Микробно-тканевой комплекс кишечника и хроническая сердечная недостаточность (часть 1): патогенез

Власов А.А.[1]*, Саликова С.П.[2], Головкин Н.В.[3], Гриневич В.Б.[2]

[1] 33-й Центральный научно-исследовательский испытательный институт, Вольск, Россия

[2] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

[3] Городская больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Россия

Антигенная и метаболическая интеграция микробиоты кишечника в гомеостаз организма человека – фактор, претендующий на одну из ключевых ролей в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Он приобретает особенное значение на фоне гипоциркуляции и застойных явлений в органах пищеварения при хронической сердечной недостаточности. Цель обзора: анализ и обобщение результатов исследований, посвященных роли микробиоценоза кишечника в патогенезе ремоделирования сердца и хронической сердечной недостаточности. Поиск статей проводили в базах данных eLIBRARY.RU и Medline по ключевым терминам «микробиота (микробиом, микробиоценоз) кишечника», «дисбиоз (дисбактериоз)», «синдром избыточного бактериального роста», «липополисахарид (эндотоксин)», «триметиламин-N-оксид» в сочетании с терминами «сердечная недостаточность», «ремоделирование миокарда», «миокард» на русском и английском языках. Отбирали статьи, содержащие результаты клинических и экспериментальных исследований, опубликованные с 1995 по 2020 гг. Обзорные статьи рассматривали только на предмет цитируемых оригинальных публикаций. Большинством исследователей установлена сопутствующая хронической сердечной недостаточности дисфункция кишечника и изменение качественного и количественного состава его микробиоценоза. В качестве негативных сдвигов принято отмечать пролиферацию грамотрицательных условно-патогенных бактерий с сопутствующей эндотоксинемией и уменьшение пула комменсальной микробиоты. Имеющиеся сведения позволяют предполагать, что участие микробно-тканевого комплекса кишечника в патогенезе хронической сердечной недостаточности и ремоделировании сердца реализуется посредством активации местного, затем – системного воспалительного ответа, сопровождающегося кардиодепрессивным действием провоспалительных цитокинов и универсальных факторов пролиферации, дисбалансом матричных металлопротеиназ и их ингибиторов, инициацией апоптоза, фиброза, утратой сократительного миокарда. Кроме того, уменьшение выработки короткоцепочечных и полиненасыщенных жирных кислот, витаминов комменсальной микробиотой может быть связано с изменением электрических свойств мембран кардиомиоцитов, снижением систолической функции левого желудочка сердца, увеличением риска внезапной сердечной смерти. Показано также прямое кардиотоксическое действие молекул микробного происхождения (липополисахаридов, пептидогликанов, триметиламин-N-оксида и т.д.), которые, взаимодействуя с рецепторами кардиомиоцитов и клеток микроокружения, способны вызывать развитие ремоделирования миокарда и его дисфункцию. Исследованиями последних лет установлены опосредованные молекулами микробного происхождения механизмы ремоделирования миокарда, с воздействием на которые могут быть связаны новые стратегии терапии и профилактики сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, микробиота, кишечник, липополисахарид, миокард, цитокины.

Для цитирования: Власов А.А., Саликова С.П., Головкин Н.В., Гриневич В.Б. Микробно-тканевой комплекс кишечника и хроническая сердечная недостаточность (часть 1): патогенез. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):462-469. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-12.

Intestinal Microbial-tissue Complex and Chronic Heart Failure (part 1): Pathogenesis

Vlasov A.A.[1]*, Salikova S.P.[2], Golovkin N.V.[3], Grinevich V.B.[2]

