

ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР)

А. В. Бурлуцкая, О. Г. Коробкина*

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия*

АННОТАЦИЯ

Введение. Актуальность проблемы артериальной гипертензии не вызывает сомнений. Известно, что «корни» повышения артериального давления уходят глубоко в детство. Сегодня артериальная гипертензия у детей и подростков рассматривается как довольно часто встречающаяся патология. Без сомнений, профилактика и лечение артериальной гипертензии эффективнее на ее ранней стадии. Именно поэтому важно изучать новые звенья патогенеза данного заболевания и возможные в этой связи методы коррекции.

Цель обзора — осветить современные теории влияния микробиоты на риск возникновения артериальной гипертензии у детей.

Методы. Проведен анализ российской и зарубежной литературы в базах Elibrary, Web of Science, PubMed. Были использованы ключевые слова: «gut microbiota», «arterial hypertension», «children», «chronic systemic inflammation», «probiotics», «артериальная гипертензия», «дети», «хроническое системное воспаление», «пробиотики». Все научные работы, включенные в обзор, были опубликованы в последние 7 лет. Методы исследования, использованные в процессе анализа: контент-анализ, описательно-аналитический.

Результаты. Известно, что артериальная гипертензия по-прежнему остается очень важной экономической и медико-социальной проблемой, являясь главной причиной заболеваний мозга и ишемической болезни сердца. Установлено, что истоки повышения артериального давления находятся в детском и подростковом возрасте, в период становления процессов регуляции. В настоящее время накоплены многочисленные данные о вовлечении в патогенез артериальной гипертензии микроорганизмов, населяющих человека. Микробиота в детском возрасте более нестабильна, чем у взрослых. Предполагают, что соотношение между классами микроорганизмов имеет большое значение в сохранении здоровья, а дисбаланс кишечной микробиоты может привести к существенным последствиям. Получены сведения о влиянии последней на развитие хронического системного воспаления, липидный обмен, формирование и прогрессирование атеросклероза. Известно положительное влияние на течение артериальной гипертензии и уровень холестерина определенных штаммов бактерий. Выявлены некоторые механизмы, посредством которых микробиота может воздействовать на артериальное давление. Разрабатываются и совершенствуются методы коррекции нарушенного баланса микроорганизмов: диета, применение антибиотиков, пребиотиков, пробиотиков и трансплантация фекальной микробиоты.

Заключение. Полученные результаты дают надежду на разработку и внедрение в клиническую практику новых методов лечения артериальной гипертензии, применение которых на ранних этапах, а именно в детском возрасте, позволит в дальнейшем избежать некорректируемых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дети, микробиота

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бурлуцкая А.В., Коробкина О.Г. Предикторы возникновения артериальной гипертензии у детей (обзор). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 123–135. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-123-135>

Поступила 26.06.2020

Принята после доработки 28.09.2020

Опубликована 20.12.2020

PREDICTORS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN (A REVIEW)

Alla V. Burlutskaya, Olga G. Korobkina*

Kuban State Medical University,

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Arterial hypertension poses a relevant problem and roots in early childhood. Today, arterial hypertension in children and adolescents is considered rather common and should be controlled and prevented as early as possible, which warrants further research into its pathogenesis and effective correction.

Objectives. To generalize current knowledge of microbiota in the development of arterial hypertension in children.

Methods. National and foreign published sources were surveyed in the eLibrary, Web of Science and PubMed databases. Keyword queries were: gut microbiota, arterial hypertension [артериальная гипертензия], children [дети], chronic systemic inflammation [хроническое системное воспаление], probiotics [пробиотики]. All sources have a publication depth of 7 years. The study used content analysis and descriptive analytics.

Results. Arterial hypertension remains a problem of high economic, medical and social importance as a major cause of brain disorders and coronary heart disease. Hypertension is shown to emerge early in childhood and adolescence during the regulatory network formation. Manifold evidence is accumulated on the involvement of human microbiota in pathogenesis of arterial hypertension. Infant microbiota is more unstable than in adults. Its taxonomic profile is viewed important for sustaining health, with imbalances in intestinal microbiota potentially entailing serious consequences. The impact of microbiota on chronic systemic inflammation, lipid metabolism, development and progression of atherosclerosis has been reported. Certain bacterial strains are known to exert benign effect on arterial hypertension and blood cholesterol. Selected mechanisms of the microbiota-mediated regulation of blood pressure have been identified. Improved methods for microbial community correction are being developed and include diet, antibiotic, prebiotic and probiotic regimens, faecal microbiota transplant.

Conclusion. Current achievements promise the emergence of novel approaches for arterial hypertension control early in childhood to avoid incorrigible adult complications.

Keywords: arterial hypertension, children, microbiota

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Burlutskaya A.V., Korobkina O.G. Predictors of arterial hypertension in children (A Review). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(6): 123–135. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-123-135>

Submitted 26.06.2020

Revised 28.09.2020

Published 20.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день во всем мире известно, что артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается очень важной экономической и медико-социальной проблемой, являясь главной причиной заболеваний мозга и ишемической болезни сердца; в структуре общей смертности доля смертности от данных заболеваний составляет более 50% [1].

Известно, что «корни» повышения артериального давления (АД) уходят глубоко в детство, в период становления процессов регуляции. В настоящее время АГ у детей и подростков рассматривается как довольно часто встречающаяся патология. Так, по данным некоторых авторов, мировая распространенность данного заболевания составляет 3,5% среди детского населения, а устойчиво «повышенного АД», соответствующего показателям между 90-м и 94-м перцентилем, у подростков — от 2,2 до 3,5% [1]. Таким образом, можно сделать вывод, что наблюдение врача-педиатра и рекомендации по снижению АД требуются каждому двенадцатому ребенку. Установлено, что наибольшая частота выявления АГ (3,8–24,8%) отмечается у детей и подростков, имеющих избыточную массу тела [1, 2].

