в здоровом состоянии и при заболеваниях [5–7]. Из-за значительных межличностных различий в составе микробиома определение «здорового» микробиома оказалось трудным, хотя общепризнано, что микробиом здоровых людей характеризуется высоким общим микробным разнообразием, устойчивостью к внешнему влиянию и преобладанием *Bacteroidetes* (бактериоидеты) и *Firmicutes* (фирмикуты) [7–8].

Нарушение здоровой микробиоты или дисбактериоз можно в широком смысле определить как дисбаланс между защитными и вредными бактериями, что часто характеризуется уменьшением микробного разнообразия и изменениями в относительной численности определенных бактериальных типов [7–9]. Ley R.E. et al (2005) были одними из первых, кто связал дисбактериоз с ожирением, сообщив в ряде исследований, что у тучных мышей и людей наблюдается дисбактериоз, характеризующийся снижением *Bacteroidetes* и увеличением *Firmicutes* [10]. Эти данные подтверждают результаты, полученные на мышах GF, которые свидетельствуют, что микробиота кишечника способствует накоплению жира за счет увеличения поглощения энергии и липогенеза *de novo* при подавлении липолиза адипоцитов [11]. Более подробная причинная роль микробиома в ожирении была позже представлена V. K. Ridaura et al. (2013), которые продемонстрировали, что трансплантация фекальной микробиоты от человеческих близнецов, дискордантных по ожирению, мышам GF

приводила к изменениям веса тела в соответствии с фенотипом донора [12].

По мере накопления доказательств связи микробиома со статусом ожирения последующие исследования были направлены на выявление связи между дисбиозом и метаболической дисфункцией, связанной с ожирением. Например, в серии работ Cani P. D. et al. (2008) продемонстрировано, что дисбактериоз кишечника у мышей с гиперкалорийной диетой и генетическим ожирением способствует воспалению, оксидативному стрессу, непереносимости глюкозы и сахарному диабету 2 типа [13]. Последующие исследования связали дисбактериоз кишечника с множеством других заболеваний, связанных с ожирением, включая ССЗ.

Действительно, растущее число исследований указывает на то, что дисбактериоз кишечника выявляется при многочисленных сердечно-сосудистых заболеваниях, включая атеросклероз, гипертоническую болезнь и сосудистую патологию [1, 14].

Внешние факторы, влияющие на микробиоту кишечника

На состав и/или функцию микробиома кишечника влияют почти все основные факторы риска ССЗ, включая старение, ожирение, малоподвижный образ жизни и определенные режимы питания. Таким образом, правомерно предположение, что развитие дисбактериоза кишечника может представлять собой последующий механизм, с помощью которого эти факторы риска способствуют развитию ССЗ.

Старение

Частота ССЗ прогрессивно увеличивается с возрастом, и почти половина людей, страдающих этой патологией, находятся в возрасте старше 60 лет. Микробиом человека существенно меняется на протяжении жизненного цикла. Хотя самые ранние исследования были сосредоточены на изменениях, происходящих в младенчестве и во время раннего развития [1, 15], более поздние работы начали оценивать изменения микробиома в более позднем возрасте, и их влияние как на процесс старения, так и на возраст ассоциированные заболевания [1, 16]. Ряд поперечных исследований указывает на то, что микробиота пожилых людей характеризуется уменьшенным разнообразием, большей межиндивидуальной изменчивостью, снижением количества *Bifidobacterium* и Firmicutes и ростом Bacteroidetes и Enterobacteriaceae [1, 17]. В свете многочисленных изменений образа жизни, происходящих с возрастом, трудно определить, в какой степени старение *само по себе* изменяет микробиоту независимо от других факторов. Например, на микробиоту сильно влияют не только общие факторы образа жизни, такие как питание и физические упражнения [18], но также она меняется под влиянием других факторов, характерных для пожилых людей, в том числе от приема лекарственных препаратов, старческой астении, госпитализации и длительного пребывания в учреждениях социального типа [1, 19–20]. Однако результаты исследований на животных, действительно, предполагают прямое влияние старения на микробиоту кишечника. Эти изменения микробиоты, в свою очередь, связаны с различными отрицательными последствиями для здоровья пожилых людей [16, 21]. Связаны ли характерные изменения микробиоты с возрастом, с риском сердечно-сосудистых заболеваний представляет несомненный интерес.

Физические упражнения

Благоприятное влияние физических упражнений на сердечно-сосудистую функцию и профилактику заболеваний хорошо известно. Ряд исследований показывает, что упражнения

также увеличивают микробное разнообразие кишечника и сокращают количество потенциально патогенных бактерий [1, 22]. Хотя большинство исследований на сегодняшний день было проведено на экспериментальных животных, эти доклинические результаты были подтверждены клиническими исследованиями [23–24]. S. F. Clarke et al. (2014) обнаружили, что у элитных спортсменов, по сравнению с контрольной группой, ведущей малоподвижный образ жизни, наблюдается более высокое микробное разнообразие и увеличение количества таксонов: Verrucomicrobiaceae (грамотрицательные бактерии, у многих из которых на поверхности имеются простеки (бугорки), за что тип и получил свое название), Ruminococcaceae (семейство бактерий класса Clostridia. Все Ruminococcaceae являются облигатными анаэробами. Однако члены семейства имеют разнообразную форму, причем одни имеют палочковидную, а другие кокковидную), Prevotellaceae (Превотелла (*Prevotella*) — род грамотрицательных анаэробных неспороносных палочкообразных бактерий и т. д.) [25]. Однако важно отметить, что микробное разнообразие у спортсменов коррелировало с потреблением белка с пищей, что поднимает вопрос, аналогичный тому, который задается при старении: в какой степени упражнения *сами по себе* изменяют микробиоту независимо от других факторов образа жизни, которые часто сопровождают физические упражнения?

Ряд исследований, изучая независимые и комбинированные эффекты питания и физических упражнений, и большинство из них [26–27], но не все [28], обнаружили, что упражнения вызывают уникальные изменения микробиоты, независимые от изменений, вызванных питанием. Несмотря на эти данные, многие вопросы, касающиеся связи между физическими упражнениями и микробиотой кишечника, остаются без ответа, включая влияние различных режимов упражнений, в том числе кардиореспираторных тренировок, дифференциальные эффекты физической активности, а также модулирующее влияние возраста на изменения микробиоты, вызванные физической нагрузкой. Наконец, следует отметить, что связь между микробиотой и физическими упражнениями / фитнесом является двунаправленной. Y. J. Hsu et al. сообщили, что мыши GF демонстрируют более короткое время плавания до истощения, чем обычные мыши [29]; тогда как Y. M. Chen et al. (2016) обнаружили, что физическая активность мышей дозозависимо увеличивалась пробиотиком *Lactobacillus plantarum* [30]. К сожалению, механизмы, с помощью которых изменения микробиоты кишечника могут влиять на выполнение упражнений, не изучались, и это направление для будущих исследований.

Ожирение

Большая часть ранних работ, посвященных изучению взаимодействия между микробиомом кишечника и метаболизмом человека, была сосредоточена на ожирении. P. J. Turnbaugh et al. (2009) показали характерную микробиоту у взрослых с ожирением, характеризующуюся уменьшением микробного разнообразия и увеличением числа Firmicutes: Bacteroidetes [31]. Последующие исследования подтвердили тесную связь между ожирением и микробиомом [29, 32].

Важно отметить, что генетические модели ожирения, такие как мыши ob/ob с дефицитом лептина, демонстрируют сдвиг в микробиоте даже во время кормления стандартным кормом, что указывает на исключительный эффект ожирения независимо от рациона питания [13]. Следует отметить, что ряду исследований не удалось воспроизвести характерные изменения, связанные с ожирением, впервые описанные J. I. Gordon et al. (например, увеличение количества Firmicutes: Bacteroidetes) [33], а также недавние исследования не обнаружили или обнаружили слабую связь между индексом массы тела и

микробным составом [7, 34]. Расхождения в результатах могут быть связаны с методологическими различиями и/или чрезмерным вниманием к характеристике микробиоты.