[1] 33th Central research and testing Institute, Volsk, Russia

[2] Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

[3] St. Petersburg City hospital of Saint George, St. Petersburg, Russia

Antigenic and metabolic integration of the intestinal microbiota into the homeostasis of the human body is a factor that claims to play a key role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. It acquires special significance against the background of the decrease in blood circulation and congestion in the digestive system during chronic heart failure. Aim of the review is analysis and synthesis of studies results on the role of intestinal microbiocenosis in the pathogenesis of heart remodeling and chronic heart failure. The search for articles was conducted in databases eLIBRARY.RU and Medline for the key terms "gut microbiota (microbiome, microbiocenosis)", "dysbiosis (dysbacteriosis)", "excessive bacterial growth syndrome", "lipopolysaccharide (endotoxin)", "trimethylamine-N-oxide" in combination with the terms "heart failure", "myocardial remodeling", "myocardium" in Russian and English, respectively. We selected articles containing the results of clinical and experimental studies published from 1995 to 2020. Review articles were considered only on the subject of the cited original publications. Most researchers have established the relationship between chronic heart failure and dysfunction and changes in the qualitative and quantitative composition of intestinal microbiocenosis. As negative changes, it is customary to note the proliferation of gram-negative opportunistic bacteria with concomitant endotoxinemia and a decrease in the pool of commensal microbiota. The available data suggest that the participation of the intestinal microbial-tissue complex in the pathogenesis of chronic heart failure and heart remodeling is realized through the activation of a local and then systemic inflammatory response, accompanied by cardiodepressive action of pro-inflammatory cytokines and universal proliferation factors, an imbalance of matrix metalloproteinases and their inhibitors, the initiation of apoptosis, fibrosis, and loss of contractile myocardium. Besides, a decrease in the production of short-chain and polyunsaturated fatty acids and vitamins by the commensal microbiota may be associated with changes in the electrical properties of cardiomyocyte membranes, a decrease in the systolic function of the left ventricle of the heart, and an increase in the risk of sudden cardiac death. It's also shown that the direct cardiotoxic effect of microbial molecules (lipopolysaccharides, peptidoglycans, trimethylamine-N-oxide, etc.), which interact with the receptors of cardiomyocytes and microenvironment cells, can cause the development of myocardial remodeling and its dysfunction. Recent studies have established mechanisms of myocardial remodeling mediated by microbial molecules, which may be associated with new strategies for the treatment and prevention of heart failure.

Key words: heart failure, microbiota, intestines, lipopolysaccharide, myocardium, cytokines.

For citation: Vlasov A.A., Salikova S.P., Golovkin N.V., Grinevich V.B. Intestinal Microbial-tissue Complex and Chronic Heart Failure (part 1): Pathogenesis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):462-469. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-12.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tuv2@vmeda.org

Received/Поступила: 19.03.2020
Accepted/Принята в печать: 22.06.2020

Введение

В последние годы получены доказательства, свидетельствующие о значении кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистого континуума, возрастающем на фоне клинически выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Установлена взаимосвязь эндотоксинемии и дисбиоза кишечника со степенью активности хронического системного воспаления и тяжестью состояния пациентов [1-4]. Сенсибилизация моноцитов периферической крови к липополисахариду (ЛПС) рассматривается в качестве фактора неблагоприятного прогноза больных ХСН [5]. Обсуждается взаимодействие ренин-ангиотензиновой системы, микробиоты и кардиоваскулярных нарушений [6]. Функционирование кишечного микробиоценоза в норме и многообразие его патогенетических взаимодействий в условиях патологии в настоящее время объясняются с позиций концепции микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК), объединяющего микроорганизмы, пищевые волокна, слизь, гликокаликс, эпителий, клеточные элементы и компоненты межклеточного матрикса стромы слизистой оболочки кишечника с питающими ее сосудами, лимфоидными фолликулами, APUD-клетками и окончаниями сплетений энтеральной нервной системы [7].

Механизмы повреждения микробно-тканевого комплекса кишечника при хронической сердечной недостаточности: роль эндотоксинемии

В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о причинно-следственных отношениях между структурно-функциональным состоянием МТКК и степенью выраженности ХСН. По мнению большинства авторов при тяжелой ХСН происходят значительные расстройства в сосудах микроциркуляторного русла стенки толстой кишки, способствующие нарушению ее проницаемости, что приводит к повышению в крови уровня ЛПС [2, 8-10]. Имеются сторонники и у концепции тонкокишечного происхождения эндотоксинемии [11-14]. Хотя прижизненное исследование морфологических изменений стенки и микробиоты тонкой кишки у больных с сердечно-сосудистой патологией доступно в меньшей степени, эта часть кишечника наиболее активна в функциональном отношении, здесь происходят процессы пищеварения, всасывания, секреции, рециркуляции веществ, гомеостазирования содержимого, а также «знакомства иммунных клеток с антигенами» [15].

Нарушение проницаемости кишечника у больных ХСН и его роль в развитии хронического системного воспаления одними из первых показали S.D. Anker с соавт., продемонстрировавшие взаимосвязь аффинных ЛПС растворимых рецепторов CD-14 с уровнем ФНО-α. Следует отметить, что в качестве причины эндотоксинемии авторы предполагали увеличение бактериальной транслокации [16]. По современным представлениям проникновение микроорганизмов и их компонентов во внутреннюю среду организма может осуществляться трансцеллюлярно – при незавершенном фагоцитозе (в том числе, без формирования эндосомы) или через специализированные М-клетки Пейеровых бляшек; парацеллюлярно – посредством отростков дендритных клеток; через поврежденные межклеточные контакты [12,15,17,18]. Исследований, касающихся возможности значительной транслокации в системный кровоток живых бактерий у пациентов с ХСН, нами не обнаружено. Не было также найдено и экспериментальных данных, подтверждающих подобные факты. Так S. Betge с соавт. не выявили изменений бактериального состава брыжеечных лимфатических узлов у животных после моделирования ХСН [19]. Действительно, проникновение молекул и частиц размером более 0,5 мкм через муцин стенки толстой кишки возможно только при значительном повреждении толстокишечного барьера [20]. В свою очередь подтвержденная бактериальная транслокация при циррозе печени влияния на сократительную функцию миокарда не оказывает [21].