Не подвергается сомнению тот факт, что профилактика и лечение АГ гораздо эффективнее на ее ранней стадии, в периоде детства, а не на этапе стабилизации и структурных нарушений [1]. Именно поэтому чрезвычайно важно изучать новые звенья патогенеза данного заболевания и возможные в этой связи методы коррекции.

Цель обзора — осветить современные теории влияния микробиоты на риск возникновения АГ у детей.

МЕТОДЫ

Поиск публикаций осуществлялся по базам Elibrary, Web of Science, PubMed. Временной параметр поиска ограничивался семью годами. Были использованы такие ключевые слова, как «gut microbiota», «arterial hypertension», «children», «chronic systemic inflammation», «probiotics», «артериальная гипертензия», «дети», «хроническое системное воспаление», «пробиотики». Отбор научных работ проведен в зависимости от их научной ценности относительно темы исследования. Все научные работы, включенные в обзор, были опубликованы в последние 7 лет. Соблюдение данного критерия отбора научных работ повышает актуальность обзора. В процессе анализа использованы такие методы исследования, как контент-анализ, описательно-аналитический.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было проанализировано 68 публикаций, найденных в базах Elibrary, Web of Science, PubMed. В рамках работы отобраны 38 публикаций, в которых представлен структурный контент — анализ современных представлений о микробиоте и ее связи с АГ.

За последние несколько лет благодаря новейшим высокотехнологичным методам исследований в знаниях о видовом разнообразии и роли нормальной микрофлоры произошел значимый скачок. Уже сегодня в англоязычной текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed по запросу «gut microbiota» можно найти более тридцати тысяч результатов. Появились новые факты, свидетельствующие о взаимосвязи бактерий, населяющих организм человека, с различной патологией, такой как АГ, сахарный диабет, ожирение, аутизм, аллергические и аутоиммунные заболевания [3].

Рассмотрим несколько главных понятий, употребляющихся при упоминании микрофлоры человека.

- Микробиота — собирательное понятие, подразумевающее сообщество всех микроорганизмов, которые находятся с макроорганизмом в симбиотической связи.
- Микробиом — совокупность генетического материала микроорганизмов внутри определенного сообщества [4].
- Микробиотоп — местообитание находящихся в биологическом равновесии сообществ микроорганизмов в макроорганизме [5].

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека более 10^{14} микробных клеток. Однако это не единственное место, где находятся микроорганизмы. Бактерии обнаруживаются в действительности во многих органах человека. Имеется как минимум 5 биотопов кроме ЖКТ: кожа, ротовая полость, лор-органы, мочевая и половая системы. В целом число бактерий практически в 10 раз больше, чем собственных соматических клеток [4].

Микробиота выполняет огромное количество разнообразных функций. Микроорганизмы, населяющие толстый кишечник, участвуют в расщеплении пищевых волокон, в обмене желчных кислот (ЖК) и синтезе пищеварительных ферментов [4, 6]. Помимо этого, доказано влияние микробиоты на систему иммунитета: направляет становление иммунной системы в грудном возрасте, поддерживает развитие адекватной оральной толерантности, оказывает протективное действие от воспалительных, атопических



Рис. Схема оценки литературных источников.
Fig. Literature analysis workflow.

и аутоиммунных заболеваний [4]. Важным является участие бактерий в синтезе витаминов К, В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₁₂, выполняющих необходимые для организма метаболические функции. Установлено, что микробиота участвует не только в ферментации белков, жиров и углеводов, но также и в процессах обезвреживания отдельных видов лекарств и ксенобиотиков: азотсодержащих веществ, билирубина, ацетаминифена и холестерина, повышение уровня которого в плазме крови является биомаркером атеросклероза [6, 7]. Доказано наличие gut-brain axis — кишечно-мозговой оси, посредством которой происходит регуляция нервной системы кишечной микробиотой (КМ) [8].

На сегодняшний день существуют разные способы изучения микробиоты, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. К ним

относятся: культуральный метод, молекулярно-генетические методы идентификации видовых представителей микробиоты по определению последовательности ДНК или РНК в образце, взятом из кишечника (ПЦР, секвенирование генов 16S рибосомальной РНК, полногеномное секвенирование), а также масс-спектрометрические исследования, основанные на метаболомике — дисциплине, которая анализирует низкомолекулярные метаболические соединения в определенной системе в определенный момент времени [9]. Применение методов молекулярной генетики открыло возможность идентификации большого числа видов бактерий, не дающих роста на питательных средах. В результате было обнаружено, что не более 24% собранных последовательностей 16S рРНК принадлежит известным ранее микроорганизмам и только 10%

КМ можно культивировать. Предложены этапы становления микробиоты, согласно которым первая фаза приходится на 1–2 недели жизни ребенка: кишечник заселяется бактериями рода *Streptococcus* и *Escherichia coli*, создающими благоприятные условия для бактериоидов, бифидобактерий и клостридий, которые заселяются на 4–7-й день. Во вторую фазу, когда ребенок питается исключительно грудным молоком, число бифидобактерий увеличивается. Третий этап приходится на период от начала введения прикорма до полного прекращения кормления грудью, а четвертый — до введения всех продуктов прикорма и установления полноценного рациона взрослого человека [10].

Однако в настоящее время благодаря высокотехнологическим методам исследования получены доказательства, что кишечник колонизируется еще внутриутробно микроорганизмами околоплодных вод [11], считавшихся ранее стерильными. Показано, что микробный состав плаценты похож на микробиоту полости рта [3]. Предполагалось, что меконий стерилен, но в нем были обнаружены микроорганизмы родов *Enterococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* и *Streptococcus* [12]. Из этого можно сделать вывод, что микробиом матери (плацента, амниотическая жидкость, молозиво) и новорожденного (меконий, стул на 3–4-е сутки жизни) тесно взаимосвязан.

