EDITORIAL

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

УДК [616.12-008.331.1+616.13.002.2-004.6+616.831-005.4]-579.262+616.34-008.87
DOI: 10.56871/UTJ.2025.43.18.001

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: РОЛЬ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ И МИКРОБИОТЫ

© Дмитрий Олегович Иванов[1], Юрий Павлович Успенский[1], Юлия Александровна Фоминых[1, 2], Татьяна Владимировна Вавилова[2], Елизавета Александровна Яковлева[1], Анна Дмитриевна Кокарева[1], Дмитрий Владимирович Захаров[1], Павел Вячеславович Пугачев[1], Юрий Владимирович Егай[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация
[2] Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова.
197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Юрий Владимирович Егай — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: yo.yuriy@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0009-0000-8967-2898 SPIN: 7462-6750

Для цитирования: Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Вавилова Т.В., Яковлева Е.А., Кокарева А.Д., Захаров Д.В., Пугачев П.В., Егай Ю.В. Сердечно-сосудистые заболевания: роль кишечной проницаемости и микробиоты. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):7–16. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.43.18.001

Поступила: 13.01.2025 ***Одобрена: 20.02.2025*** ***Принята к печати: 05.05.2025***

РЕЗЮМЕ. Заболевания сердечно-сосудистой системы широко распространены во всем мире. Относительно недавно ученые начали изучать состав кишечного микробиома как одного из важнейших факторов, способствующих развитию артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, атеросклероза, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности. Активно изучается действие структурных компонентов и метаболитов бактерий, их влияние на развитие системного воспаления. В последние годы внимание ученых направлено также на изучение проницаемости кишечной стенки как на важнейший патогенетический фактор, дающий начало негативному влиянию микрофлоры кишечника на организм. В данном обзоре описаны современные представления о роли кишечной проницаемости и микробиоты в патогенезе кардиоваскулярных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кишечная микробиота, кишечный барьер, повышенная проницаемость, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ишемия миокарда, стенокардия, атеросклероз, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность

CARDIOVASCULAR DISEASES: THE ROLE OF INTESTINAL PERMEABILITY AND MICROBIOTA

© Dmitry O. Ivanov[1], Yuriy P. Uspenskiy[1], Yulia A. Fominih[1, 2], Tatjana V. Vavilova[2], Elizaveta A. Yakovleva[1], Anna D. Kokareva[1], Dmitry V. Zakharov[1], Pavel V. Pugachev[1], Yuriy V. Egay[1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation
[2] Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

Contact information: Yuriy V. Egay — Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: yo.yuriy@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0009-0000-8967-2898 SPIN: 7462-6750

For citation: Ivanov DO, Uspenskiy YuP, Fominih YuA, Vavilova TV, Yakovleva EA, Kokareva AD, Zakharov DV, Pugachev PV, Egay YuV. Cardiovascular diseases: the role of intestinal permeability and microbiota. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):7–16. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.43.18.001

Received: 13.01.2025 ***Revised: 20.02.2025*** ***Accepted: 05.05.2025***

ABSTRACT. Cardiovascular diseases are widespread all over the world. Recently, scientists have begun to study the composition of the intestinal microbiome as one of the most important factors contributing to the development of arterial hypertension, coronary heart disease, atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. The effect of structural components and metabolites of bacteria and their influence on the development of systemic inflammation are actively studied. Also in recent years, the attention of scientists has been directed to the study of the state of permeability of the intestinal wall as the most important pathogenetic factor that gives rise to the negative impact of intestinal microflora on the body. This review describes the current understanding of the role of intestinal permeability and microbiota in the pathogenesis of cardiovascular diseases.

KEYWORDS: intestinal microbiota, intestinal barrier, increased permeability, cardiovascular diseases, arterial hypertension, coronary heart disease, angina pectoris, atherosclerosis, myocardial infarction, heart failure

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) называют эпидемией XXI века. Заболеваемость ими занимает 1-е место во всем мире среди причин смертности (52–55% всех случаев) и инвалидизации [1, 2]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2008 г. от ССЗ умерло около 17,3 млн человек, что составляло 30% общего количества умерших в мире. В целом в экономически развитых странах ССЗ составляют 230–250 случаев на 1000 населения, т.е. поражен каждый четвертый человек. В России ими страдает примерно 31 млн человек [1, 3]. По данным Росстата, в 2018 году ССЗ явились ведущей причиной смертности, было зарегистрировано 841 915 случаев [4].

В последние годы активно изучается роль кишечной микробиоты в развитии ССЗ. Современные технологии позволяют изучать роль ее состава и видового разнообразия: за последнее десятилетие методы, основанные на культивировании, уступили место методам секвенирования, дающим возможность глубже изучать микробное сообщество кишечника. Микробиота становится новой мишенью для терапевтических манипуляций и «нацеливания» на лечение и профилактику кардиометаболических заболеваний [5, 6].