Диета

Режимы питания имеют большее влияние на формирование микробиома кишечника, нежели суммарное потребление калорий или статус ожирения хозяина [35] и могут представлять собой единственный наиболее важный фактор состава и функции кишечной микробиоты [28, 36]. Модулирующие эффекты изменений питания на микробиоту проявляются быстро, в течение первых 24 часов после начала, и возвращаются к исходному уровню в течение 48 часов после прекращения диетических манипуляций [37]. Кроме того, долгосрочные привычные схемы питания в значительной степени определяют микробное разнообразие, наблюдаемое в различных популяциях по всему миру [38].

Было показано, что каждый из основных макроэлементов изменяет состав микробиоты [1]. Однако изучение эффектов отдельных макроэлементов проблематично, учитывая, что эксперименты с одним макроэлементом неизменно приводят к изменениям в других макроэлементах. Более того, что неудивительно, разные подкатегории каждого макроэлемента могут иметь совершенно разные эффекты как на микробиоту, так и на большинство параметров здоровья. Например, потребление растительного белка было связано с уменьшением количества *Bacteroides* и увеличением количества *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Все это связано с положительными эффектами для здоровья [39]. Напротив, потребление белков животного происхождения, по-видимому, оказывает противоположное воздействие на эти конкретные виды бактерий и связано с повышенным уровнем циркулирующего N-оксида триметиламина (ТМАО), который, как обсуждается ниже, связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [40].

Как и в случае с источником белка, влияние пищевых жиров на микробиоту во многом зависит от типа и источника жира. Длинноцепочечные насыщенные жиры, которые, как известно, вызывают метаболическую дисфункцию, связаны с пагубными изменениями микробиоты, включая увеличение количества *Bacteriodes* и *Bilophila* [37]; тогда как потребление ненасыщенных жирных кислот обычно защищает от метаболической дисфункции и увеличивает количество полезных молочнокислых бактерий [41].

Влияние углеводов на микробиоту драматично и во многом зависит от химического класса. Углеводы можно в общих чертах разделить на следующие разновидности: усвояемые (крахмалы и сахара) и неперевариваемые (волокна и устойчивые крахмалы). Неперевариваемые углеводы подвергаются ферментации микробиотой в толстой кишке и являются собой пребиотики. Хотя неперевариваемые углеводы представляют собой чрезвычайно разнообразный химический класс с различным воздействием на микробиоту [42], они, как правило, связаны с повышенным бактериальным разнообразием, богатством и избытием бактерий, продуцирующих бутират; тогда как диеты с низким содержанием неперевариваемых углеводов связаны с дисбиотическим фенотипом [43].

Изучение влияния отдельных макронутриентов на здоровье представляет интерес, также как и к изучению воздействия на здоровье более широких, целостных схем питания. В связи с этим R. E. Ley et al. (2008) проанализировали фекальную микробиоту 60 видов млекопитающих и обнаружили, что микробное разнообразие было самым высоким среди травоядных, за которым следовали всеядные животные, и самым низким среди плотоядных животных [44]. Эти данные согласуются с рядом исследований, показавшим, что привычное

соблюдение средиземноморской диеты с высоким содержанием клетчатки, ненасыщенных жирных кислот, фруктов и овощей было связано с увеличением *Prevotella* (род граммотрицательных анаэробных неспороносных палочкообразных бактерий) и Firmicutes, тогда как низкая приверженность коррелировала с повышенным уровнем циркулирующего ТМАО [45]. В отличие от средиземноморской диеты, западные диеты (с высоким содержанием животного белка, насыщенных жиров, низким содержанием клетчатки, как известно, повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний) резко сокращают микробное разнообразие и полезные виды бактерий, такие как *Bifidobacterium* и *Eubacterium* [46]. Р. J. Turnbaugh (2017) показал, что вредное воздействие западной диеты на микробиоту зависит от дозы и воспроизводимо для множества линий мышей с различными генотипами; тем самым подчеркивая важную роль питания в определении структуры микробного сообщества [46].

Таким образом, с одной стороны, факторы риска развития ССЗ влияют на состав микробиоты кишечника, с другой стороны, этот состав, в свою очередь, оказывает сильное влияние на здоровье сердечно-сосудистой системы и формирование ее патологии.

Микробиота и сердечно-сосудистые заболевания

К наиболее часто встречающимся ССЗ относятся ишемическая болезнь сердца, инсульт, гипертоническая болезнь и сердечная недостаточность. Клиническим проявлениям ССЗ предшествуют доклинические нарушения сосудов, такие как эндотелиальная дисфункция и повышенная жесткость артерий. В последнее десятилетие появились убедительные доказательства роли микробиома в регуляции физиологии сердечно-сосудистой системы и прогрессирования заболевания.

Атеросклероз

Ранние этапы развития атеросклероза характеризуются начальными повреждениями сосудистой стенки, инфильтрацией эндотелия, с последующим липидным накоплением и участием макрофагов и других иммунных клеток в формировании атеросклеротических бляшек в артериальной стенке [47]. Таким образом, атеросклероз имеет как метаболические, так и воспалительные компоненты, на каждый из которых могут влиять изменения микробиоты кишечника. Доказательства связи микробиоты с атеросклерозом были впервые установлены в результате выявления в атеросклеротических бляшках, различных видов бактериальной ДНК [1]. О. Koren et al. (2011) сообщили, что *Chryseomonas* присутствовал во всех изученных человеческих атеросклеротических бляшках, а также в большинстве образцов присутствовали *Veillonella* и *стрептококк* [48]. Некоторые бактериальные флотипы, идентифицированные в атеросклеротических бляшках, также были идентифицированы в образцах микробиоты полости рта и кишечника тех же людей, что позволяет предположить, что эти удаленные микробные сообщества могут быть первоначальным источником атеросклеротических бактерий.

Е. Е. Ziganshina et al. (2016) подтвердили высокое бактериальное разнообразие в атеросклеротических бляшках и сообщили, что несколько видов бактерий коррелировали с клиническими лабораторными показателями, включая общий холестерин, аланинаминотрансферазу и циркулирующие лейкоциты [49]. Помимо образования бляшек, ряд исследований также обнаружили связь между микробиотой и стабильностью бляшек [1, 50].

Эти обсервационные наблюдательные исследования (клинические исследования, в которых исследователь собирает данные путем простого наблюдения событий в их

естественном течении, не вмешиваясь в них активно) на людях были дополнены доклиническими экспериментами исследованиями с использованием мышей GF. Kashara K. et al. (2017) обнаружили, что мыши GF-ApoE, получавшие стандартную диету, демонстрируют значительное снижение образования атеросклеротических повреждений по сравнению с мышами ApoE, выращенными традиционным способом. Защитный эффект не зависел от гиперхолестеринемии, поскольку уровни циркулирующего холестерина были неожиданно повышены у мышей GF. Авторы предположили, что защита была опосредована ослаблением воспаления вызванным липополисахаридом (ЛПС) [51]. R. Stepankova et al. (2010) также сообщили, что у ApoE^{-/-} мышей, выращенных в условиях GF, но не в обычных условиях, развивались атеросклеротические бляшки при кормлении стандартной диетой [52]. Интересно, что, когда мышей кормили пищей с высоким содержанием холестерина, между группами наблюдались лишь минимальные различия в образовании бляшек. Этот вывод согласуется с данными Wright S.D. et al. (2000), сообщившими об отсутствии различий в прогрессировании атеросклеротических бляшек между мышами ApoE^{-/-} и GF-ApoE^{-/-}, получавшими западную диету с высоким содержанием холестерина [53]. Хотя конкретные клеточные события, лежащие в основе различных атерогенных эффектов при диетах с низким и высоким содержанием холестерина, неясны, результаты подчеркивают важный модулирующий эффект питания во взаимосвязи между микробиотой и сердечно-сосудистыми исходами.

Li J. et al. (2016) продемонстрировали, что численность *Akkermansia muciniphila* — бактерий, разлагающих муцин, которые, как было показано, оказывает положительное влияние на метаболизм) снижалась с помощью западной диеты у мышей ApoE^{-/-}, а 8 недель лечения *A. muciniphila* снижали образование атеросклеротических поражений, не влияя на гиперхолестеринемия [54]. Благоприятные эффекты пополнения запасов *A. muciniphila* сопровождалась снижением кишечной проницаемости, сывороточного ЛПС, а также сосудистого и системного воспаления. Включив в контрольную группу термоубитую *A. muciniphila*, авторы продемонстрировали, что эффекты зависели от жизнеспособности *A. muciniphila*. В совокупности эти данные дают убедительные доказательства того, что микробиота представляет собой причинный фактор атеросклероза. Относительный вклад кишечных бактерий, дистанционно действующих на атерогенез, по сравнению с популяциями бактерий, находящихся в атеросклеротических поражениях, остается неясным и является перспективой для будущих исследований.