На структуру устанавливающейся микробиоты влияют разные факторы: срок гестации ребенка, тип вскармливания, вид родоразрешения, применение антибактериальной терапии, санитарных, гигиенических, а также географических условий окружающей среды и др. [13]. Так, у детей, которые родились с применением кесарева сечения, КМ отличается меньшей разнообразностью бактерий, низким уровнем бифидобактерий и бактериоидов сравнительно с КМ детей, рожденных при вагинальных родах [14]. Доказано, что после применения антибиотиков у детей снижается колонизация *Lactobacillus* и наблюдается повышенный рост *Staphylococcus* [10]. КМ отличается высоким популяционным уровнем *Bifidobacterium* и низким *Clostridium difficile* и *E. coli* у детей, получающих исключительно грудное молоко матери [3]. В то время как преобладание энтерококков, клостридий и сниженное число бифидобактерий в кишечном микробиоме наблюдается у детей, получающих заменители женского молока [15]. Это можно объяснить тем, что в своем составе материнское молоко имеет не менее 10^3 КОЕ/мл живых микроорганизмов и огромный спектр их генетического материала, в том числе ДНК бифидобак-

терий, которые оказывают влияние на систему иммунитета. С введением прикорма состав КМ ребенка претерпевает значимые изменения. КМ становится более разнообразной: увеличивается количество строгих анаэробов, преобладают лактобациллы, внутри вида определенных бактерий изменяется состав. Постоянными представителями КМ становятся бактериоиды после 6 месяцев жизни ребенка [3]. Таким образом, микробиота ребенка еще более нестабильна, чем у взрослых, и зависит от многих факторов. Формирование относительно устойчивого состава происходит ближе к трем годам [10].

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе анализа передовых отечественных и зарубежных данных о микробиоте результаты позволяют сформировать представление о вовлечении последней в патогенетические звенья АГ.

Влияние микробиоты на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)

Микробиота человека отличается огромным многообразием. Тем не менее в основном преобладают фермикуты и бактериоиды. Предполагают, что на сохранение здоровья оказывает влияние соотношение между этими классами микроорганизмов. В свою очередь, из-за дисбаланса КМ уменьшается прочность кишечного барьера, возрастает скорость попадания микроорганизмов и эндотоксина в кровоток. Это приводит к значимым последствиям: клетки системы иммунитета активируются и секретируют различные эффекторные молекулы. В результате развивается хроническое системное воспаление (ХСВ). В этой связи в качестве биомаркера патологических состояний предлагается использовать F/B-отношение — соотношение микробных сообществ «фермикуты» (F) и «бактериоиды» (B) [16].

В целях изучения предполагаемой роли в развитии АГ имбаланса КМ были проведены рандомизированные клинические исследования (РКИ). В ходе РКИ оценивалось влияние на регуляцию АД метаболитов КМ, к наиболее известным из которых относятся короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Они выполняют важные функции: от регуляции абсорбции ионов до модуляции иммунного ответа. Незадолго до настоящего времени появились сведения еще об одной роли КЦЖК — регулирование ими уровня АД. В организме человека были обнаружены рецепторы GPR41, GPR43 и обонятельный рецептор Olfr78 в полости носа, а затем и в стенках небольших кровеносных сосудов, в почечных артериях, сердце, гладкой и скелетной мускулатуре, коже

[16, 17]. Был выявлен вазодилаторный эффект, а также и снижение АД, что реализуется посредством воздействия КЦЖК на рецепторы GPR41 и GPR43. А активация Olfr78 приводит к повышению уровня ренина в плазме и, соответственно, АД. Вместе с тем у Olfr78 значимо ниже сродство к КЦЖК, чем у GPR41 и GPR43. Таким образом, эффект от связывания КЦЖК с GPR41 и GPR43 более выражен, а повышение уровня КЦЖК в крови способствует снижению АД [17]. Бутираты наиболее полезны и дают множество важных эффектов для макроорганизма [16]. Также установлено, что пропионовая и, возможно, уксусная КЦЖК, связываясь с этими рецепторами, обладают сосудорасширяющим действием и снижают АД [17]. Вместе с тем у пациентов, страдающих АГ, обнаруживается повышенный уровень лактата в плазме крови [18]. Можно предполагать, что связанный с АГ дисбаланс КМ проявляется нарушением соотношения специфических сообществ микроорганизмов и их метаболитов: уменьшением количества ацетат- и бутиратпродуцирующих и увеличением лактатпродуцирующих бактерий [16]. В исследовании Yang et al. выявили низкое разнообразие КМ спонтанно гипертензивных крыс, в отличие от нормотензивных [19]. С АГ оказалось связано повышение F/B-отношения, снижение числа бактерий — продуцентов ацетата и бутирата и увеличение количества микроорганизмов, которые продуцируют лактат. Также и у небольшой группы пациентов с АГ обнаружены схожие изменения в микробиоте [20]. В 2017 г. Li et al. провели определение микробиоты у людей, страдающих АГ [21]. В ходе исследования обнаружено, что у людей с АГ и «прегипертензией» обедненный видовой состав КМ: микроорганизмы рода *Prevotella* преобладают, а представители *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium* и *Roseburia*, являющиеся продуцентами КЦЖК, определяются в сниженном количестве. Полученные данные сопоставимы с таковыми у животных. Изучая микробиом и метаболический профиль пациентов, исследователи сделали вывод, что представителей каждой группы обследованных можно отличать по преобладанию тех или иных генов и метаболитов. Полученные результаты открывают перспективу на возможное открытие биомаркеров АГ на основе КМ в будущем. Также было показано: люди с уже сформировавшейся АГ и «прегипертензией» имеют сходный микробный пейзаж кишечника. Таким образом, последние попадают в особую группу риска [20]. Данный факт наиболее важный, потому как указывает на наличие дисбаланса КМ у пациентов с повышенным АД [16].