Тем не менее, в настоящее время доказательства нарушения проницаемости кишечника при ХСН не вызывают сомнения. Работами Е.Н. Егоровой с соавт., E. Pasini с соавт. было показано наличие корреляций между повышением проницаемости кишечного барьера для ЛПС и давлением в правом предсердии, степенью толстокишечного дисбиоза, выраженностью цитокинемии, эндотоксинемии и тяжестью состояния больных ХСН [2, 4]. Предполагают, что ЛПС, попадая в систему портальной вени затем в печень, активирует макрофагальную систему, вызывая иммунное воспаление

ткани печени и хроническое системное воспаление посредством взаимодействия с растворимой фракцией рецепторов макрофагов CD-14 и Toll-подобными рецепторами 4 типа (TLR-4) [7, 22, 23]. Существует мнение о возможности проникновения ЛПС в системный кровоток при ХСН и лимфогенным путем, но последнее может быть затруднено из-за релаксирующего действия на гладкомышечные клетки брыжеечных лимфатических сосудов как провоспалительных цитокинов и натрийуретического пептида, так и самой молекулы ЛПС [24-27]. Следует подчеркнуть, что, кроме клеток иммунной системы, TLR могут экспрессироваться эндотелиоцитами сосудов, кардиомиоцитами, микроглией и другими клетками. После взаимодействия ЛПС с TLR-4 происходит инициация внутриклеточных путей, включающих уникальный набор адаптерных белков и киназ, что, в конечном счете, приводит к транскрипции генов, ответственных за синтез цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1β и др.), воздействующих на процессы ремоделирования сердечной мышцы [28,29]. Magi S. С соавт. установили доказательства влияния ЛПС на гомеостаз внутриклеточных ионов кальция в сердце и развитие гипертрофии миокарда [30]. Также ЛПС может модулировать внеклеточный матрикс путем инициации пролиферации и воздействия на функциональную активность сердечных фибробластов, кроме того, индуцируя актин-А-фоллистатиновую систему, ЛПС способен «запускать» апоптоз клеток миокарда через активацию эндоплазматического ретикулума [31].

В то же время интерпретация и анализ имеющихся фактов о роли эндотоксинемии в патогенезе ХСН не могут быть однозначными ввиду отсутствия общепринятого значения «нормы» для ЛПС, а также единых подходов к его определению в крови как здоровых, так и больных людей разного пола и возраста. В большинстве работ исследование эндотоксина у больных с ХСН проводилось с использованием основанного на коагуляции белков лизата амебоцитов мечехвоста в присутствии ЛПС ЛАЛ-теста (определение эндотоксинов; лизат амебоцитов Limulus), на результаты которого влияет целый ряд биологических субстанций, в частности, компоненты грамположительных микробов, а также факторы системы гемостаза [32, 33]. Кроме того, структура и активность ЛПС разных бактерий может отличаться, что не учитывается при применении ЛАЛ-теста. При сравнении результатов, полученных при использовании высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией, с данными ЛАЛ-теста и газовой хроматографии масс-спектрометрии J.P. Barros с соавт. показали сопоставимость концентрации эндотоксина только в диапазоне наиболее высоких значений, при этом точность ЛАЛ-теста снижалась при уровне эндотоксина менее 40 нг/мл [34].

Уровень ЛПС в крови больных ХСН в большинстве работ был сравнительно невысоким. В исследовании Г.П. Арутюнова с соавт. было установлено, что абсолютные величины ЛПС у пациентов с III-IV функционального класса вдвое превышали значения здоровых добровольцев, оставаясь при этом на верхней границе референсного интервала [1]. Ранее J. Niebauer с соавт. также выявили двукратное повышение уровня ЛПС у пациентов со значительными явлениями застоя [3]. Результаты, полученные Е.Н. Егоровой с соавт., показали увеличение концентрации ЛПС при нарастании тяжести ХСН. По мнению авторов уровень ЛПС 0,51 ЕД/мл у пациентов с ХСН в 90% случаев свидетельствует о застойных явлениях в большом круге кровообращения [2]. Точка зрения о прямой взаимосвязи тяжести состояния больных с патофизиологическими процессами, развивающимися вследствие ХСН в кишечной стенке (гипоксия и ацидоз энтероцитов, нарушение регуляции натрий-водородного обменника (NHE3), усугубление задержки жидкости и натрия, снижение pH в просвете, усиление проницаемости и воспаление) [9] в свете приведенных фактов кажется вполне обоснованной. Однако сопоставимое повышение уровня эндотоксина в крови наблюдается у взрослых в сравнении с детьми, у спортсменов в сравнении с ровесниками, не занимающимися спортом, что может быть связано с процессами естественного старения и регуляторным потенциалом ЛПС в отношении протеинкиназы С [24].