Гипертония

Гипертония - наиболее частое сердечно-сосудистое заболевание, от которого страдают более 1 миллиарда человек во всем мире. Как и у атеросклероза, основные причины гипертонии многофакторны, и пробелы в нашем понимании ее этиологии способствуют неадекватным результатам контроля. Увеличивается количество экспериментальных данных, говорящих о том, что микробиота кишечника изменяется в условиях гипертонии и может вызывать повышение артериального давления [1].

Первые доказательства связи кишечных бактерий с гипертонией были предоставлены Honors J. W. et al., в начале 80-х годов прошлого века продемонстрировавших в серии экспериментов, что лечение антибиотиками снижает гипертонзию, вызванную стероидами, у крыс [55]. Более поздние исследования продвинули наше понимание роли микробиома в регуляции артериального давления. Так, Yang T. et al. (2015) сравнили микробиоту нормотензивных крыс линии Вистар-Киото и спонтанно гипертензивных крыс и

обнаружили, что гипертензивные крысы демонстрируют пониженное микробное разнообразие и равномерность, а также повышенное соотношение Firmicutes: Bacteroidetes [56]. Интересно, что эти изменения были связаны с уменьшением количества бактерий, продуцирующих ацетат и бутират, которые, возможно, способствовали повышению кровяного давления. М. М. Santisteban et al. (2017) обнаружили, что мышинные модели гипертензии характеризовались воспалением кишечника, повышением его проницаемости, дисбиозом и усилением кишечно-гипоталамической передачи сигналов, предполагая, что дисфункциональная связь между симпатической нервной системой и кишечником играет роль в патогенезе гипертензии [57]. Кроме того, Karbach S. H. et al. (2016) сообщили, что мышцы GF были защищены от гипертензии, вызванной ангиотензином II, и ассоциированного воспаления сосудов [58]. В серии экспериментов Wilck N. et al. (2017) продемонстрировали, что вызванное солью повышение артериального давления сопровождалось снижением *L. murinus* у мышей и людей; а пополнение *L. murinus* предотвращало вызванную солью гипертензию у мышей, ингибируя индукцию клеток Т - хелперов 17 [59].

В ряде исследований использовалась трансплантация микробов для изучения связи между микробиотой и регуляцией артериального давления. Durgan D. J. et al. (2016) обнаружили, что трансплантация дисбиотического содержимого слепой кишки от крыс с гипертензией, вызванной обструктивным апноэ во сне, заметно повышала артериальное давление и вызывала дисбактериоз у нормотензивных крыс уже через 7 дней [60]. В последующем исследовании та же группа ученых переносила содержимое слепой кишки от склонных к инсульту крыс со спонтанной гипертензией к нормотензивным крысам Wistar-Kyoto. Было обнаружено, что микробиота крыс с гипертензией, характеризующаяся повышенным соотношением Firmicutes: Bacteroidetes, была достаточной для повышения систолического артериального давления у крыс с нормальным давлением [60]. Однако передача нормотензивной микробиоты гипертензивным крысам было недостаточной для снижения систолического АД или нормализации дисбактериоза, что позволяет предположить, что эффективность изменения микробиоты кишечника путем трансплантации зависит от хозяина [60]. Mell B. et al. (2015) изучили непосредственные и долгосрочные эффекты однократного переноса микробиоты слепой кишки от гипертензивных крыс, находящихся на избыточном по соли питании нормотензивным крысам. Авторы сообщили, что эти две линии крыс различаются по микробиоте кишечника с увеличением количества Bacteroidetes и Veillonellaceae у гипертензивных крыс. Однако, вопреки их гипотезе, перенос микробиоты от гипертензивных крыс к нормотензивным не увеличивал кровяное давление у последних животных; кроме того, перенос микробиоты от крыс с нормальным давлением к крысам с гипертензией неожиданно вызвал немедленное и продолжительное усиление систолической гипертензии и привел к сокращению продолжительности жизни [61].

Причины этих результатов неизвестны, хотя следует отметить, что пагубные эффекты трансплантации наблюдались только тогда, когда крысы содержались на диете с высоким содержанием соли. Это подчеркивает взаимодействие диеты и микробиоты, что следует учитывать при проведении трансплантации микробиот в исследованиях.

Сосудистая дисфункция

По сравнению с атеросклерозом и гипертензией данные о том, что микробиом кишечника регулирует сосудистую дисфункцию, ограничены. Эндотелиальная дисфункция — одно из наиболее клинически значимых проявлений сосудистой дисфункции и сильный независимый фактор риска будущих сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [1].

Karbach S.H. et al. (2016) отметили, что колонизация мышей GF вызывает легкую эндотелиальную дисфункцию и повышенную экспрессию *tbx21* (Т-бокс фактор транскрипции TBX21), который кодирует ключевой фактор транскрипции для IFN-(Особое место в свете современных представлений о молекулярных механизмах иммунных реакций принадлежит интерферону гамма (далее — интерферон-у, IFN-у) — регуляторному цитокину иммунного ответа) [58]. Интересно, что GF и обычные мыши проявляли сходные сосудосуживающие и сосудорасширяющие реакции, что позволяет предположить, что процесс колонизации сам по себе нарушает функцию эндотелия.

Постпрандиальная гиперлипидемия свидетельствует о том, что пища с высоким содержанием жира может резко отрицательно влиять на функцию эндотелия по сравнению с едой богатой углеводами. Yi P. et al. (2013) сообщили, что эндотелиальная дисфункция, вызванная постпрандиальной гиперлипидемией, уменьшалась у мышей, предварительно получавших антибиотики широкого спектра действия [62]. Сосудистая защита сопровождалась снижением экспрессии в кишечнике TLR4 (Толл-подобные рецепторы, англ. *Toll-like receptor, TLR; от нем. toll — большой, восхитительный* — класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ. Игруют ключевую роль во врожденном иммунитете. Например, толл-подобный рецептор 4 узнает и связывается с консервативной структурой клеточной стенки грамотрицательных бактерий — липополисахаридом. Название получили благодаря сходству с белком, который кодируется открытым в 1985 году геном *Toll* у дрозофилы. и фосфорилированного NF-κB Сигнальный путь NF-κB — внутриклеточный сигнальный путь, центральным компонентом которого является транскрипционный фактор NF-κB (англ. *nuclear factor κB*). Этот сигнальный путь активируется в ответ на такие внешние стимулы, как факторы некроза опухоли, интерлейкин 1 и некоторые характерные для патогенов молекулы (англ. *pathogen-associated molecular patterns или PAMPs*). NF-κB контролирует очень большую группу генов, которые отвечают за процесс воспаления, пролиферацию клеток и апоптоз. Сигнальный путь NF-κB является компонентом других путей, например сигнального пути TNFα и Toll-подобных рецепторов и повышенной экспрессией SIRT1 Сиртуины (англ. *sirtuins или Silent Information Regulator 2 proteins, SIR2*) — семейство эволюционно консервативных НАД-зависимых белков, обладающих деацетилазной или АДФ-рибозилтрансферазной активностью. Название семейству дано в честь одного из представителей — дрожжевого белка SIR2. Сиртуины обнаружены у многих живых организмов, от бактерий до млекопитающих, и вовлечены в регуляцию важных клеточных процессов и метаболических путей. Vikram A. et al. (2016) предоставили дополнительные доказательства связи между кормлением с высоким содержанием жиров, кишечной микробиотой, SIRT1 и эндотелиальной дисфункцией [63]. В серии экспериментов с использованием GF, обработанных антибиотиками и генетически измененных мышей показано, что HFD ухудшает функцию эндотелия путем снижения регуляции SIRT1 и снижения биодоступности оксида азота, по крайней мере частично за счет увеличения сосудистого miR-204 (МикроРНК участвуют в регуляции на эпигенетическом уровне многочисленных критических биологических процессов) в зависимом от микробиоты кишечника. В совокупности эти исследования предполагают, что негативные сигналы, происходящие из микробиома, включая активацию TLR4 и снижение сосудистого SIRT1, вносят вклад в вызванную питанием эндотелиальную дисфункцию.