Установлено влияние КЦЖК на уровень холестерина в плазме. Данный эффект реализуется

посредством снижения в печени активности некоторых ферментов, в частности 3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA-синтазы (HMGCS) и 3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA-редуктазы (HMGCR). В некоторых исследованиях показано, что уровень холестерина снижается при добавлении в рацион питания КЦЖК [22, 23].

Еще одна область приложения КМ — влияние на уровни триметиламина-N-оксида (ТМАО). В печени из триметиламина (ТМА) в ходе реакции окисления под действием флавинмонооксигеназы-3 происходит синтез ТМАО. В свою очередь, ТМА под влиянием толстокишечной микрофлоры образуется из фосфатидилхолина и L-карнитина, содержащихся в большом количестве в красном мясе, обработанных мясных продуктах, яйцах, морских продуктах, бобовых, молочных продуктах, сыре [24]. Известны непосредственные участники образования ТМА — некоторые бактерии семейств *Enterococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae*, *Clostridiaceae*. Также найдена способность к приобретению генов ферментов (ТМА-лиаз), принимающих участие в образовании ТМА, у определенных бактерий, ранее не обладавших данными свойствами, путем горизонтального переноса генов [25].

Увеличение уровня ТМАО связывают с повышением риска инфаркта миокарда, инсульта и смерти в три раза [26]. ТМАО инициирует локальное и системное воспаление путем подавления кишечной рециркуляции холестерина и активации экспрессий, обладающих проатерогенным действием рецепторов SRA и CD36 на поверхности макрофагов. В результате этого в них концентрируется значительное количество холестерина, после чего они трансформируются в пенистые клетки. Кроме того, под действием ТМАО снижается выделение белков, участвующих в синтезировании и транспортировке ЖК, и ингибируется концентрирование желчи. Вышеперечисленные механизмы способствуют формированию атеросклероза, однако еще предстоит изучить подробности влияния ТМАО на синтез и транспорт ЖК, холестерина [27].

Роль пищевых продуктов в обмене ТМАО ранее оценивалась в ходе исследований на животных или здоровых добровольцах. Так, при поедании крысами корма, содержащего холин и L-карнитин, у животных отмечался достоверный рост концентрации ТМАО [28]. А кормление мышей жирной пищей, обработанным мясом, простыми углеводами также привело к возрастанию уровня ТМАО [29]. В других исследованиях у питающихся животными продуктами людей уровень этого биомаркера в плазме значимо выше

по сравнению с вегетарианцами [30]. При обследовании пациентов с метаболическим синдромом без ССЗ в анамнезе, в рационе у которых преобладали жирные продукты, были получены аналогичные данные [31]. Другое исследование выявило прямую связь между увеличением концентрации ТМАО в крови и «злоупотреблением» яйцами, молочными и мясными продуктами, хлебобулочными изделиями у людей в отсутствие ССЗ [32]. Таким образом, можно предположить, что в некоторой степени предотвратить развитие и прогрессирование ССЗ позволяет здоровый рацион, богатый овощами, фруктами и цельными злаками.

К сожалению, в настоящее время в практике врача рутинно не исследуется данный биомаркер. Но можно предполагать, что в будущем определение ТМАО будет проводиться наравне с традиционной липидограммой. Это позволит пациентам получить квалифицированную консультацию по диетическим аспектам и целесообразности модификации КМ для предотвращения ССЗ [27].

Хроническое системное воспаление

Известно, что ХСВ рассматривается как общий признак патологии при дисбалансе КМ. Оно развивается при увеличении содержания в сыворотке эндотоксина — липополисахаридов (ЛПС), референсный интервал которых 1–200 нг/мл у здорового человека. ЛПС входят в состав мембраны грамотрицательных бактерий. При их разрушении эндотоксин попадает в циркулирующую кровь через капилляры кишечника. Установлено, что высокожировой рацион способствует повышению концентрации ЛПС. Объясняется это тем, что поступивший в организм человека жир убивает грамотрицательные микроорганизмы, тем самым повышая образование ЛПС в кишечнике, а затем и уровень эндотоксина в сыворотке крови, причем в три раза [16]. ЛПС, попавшие в общую циркуляцию посредством образования комплекса CD14 с Toll-подобным рецептором-4 макрофагов и эндотелиальных клеток, способствуют выбросу цитокинов, инициирующих воспаление: интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа [16, 33].

Предполагают, что ЛПС попадают в циркуляцию через узкие промежутки между эпителиальными клетками кишечника. Прочность межклеточных стыков, а значит и барьера кишечника, зависит от экспрессии стыковочных белков, таких как клаудин, сингулин, окклюдин, которые заполняют щели между клетками. Синтез стыковочных белков снижается, устойчивость кишечного барьера уменьшается при дисбалансе КМ.

Но восстановление микробного пейзажа повышает прочность барьера кишечника [16].

Биомаркером ХСВ считается С-реактивный белок (СРБ). Многие исследования свидетельствуют о том, что концентрация СРБ в сыворотке крови значимо выше у больных АГ. Также по сравнению с людьми, не имевшими повышения АД в анамнезе, у людей с «прегипертензией» более высокий плазменный уровень СРБ. Отмечена закономерность: уровень СРБ напрямую коррелирует с риском формирования клинических форм АГ. Полученные результаты сопоставимы с идеей, что ХСВ, определяемое как повышение плазменного СРБ и цитокинов в 2–3 раза, может выявляться до манифестации АГ. Так, у детей с наследственной отягощенностью по АГ, уровень СРБ в крови значимо выше, чем у детей с благоприятным семейным анамнезом [16].