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА

Кишечная микробиота — это совокупность микроорганизмов кишечника, включающая в себя бактерии, археи, вирусы, грибы и простейшие. Она участвует не только в пищеварении, но и в поддержании целостности кишечного барьера, защите от патогенов, созревании иммунной системы и метаболизме ксенобиотиков. Кроме того, микрофлора ведет себя как эндокринный орган, влияя на регуляцию насыщения, гормональную регуляцию, настроение и поведение человека [7, 8]. Условно микрофлору делят на облигатную (около 90%), факультативную (10%) и транзиторную (1%). Окончательное формирование энтеротипа кишечной микробиоты завершается в 18 месяцев, а «взрослая» формируется к третьему году жизни. С возрастом увеличивается доля условно-патогенных микроорганизмов и факультативных анаэробов, снижается видовое разнообразие, уменьшается синтез короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и муцина, а проницаемость слизистой оболочки кишечника повышается [9].

Здоровые микробные сообщества кишечника характеризуются высоким таксоновым разнообразием, генным богатством микроорганизмов и стабильным функциональным ядром микробиома. Значительные изменения в соотношении между основными типами микрофлоры или появление новых групп бак-

терий вызывают дисбактериоз, способствующий развитию заболеваний. Он характеризуется снижением микробного разнообразия и ростом продукции липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательными бактериями [7]. Дисбактериоз возникает, когда изменения факторов окружающей среды позволяют условно-патогенным микроорганизмам колонизировать кишечник вместо комменсалов, обитающих в норме. Среди причин: изменения в диете, использование антибиотиков, возникновение новых или прогрессирование хронических заболеваний [10].

Изучение представителей кишечной микробиоты может привести к обнаружению новых диагностических признаков. Например, увеличение количества представителей типа *Firmicutes* может указывать на воспалительные процессы и новообразования за счет выделения метаболитов, ослабляющих барьер слизистой оболочки. Бутират-продуцирующие бактерии синтезируют важный метаболит для защиты целостности барьера и сохранения иммунного гомеостаза. Снижение уровня бутирата вызывает дисфункцию кишечного барьера и приводит к экспрессии воспалительных маркеров [11–13].

КИШЕЧНЫЙ БАРЬЕР

Кишечный барьер — это сложная многокомпонентная система, позволяющая поддерживать толерантность к комменсальной микрофлоре и пищевым антигенам, защищая организм от патогенов [10]. Барьер динамичен, на него влияет состав микробиома и активность межклеточных связей, регулируемая гормонами, пищевыми компонентами, медиаторами воспаления и кишечной нервной системой [7, 14].

Кишечный барьер защищает организм от попадания в кровоток патогенных микроорганизмов и токсинов, регулирует всасывание воды, электролитов, питательных веществ. Эти функции обеспечиваются сложной многослойной системой, состоящей из внешнего физического и внутреннего функционального иммунологического барьеров. Данная система включает в себя слой слизи и эпителиальных клеток, связанных между собой плотными контактами. Иммунологический барьер расположен на уровне собственной пластинки слизистой оболочки и кишечной лимфоидной ткани. Он содержит Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, дендритные клетки. В этом слое в ответ на появление антигенов в просвете кишки продуцируются интерлейкины (ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-22) и γ-интерферон (рис. 1) [14–17]. Комплексы плотных контактов состоят из трансмембранных белков окклюдина, трицеллюлина и различных белков семейства клаудина, которые фиксируются друг к другу в межклеточном пространстве. Клаудины формируют «запечатывающие» соединения и образуют поры, регулирующие транспорт воды и электролитов. Белки *Zonula occludens* (ZO-1, ZO-2 и ZO-3) связывают цитоскелет клетки с трансмембранными белками плотных контактов [15, 18].

Микробиота является одним из центральных регуляторов проницаемости кишечного барьера. При воспалительных заболеваниях кишечника слой слизи становится проницаемым для бактерий и позволяет им нарушать барьер. Разрушение плотных контактов при обширном повреждении кишечного эпителия ведет к проникновению крупных чужеродных молекул и даже целых бактерий во внутреннюю среду организма, т.к. в условиях повышенной проницаемости субстраты из просвета кишечника перемещаются в кровоток. Это может приводить к развитию как локального, так и системного воспаления (рис. 2) [15, 19].

Нарушение кишечного барьера также называют «синдромом дырявого кишечника» (Leaky Gut Syndrom). Это состояние приводит к развитию ряда патологий, среди которых ожирение, ССЗ, воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет 1-го типа, некоторые аутоиммунные заболевания [7].