В единичных работах было показано, что уровень эндотоксинемии зависит не только от выраженности ХСН, но и от этиологических факторов, лежащих в ее основе. Л.Ф. Панченко с соавт. установили значительное повышение концентрации ЛПС у больных с алкогольной кардиомиопатией по сравнению с пациентами ХСН ишемического генеза, что авторами объясняется влиянием алкоголя на функциональное состояние печени и проницаемость кишечной стенки [35].

Существует мнение, что увеличение содержания эндотоксина при тяжелой ХСН обусловлено не только нарушением микробно-тканевого комплекса кишечника, но и наличием коморбидной гастроэнтерологической патологии (эрозивных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта) [36-38], а имеющиеся данные о повышении на порядок уровня эндотоксина в крови пациентов с хроническим запором [39] требуют учета этого фактора при оценке эндотоксинемии у больных ХСН.

Выраженность эндотоксинемии при хронической сердечной недостаточности

Связь степени выраженности эндотоксинемии при ХСН со структурно-функциональным состоянием кишечной стенки доказана как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Установлено, что

уровень эндотоксина в крови пациентов с ХСН, коррелирующий с концентрацией факторов хронического системного воспаления, зависит не только от представленности грамотрицательной флоры в пристеночном и просветном пуле толстой кишки, но и от степени отека ее слизистой [1, 11], что подтверждается уменьшением эндотоксинемии и цитокинемии на фоне диуретической терапии, особенно – с применением диакарба. В толстой кишке больных ХСН выявлено преобладание венозного полнокровия, лимфоидной инфильтрации, увеличение пролиферативной активности желез и выработки ими муцина класса 5, обуславливающего изменение проницаемости кишечной стенки для бактериальных эндотоксинов [10].

Кроме вышеперечисленных факторов, имеются свидетельства в пользу участия самой микробиоты кишечника в регуляции эндотоксинемии при ХСН. Cui X. с соавт., исследуя метаболомный потенциал фекалий пациентов с ХСН, наблюдали активацию синтеза компонентов ЛПС на фоне значительного угнетения генов, кодирующих белки его активного транспорта в сравнении с контрольной группой [40].

Наличие структурной реорганизации в стенке тонкой кишки и нарушений ее проницаемости при гипоциркуляции доказано рядом авторов [11, 12]. По мере прогрессирования ХСН отмечено нарастание процессов фиброзирования, способствующих утяжелению мальабсорбции [14], что в конечном итоге может приводить к дефициту тощей массы тела, уменьшению количества жировой ткани и ухудшению прогноза больных [41]. Дисбиотические процессы в тонкой кишке при ХСН практически не изучались. Yue C. с соавт. в эксперименте с ЛПС-индуцированной эндотоксемией установили, что системные эффекты ЛПС в большей степени обусловлены повышением проницаемости подвздошной кишки [13], A. Sandek с соавт. обнаружили значительное утолщение стенки кишки у больных ХСН, нарастающее от проксимальных к дистальным отделам и прямо коррелирующее с уровнем С-реактивного белка, лейкоцитов, проницаемостью для сукралозы [42]. Авторами показано повышение тонкокишечной проницаемости у больных ХСН на 35% и снижение на 29% абсорбции D-ксилозы, что может отражать у них нарушение всасывания питательных веществ и синдром избыточного бактериального роста. Примечательно, что, несмотря на увеличение в пристеночной слизи общей концентрации бактерий, в частности, грамотрицательных *Bacteroides/Prevotella, Fusobacterium prausnitzii,* а также иммуноглобулинов А к ЛПС, существенного повышения уровня ФНО-α, ИЛ-6 и эндотоксина в крови в данном исследовании получено не было, что авторы объясняют отсутствием у пациентов признаков декомпенсации ХСН. В более поздней работе A. Sandek с соавт. было продемонстрировано значительное снижение активного и пассивного трансцеллюлярного транспорта сахаров (рамнозы, D-ксилозы, 3-О-метил-d-глюкозы) у больных ХСН [43], причем, в большей степени – при декомпенсации. Также у пациентов с синдромом задержки жидкости отмечались более высокие показатели ЛПС, ФНО-α, растворимых рецепторов ФНО-α и sCD14. При этом уровень ФНО-α прямо коррелировал с концентрацией ЛПС, который у большинства больных находился в референсных пределах. Обращает на себя внимание факт, что содержание ИЛ-6 было максимальным в крови больных ХСН без отеков. Pasini E. с соавт. при помощи теста с целлобиозой продемонстрировали увеличение проницаемости кишки у больных с ХСН, прямо коррелировавшее с функциональным классом, давлением в правом предсердии и концентрацией С-реактивного белка в сыворотке крови [4].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о зависимости концентрации ЛПС в крови от выраженности синдрома задержки жидкости, хотя следует признать, что не всеми авторами подтверждены изменения проницаемости кишечника при ХСН, а применение методов изучения СИБР при застойной ХСН с использованием различных сахаров требует дополнительной стандартизации [44].