Наряду с эндотелиальной дисфункцией жесткость артерий является одной из наиболее клинически значимых форм сосудистой дисфункции. Жесткость крупных артерий,

оцениваемая *in vivo* по скорости пульсовой волны у людей и животных, является надежным прогностическим индикатором ССЗ в различных популяциях. Насколько нам известно, пока нет данных, связывающих микробиоту кишечника с изменениями жесткости артерий [1].

В исследовании [65] установлено, что сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index) позволяет оценивать жесткость артериальной стенки, обусловленную ее морфологическими изменениями и, в меньшей степени, сосудистым тонусом, не зависит от уровня артериального давления в момент исследования и отражает истинную жесткость сосудистой стенки. В течение 2 месяцев, на обоих визитах пациентам (через 24 недели) проводилась объемная сфигмоплетизмография на аппарате VaSera-1000.

(FukudaDenshi, Япония) в прецизионном режиме. Анализировали следующие параметры: артериальное систолическое и диастолическое давление (САД и ДАД соответственно) на правой (RB), левой (LB) верхней конечности и на правой (RA), левой (LA) нижней конечности; скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) между предплечьем и правой лодыжкой (R-PWV, м/с) и предплечьем и левой лодыжкой (L-PWV, м/с); индекс аугментации (AI) — отношение амплитуды волны, возникающей при сложении первичной и отраженной волн, к амплитуде первичной волны, возникающих при систоле левого желудочка; лодыжечно-плечевой индекс (R/L-ABI) справа/слева; сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index). Именно CAVI позволяет оценивать жесткость артериальной стенки, обусловленную ее морфологическими изменениями и, в меньшей степени, сосудистым тонусом, не зависит от уровня артериального давления в момент исследования и отражает истинную жесткость сосудистой стенки. Все показатели рассчитывались автоматически. Методика измерения показателей соответствует рекомендациям, отраженным в инструкции к аппарату VaSera-1000.

Старение связано с прогрессирующим снижением структуры и функции сердечно-сосудистой системы. Накопление доказательств связывает сердечно-сосудистое старение с эпигенетическими изменениями, включающими сложное взаимодействие метилирования ДНК, посттрансляционных модификаций гистонов и динамической занятости нуклеосом, регулируемой многочисленными эпигенетическими факторами. Достижения в области геномной технологии привели к глубокому пониманию реорганизации хроматина как при сердечно-сосудистом старении, так и при заболеваниях. Обобщены последние открытия в области эпигенетических механизмов, участвующих в сердечно-сосудистом старении и заболеваниях, и обсуждаются потенциальные терапевтические стратегии для замедления сердечно-сосудистого старения и борьбы с сопутствующими заболеваниями путем омоложения эпигенетических сигнатур до молодого состояния.

Биокомпьютеры и инновации

Биологические компьютеры, или биокомпьютеры, представляют собой будущее вычислительной техники и биологии. Биокомпьютеры — это компьютеры, состоящие из белков, генов и клеток и способные выполнять математические операции. Например, бактерии могут быть модифицированы, превращаясь в биокомпьютеры, способные обнаруживать и лечить определенные воспалительные заболевания, включая заболевания кишечника. Поскольку ученые посвящают время и усилия исследованиям в новой области биокомпьютинга, эти новые технологии произведут революцию в медицинской области: в будущем биокомпьютинг может быть использован для идентификации и лечения различных заболеваний [66].

Романчук П. И., Романчук Н. П. разработан и внедрен [67] способ оценки возрастных

изменений сердечно-сосудистой системы организма человека, заключающийся в определении биофизических и биохимических показателей организма человека, при котором дополнительно проводят ЭКГ и ЭхоКГ сердца, и по отклонениям указанных показателей и показаний измерений ЭКГ и ЭхоКГ сердца судят о структурно-функциональных и метаболических изменениях в локальных кровеносных сосудах, региональных сосудистых бассейнах, отличающийся тем, что осуществляют одновременное измерение системного артериального давления на левом и правом плече, левой и правой лодыжке для определения значений лодыжечноплечевого индекса в левой и правой половине туловища и скорости распространения пульсовой волны в левой и правой половинах туловища, а возрастные изменения сердечно-сосудистой системы организма человека оценивают по величине лодыжечноплечевого индекса и указанным показателям измерений в момент регистрации этого импульса, а также по показателям состояния центральной и периферической гемодинамики, изменению геометрии сердца, работе сердечно-сосудистой системы, темпу возрастных изменений и их взаимосвязи [67].

В исследованиях Н. П. Романчук от изобретения в 2010 году [68] (заключающегося в повышении профилактического воздействия на организм человека за счет введения жизненно важных пищевых веществ в функциональный пищевой продукт для подавления свободнорадикальной активности, инвазивной детоксикации организма человека, оптимизации нейрогенной регуляции сосудистого тонуса при артериальной гипертензии и восстановления репродуктивных функций у лиц мужского и женского пола путем оптимизации качественной структуры компонентов продукта), по настоящее [69] показано, что новая управляемая здоровая биомикробиота и персонализированное функциональное и сбалансированное питание «мозга и микробиоты» — это долговременная медицинская программа пациента, которая позволяет комбинированному применению питательной эпигенетики и фармэпигенетики, а главное проведению профилактики полипрагмазии.

Главный двигатель долголетия человека — это, когда микробиологическая память остается стабильной, а рацион функционального (здорового) диетического питания и структура здоровой биомикробиоты — функционируют почти неизменными. Микробиом человека представляет собой совокупность всех микробов, населяющих организм. Микробиом кишечника человека — уникальная совокупность микроорганизмов, влияющих на целый ряд важных процессов: от метаболических и иммунных до когнитивных, а отклонение его состава от нормы приводит к развитию разнообразных патологических состояний.

Наличие инновационных технологий, таких как секвенирование следующего поколения и коррелированные инструменты биоинформатики, позволяют глубже исследовать перекрестные нейросетевые взаимосвязи между микробиотой и иммунными реакциями человека. Иммунный гомеостаз — это баланс между иммунологической толерантностью и воспалительными иммунными реакциями является ключевой особенностью в исходе здоровья или болезни. Здоровая микробиота — это качественное и количественное соотношение разнообразных микробов отдельных органов и систем, поддерживающее биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения здоровья человека [69].

Выводы

Микробиом человека представляет собой совокупность микробов, которые населяют организм человека с наибольшей локализацией в кишечнике. Кишечный микробиом

представляет собой уникальную совокупность микроорганизмов, которая влияет на целый ряд важных жизненных процессов и является регулятор физиологических функций человека.

Дисбактериоз кишечника — вредные изменения в составе или количестве кишечных микроорганизмов, связанные с развитием и прогрессированием многочисленных заболеваний, включая ССЗ. Было установлено, что большинство факторов риска ССЗ, включая старение, ожирение, определенные режимы питания и малоподвижный образ жизни, вызывают дисбактериоз кишечника.

Полученные данные об участии микробиома кишечника в этиологии и патогенезе ССЗ позволяют разработать новые подходы к их профилактике и лечению, снизить смертность.

Главный двигатель долголетия человека — это, когда микробиологическая память остается стабильной, а рацион функционального (здорового) диетического питания и структура здоровой биомикробиоты функционируют почти неизменными. Микробиом человека представляет собой совокупность всех микробов, населяющих организм.

Микробиом кишечника человека — уникальная совокупность микроорганизмов, влияющих на целый ряд важных процессов: от метаболических и иммунных до когнитивных, а отклонение его состава от нормы приводит к развитию разнообразных патологических состояний.