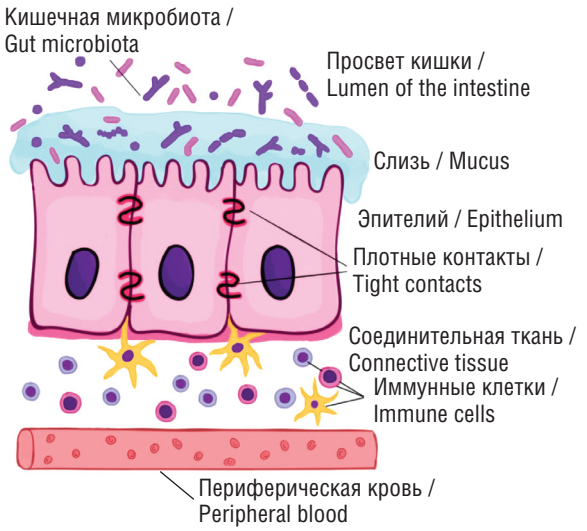


Рис. 1. Кишечный барьер в норме

Fig. 1. Normal intestinal barrier

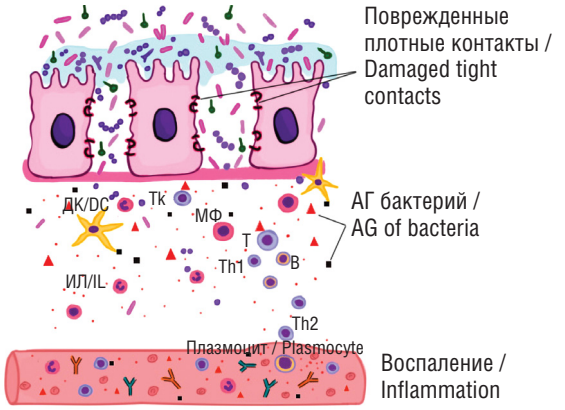


Рис. 2. Кишечный барьер с повышенной проницаемостью: АГ — антигены; ДК — дендритные клетки; ИЛ — интерлейкины; МФ — макрофаги; Т, В — лимфоциты; Tk — Т-киллеры; Th1, Th2 — Т-хелперы

Fig. 2. Intestinal barrier with increased permeability: AG — antigens; DC — dendritic cells; IL — interleukins; MPh — macrophages; T, B — lymphocytes; Tk — T-killers; Th1, Th2 — T-helper cells

К причинам появления этого синдрома относят прием антибиотиков, физический стресс, старение, длительное употребление алкоголя, хронические воспалительные заболевания кишечника, врожденную неполноценность межклеточных контактов в стенке кишки [7, 20].

О повышенной проницаемости кишечника свидетельствует обнаружение в крови липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий, антител к антифлагеллину и антилипиду А и повышение уровня провоспалительных цитокинов. В качестве маркера повышенной проницаемости также рассматривается белок зонулин. Он синтезируется слизистой оболочкой кишечника в ответ на различные стимулы и обратимо регулирует кишечную проницаемость: связываясь с рецепторами плотных контактов, вызывает сокращение цитоскелета эпителиоцитов, открывая зоны между ними для пассажа веществ. Уровень зонулина может повышаться в крови и кале пациентов с аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом 1-го типа, болезнью Крона, целиакией, шизофренией и хронической болезнью почек [21].

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Теория «атерогенного биома» связывает развитие атеросклероза с метаболитами и генетическим материалом микробиоты кишечника (ТМАО (триметиламин-N-оксид), ЛПС, КЦЖК, ДНК бактерий). Они влияют на липидный обмен и иммунную реактивность, вызывая хроническое воспаление, что способствует прогрессированию атеросклероза. Некоторые микроорганизмы преобразуют лецитин, L-карнитин и холин из животной пищи в триметиламин (ТМА), который в печени под действием фермента монооксигеназы-3 превращается в ТМАО [2, 22, 23]. ТМАО способствует нарушению обратного транспорта холестерина, ингибированию генов эндотелиоцитов и иммунных клеток, стимуляции образования пенистых клеток, повышению адгезии тромбоцитов [19, 23–25]. Некоторые бактерии, особенно грамположительные, способны деконъюгировать желчные кислоты (ЖК), образуя свободные холевые кислоты, которые плохо реабсорбируются в кишечнике. Избыток свободных холевых кислот активирует фарнезоидный Х-рецептор в печени, что подавляет фермент 7α-гидроксилазу (CYP7A1), превращающий холестерин в ЖК. Это приводит к повышению уровня холестерина в крови [26, 27].

Важную роль играет и эндотоксин бактерий (ЛПС). Он выступает сигнальной молекулой для Toll-подобных рецепторов (TLR) 4-го типа [23]. Передача сигналов TLR индуцирует выработку антимикробных пептидов, провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, активных форм азота и кислорода [28]. Выработка медиаторов воспаления и окисление липопротеинов низкой плотности приводят к повреждению эндотелия. Интересно, что Toll-подобные рецепторы играют ключевую роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Некоторые ученые рассматривают атеросклероз как одно из наиболее значимых системных проявлений ВЗК, предполагая, что механизмы воспаления при ВЗК и атеросклерозе взаимосвязаны и являются звеньями одной цепи [29].

Эффекты ЛПС зависят от его концентрации. В малых количествах он постоянно присутствует в кровотоке, поддерживая гомеостаз, и является неспецифическим активатором метаболических систем клетки. Однако при значительном повышении его уровня в крови эффекты становятся негативными: снижается способность лейкоцитов реагировать на антигены, угнетается бактерицидная активность гранулоцитов, что ослабляет антибактериальную резистентность. Индуцируется образование свободных радикалов, лизосомных ферментов и лейкотриенов, повреждающих клетки. Липополисахариды вы-

сокой плотности (ЛПВП) связываются с ЛПС и, перегружаясь им, оставляют много свободного холестерина в сыворотке. ЛПС также связывается с липополисахаридами низкой плотности (ЛПНП), которые проникают в сосуды, фиксируются на эндотелии, гладких мышцах и макрофагах интимы артерий, связываясь с Toll-подобными рецепторами. Это приводит к повреждению клеток сосудистой стенки и активации макрофагов, которые, поглощая холестерин из ЛПНП, превращаются в пенистые клетки, способствуя образованию атером [3].