Структурные и функциональные изменения в кишечнике при ХСН могут быть обусловлены не только застойными явлениями в венозной системе и нарушением микроциркуляции, но и перераспределением артериальной фазы кровотока в условиях дисфункции сердца. Sandek A. с соавт. Обнаружили 30-43%-ное снижение кровотока в чревном стволе и брыжеечных артериях у пациентов с ХСН, что сопровождалось увеличением диспептических симптомов (чувство переполнения, вздутие, отрыжка, тошнота), особенно при развитии кахексии [23]. Необходимо отметить, что процессы фиброза и ремоделирования кишечной стенки в этих условия могут быть опосредованы активностью локальной ренин-ангиотензиновой системы [45]. Получены факты, свидетельствующие о модулирующем влиянии ЛПС на адренергическую систему. В условиях эксперимента было установлено, что предварительное введение в просвет поперечной ободочной кишки ЛПС *Escherichia coli (E. coli)* способствует усилению эффектов адреналина в деятельности сердца крыс, которое обусловлено как поступлением из кишечника в кровяное русло различных активных веществ, так и сенситизацией ЛПС эфферентных волокон кишечника, опосредующих медиаторы воспаления [46].

Роль микрофлоры кишечника и ее метаболитов в патогенезе хронической сердечной недостаточности

Приступая к характеристике качественного и количественного состава кишечной микробиоты больных

ХСН, необходимо отметить, что большая часть научных данных получена в небольших исследованиях на основании изучения образцов кала [47] с использованием разных методов. Было показано, что с нарастанием тяжести ХСН в кишечнике больных происходит увеличение грамотрицательных микроорганизмов (энтеробактерий [*E. Cloacae*], клебсиелл [*K. pneumoniae, K. Oxytoca*], эшерихий [*E. coli* lac+/hem–, *E. coli* lac–/hem–, *E. coli* lac–/hem+]), *Citrobacter freundii, Proteus vulgaris, Pseudomonas spp., Campylobacter, Shigella, Salmonella, Yersinia enterocolitica)* на фоне снижения колонизации кишки комменсальной флорой [1-3]. Однако в некоторых работах, выполненных позднее, при исследовании фекальной микробиоты методом секвенирования 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты, статистически значимых различий в количестве бифидо- и лактобактерий у больных с ХСН по сравнению со здоровыми добровольцами выявлено не было, хотя просматривалась отчетливая тенденция к их повышению, что может быть обусловлено влиянием возраста и этиологических факторов на структуру микробиоценоза больных ХСН [40, 48]. Клиническая значимость бактериологического исследования образцов фекалий подвергается сомнению некоторыми авторами [49], хотя соответствие микробиоты пристеночного слоя толстой кишки внутрипросветной у больных ХСН подтверждено единичными исследованиями [1]. Данные экспериментальных работ согласуются с результатами клинических в части выявления пролиферации условно-патогенной флоры кишечника на фоне угнетения пула комменсалов. Появление не ферментирующих лактозу *E. coli,* золотистого стафилококка и дрожжеподобных грибов на фоне значимого снижения числа лакто- и бифидобактерий по сравнению с контрольными животными обнаружено Е.В. Марцинкевичем с соавт. в биоптатах толстой кишки крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью [50].