Список литературы:

1. Battson M. L., Lee D. M., Weir T. L., Gentile C. L. The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease // The Journal of nutritional biochemistry. 2018. V. 56. P. 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.12.010>
2. Nicholson J. K., Holmes E., Kinross J., Burcelin R., Gibson G., Jia W., Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions // Science. 2012. V. 336. №6086. P. 1262-1267. <https://doi.org/10.1126/science.1223813>
3. Булгакова С. В., Романчук Н. П. Иммунный гомеостаз: новая роль микро- и макроэлементов, здоровой микробиоты // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №10. С. 206-233. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/59/22>
4. Fritz J. V., Desai M. S., Shah P., Schneider J. G., Wilmes P. From meta-omics to causality: experimental models for human microbiome research // Microbiome. 2013. V. 1. №1. P. 14. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-14>
5. Turnbaugh P. J., Ley R. E., Hamady M., Fraser-Liggett C. M., Knight R., Gordon J. I. The human microbiome project // Nature. 2007. V. 449. №7164. P. 804-810. <https://doi.org/10.1038/nature06244>
6. Proctor L. M. The human microbiome project in 2011 and beyond // Cell host & microbe. 2011. V. 10. №4. P. 287-291. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.001>
7. Gevers D., Knight R., Petrosino J. F., Huang K., McGuire A. L., Birren B. W., ... Huttenhower C. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome // PLoS Biol. 2012. V. 10. №8. P. e1001377. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001377>
8. Lozupone C. A., Stombaugh J. I., Gordon J. I., Jansson J. K., Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota // Nature. 2012. V. 489. №7415. P. 220-230. <https://doi.org/10.1038/nature11550>
9. Petersen C., Round J. L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease // Cellular microbiology. 2014. V. 16. №7. P. 1024-1033. <https://doi.org/10.1111/cmi.12308>

10. Ley R. E., Bäckhed F., Turnbaugh P., Lozupone C. A., Knight R. D., Gordon J. I. Obesity alters gut microbial ecology // *Proceedings of the national academy of sciences*. 2005. V. 102. №31. P. 11070-11075. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102>
11. Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper L. V., Koh G. Y., Nagy A., ... Gordon J. I. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proceedings of the national academy of sciences*. 2004. V. 101. №44. P. 15718-15723. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
12. Ridaura V. K., Faith J. J., Rey F. E., Cheng J., Duncan A. E., Kau A. L., ... Gordon J. I. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice // *Science*. 2013. V. 341. №6150. <https://doi.org/10.1126/science.1241214>
13. Cani P. D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A. M., Delzenne N. M., Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice // *Diabetes*. 2008. V. 57. №6. P. 1470-1481. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
14. Zhu W., Gregory J. C., Org E., Buffa J. A., Gupta N., Wang Z., ... Hazen S. L. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk // *Cell*. 2016. V. 165. №1. P. 111-124. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011>
15. Charbonneau M. R., Blanton L. V., Di Giulio D. B., Relman D. A., Lebrilla C. B., Mills D. A., Gordon J. I. A microbial perspective of human developmental biology // *Nature*. 2016. V. 535. №7610. P. 48-55. <https://doi.org/10.1038/nature18845>
16. Li H., Qi Y., Jasper H. Preventing age-related decline of gut compartmentalization limits microbiota dysbiosis and extends lifespan // *Cell host & microbe*. 2016. V. 19. №2. P. 240-253. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.008>
17. Odamaki T., Kato K., Sugahara H., Hashikura N., Takahashi S., Xiao J. Z., ... Osawa R. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study // *BMC microbiology*. 2016. V. 16. №1. P. 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0708-5>
18. O'Connor E. M., O'Herlihy E. A., O'Toole P. W. Gut microbiota in older subjects: variation, health consequences and dietary intervention prospects // *Proceedings of the Nutrition Society*. 2014. V. 73. №4. P. 441-451. <https://doi.org/10.1017/s0029665114000597>
19. Falony G., Joossens M., Vieira-Silva S., Wang J., Darzi Y., Faust K., ... Raes J. Population-level analysis of gut microbiome variation // *Science*. 2016. V. 352. №6285. P. 560-564. <https://doi.org/10.1126/science.aad3503>
20. Jeffery I. B., Lynch D. B., O'toole P. W. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons // *The ISME journal*. 2016. V. 10. №1. P. 170-182. <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.88>
21. Thevaranjan N., Puchta A., Schulz C., Naidoo A., Szamosi J. C., Verschoor C. P., ... Bowdish D. M. Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction // *Cell host & microbe*. 2017. V. 21. №4. P. 455-466. e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.03.002>
22. Denou E., Marcinko K., Surette M. G., Steinberg G. R., Schertzer J. D. High-intensity exercise training increases the diversity and metabolic capacity of the mouse distal gut microbiota during diet-induced obesity // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2016. V. 310. №11. P. E982-E993. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00537.2015>
23. Bressa C., Bailén-Andrino M., Pérez-Santiago J., González-Soltero R., Pérez M., Montalvo-Lominchar M. G., ... Larrosa M. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women // *PLoS One*. 2017. V. 12. №2. P. e0171352. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171352>

24. Estaki M., Pither J., Baumeister P., Little J. P., Gill S. K., Ghosh S., ... Gibson D. L. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions // *Microbiome*. 2016. V. 4. №1. P. 42. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0189-7>
25. Clarke S. F., Murphy E. F., O'Sullivan O., Lucey A. J., Humphreys M., Hogan A., ... Cotter P. D. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity // *Gut*. 2014. V. 63. №12. P. 1913-1920. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306541>
26. Campbell S. C., Wisniewski P. J., Noji M., McGuinness L. R., Häggblom M. M., Lightfoot S. A., ... Kerkhof L. J. The effect of diet and exercise on intestinal integrity and microbial diversity in mice // *PloS one*. 2016. V. 11. №3. P. e0150502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150502>
27. Welly R. J., Liu T. W., Zidon T. M., Rowles III J. L., Park Y. M., Smith T. N., ... Vieira-Potter V. J. Comparison of diet vs. exercise on metabolic function & gut microbiota in obese rats // *Medicine and science in sports and exercise*. 2016. V. 48. №9. P. 1688. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000964>
28. Zhang C., Li S., Yang L., Huang P., Li W., Wang S., ... Zhao L. Structural modulation of gut microbiota in life-long calorie-restricted mice // *Nature communications*. 2013. V. 4. №1. P. 1-10. <https://doi.org/10.1038/ncomms3163>
29. Zhang C., Zhang M., Pang X., Zhao Y., Wang L., Zhao L. Structural resilience of the gut microbiota in adult mice under high-fat dietary perturbations // *The ISME journal*. 2012. V. 6. №10. P. 1848-1857. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.27>
30. Chen Y. M., Wei L., Chiu Y. S., Hsu Y. J., Tsai T. Y., Wang M. F., Huang C. C. *Lactobacillus plantarum* TWK10 supplementation improves exercise performance and increases muscle mass in mice // *Nutrients*. 2016. V. 8. №4. P. 205. <https://doi.org/10.3390/nu8040205>
31. Turnbaugh P. J., Hamady M., Yatsunencko T., Cantarel B. L., Duncan A., Ley R. E., ... Gordon J. I. A core gut microbiome in obese and lean twins // *Nature*. 2009. V. 457. №7228. P. 480-484. <https://doi.org/10.1038/nature07540>
32. Musso G., Gambino R., Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? // *Diabetes care*. 2010. V. 33. №10. P. 2277-2284. <https://doi.org/10.2337/dc10-0556>
33. Walters W. A., Xu Z., Knight R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD // *FEBS letters*. 2014. V. 588. №22. P. 4223-4233. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.09.039>
34. Finucane M. M., Sharpton T. J., Laurent T. J., Pollard K. S. A taxonomic signature of obesity in the microbiome? Getting to the guts of the matter // *PloS one*. 2014. V. 9. №1. P. e84689. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084689>
35. Ravussin Y., Koren O., Spor A., LeDuc C., Gutman R., Stombaugh J., ... Leibel R. L. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice // *Obesity*. 2012. V. 20. №4. P. 738-747. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.111>
36. Carmody R. N. et al. Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota // *Cell host & microbe*. 2015. V. 17. №1. P. 72-84. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.11.010>
37. David L. A., Maurice C. F., Carmody R. N., Gootenberg D. B., Button J. E., Wolfe B. E., ... Turnbaugh P. J. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature*. 2014. V. 505. №7484. P. 559-563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>
38. Tyakht A. V., Kostyukova E. S., Popenko A. S., Belenikin M. S., Pavlenko A. V., Larin A. K., ... Govorun V. M. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia // *Nature communications*. 2013. V. 4. №1. P. 1-9. <https://doi.org/10.1038/ncomms3469>