Методы коррекции микробиоты

Модифицировать КМ можно разными способами: диетой, антибактериальной терапией, применением пре- и пробиотиков, а также трансплантацией фекальной микробиоты (ТФМ). Клинических исследований с участием больных АГ по модификации КМ немного. В основном проводилась оценка влияния на уровень АД применения антибактериальных препаратов и некоторых пробиотиков. Так, анализ 9 РКИ продемонстрировал, что у пациентов, принимавших ежедневно пробиотики в дозе $\geq 10^9$ КОЕ, отмечалось значимое снижение как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) АД [16]. В другом исследовании отслеживали эффект в снижении повышенного АД и восстановлении нарушенного баланса КМ от антибиотика миноциклина гидрохлорида при приеме *per os* (на экспериментальной модели АГ у крыс, которым проводилось постоянное введение ангиотензина II). Результаты показали благоприятное воздействие использованного антибактериального препарата на состав КМ, которое проявилось в нормализации F/B-отношения, а также то, что миноциклин обладает свойством понижать АД. Доказано, что регулярное употребление пациентами с АГ кисломолочных продуктов, содержащих *Lactobacillus*, способствует уменьшению показателей АД. Полагают, что гипотензивный эффект черники также объясняется действием *Lactobacillus* в кишечнике [16].

ТФМ как один из способов коррекции микробиома стала наиболее известной в последние годы, хотя первые опыты ее применения датируются 1983 годом. ТФМ — это «перенос» функциональных бактерий из фекалий здоровых доноров

в желудочно-кишечный тракт реципиентов [34]. Процесс включает в себя сбор отфильтрованного стула, собранного либо от здорового донора, либо от самого реципиента (аутологичная ТФМ) в определенный момент времени до начала заболевания и связанного с ним дисбиоза и его установку в кишечном тракте пациента, страдающего определенной патологией [35]. ТФМ эффективна в отношении инфекции, вызванной мультирезистентной *C. difficile* и включена в качестве плана ее лечения в соответствующих клинических рекомендациях США. Исследования показали, что существует потенциальное применение ТФМ в области кардиометаболических заболеваний, таких как атеросклероз, АГ, метаболический синдром [36]. В исследовании мышам трансплантировали КМ людей с АГ, в результате чего у животных отмечалось достоверное повышение уровня АД. Это еще раз доказывает участие КМ в регуляции АД [20].

Несмотря на преимущества, сегодня в общеклинической практике ТФМ ограничена из-за связанных с ней рисков возможного случайного переноса патогенных микроорганизмов и их эндотоксинов, которые могут вызвать желудочно-кишечные осложнения. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального фекального микробного препарата, дозировки и метода установки [36].

Микроорганизмы, оказывающие влияние на артериальное давление

Изучение свойств некоторых родов, видов и штаммов молочнокислых бактерий показало, что многие из них способны оказывать гипотензивный эффект в определенной степени. Такое «естественное и нерезкое» снижение АД может использоваться в комплексном лечении пациентов кардиометаболического профиля. Некоторые бактерии (*Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*, *Lactobacillus helveticus*) синтезируют из продуктов, содержащих молоко, особые белки, способные ингибировать ангиотензин-превращающий фермент, посредством чего реализуется антигипертензивный эффект. Наибольшей активностью из синтезируемых белков обладают трипептиды Ile-Pro-Pro и Val-Pro-Pro. Известны и другие метаболиты, влияющие на уровень АД: α-s1-казокинин-5, α-s1-казокинин-6, β-казокинин и дипептид Туг-Pro. Выявленные белки устойчивы к воздействию ферментов и колебаниям pH. Условием для образования этих соединений является наличие в кишечнике казеина — основного белка молока и молочных продуктов. Важную роль играет и степень активности штаммов бактерий. Включение в рацион йогурта, содержащего *L. helveticus*, достоверно снижает САД

и ДАД у людей с АГ. Такой продукт получил патент как метод коррекции дисфункции сосудистого эпителия. Йогурт получают с помощью ферментации казеина со штаммом *L. helveticus* DSM 13137 или *L. helveticus* DSM 17754. Выделенный путем концентрации и нанофильтрации кисломолочный продукт включает живые микроорганизмы и выработанные ими Ile-Pro-Pro и/или Val-Pro-Pro. Другие лактобактерии являются продуцентами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) — самого известного нейромедиатора. Синтезируемая КМ ГАМК не проникает через гематоэнцефалический барьер, однако способна расслаблять гладкую мускулатуру и тем самым уменьшать показатели АД у людей на начальных стадиях АГ. Также лактобактерии могут инициировать экспрессию опиоидных мю-рецепторов, что приводит к увеличению синтеза оксида азота. Последний проявляет протективное действие на ССЗ: оказывает сосудорасширяющий эффект, тормозит разрастание гладкомышечных клеток, а также агрегацию и адгезию тромбоцитов. В настоящее время разрабатываются новые продукты, имеющие положительный эффект на уровень АД [17].

Испытания на животных показали возможность применения штаммов *Pediococcus acidilactici* R037 и *Lactobacillus acidophilus* ATTC4356 в качестве пробиотиков, предотвращающих формирование и прогрессирование атеросклероза [37].

В экспериментальном исследовании S. Andrade и соавт. показали, что штаммы *Bifidobacterium longum* BB536 способны понижать уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, а уровень липопротеидов высокой плотности повышать. В 2015 г. H. Sugahara и соавт. доказали способность штамма *B. longum* BB536 повышать концентрацию КЦЖК — фекального бутирата и биотина. Штамм *B. longum* BB536 обладает необходимой доказательной базой, которая позволяет применять этот пробиотик как средство профилактики и лечения дисбаланса КМ и связанных с ним патологических состояний (гиперхолестеринемию и другие факторы риска ССЗ) [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные аргументы связи КМ с АГ подтверждают вовлечение дисбиоза КМ в патофизиологические механизмы развития АГ:

- влияние дисбаланса КМ на развитие АГ в некоторой степени можно объяснить генерацией КЦЖК, которые, активируя рецепторы GPR43, GPR41 и Olfr78, регулируют АД;
- КМ опосредованно действует на уровень АД, были найдены взаимосвязи КМ с изменениями липидного обмена;

• КМ влияет на иммунную систему и воспаление, метаболизм клеток и их пролиферацию, что также не может не отразиться на АД.