Несмотря на ведущую роль ЛПС грамотрицательных бактерий в формировании иммунного ответа, безусловно, имеет значение и грамположительная флора, полисахариды и пептидогликаны клеточных стенок которой способны также активировать соответствующие рецепторы. Получены доказательства участия *Clostridium (C.) difficile* и, возможно, пробиотических штаммов лакто- и бифидобактерий в развитии хронического системного воспаления при ХСН. В исследовании Н.А. Быловой и соавт. у больных ХСН III-IV функционального класса, особенно, с выраженными признаками застоя в малом круге кровообращения, выявлена избыточная пролиферация *C. difficile,* токсин которой обнаруживался в 70% случаев [51]. В некоторых работах указывается на повышение количества клостридий в фекалиях пациентов по мере прогрессирования ХСН [2]. Установлено также прогностическое значение этих микроорганизмов, что делает целесообразным проведение скрининга больных ХСН на наличие *C. difficile* [52]. Показано, что некоторые клостридиальные штаммы могут выступать в качестве мощных индукторов цитокинов. Tuovinen E. с соавт. доказали стимулирование выработки ФНО-α и ИЛ-10 человеческими мононуклеарами под влиянием *C. perfringens* [53]. В качестве подтверждения этого можно рассматривать и наблюдение W. Elikowski с соавт., описавших развитие кардиомиопатии Такотсубо на фоне псевдомембранозного колита [54]. Однако в литературе встречаются и противоположные сведения: Kamo T. с соавт. определили снижение количества фекальных клостридий у больных симптомной ХСН [48]. Тем не менее, результаты исследования X. Cui с соавт. свидетельствуют о росте представленности в кале больных ХСН еще одного представителя порядка *Clostridiales* – вида *Ruminococcus gnavus,* с пентасахаридом которого – глюкорамнаном – связывают TLR-4-опосредованную системную воспалительную реакцию [40, 55]. Руминококки, наряду с другими условно-патогенными клостридиями и грамотрицательными микроорганизмами, могут играть роль в увеличении продукции признанного на сегодняшний день фактора неблагоприятного прогноза больных ХСН – триметиламин-N-оксида (ТМАО) [56]. Несмотря на то, что молекула ТМАО тесно ассоциирована с прогнозом [57], и большинство ученых поддерживают точку зрения о ее микробиото-опосредованном синтезе, сведения о конкретных микроорганизмах-виновниках этого весьма противоречивы. В одних исследованиях установлена корреляция пролиферации рода *Escherichia / Shigella* с концентрацией ТМАО [58], другие свидетельствуют о способности кишечной палочки (более выраженной у тонкокишечных изолятов, чем у толстокишечных) осуществлять обратное превращение ТМАО в триметиламин (ТМА) [59]. Исходя только из этих фактов, причинно-следственные взаимоотношения дисбиоза и повышения ТМАО становятся неоднозначными, а возможность управления сердечно-сосудистыми рисками при помощи антибактериальной терапии требует продолжения исследований [60]. При этом прогностическая роль ТМАО для больных ХСН имеет серьезные доказательства [57]. Основой неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов ТМАО принято считать его способность потенцировать процессы фиброзирования и структурно-функциональное ремоделирование сердца [61, 62].

Значение микроскопических грибов в патогенезе ХСН, а также их влияние на проницаемость кишечника неизвестны. Тем не менее, многие исследователи отмечают повышение доли дрожжеподобных грибов рода кандида в микробиоценозе фекалий больных ХСН [2, 5]. Показано значение сенсибилизации организма к ним в атерогенезе [63]. Увеличение грибов рода *Candida* обнаружено [64] в составе кишечного

микробиоценоза крыс с экспериментальной ХСН. Не исключается участие микроскопических грибов в метаболизме холестерина, снижение которого при тяжелой ХСН считается фактором неблагоприятного прогноза. Так или иначе, уменьшение содержания кампестерола и латостерола A. Sawamura с соавт. связывают с неблагоприятным прогнозом при дилатационой кардиомиопатии, что требует дальнейшего изучения [65].

В настоящее время в литературе имеются сведения о наличии при ХСН напряженного иммунитета к вирусам. С.С. Заглиева с соавт. обнаружили антитела к цитомегаловирусам класса G у всех больных ХСН [66]. В работе была установлена прямая взаимосвязь уровня иммуноглобулинов М к цитомегаловирусам с концентрацией провоспалительных цитокинов и обратная – с показателями систолической функции левого желудочка. Интересные данные были получены также Е.В. Кручинкиной с соавт. при исследовании биопсийного миокарда у 12 больных декомпенсированной ХСН ишемической этиологии. В сердечной мышце авторами был выявлен вирус герпеса 6 типа в 7 случаях, вирус Эпштейна-Барр в 4 случаях [67]. Полного понимания происхождения относимых к вирусным антигенов в миокарде больных ХСН ишемической этиологии нет, но работы последнего времени [68] не оставляют сомнений, что большинство открытий о взаимодействии вирома желудочно-кишечного тракта с макроорганизмом, в том числе при ХСН, еще впереди.