39. Dominika Š., Arjan N., Karyn R. P., Henryk K. The study on the impact of glycated pea proteins on human intestinal bacteria // *International journal of food microbiology*. 2011. V. 145. №1. P. 267-272. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.01.002>
40. Koeth R. A., Wang Z., Levison B. S., Buffa J. A., Org E., Sheehy B. T., ... Hazen S. L. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis // *Nature medicine*. 2013. V. 19. №5. P. 576-585. <https://doi.org/10.1038/nm.3145>
41. Caesar R., Tremaroli V., Kovatcheva-Datchary P., Cani P. D., Bäckhed F. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling // *Cell metabolism*. 2015. V. 22. №4. P. 658-668. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.026>
42. Graf D., Di Cagno R., Fåk F., Flint H. J., Nyman M., Saarela M., Watzl B. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota // *Microbial ecology in health and disease*. 2015. V. 26. №1. P. 26164. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26164>
43. Sheflin, A. M., Borresen, E. C., Kirkwood, J. S., Boot, C. M., Whitney, A. K., Lu, S., ... & Weir, T. L. Dietary supplementation with rice bran or navy bean alters gut bacterial metabolism in colorectal cancer survivors // *Molecular nutrition & food research*. 2017. V. 61. №1. P. 1500905. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500905>
44. Ley R. E., Hamady M., Lozupone C., Turnbaugh P. J., Ramey R. R., Bircher J. S., ... Gordon J. I. Evolution of mammals and their gut microbes // *Science*. 2008. V. 320. №5883. P. 1647-1651. <https://doi.org/10.1126/science.1155725>
45. De Filippis F., Pellegrini N., Vannini L., Jeffery I. B., La Stora A., Laghi L., ... Ercolini D. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome // *Gut*. 2016. V. 65. №11. P. 1812-1821. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957>
46. Turnbaugh P. J. Microbes and diet-induced obesity: fast, cheap, and out of control // *Cell host & microbe*. 2017. V. 21. №3. P. 278-281. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.02.021>
47. Булгакова С. В., Овчинникова Е. А., Захарова Н. О., Тренева Е. В. Состояние микроциркуляторного русла при сочетанном течении ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких у пациентов старческого возраста // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2020. №1. С. 1-16. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00001>
48. Koren O., Spor A., Felin J., Fåk F., Stombaugh J., Tremaroli V., ... Bäckhed F. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011. V. 108. №Supplement 1. P. 4592-4598. <https://doi.org/10.1073/pnas.1011383107>
49. Ziganshina E. E., Sharifullina D. M., Lozhkin A. P., Khayrullin R. N., Ignatyev I. M., Ziganshin A. M. Bacterial communities associated with atherosclerotic plaques from Russian individuals with atherosclerosis // *PLoS One*. 2016. V. 11. №10. P. e0164836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164836>
50. Lanter B. B., Sauer K., Davies D. G. Bacteria present in carotid arterial plaques are found as biofilm deposits which may contribute to enhanced risk of plaque rupture // *MBio*. 2014. V. 5. №3. <https://doi.org/10.1128/mBio.01206-14>
51. Kasahara K., Tanoue T., Yamashita T., Yodoi K., Matsumoto T., Emoto T., ... Hirata K. I. Commensal bacteria at the crossroad between cholesterol homeostasis and chronic inflammation in atherosclerosis // *Journal of lipid research*. 2017. V. 58. №3. P. 519-528. <https://doi.org/10.1194/jlr.M072165>

52. Stepankova R., Tonar Z., Bartova J., Nedorost L., Rossman P., Poledne R., ... Tlaskalova-Hogenova H. Absence of microbiota (germ-free conditions) accelerates the atherosclerosis in ApoE-deficient mice fed standard low cholesterol diet // *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2010. V. 17. №8. P. 796-804. <https://doi.org/10.5551/jat.3285>
53. Wright S. D., Burton C., Hernandez M., Hassing H., Montenegro J., Mundt S., ... Chao Y. S. Infectious agents are not necessary for murine atherogenesis // *The Journal of experimental medicine*. 2000. V. 191. №8. P. 1437-1442. <https://doi.org/10.1084/jem.191.8.1437>
54. Li J., Lin S., Vanhoutte P. M., Woo C. W., Xu A. Akkermansia muciniphila protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in Apoe^{-/-} mice // *Circulation*. 2016. V. 133. №24. P. 2434-2446. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645>
55. Honour J. The possible involvement of intestinal bacteria in steroidal hypertension // *Endocrinology*. 1982. V. 110. №1. P. 285-287. <https://doi.org/10.1210/endo-110-1-285>
56. Yang T., Santisteban M. M., Rodriguez V., Li E., Ahmari N., Carvajal J. M., ... Mohamadzadeh M. Gut dysbiosis is linked to hypertension // *Hypertension*. 2015. V. 65. №6. P. 1331-1340. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>
57. Santisteban, M. M., Qi, Y., Zubcevic, J., Kim, S., Yang, T., Shenoy, V., ... & Raizada, M. K. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut // *Circulation research*. 2017. V. 120. №2. P. 312-323. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309006>
58. Karbach S. H., Schönfelder T., Brandão I., Wilms E., Hörmann N., Jäckel S., ... Wenzel P. Gut microbiota promote angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction // *Journal of the American Heart Association*. 2016. V. 5. №9. P. e003698. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003698>
59. Wilck N., Matus M. G., Kearney S. M., Olesen S. W., Forslund K., Bartolomaeus H., ... Müller D. N. Salt-responsive gut commensal modulates TH 17 axis and disease // *Nature*. 2017. V. 551. №7682. P. 585-589. <https://doi.org/10.1038/nature24628>
60. Durgan D. J., Ganesh B. P., Cope J. L., Ajami N. J., Phillips S. C., Petrosino J. F., ... Bryan Jr, R. M. Role of the gut microbiome in obstructive sleep apnea-induced hypertension // *Hypertension*. 2016. V. 67. №2. P. 469-474. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06672>
61. Mell B., Jala V. R., Mathew A. V., Byun J., Waghulde H., Zhang Y., ... Joe B. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat // *Physiological genomics*. 2015. V. 47. №6. P. 187-197. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00136.2014>
62. Yi P., Pang J., Alexander J. S., Rivera C. The endotoxin/toll-like receptor-4 axis mediates gut microvascular dysfunction associated with post-prandial lipidemia // *BMC physiology*. 2013. V. 13. №1. P. 1-10. <https://doi.org/10.1186/1472-6793-13-12>
63. Vikram A., Kim Y. R., Kumar S., Li Q., Kassan M., Jacobs J. S., Irani K. Vascular microRNA-204 is remotely governed by the microbiome and impairs endothelium-dependent vasorelaxation by downregulating Sirtuin1 // *Nature communications*. 2016. V. 7. P. 12565. <https://doi.org/10.1038/ncomms12565>
64. Захарова Н. О., Булгакова С. В., Тренева Е. В., Николаева А. В., Романчук П. И., Нестеренко С. А. Особенности определения и прогностическое значение скорости клубочковой фильтрации у лиц старших возрастных групп с сердечно-сосудистой патологией // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020. №65 (2). С. 77-83. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-2-77-83>

65. Золотовская И. А., Давыдкин И. Л., Повереннова И. Е., Романчук Н. П. Влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. №8 (4). С. 25–31. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-25-31>

66. Пятин В. Ф., Колсанов А. В., Романчук Н. П., Романов Д. В., Давыдкин И. Л., Волобуев А. Н., Сиротко И. И., Булгакова С. В. Биоинформатика и искусственный интеллект: геронтологические и гериатрические компоненты медико-социального сопровождения к активному здоровому долголетию // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №12. С. 155-175. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/61/16>

67. Романчук П. И., Романчук Н. П. Способ оценки возрастных изменений сердечно-сосудистой системы. Патент РФ на изобретение 2485886. 2012.

68. Романчук Н. П. Способ производства зернового компонента для пищевого продукта быстрого приготовления и способ производства функционального пищевого продукта быстрого приготовления. Патент РФ на изобретение №2423873. 2010.