Полученные данные дают новые идеи для исследований в области разработки инновационной лечебной и диетической тактики управления АД, что крайне важно для пациентов педиатрического профиля, ведь адекватное лечение в раннем возрасте существенно снижает риски прогрессирования

и развития осложнений, значимо ухудшающих качество и сокращающих продолжительность жизни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапитов Л.И., Черепнина И.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у детей и подростков в свете новых клинических рекомендаций Американской академии педиатрии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64(4): 114–127. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-114-127
2. Skinner A.C., Perrin E.M., Moss L.A., Skelton J.A. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(14): 1307–1317. DOI: 10.1056/NEJMoa1502821
3. Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(3): 13–18. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18
4. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 161(1): 55–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63
5. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Ерешко О.А., Ясаков Д.С., Садчиков П.Е. Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16(1): 7–18. DOI: 10.15690/pf.v16i1.1999
6. Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н., Лукашевич А.П., Вахрушев Я.М., Косарева Т.С. Роль микрофлоры кишечника в развитии желчнокаменной болезни (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(1): 31–37. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-31-37
7. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Продукты метаболизма кишечной микрофлоры: возможна ли избирательная коррекция? *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14(2): 212–218. DOI: 10.15690/vsp.v14i2.1289
8. Sampson T.R., Mazmanian S.K. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015; 17(5): 565–576. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.011
9. Кардымон О.Л., Кудрявцева А.В. Молекулярно-генетические методы для исследования микробиома кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26(4): 4–13. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-4-13
10. Макарова С.Г., Броева М.И. Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13(3): 270–282. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1577
11. Payne M.S., Bayatibojakhi S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome. *Front. Immunol.* 2014; 5: 595. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00595
12. Hansen R., Scott K.P., Khan S., Martin J.C., Berry S.H., Stevenson M., et al. First-Pass meconium samples from healthy term vaginally-delivered neonates: an analysis of the microbiota. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0133320. DOI: 10.1371/journal.pone.0133320
13. Hesla H.M., Stenius F., Jäderlund L., Nelson R., Engstrand L., Alm J., Dicksved J. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers — the ALADDIN birth cohort. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2014; 90(3): 791–801. DOI: 10.1111/1574-6941.12434
14. Lee E., Kim B.J., Kang M.J., Choi K.Y., Cho H.J., Kim Y., et al. Dynamics of gut microbiota according to the delivery mode in healthy Korean infants. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016; 8(5): 471–477. DOI: 10.4168/aa.2016.8.5.471
15. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16(1): 86. DOI: 10.1186/s12876-016-0498-0
16. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т. Кишечная микробиота: роль в патогенезе артериальной гипертензии. *Клиническая медицина*. 2017; 95(2): 123–126. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-2-123-126
17. Каштанова Д.А., Качева О.Н., Бойцов С.А. Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть IV. Артериальная гипертензия, курение и микробиота кишечника. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15(1): 69–72. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-1-69-72
18. Andrade-Oliveira V., Amano M.T., Correa-Costa M., Castoldi A., Felizardo R.J., Almeida D.C., et al. Gut