ИНФАРКТ МИОКАРДА

На данный момент работы по изучению роли микробиоты при инфаркте миокарда (ИМ) в основном ограничены экспериментами на животных. Их результаты подтверждают роль бактерий кишечника в формировании воспаления в миокарде. Так, при фекальной трансплантации и приеме пробиотиков отмечали уменьшение воспаления, размеров зоны инфаркта и степени гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности (СН) после перенесенного ИМ, улучшение гемодинамики в левом желудочке [8, 30, 31].

В исследовании кишечной микробиоты у людей с постинфарктным кардиосклерозом были установлены дисбиотические изменения: в ротовой жидкости определяли низкие показатели кокковой микробиоты, *Staphylococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Veillonella* spp., отсутствовали *Micrococcus* spp. В кишечнике преобладала аэробная нормобиота, энтерококки, стафилококки, энтеробактерии. Увеличивалось количество условно-патогенных микроорганизмов [6].

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Исследования показывали, что состав кишечной микробиоты и ее метаболическая активность у пациентов с коронарной болезнью сердца (КБС) и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) существенно отличаются от контрольной группы без ССЗ. У первых в составе микробиома выше содержание филотипа *Bacillota*, к которым относится большинство ТМА-продуцирующих бактерий, выше соотношение *Bacillota/Bacteroidota*, являющееся ключевым показателем дисбиоза. Снижено содержание филотипа *Bacteroidota* — продуцентов основного пула КЦЖК. Вместе с признаками повышения кишечной проницаемости выявляли повышение количества патогенных микроорганизмов (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Candida*, *Shigella*) у больных ХСН [32, 33].

Однако остается неясным, предшествует ли дисбиоз развитию ССЗ или является его следствием. Наблюдается порочный круг: нарушение кишечного барьера приводит к бактериальной транслокации и поступлению бактериальных продуктов в кровоток, что способствует развитию ХСН. В то же время, нарушение работы сердца при ХСН влияет на ухудшение микроциркуляции кишечника, приводя к нарушению кишечного барьера и увеличению бактериальной транслокации [34–36].

У пациентов с декомпенсированной ХСН выше уровень эндотоксина в крови. Сам ЛПС может дополнительно ухудшать барьерную функцию слизистой оболочки кишки. Индукторами повышения проницаемости выступают и увеличенные сывороточные концентрации фактора некроза α (ФНОα), интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 [34]. ФНОα и ИЛ-1β нарушают обмен кальция в кардиомиоцитах, оказывая отрицательный инотропный эффект, способствуют развитию гипертрофии миокарда, фиброза, апоптоза кардиомиоцитов, снижению сердечного выброса, участвуют в регуляции рецепторов к ангиотензину II типа 1 [37, 38]. С-реактивный белок (СРБ) воздействует на эндотелий сосудов миокарда, повышая продукцию эндотелина-1 (ЕТ-1) и подавляя вазодилатирующий эффект оксида азота. Кроме того, СРБ вызывает активацию системы комплемента по классическому пути. Это ведет к образованию мембраноатакующего комплекса, который повреждает кардиомиоциты и обладает прокоагулянтной активностью [39, 40].

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Патогенез связи АГ и дисбиоза опосредован активацией хронического системного воспаления. Ключевыми процессами являются воспаление сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция [41]. У всех экспериментальных моделей АГ (спонтанно-гипертензивные крысы с эссенциальной формой АГ, Dahl-чувствительные крысы и др.) обнаруживалась общая черта — сниженное разнообразие микробиоты с повышением доли лактатпродуцирующих бактерий. У таких крыс также выявляли повышенное соотношение *Firmicutes/Bacteroides*, снижение количества бактерий,

продуцирующих КЦЖК [32]. При исследовании стенки кишечника у крыс со спонтанной гипертензией выявляли укорочение ворсинок, уменьшение количества бокаловидных клеток, фиброзные изменения. Даже у молодых животных со спонтанной гипертонией в условиях нормотензии обнаружили уменьшение количества белков плотных контактов при нормальной кишечной проницаемости. Это указывает на то, что патологические изменения кишечника предшествуют дебюту АГ. Восстановление баланса кишечного микробиома способствовало снижению АД без применения антигипертензивных средств [34].