69. Романчук Н. П. Здоровая микробиота и натуральное функциональное питание: гуморальный и клеточный иммунитет // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №9. С. 127-166. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/58/14>

References:

1. Battson, M. L., Lee, D. M., Weir, T. L., & Gentile, C. L. (2018). The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *The Journal of nutritional biochemistry*, 56, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.12.010>

2. Nicholson, J. K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W., & Pettersson, S. (2012). Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*, 336(6086), 1262-1267. <https://doi.org/10.1126/science.1223813>

3. Bulgakova, S., & Romanchuk, N. (2020). Immune Homeostasis: New Role of Micro- and Macroelements, Healthy Microbiota. *Bulletin of Science and Practice*, 6(10), 206-233. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/59/22>

4. Fritz, J. V., Desai, M. S., Shah, P., Schneider, J. G., & Wilmes, P. (2013). From meta-omics to causality: experimental models for human microbiome research. *Microbiome*, 1(1), 14. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-14>

5. Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., & Gordon, J. I. (2007). The human microbiome project. *Nature*, 449(7164), 804-810. <https://doi.org/10.1038/nature06244>

6. Proctor, L. M. (2011). The human microbiome project in 2011 and beyond. *Cell host & microbe*, 10(4), 287-291. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.001>

7. Gevers, D., Knight, R., Petrosino, J. F., Huang, K., McGuire, A. L., Birren, B. W., ... & Huttenhower, C. (2012). The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol*, 10(8), e1001377. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001377>

8. Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K., & Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489(7415), 220-230. <https://doi.org/10.1038/nature11550>

9. Petersen, C., & Round, J. L. (2014). Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cellular microbiology*, 16(7), 1024-1033. <https://doi.org/10.1111/cmi.12308>

10. Ley, R. E., Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C. A., Knight, R. D., & Gordon, J. I. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the national academy of sciences*, 102(31), 11070-11075. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102>
11. Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., ... & Gordon, J. I. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the national academy of sciences*, 101(44), 15718-15723. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
12. Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Cheng, J., Duncan, A. E., Kau, A. L., ..., & Gordon, J. I. (2013). Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, 341(6150). <https://doi.org/10.1126/science.1241214>
13. Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., & Burcelin, R. (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet - induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 57(6), 1470-1481. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
14. Zhu, W., Gregory, J. C., Org, E., Buffa, J. A., Gupta, N., Wang, Z., ... & Hazen, S. L. (2016). Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell*, 165(1), 111-124. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011>
15. Charbonneau, M. R., Blanton, L. V., DiGiulio, D. B., Relman, D. A., Lebrilla, C. B., Mills, D. A., & Gordon, J. I. (2016). A microbial perspective of human developmental biology. *Nature*, 535(7610), 48-55. <https://doi.org/10.1038/nature18845>
16. Li, H., Qi, Y., & Jasper, H. (2016). Preventing age-related decline of gut compartmentalization limits microbiota dysbiosis and extends lifespan. *Cell host & microbe*, 19(2), 240-253. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.008>
17. Odamaki, T., Kato, K., Sugahara, H., Hashikura, N., Takahashi, S., Xiao, J. Z., ... & Osawa, R. (2016). Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC microbiology*, 16(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0708-5>
18. O'Connor, E. M., O'Herlihy, E. A., & O'Toole, P. W. (2014). Gut microbiota in older subjects: variation, health consequences and dietary intervention prospects. *Proceedings of the Nutrition Society*, 73(4), 441-451. <https://doi.org/10.1017/s0029665114000597>
19. Falony, G., Joossens, M., Vieira-Silva, S., Wang, J., Darzi, Y., Faust, K., ... & Raes, J. (2016). Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*, 352(6285), 560-564. <https://doi.org/10.1126/science.aad3503>
20. Jeffery, I. B., Lynch, D. B., & O'toole, P. W. (2016). Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons. *The ISME journal*, 10(1), 170-182. <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.88>
21. Thevaranjan, N., Puchta, A., Schulz, C., Naidoo, A., Szamosi, J. C., Verschoor, C. P., ... & Bowdish, D. M. (2017). Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction. *Cell host & microbe*, 21(4), 455-466. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.03.002>
22. Denou, E., Marcinko, K., Surette, M. G., Steinberg, G. R., & Schertzer, J. D. (2016). High-intensity exercise training increases the diversity and metabolic capacity of the mouse distal gut microbiota during diet-induced obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 310(11), E982-E993. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00537.2015>
23. Bressa, C., Bailén-Andrino, M., Pérez-Santiago, J., González-Soltero, R., Pérez, M., Montalvo-Lominchar, M. G., ... & Larrosa, M. (2017). Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS One*, 12(2), e0171352. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171352>

24. Estaki, M., Pither, J., Baumeister, P., Little, J. P., Gill, S. K., Ghosh, S., ... & Gibson, D. L. (2016). Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome*, 4(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0189-7>
25. Clarke, S. F., Murphy, E. F., O'Sullivan, O., Lucey, A. J., Humphreys, M., Hogan, A., ... & Cotter, P. D. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 63(12), 1913-1920. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306541>
26. Campbell, S. C., Wisniewski, P. J., Noji, M., McGuinness, L. R., Häggblom, M. M., Lightfoot, S. A., ... & Kerkhof, L. J. (2016). The effect of diet and exercise on intestinal integrity and microbial diversity in mice. *PloS one*, 11(3), e0150502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150502>
27. Welly, R. J., Liu, T. W., Zidon, T. M., Rowles III, J. L., Park, Y. M., Smith, T. N., ... & Vieira-Potter, V. J. (2016). Comparison of diet vs. exercise on metabolic function & gut microbiota in obese rats. *Medicine and science in sports and exercise*, 48(9), 1688. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000964>
28. Zhang, C., Li, S., Yang, L., Huang, P., Li, W., Wang, S., ... & Zhao, L. (2013). Structural modulation of gut microbiota in life-long calorie-restricted mice. *Nature communications*, 4(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/ncomms3163>
29. Zhang, C., Zhang, M., Pang, X., Zhao, Y., Wang, L., & Zhao, L. (2012). Structural resilience of the gut microbiota in adult mice under high-fat dietary perturbations. *The ISME journal*, 6(10), 1848-1857. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.27>
30. Chen, Y. M., Wei, L., Chiu, Y. S., Hsu, Y. J., Tsai, T. Y., Wang, M. F., & Huang, C. C. (2016). Lactobacillus plantarum TWK10 supplementation improves exercise performance and increases muscle mass in mice. *Nutrients*, 8(4), 205. <https://doi.org/10.3390/nu8040205>
31. Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunenko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., ... & Gordon, J. I. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 457(7228), 480-484. <https://doi.org/10.1038/nature07540>
32. Musso, G., Gambino, R., & Cassader, M. (2010). Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes care*, 33(10), 2277-2284. <https://doi.org/10.2337/dc10-0556>
33. Walters, W. A., Xu, Z., & Knight, R. (2014). Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS letters*, 588(22), 4223-4233. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.09.039>
34. Finucane, M. M., Sharpton, T. J., Laurent, T. J., & Pollard, K. S. (2014). A taxonomic signature of obesity in the microbiome? Getting to the guts of the matter. *PloS one*, 9(1), e84689. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084689>
35. Ravussin, Y., Koren, O., Spor, A., LeDuc, C., Gutman, R., Stombaugh, J., ... & Leibel, R. L. (2012). Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice. *Obesity*, 20(4), 738-747. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.111>
36. Carmody, R. N., Gerber, G. K., Luevano Jr, J. M., Gatti, D. M., Somes, L., Svenson, K. L., & Turnbaugh, P. J. (2015). Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. *Cell host & microbe*, 17(1), 72-84. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.11.010>
37. David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., ... & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559-563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>