Бифидо-, лакто- и пропионибактерии являются важным звеном в усвоении питательных веществ из пищи и поддержании колонизационной резистентности практически всех отделов кишечника, однако значение их снижения в патогенезе ХСН не имеет убедительных доказательств. Предполагают участие продуктов обмена этих микроорганизмов в регуляции антигенной и метаболической интеграции микробиоценоза кишечника. Известно о роли короткоцепочечных жирных кислот комменсальной флоры в подавлении ЛПС-индуцированного воспаления посредством влияния на синтез ИЛ-10 [69]. Имеются также факты, свидетельствующие о влиянии микробиоты желудочно-кишечного тракта на обмен полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), вовлеченность которых в патогенез ХСН не вызывает сомнений [70]. Установлено участие изомераз бифидобактерий в конъюгации линолевой и линоленовой кислот, доказано, что бифидобактерии способны преобразовывать линолевую кислоту в альфа-линоленовую [71], которая, в свою очередь, под действием эндогенных десатураз превращается в эйкозапентаеновую кислоту (ЭПК) и докозагексаеновую кислоту (ДГК). Эти данные подтверждаются увеличением содержания ДГК и ЭПК в сыворотке и тканях при введении в рацион экспериментальных животных совместно с альфа-линоленовой кислотой штаммов бифидобактерий [72] и ростом представленности кишечной популяции бифидобактерий параллельно повышению ЭПК и ДГК в тканях мышей, получавших рыбий жир в сравнении с другими диетами [73]. Снижение ПНЖК и омега-3 индекса у пациентов с ХСН может быть обусловлено нарушением их метаболизма вследствие изменений МТКК.

Таким образом, при ХСН установлено нарушение артериальной, венозной и лимфатической циркуляции в органах пищеварения, приводящее к гипоксии и структурно-функциональной перестройке тонкой и толстой кишки, обуславливающей их дисфункцию. Тяжесть застойных явлений, по-видимому, прямо связана с возможностью проникновения молекул микробного происхождения в системный кровоток, увеличением условно-патогенной и уменьшением комменсальной микрофлоры в фекалиях и пристеночном слое толстой кишки больных, а также степенью дезинтеграции метаболического и антигенного взаимодействия микробиоты с макроорганизмом.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно следующим образом сформулировать положения, касающиеся механизмов участия МТКК в патогенезе ХСН и ремоделировании сердца: 1) активация местного, затем системного воспаления, его поддержание и прогредиентный характер поражения сердечной мышцы за счет кардиодепрессивного действия провоспалительных цитокинов и универсальных факторов пролиферации, развития дисбаланса матричных металлопротеиназ и их ингибиторов, инициации апоптоза, фиброза с утратой сократительного миокарда; 2) нарушение функционирования кишечной микробиоты как «метаболического реактора» с уменьшением выработки короткоцепочечных жирных кислот, ПНЖК в конъюгированном состоянии, увеличением в циркуляции ТМАО с возможным снижением систолической функции левого желудочка, изменением электрических свойств мембран кардиомиоцитов, увеличением риска внезапной сердечной смерти; 3) собственно кардиотоксическое действие молекул микробного происхождения, которые, захватываясь клетками микроокружения или взаимодействуя с рецепторами кардиомиоцитов, способны вызывать развитие ремоделирования миокарда и его дисфункцию.

Высказанные предположения основываются на значительном количестве экспериментальных и клинических доказательств, хотя на сегодняшний день не совсем ясно, почему сопоставимый (и даже значительно более высокий) уровень эндотоксинемии при ряде заболеваний внутренних органов не вызывает поражения миокарда; какие механизмы лежат в основе увеличения проницаемости кишечной стенки для эн-