Используя знания о роли микробиоты и повышенной кишечной проницаемости в развитии ССЗ, ученые разрабатывают варианты терапии, направленные на данные мишени. Так, широко используются пробиотики для заселения слизистой оболочки и защиты кишечного барьера. В некоторых случаях положительный эффект дают антибиотики (полимиксин В и тобрамицин способствовали снижению концентрации ЛПС, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНОα у пациентов с ХСН). Однако нерациональная антибиотикотерапия может лишь навредить [42]. Перспективны препараты, снижающие выработку ТМАО (конкурентные ингибиторы микробной холин-ТМА-лиазы, моноклональные антитела, генно-инженерные препараты) [43]. Против повышенной кишечной проницаемости может использоваться препарат ребамипид, индуктор образования простагландина Е2. Разрабатывают пероральные препараты для поддержания фармакологически активной концентрации бутирата [44]. Некоторые статины (симвастатин и ловастатин) блокируют образование главного структурного компонента клеточной стенки метанпродуцирующих архей, увеличивая образование водорода в просвете кишки, подавляющее окислительный стресс [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Немало научных исследований подтверждают связь между состоянием проницаемости кишечной стенки, составом кишечной микробиоты и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Неоспоримым является тот факт, что состав микрофлоры кишечника пациентов с ССЗ отличается от такового у здоровых лиц. Состояние кишечного барьера играет огромную роль в отношениях человека и микробиоты, поскольку он предотвращает попадание патогенов в кровь. Важна профилактика дисбиоза и «синдрома дырявого кишечника»: необходимо избегать необоснованного приема антибиотиков, контролировать употребление алкоголя, соблюдать правильную диету, избегать длительного физического стресса. Хроническое воспаление, вызванное метаболитами бактерий, запускает изменения сосудистой стенки и кардиоваскулярные нарушения. Управление составом микробиоты становится терапевтической мишенью для лечения и профилактики ССЗ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глущенко В.А., Ирлиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость — одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019;4(1):56–63.
2. Капустина А. А., Ратникова С. Н., Валеева Л. Л. Изучение сопряженности нарушений метаболома микробиоты кишечника, маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Материалы Всероссийского научного форума с международным участием «Неделя молодежной науки – 2023». Тюмень: ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России; 2023:152–153.

3. Маталыгина О.А. Питание — кишечная микробиота — сердечно-сосудистые заболевания. Новое измерение. Медицина: теория и практика. 2019;4(1): 271–276.
4. Кириченко А.А., Полякова О.А. С-реактивный белок и сердечно-сосудистые заболевания. Поликлиника. 2020;6:50–53.
5. Карпин В.А., Шувалова О.И Кишечная микробиота и сердечно-сосудистые заболевания. Журнал Высокие технологии и инновации а науке. Сборник статей LII международной научной конференции. СПб.: Гуманитарный национальный исследовательский институт НАЦРАЗВИТИЕ; 2024:10–12. DOI 10.37539/240527.2024.23.78.002.
6. Степанова Э.В., Червинец Ю.В. Анализ микробиоты пищеварительного тракта у людей с постинфарктным кардиосклерозом. Тверской медицинский журнал. 2023;1:315–318.
7. Federica Di Vincenzo, Angelo Del Gaudio, Valentina Petito et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. J. Internal and Emergency Medicine. 2024;190:275–293.
8. Букаевская А.Ю., Яковлев А.Т., Кнышова Л.П. Роль микробиоценоза кишечника в патогенезе острого инфаркта миокарда. Медицинский алфавит. 2022;30:34–36. DOI: 10.33667/207856312022303436.
9. Хазова Е.В., Сафина Д.Д. Состояние кишечной микробиоты у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2023;18(1):104–110. DOI: 10.14300/mnnc.2023.18024.
10. Карпунина Т.И., Галимзянова А.А., Карпунина Н.С. и др. Взаимодействие микробиоты кишечника с организмом хозяина в состоянии эубиоза и дисбиоза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6):105–112. DOI: 10.31146/1682 8658-ecg-214-6-105-112.
11. Лагутина С.Н., Зуйкова А.А., Чижков П.А. и др. Роль кишечной микробиоты в развитии воспалительных заболеваний кишечника. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2023;24(2):35–39.
12. Лагутина С.Н., Чижков П.А., Зуйкова А.А. и др. Особенности кишечной микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Juvenis scientia. 2023;9(3):5–11. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_3_5-11.
13. Маталыгина О.А. Кишечный микробиом как регулятор развития и функционирования нервной системы. Children's Medicine of the North-West. 2022;10(3):42–51.
14. Григорович М.С., Гуровских А.В., Боговарова К.А. синдром повышенной эпителиальной проницаемости: механизмы и клиническое значение на современном этапе. Здравоохранение Чувашии. 2024;2:50–59.
15. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Павлеева Е.Е. и др. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний с повышением проницаемости кишечной стенки: результаты научных и контролируемых клинических исследований. Фарматека. 2021;28(3):39–49. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.3.39-49.
16. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Патогенетическое и клиническое значение оси «микробиота–кишечник–печень». Медицинский совет. 2022;16(7):69–75. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-7-69-75.
17. Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020;16(2):277–285. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-04-02.
18. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С. Повышенная проницаемость — новая цель в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. ДОКТОР.РУ. 2019;8:59–61.
19. Достанко Н.Ю., Ягур В.Е., Зыбалова Т.С. Вклад микробиоты в развитие, прогрессирование и исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы. Кардиология в Беларуси. 2022;14(5). DOI: 10.34883/PI.2022.14.5.010.
20. Украинец Р.В., Корнева Ю.С Кишечный микробиоценоз, синдром повышенной кишечной проницаемости (leaky gut syndrome) и новый взгляд на патогенез и возможности профилактики известных заболеваний (обзор литературы). Медицина. 2020;1:20–33.
21. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний Журнал Фарматека. 2023;3:122–128.
22. Микаилова А.Ш. Роль микробиоты кишечника в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Неделя молодежной науки — 2024. Материалы Всероссийского научного форума с международным участием, посвященного 300-летию Российской академии наук. Тюмень: Печатник; 2024:242.
23. Сафиулина Т.А., Морова Н.А., Бикбавова Г.Р. Роль микробиоты кишечника в развитии атеросклероза коронарных артерий. Научный вестник Омского государственного медицинского университета. 2023;3(2):10–20. DOI: 10.61634/2782-3024-2023-10-10-20.
24. Борщев Ю.Ю., Сонин Д.Л., Минасян С.М. и др. Влияние кишечной микробиоты на устойчивость миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(4):86–96. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-4-86-96.
25. Kalinina N., Agrotis A., Divitto G. et al. Increased expression of the DNA-binding cytokine HMGB1 in human atherosclerotic lesions: Role of activated mac-