38. Tyakht, A. V., Kostryukova, E. S., Popenko, A. S., Belenikin, M. S., Pavlenko, A. V., Larin, A. K., ... & Govorun, V. M. (2013). Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nature communications*, 4(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/ncomms3469>
39. Dominika, Š., Arjan, N., Karyn, R. P., & Henryk, K. (2011). The study on the impact of glycosylated pea proteins on human intestinal bacteria. *International journal of food microbiology*, 145(1), 267-272. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.01.002>
40. Koeth, R. A., Wang, Z., Levison, B. S., Buffa, J. A., Org, E., Sheehy, B. T., ... & Hazen, S. L. (2013). Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature medicine*, 19(5), 576-585. <https://doi.org/10.1038/nm.3145>
41. Caesar, R., Tremaroli, V., Kovatcheva-Datchary, P., Cani, P. D., & Bäckhed, F. (2015). Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell metabolism*, 22(4), 658-668. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.026>
42. Graf, D., Di Cagno, R., Fåk, F., Flint, H. J., Nyman, M., Saarela, M., & Watzl, B. (2015). Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microbial ecology in health and disease*, 26(1), 26164. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26164>
43. Sheflin, A. M., Borresen, E. C., Kirkwood, J. S., Boot, C. M., Whitney, A. K., Lu, S., ... & Weir, T. L. (2017). Dietary supplementation with rice bran or navy bean alters gut bacterial metabolism in colorectal cancer survivors. *Molecular nutrition & food research*, 61(1), 1500905. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500905>
44. Ley, R. E., Hamady, M., Lozupone, C., Turnbaugh, P. J., Ramey, R. R., Bircher, J. S., ... & Gordon, J. I. (2008). Evolution of mammals and their gut microbes. *Science*, 320(5883), 1647-1651. <https://doi.org/10.1126/science.1155725>
45. De Filippis, F., Pellegrini, N., Vannini, L., Jeffery, I. B., La Stora, A., Laghi, L., ... & Ercolini, D. (2016). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, 65(11), 1812-1821. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957>
46. Turnbaugh, P. J. (2017). Microbes and diet-induced obesity: fast, cheap, and out of control. *Cell host & microbe*, 21(3), 278-281. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.02.021>
47. Bulgakova, S. V., Ovchinnikova, E. A., Zakharova, N. O., & Treneva, E. V. (2020). Study the state of microcirculation system in co-morbid coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Current problems of health care and medical statistics*, (1), 1-16. (in Russian). <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00001>
48. Koren, O., Spor, A., Felin, J., Fåk, F., Stombaugh, J., Tremaroli, V., ... & Bäckhed, F. (2011). Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Supplement 1), 4592-4598. <https://doi.org/10.1073/pnas.1011383107>
49. Ziganshina, E. E., Sharifullina, D. M., Lozhkin, A. P., Khayrullin, R. N., Ignatyev, I. M., & Ziganshin, A. M. (2016). Bacterial communities associated with atherosclerotic plaques from Russian individuals with atherosclerosis. *PLoS One*, 11(10), e0164836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164836>
50. Lanter, B. B., Sauer, K., & Davies, D. G. (2014). Bacteria present in carotid arterial plaques are found as biofilm deposits which may contribute to enhanced risk of plaque rupture. *MBio*, 5(3). <https://doi.org/10.1128/mBio.01206-14>

51. Kasahara, K., Tanoue, T., Yamashita, T., Yodoi, K., Matsumoto, T., Emoto, T., ... & Hirata, K. I. (2017). Commensal bacteria at the crossroad between cholesterol homeostasis and chronic inflammation in atherosclerosis. *Journal of lipid research*, 58(3), 519-528. <https://doi.org/10.1194/jlr.M072165>
52. Stepankova, R., Tonar, Z., Bartova, J., Nedorost, L., Rossman, P., Poledne, R., ... & Tlaskalova-Hogenova, H. (2010). Absence of microbiota (germ-free conditions) accelerates the atherosclerosis in ApoE-deficient mice fed standard low cholesterol diet. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 17(8), 796-804. <https://doi.org/10.5551/jat.3285>
53. Wright, S. D., Burton, C., Hernandez, M., Hassing, H., Montenegro, J., Mundt, S., ... & Chao, Y. S. (2000). Infectious agents are not necessary for murine atherogenesis. *The Journal of experimental medicine*, 191(8), 1437-1442. <https://doi.org/10.1084/jem.191.8.1437>
54. Li, J., Lin, S., Vanhoutte, P. M., Woo, C. W., & Xu, A. (2016). Akkermansia muciniphila protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in Apoe^{-/-} mice. *Circulation*, 133(24), 2434-2446. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645>
55. Honour, J. (1982). The possible involvement of intestinal bacteria in steroidal hypertension. *Endocrinology*, 110(1), 285-287. <https://doi.org/10.1210/endo-110-1-285>
56. Yang, T., Santisteban, M. M., Rodriguez, V., Li, E., Ahmari, N., Carvajal, J. M., ... & Mohamadzadeh, M. (2015). Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*, 65(6), 1331-1340. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>
57. Santisteban, M. M., Qi, Y., Zubcevic, J., Kim, S., Yang, T., Shenoy, V., ... & Raizada, M. K. (2017). Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut. *Circulation research*, 120(2), 312-323. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309006>
58. Karbach, S. H., Schönfelder, T., Brandão, I., Wilms, E., Hörmann, N., Jäckel, S., ... & Wenzel, P. (2016). Gut microbiota promote angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *Journal of the American Heart Association*, 5(9), e003698. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003698>
59. Wilck, N., Matus, M. G., Kearney, S. M., Olesen, S. W., Forslund, K., Bartolomeus, H., ... & Müller, D. N. (2017). Salt-responsive gut commensal modulates TH 17 axis and disease. *Nature*, 551(7682), 585-589. <https://doi.org/10.1038/nature24628>
60. Durgan, D. J., Ganesh, B. P., Cope, J. L., Ajami, N. J., Phillips, S. C., Petrosino, J. F., ... & Bryan Jr, R. M. (2016). Role of the gut microbiome in obstructive sleep apnea-induced hypertension. *Hypertension*, 67(2), 469-474. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06672>
61. Mell, B., Jala, V. R., Mathew, A. V., Byun, J., Waghulde, H., Zhang, Y., ... & Joe, B. (2015). Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiological genomics*, 47(6), 187-197. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00136.2014>
62. Yi, P., Pang, J., Alexander, J. S., & Rivera, C. (2013). The endotoxin/toll-like receptor-4 axis mediates gut microvascular dysfunction associated with post-prandial lipidemia. *BMC physiology*, 13(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/1472-6793-13-12>
63. Vikram, A., Kim, Y. R., Kumar, S., Li, Q., Kassan, M., Jacobs, J. S., & Irani, K. (2016). Vascular microRNA-204 is remotely governed by the microbiome and impairs endothelium-dependent vasorelaxation by downregulating Sirtuin1. *Nature communications*, 7, 12565. <https://doi.org/10.1038/ncomms12565>

64. Zakharova, N. O., Bulgakova, S. V., Treneva, E. V., Nikolaeva, A. V., Romanchuk, P. I., & Nesterenko, S. A. (2020). Specificity of estimation and prognostic value of glomerular filtration rate in older age groups with cardiovascular pathology. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 65 (2), 77-83. (in Russian). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-2-77-83>

65. Zolotovskaya, I. A., Davydkin, I. L., Poverennova, I. E., & Romanchuk, N. P. (2016). Vliyanie antikoagulyantnoi terapii na parametry arterial'noi zhestkosti i endotelial'noi disfunktsii u bol'nykh s fibrillyatsiei predserdii, perenesshikh kardioembolicheskii insul't. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*, 8(4), 25-31. (in Russian). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-25-31>

66. Pyatin, V., Kolsanov, A., Romanchuk, N., Romanov, D., Davydkin, I., Volobuev, A., Sirotko, I., & Bulgakova, S. (2020). Bioinformatics and Artificial Intelligence: Gerontological and Geriatric Components Medical and Social Support for Active Healthy Longevity. *Bulletin of Science and Practice*, 6(12), 155-175. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/61/16>

67. Romanchuk, P. I., & Romanchuk, N. P. (2012) Sposob otsenki vozrastnykh izmenenii serdechno-sosudistoi sistemy. Patent RF na izobretenie 2485886. (in Russian).

68. Romanchuk, N. P. (2010). Sposob proizvodstva zernovogo komponenta dlya pishchevogo produkta bystrogo prigotovleniya i sposob proizvodstva funktsional'nogo pishchevogo produkta bystrogo prigotovleniya. Patent RF na izobretenie №2423873. (in Russian).

69. Romanchuk, N. (2020). Healthy Microbiota and Natural Functional Nutrition: Humoral and Cellular Immunity. *Bulletin of Science and Practice*, 6(9), 127-166. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/58/14>

Работа поступила
в редакцию 07.12.2020 г.

Принята к публикации
12.12.2020 г.

Ссылка для цитирования:

Булгакова С. В., Захарова Н. О., Романчук П. И. Микробиота кишечника: новый регулятор сердечно-сосудистой функции // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №1. С. 200-222. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/62/20>

Cite as (APA):

Bulgakova, S., Zakharova, N., & Romanchuk, P. (2021). Gut Microbiota: A New Regulator of Cardiovascular Function. *Bulletin of Science and Practice*, 7(1), 200-222. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/62/20>