- Bacteria products prevent AKI induced by ischemia-reperfusion. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26(8): 1877–1888. DOI: 10.1681/ASN.2014030288
19. Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V., Li E., Ahmari N., Carvajal J.M., et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* 2015; 65(6): 1331–1340. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315
 20. Драпкина О.М., Ширококих О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018; 14(4): 567–574. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574
 21. Li J., Zhao F., Wang Y., Chen J., Tao J., Tian G., et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome.* 2017; 5(1): 14. DOI: 10.1186/s40168-016-0222-x
 22. Collins H.L., Drazul-Schrader D., Sulpizio A.C., Koster P.D., Williamson Y., Adelman S.J., et al. L-Carnitine intake and high trimethylamine N-oxide plasma levels correlate with low aortic lesions in ApoE(–/–) transgenic mice expressing CETP. *Atherosclerosis.* 2016; 244: 29–37. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.108
 23. Mueller D.M., Allenspach M., Othman A., Saely C.H., Muendlein A., Vonbank A., et al. Plasma levels of trimethylamine-N-oxide are confounded by impaired kidney function and poor metabolic control. *Atherosclerosis.* 2015; 243(2): 638–644. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.091
 24. Zhu W., Gregory J.C., Org E., Buffa J.A., Gupta N., Wang Z., et al. Gut Microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell.* 2016; 165(1): 111–124. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.011
 25. Al-Obaide M.A.I., Singh R., Datta P., Rewers-Felkins K.A., Salguero M.V., Al-Obaidi I., et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide and serum biomarkers in patients with T2DM and advanced CKD. *J. Clin. Med.* 2017; 6(9): 86. DOI: 10.3390/jcm6090086
 26. 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; 133(24): 2434–2446. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645
 27. Лобзин Ю.В., Авдеева М.В., Сидоренко С.В., Лучкевич В.С. Дисбаланс кишечной микробиоты как фактор риска кардиометаболических заболеваний. *Журнал инфектологии.* 2014; 6(4): 5–12. DOI: 10.22625/2072-6732-2014-6-4-5-12
 28. Sun G., Yin Z., Liu N., Bian X., Yu R., Su X., et al. Gut microbial metabolite TMAO contributes to renal dysfunction in a mouse model of diet-induced obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 493(2): 964–970. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.108
 29. Chen K., Zheng X., Feng M., Li D., Zhang H. Gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide contributes to cardiac dysfunction in western diet-induced obese mice. *Front. Physiol.* 2017; 8: 139. DOI: 10.3389/fphys.2017.00139
 30. Ивашкин В.Т., Кашух Е.А. Влияние потребления продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, на продукцию проатерогенного метаболита триметиламин-N-оксида и кишечный микробиом у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Вопросы питания.* 2019; 88(4): 25–33. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10038
 31. Boutagy N.E., Neilson A.P., Osterberg K.L., Smithson A.T., Englund T.R., Davy B.M., et al. Probiotic supplementation and trimethylamine-N-oxide production following a high-fat diet. *Obesity (Silver Spring).* 2015; 23(12): 2357–2363. DOI: 10.1002/oby.21212
 32. Malinowska A.M., Szwengiel A., Chmurzynska A. Dietary, anthropometric, and biochemical factors influencing plasma choline, carnitine, trimethylamine, and trimethylamine-N-oxide concentrations. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2017; 68(4): 488–495. DOI: 10.1080/09637486.2016.1256379
 33. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры. *Терапевтический архив.* 2016; 88(9): 135–142. DOI: 10.17116/terarkh2016889135-142
 34. Zeng W., Shen J., Bo T., Peng L., Xu H., Nasser M.I., et al. Cutting edge: Probiotics and fecal microbiota transplantation in immunomodulation. *J. Immunol. Res.* 2019; 2019: 1603758. DOI: 10.1155/2019/1603758
 35. Leshem A., Horesh N., Elinav E. Fecal microbial transplantation and its potential application in cardiometabolic syndrome. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1341. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01341
 36. Sanchez-Rodriguez E., Egea-Zorrilla A., Plaza-Díaz J., Aragón-Vela J., Muñoz-Quezada S., Tecedor-Sánchez L., Abadía-Molina F. The gut microbiota and its implication in the development of atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *Nutrients.* 2020; 12(3): 605. DOI: 10.3390/nu12030605
 37. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(12): 1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
 38. Sugahara H., Odamaki T., Fukuda S., Kato T., Xiao J.Z., Abe F., et al. Probiotic Bifidobacterium longum alters gut luminal metabolism through modification of the gut microbial community. *Sci. Rep.* 2015; 5: 13548. DOI: 10.1038/srep13548

REFERENCES

1. Agapitov L.I., Cherepnina I.V. Diagnostics and treatment of arterial hypertension in children and adolescents, overview of new clinical guidelines of the American Academy of Pediatrics. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019; 64(4): 114–127 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-114-127
2. Skinner A.C., Perrin E.M., Moss L.A., Skelton J.A. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(14): 1307–1317. DOI: 10.1056/NEJMoa1502821
3. Nikolaeva I.V., Tsaregorodtsev A.D., Shaikhieva G.S. Formation of the intestinal microbiota of children and the factors that influence this process. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018; 63(3): 13–18 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18
4. Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Borzakova S.N. Human microbiome: how a new scientific paradigm changes medical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; 161(1): 55–63 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63
5. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Ereshko O.A., Yasakov D.S., Sadchikov P.E. Intestinal microbiota and allergy. Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of allergic diseases. *Pediatric Pharmacology*. 2019; 16(1): 7–18 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15690/pf.v16i1.1999
6. Hohlacheva N.A., Glazyrina N.N., Lukashevich A.P., Vahrushev J.M., Kosareva T.S. The role of intestinal microflora in the development of cholelithiasis (literature review). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 10(1): 31–37 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-31-37
7. Khavkin A.I., Komarova O.N. Products of metabolism of the intestinal microflora: can we use the selective correction? *Current Pediatrics*. 2015; 14(2): 212–218 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15690/vsp.v14i2.1289
8. Sampson T.R., Mazmanian S.K. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host. Microbe*. 2015; 17(5): 565–576. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.011
9. Kardymon O.L., Kudryavtseva A.V. Molecular genetic methods for intestinal microbiome investigation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016; 26(4): 4–13 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-4-13
10. Makarova S.G., Broeva M.I. Different Factors Influencing Early Stages of Intestine Microbiota Formation. *Pediatric Pharmacology*. 2016; 13(3): 270–282 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15690/pf.v13i3.1577
11. Payne M.S., Bayatibojakhi S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome. *Front. Immunol.* 2014; 5: 595. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00595
12. Hansen R., Scott K.P., Khan S., Martin J.C., Berry S.H., Stevenson M., et al. First-Pass meconium samples from healthy term vaginally-delivered neonates: an analysis of the microbiota. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0133320. DOI: 10.1371/journal.pone.0133320
13. Hesla H.M., Stenius F., Jäderlund L., Nelson R., Engstrand L., Alm J., Dicksved J. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers — the ALADDIN birth cohort. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2014; 90(3): 791–801. DOI: 10.1111/1574-6941.12434
14. Lee E., Kim B.J., Kang M.J., Choi K.Y., Cho H.J., Kim Y., et al. Dynamics of gut microbiota according to the delivery mode in healthy Korean infants. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016; 8(5): 471–477. DOI: 10.4168/aair.2016.8.5.471
15. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16(1): 86. DOI: 10.1186/s12876-016-0498-0
16. Aitbaev K.A., Murkamilov I.E. Intestinal microbiota: its role in pathogenesis of arterial hypertension. *Klinicheskaya Meditsina*. 2017; 95(2): 123–126 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-2-123-126
17. Kashtanova D.A., Tkacheva O.N., Boytsov S.A. Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part IV. Arterial hypertension, smoking and the gut microbiota. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016; 15(1): 69–72 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1728-8800-2016-1-69-72
18. Andrade-Oliveira V., Amano M.T., Correa-Costa M., Castoldi A., Felizardo R.J., Almeida D.C., et al. Gut Bacteria products prevent AKI induced by ischemia-reperfusion. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26(8): 1877–1888. DOI: 10.1681/ASN.2014030288
19. Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V., Li E., Ahmari N., Carvajal J.M., et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015; 65(6): 1331–1340. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315
20. Drapkina O.M., Shirobokikh O.E. Role of gut microbiota in the pathogenesis of cardiovascular diseases and metabolic syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018; 14(4): 567–574 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574
21. Li J., Zhao F., Wang Y., Chen J., Tao J., Tian G., et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017; 5(1): 14. DOI: 10.1186/s40168-016-0222-x
22. Collins H.L., Drazul-Schrader D., Sulpizio A.C., Koster P.D., Williamson Y., Adelman S.J., et al. L-Carnitine intake and high trimethylamine N-oxide plasma levels correlate with low aortic lesions in ApoE(–/–) transgenic mice expressing CETP. *Atherosclerosis*. 2016; 244: 29–37. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.108
23. Mueller D.M., Allenspach M., Othman A., Saely C.H., Muendlein A., Vonbank A., et al. Plasma levels of