rophages and cytokines. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2004;24(12):2320–2325. DOI: 10.1161/01.ATV.0000145573.36113.8a. EDN: LITJKH.
26. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Липидный статус, микробиота и желчные кислоты: клинико-патогенетические взаимосвязи. Университетский терапевтический вестник. 2022;4(2):4–13.
27. Горбенко А.В., Скирденко Ю.П., Андреев К.А. и др. Кишечная микробиота и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы влияния и возможности коррекции. Журнал Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2023;19(1):58–64. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-01-03.
28. Клименко А.А., Андрияшкина Д.Ю., Огаркова К.И. Атеросклероз и воспаление: терапевтические мишени и пути воздействия. Клиницист 2024;18(1):12–30. DOI: 10.17650/1818-8338-2024-18-1-K696.
29. Колесова Е.П., Бояринова М.А., Маслянский А.Л. и др. Роль кишечной микробиоты в развитии сердечно-сосудистой патологии: фокус на метаболиты и маркеры повышенной кишечной проницаемости и воспаления кишечной стенки. Артериальная гипертензия. 2023;29(5):442–455. DOI: 10.18705/1607-419X-2023-29-5-442-455.
30. Драпкина О.М., Васильева Л.Э. Влияние кишечной микробиоты на риск развития кардиометаболических заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2021;17(5):743–751. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-10-14.
31. Файзуллина Р.А., Сафина К.А. Значение кишечной микробиоты при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Практическая медицина. 2020;18(1):54–59. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-54-59.
32. Иванова А.Ю., Рысенкова Е.Ю., Смирнова М.Д. и др. Антиоксидантный компонент влияния кишечной микробиоты на сердечно-сосудистую систему. Журнал Кардиологический вестник. 2021;16(2):15–21.
33. Jin M., Qian Z., Yin J. et al. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. J Cell Mol Med. 2019;23(4):2343–2350. DOI: 10.1111/ jcmm.14195.
34. Ляпина И.Н., Завырылина П.Н., Начева Л.В. Микробиота кишечника — новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Сибирское медицинское обозрение. 2021;4:26–33. DOI: 10.20333/25000136-2021-4-26-33.
35. Нестеренко З.В., Хавкин А.И., Новикова В.П. и др. Кишечная микробиота и болезни сердечно-сосудистой системы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;199(3): 125–133. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-125-133.
36. Яфарова А.А., Дементьева Е.Д., Злобовская О.А. и др. Кишечная микробиота на различных стадиях сердечно-сосудистого континуума. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3751. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3751.
37. Власов А.А., Саликова С.П., Гриневич В.Б. и др. Микробиота кишечника и системное воспаление у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2020;60(5):74–82.
38. Фадеева М.В., Схиртладзе М.Р., Зольникова О.Ю. и др. Микробиота кишечника в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Молекулярная медицина. 2022;20(2):11–18.
39. Токмачев Р.Е., Будневский А.В., Кравченко А.Я. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2016;88(9):106-110.
40. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечная недостаточность. 2017;18(1-100):3–40. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346. EDN: YHVIOF.
41. Степанов М.С., Карпунина Н.С., Хлынова О.В. и др. Влияние кишечной микробиоты на патогенез кардиоваскулярных заболеваний. Пермский медицинский журнал. 2023;1:94–107.
42. Сорокина Ю.А., Петунина Н.А., Синюшкина С.Д. и др. Связь сердечно-сосудистой патологии и микробиома кишечника: потенциальные мишени фармакотерапии. Медицинский совет. 2023;17(9):137–143.
43. Hoseini-Tavassol Z., Hasani-Ranjbar Sh. Targeting TMAO and its metabolic pathway for cardiovascular diseases treatment. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. 2021;20: 1095–1097.
44. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н. Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2474. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2474.

REFERENCES

1. Glushchenko V.A., Irlienko E.K. Cardiovascular morbidity — one of the most important problems of public health. Medicine and Health Care Organisation. 2019;4:56–63. (In Russian).
2. Kapustina A.A., Ratnikova S.N., Valeeva L.L. Study of the conjugation of violations of the metabolome of the intestinal microbiota, inflammatory markers and endothelial dysfunction in patients with high cardiovascular risk. Proceedings of the All-Russian scientific forum with international participation “Week of Youth Science — 2023”. Tyumen: FGBOU VO Tyumenskiy GMU Minzdrava Rossii; 2023:152–153. (In Russian).
3. Matalygina O.A. Nutrition — Intestinal Microbiota — Cardiovascular Diseases. A new dimension. Medicine: Theory and Practice. 2019;4(1):271–276. (In Russian).

4. Kirichenko A.A., Polyakova O.A. C-reactive protein and cardiovascular diseases. Poliklinika. 2020;6:50–53. (In Russian).
5. Karpin V.A., Shuvalova O.I. Intestinal microbiota and cardiovascular diseases. High technologies and innovations in science. Collection of articles of the LII International Scientific Conference. Saint Petersburg: Gumanitarnyy natsional'nyy issledovatel'skiy institut NATSRAZVITIYe; 2024:10–12. DOI: 10.37539/240527.2024.23.78.002. (In Russian).
6. Stepanova E.V., Chervinets Y.V. Analysis of the digestive tract microbiota in people with postinfarction cardiosclerosis. Tverskoy meditsinskiy zhurnal. 2023;1:315–318. (In Russian).
7. Federica Di Vincenzo, Angelo Del Gaudio, Valentina Petito et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. J. Internal and Emergency Medicine. 2024;190:275–293.
8. Bukaevskaya A.Y., Yakovlev A.T., Knyshova L.P. Role of intestinal microbiocenosis in the pathogenesis of acute myocardial infarction. Meditsinskiy alfavit. 2022;30:34–36. DOI: 10.33667/207856312022303436. (In Russian).
9. Khazova E.V., Safina D.D. State of intestinal microbiota in patients with chronic heart failure. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2023;18(1):104–110. DOI: 10.14300/mnnc.2023.18024. (In Russian).
10. Karpunina T.I., Galimzyanova A.A., Karpunina N.S. et al. Interaction of intestinal microbiota with the host organism in the state of eubiosis and dysbiosis. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2023;214(6):105–112. DOI: 10.31146/1682 8658-ecg-214-6-105-112. (In Russian).
11. Lagutina S.N., Zuikova A.A., Chizhkov P.A., Syromyatnikov M.Y., Esina E.Y. The role of intestinal microbiota in the development of inflammatory bowel disease. Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya. 2023;24(2):35–39. (In Russian).
12. Lagutina S.N., Chizhkov P.A., Zuikova A.A. et al. Features of intestinal microbiota in patients with inflammatory bowel disease. Juvenis scientia. 2023;3:5–11. DOI: 10.32415/ jscientia_2023_9_3_5-11. (In Russian).
13. Matalygina O.A. Intestinal microbiome as a regulator of the development and functioning of the nervous system. Pediatric medicine of the North-West. 2022;10(3):42–51. (In Russian).
14. Grigorovich M.S., Gurovskikh A.V., Bogovarova K.A. Syndrome of increased epithelial permeability: mechanisms and clinical significance at the present stage. Zdravookhraneniye Chuvashii. 2024;2:50–59. (In Russian).
15. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pavleeva E.E. et al. Correlation of cardiovascular diseases with increased intestinal wall permeability: results of scientific and controlled clinical studies. Focus on the possibilities of rebamipide. Pharmaceutica. 2021;28(3):39–49. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.3.39-49. (In Russian).
16. Dicheva D.T., Andreev D.N. Pathogenetic and clinical significance of the microbiota-intestine-liver axis. Meditsinskiy sovet. 2022;16(7):69–75. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-7-69-75. (In Russian).
17. Drapkina O.M., Kaburova A.N. Composition and metabolites of intestinal microbiota as new determinants of the development of cardiovascular pathology. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2020;16(2):277–285. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-04-02. (In Russian).
18. Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S. Increased permeability — a new target in the treatment of gastrointestinal diseases. DOCTOR.RU. 2019;8(163):59–61. (In Russian).
19. Dostanko N.Y., Yagur V.E., Zybalova T.S. Contribution of microbiota in the development, progression and outcomes of cardiovascular diseases. Literature review. Kardiologiya v Belarusi. 2022;14(5). DOI: 10.34883/PI.2022.14.5.010.
20. Ukrainets R.V., Korneva Y.S. Intestinal microbiocenosis, increased intestinal permeability syndrome (leaky gut syndrome) and a new look at the pathogenesis and possibilities of prevention of known diseases (literature review). Meditsina. 2020;1:20–33. (In Russian).
21. Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Increased permeability of the intestinal wall and its role in the occurrence of cardiovascular diseases. Zhurnal Farmateka. 2023;3:122–128. (In Russian).
22. Mikailova A.Sh. Role of intestinal microbiota in the prevention of cardiovascular diseases. Week of Youth Science - 2024 materials of the All-Russian scientific forum with international participation, dedicated to the 300th anniversary of the Russian Academy of Sciences. Tyumen': Pechatnik; 2024:242. (In Russian).
23. Safiulina T.A., Morova N.A., Bikbavova G.R. Role of intestinal microbiota in the development of atherosclerosis of coronary arteries. Nauchnyy vestnik Omskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2023;3(2):10–20. DOI: 10.61634/2782-3024-2023-10-10-20. (In Russian).
24. Borschev Yu.Yu., Sonin D.L., Minasyan S.M. et al. Influence of intestinal microbiota on myocardial resistance to ischaemic-reperfusion injury. Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny. 2023;38(4):86–96. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-4-86-96. (In Russian).
25. Kalinina N., Agrotis A., Divitto G. et al. Increased expression of the DNA-binding cytokine HMGB1 in human atherosclerotic lesions: Role of activated macrophages and cytokines. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2004;24(12):2320–2325. DOI: 10.1161/01.ATV.0000145573.36113.8a. EDN: LITJKH.
26. Uspenskiy Yu. P., Fominykh Yu.A., Najafova K.N. Lipid status, microbiota and bile acids: clinical and pathogenetic interrelations. University Therapeutic Journal. 2022;4(2):4–13. (In Russian).