- trimethylamine-N-oxide are confounded by impaired kidney function and poor metabolic control. *Atherosclerosis*. 2015; 243(2): 638–644. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.091
24. Zhu W., Gregory J.C., Org E., Buffa J.A., Gupta N., Wang Z., et al. Gut Microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell*. 2016; 165(1): 111–124. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.011
 25. Al-Obaide M.A.I., Singh R., Datta P., Rewers-Felkins K.A., Salguero M.V., Al-Obaidi I., et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide and serum biomarkers in patients with T2DM and advanced CKD. *J. Clin. Med.* 2017; 6(9): 86. DOI: 10.3390/jcm6090086
 26. 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; 133(24): 2434–2446. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645
 27. Lobzin Y.V., Avdeeva M.V., Sidorenko S.V., Luchkevich V.S. Imbalance in the intestinal microbiota as a risk factor of cardiometabolic diseases. *Journal Infectology*. 2014; 6(4): 5–12 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22625/2072-6732-2014-6-4-5-12
 28. Sun G., Yin Z., Liu N., Bian X., Yu R., Su X., et al. Gut microbial metabolite TMAO contributes to renal dysfunction in a mouse model of diet-induced obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 493(2): 964–970. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.108
 29. Chen K., Zheng X., Feng M., Li D., Zhang H. Gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide contributes to cardiac dysfunction in western diet-induced obese mice. *Front. Physiol.* 2017; 8: 139. DOI: 10.3389/fphys.2017.00139
 30. Ivashkin V.T., Kashukh Ye.A. Impact of L-carnitine and phosphatidylcholine containing products on the proatherogenic metabolite TMAO production and gut microbiome changes in patients with coronary artery disease. *Voprosy Pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2019; 88(4): 25–33 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10038
 31. Boutagy N.E., Neilson A.P., Osterberg K.L., Smithson A.T., Englund T.R., Davy B.M., et al. Probiotic supplementation and trimethylamine-N-oxide production following a high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23(12): 2357–2363. DOI: 10.1002/oby.21212
 32. Malinowska A.M., Szwengiel A., Chmurzynska A. Dietary, anthropometric, and biochemical factors influencing plasma choline, carnitine, trimethylamine, and trimethylamine-N-oxide concentrations. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2017; 68(4): 488–495. DOI: 10.1080/09637486.2016.1256379
 33. Drapkina O.M., Korneeva O.N. Gut microbiota and obesity: Pathogenetic relationships and ways to normalize the intestinal microflora. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016; 88(9): 135–142 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/terarkh2016889135-142
 34. Zeng W., Shen J., Bo T., Peng L., Xu H., Nasser M.I., et al. Cutting edge: Probiotics and fecal microbiota transplantation in immunomodulation. *J. Immunol. Res.* 2019; 2019: 1603758. DOI: 10.1155/2019/1603758
 35. Leshem A., Horesh N., Elinav E. Fecal microbial transplantation and its potential application in cardiometabolic syndrome. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1341. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01341
 36. Sanchez-Rodriguez E., Egea-Zorrilla A., Plaza-Díaz J., Aragón-Vela J., Muñoz-Quezada S., Tercedor-Sánchez L., Abadia-Molina F. The gut microbiota and its implication in the development of atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2020; 12(3): 605. DOI: 10.3390/nu12030605
 37. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(12): 1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
 38. Sugahara H., Odamaki T., Fukuda S., Kato T., Xiao J.Z., Abe F., et al. Probiotic Bifidobacterium longum alters gut luminal metabolism through modification of the gut microbial community. *Sci. Rep.* 2015; 5: 13548. DOI: 10.1038/srep13548

ВКЛАД АВТОРОВ

Бурлуцкая А.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Коробкина О.Г.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; подготовка, создание опубликованной работы, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Burlutskaya A.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Korobkina O.G.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; preparation and creation of final work; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation and creation of published work with data visualisation and display.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бурлуцкая Алла Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Коробкина Ольга Геннадьевна* — ординатор второго года обучения кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1097-0698>

Контактная информация: e-mail: olga_k_17@mail.ru; тел.: +7 (918) 988-71-98;

ул. Площадь Победы, д. 1, г. Краснодар, 350007, Россия.

Alla V. Burlutskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Chair of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Olga G. Korobkina* — Clinical Resident (2nd year), Chair of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1097-0698>

Corresponding author: e-mail: olga_k_17@mail.ru; tel.: +7 (918) 988-71-98;

Plushchad' Pobedy str., 1, Krasnodar, 350007, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author