27. Gorbenko A.V., Skirdenko Y.P., Andreev K.A. i dr. Intestinal microbiota and cardiovascular diseases: mechanisms of influence and possibilities of correction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2023;19(1):58–64. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-01-03. (In Russian).
28. Klimenko A.A., Andriyashkina D.Y., Ogarkova K.I: Atherosclerosis and inflammation: therapeutic targets and pathways of action. Klinitsist 2024;18(1):12–30. DOI: 10.17650/1818-8338-2024-18-1-K696. (In Russian).
29. Kolesova E.P., Boyarinova M.A., Maslyansky A.L. i dr. Role of intestinal microbiota in the development of cardiovascular pathology: focus on metabolites and markers of increased intestinal permeability and inflammation of the intestinal wall. Arterial Hypertension. 2023;29(5):442–455. DOI: 10.18705/1607-419X-2023-29-5-442-455. (In Russian).
30. Drapkina O.M., Vasilieva L.E. Influence of intestinal microbiota on the risk of cardiometabolic diseases. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2021;17(5):743–751. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-10-14.
31. Faizullina R.A., Safina K.A. Significance of intestinal microbiota in diseases of cardiovascular system. Prakticheskaya meditsina. 2020;18(1):54–59. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-54-59. (In Russian).
32. Ivanova A.Y., Rysenkova E.Y., Smirnova M.D. i dr. Antioxidant component of the influence of intestinal microbiota on the cardiovascular system. Zhurnal Kardiologicheskiy vestnik. 2021;16(2):15–21. (In Russian).
33. Jin M., Qian Z., Yin J., Xu W., Zhou X. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. J Cell Mol Med. 2019;23(4):2343–2350. DOI: 10.1111/jcmm.14195. (In Russian).
34. Lyapina I.N, Zavyrylina P.N., Nacheva L.V. Intestinal microbiota — a new risk factor for cardiovascular diseases. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye. 2021;4:26–33. DOI: 10.20333/25000136-2021-4-26-33. (In Russian).
35. Nesterenko Z.V., Khavkin A.I., Novikova V.P. et al. Intestinal microbiota and diseases of the cardiovascular system. Experimental and clinical gastroenterology. 2022;199(3):125–133. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-125-133. (In Russian).
36. Yafarova A.A., Dementieva E.D., Zlobovskaya O.A. i dr. Intestinal microbiota at different stages of cardiovascular continuum. Cardiovascular Therapy and Prophylaxis. 2023;22(12):3751. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3751. (In Russian).
37. Vlasov A.A., Salikova S.P., Grinevich V.B. i dr. Intestinal microbiota and systemic inflammation in patients with chronic heart failure. Cardiology. 2020;60(5):74–82. (In Russian).
38. Fadeeva M.V., Skhirtladze M.R., Zolnikova O.Y. i dr. Intestinal microbiota in the pathogenesis of chronic heart failure. Molekulyarnaya meditsina. 2022;20(2):11–18. (In Russian).
39. Tokmachev R.E., Budnevsky A.V., Kravchenko A.Y. The role of inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure. Terapevticheskiy arkhiv. 2016;88(9):106–110. (In Russian).
40. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. and others. Chronic heart failure (CHF). Serdechnaya nedostatochnost'. 2017;18(1-100):3–40. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346. EDN: YHVIOF. (In Russian).
41. Stepanov M.S., Karpunina N.S., Khlynova O.V. et al. Influence of intestinal microbiota on the pathogenesis of cardiovascular diseases. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2023;1:94–107. (In Russian).
42. Sorokina Yu.A., Petunina N.A., Sinyushkina S.D. et al. Link cardiovascular pathology and intestinal microbiome: potential targets of pharmacotherapy. Meditsinskiy sovet. 2023;17(9):137–143. (In Russian).
43. Zahra Hoseini Tavassol, Shirin Hasani Ranjbar Targeting TMAO and its metabolic pathway for cardiovascular diseases treatment. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. 2021;20:1095–1097.
44. Kashtanova D.A., Tkacheva O.N. Phenomenon of intestinal wall permeability and its relationship with cardiovascular diseases. Modern ideas about the problem. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2020;19(3):2474. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2474. (In Russian).