дотоксина в условиях гипоциркуляции, венозного застоя и мальабсорбции; какова роль других молекул микробного, вирусного и грибкового происхождения в активации иммунитета и ремоделировании сердца при ХСН; как изменяется микробиоценоз проксимальных отделов кишечника. Проведение дальнейших исследований в этом направлении позволит не только совершенствовать наши знания относительно патогенеза ХСН, но и разработать новые стратегии ее терапии и профилактики.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Arutyunov GP, Kafarskaya LI, Bylova NA. Qualitative and quantitative indicators of the colon microflora in various functional classes of chronic heart failure. Russian Heart Failure Journal. 2005;5:176-80 (In Russ.) [Арутюнов Г.П, Кафарская Л.И, Былова Н.А. и др. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах хронической сердечной недостаточности. Журнал Сердечная Недостаточность. 2005;5:176-80].
2. Egorova EN, Kuzmina MI, Mazur VV, et al. Microbiocenosis and activity of the inflammatory process in the colon of the patients with chronic cardiac failure. Clinical Medicine. 2012;90(7):46-8. (In Russ.) [Егорова Е.Н., Кузьмина М.И., Мазур В.В., и др. Микробиоценоз и активность воспалительного процесса толстой кишки у больных хронической сердечной недостаточностью. Клиническая Медицина. 2012;90(7):46-8].
3. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. Lancet. 1999;353(9167):1838-42. DOI:10.1016/S0140-6736(98)09286-1.
4. Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. JACC Heart Fail. 2016;4(3):220-7. DOI:10.1016/j.jchf.2015.10.009.
5. Ebner N, Földes G, Schomburg L, et al. Lipopolysaccharide responsiveness is an independent predictor of death in patients with chronic heart failure. J Mol Cell Cardiol. 2015;87:48-53. DOI:10.1016/j.yjmcc.2015.07.029.
6. Oliveira AJM, Farias LD, Mafra V, Cota J. The angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), gut microbiota, and cardiovascular health. Protein Pept Lett. 2017;24(9):827-32. DOI:10.2174/0929866524666170728145333.
7. Grinevich VB, Sas EI, Efimov OI, Denisov NL. The role of gut microbial-tissue complex in development of chronic system inflammation and insulin-resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Bulletin of the St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education. 2010;2(4):19-24 (In Russ.) [Гриневич В.Б., Сас Е.И., Ефимов О.И., Денисов Н.Л. Роль микробно-тканевого комплекса кишечника в развитии хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени. Вестник Санкт-Петербургской Медицинской Академии Последипломного Образования. 2010;2(4):19-24].
8. Polsinelli VB, Sinha A, Shah SJ. Visceral congestion in heart failure: right ventricular dysfunction, splanchnic hemodynamics, and the intestinal microenvironment. Curr Heart Fail Rep. 2017;14(6):519-28. DOI:10.1007/s11897-017-0370-8.
9. Tang WH. We are not alone: understanding the contributions of intestinal microbial communities and the congested gut in heart failure. JACC Heart Fail. 2016;4(3):228-9. DOI:10.1016/j.jchf.2015.12.004.
10. Arutyunov GP, Kafarskaya LI, Savelov NA, et al. Chronic heart failure: structural and microbiological changes in the colon. Ter Arkhiv. 2007;79(2):31-7 (In Russ.) [Арутюнов Г.П, Кафарская Л.И, Савелов Н.А., и др. Хроническая сердечная недостаточность: структурные и микробиологические изменения в толстой кишке. Терапевтический Архив. 2007;79(2):31-7].
11. Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, et al. Morphofunctional changes in the small intestine in patients with chronic cardiac failure. Ter Arkhiv. 2004;76(2):40-4 (In Russ.) [Арутюнов Г.П, Костюкевич О.И, Серов Р.А., и др. Морфофункциональные изменения тонкой кишки у больных с хронической сердечной недостаточностью. Терапевтический Архив. 2004;76(2):40-4].
12. Verbitskaya VS, Korpacheva OV, Khramykh TP. Dysfunction of small intestine mucosa in posttraumatic period of cardiac contusion. Polytrauma. 2011;3:84-8 (In Russ.) [Вербицкая В.С, Корпачева О.В, Храмых Т.П. Дисфункция слизистой оболочки тонкой кишки в посттравматическом периоде ушиба сердца. Политравма. 2011;3:84-8].
13. Yue C, Ma B, Zhao Y, et al. Lipopolysaccharide-induced bacterial translocation is intestine site-specific and associates with intestinal mucosal inflammation. Inflammation. 2012;35(6):1880-8. DOI:10.1007/s10753-012-9510-1.
14. Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Rylova NV, et al. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. Intern J Cardiol. 2008;125(2):240-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2007.11.103.
15. Falchuk EL, Markov AG. The study of barrier characteristics of peyer's patches epithelium in rats. Vestnik of St. Petersburg University. Series 3. Biology. 2015;3:75-86 (In Russ.) [Фальчук Е.Л, Марков А.Г. Изучение барьерных характеристик эпителия пейеровых бляшек крысы. Вестник СПбГУ. Серия 3. Биология. 2015;3:75-86].
16. Anker SD, Egerer KR, Volk HD, et al. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. Am J Cardiol. 1997;79(10):1426-30. DOI:10.1016/s0002-9149(97)00159-8.
17. Hill DA, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. Annu Rev Immunol. 2010;28:623-67. DOI:10.1146/annurev-immunol-030409-101330.
18. Podoprigora GI, Kafarskaya LI, Bainov NA, Shkoporov AN. Bacterial Translocation from intestine: microbiological, immunological and pathophysiological aspects. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk. 2015;70(6):640-50 (In Russ.) [Подопригора Г.И. Кафарская Л.И, Байнов Н.А, Шкопоров А.Н. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты. Вестник РАМН. 2015;70(6):640-50].
19. Betge S, Stingl M, Pfister W, et al. Investigation of bacterial translocation in chronic ischemic heart failure in the rat. Clin Lab. 2015;61(1-2):93-100. DOI:10.7754/clin.lab.2014.140719.
20. Zolotova NA, Akhrieva KhM, Zayratyants OV. Epithelial barrier of the colon in health and patients with ulcerative colitis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;162(2):4-13 (In Russ.) [Золотова Н.А, Архиева Х.М, Зайратьянц О.В. Эпителиальный барьер толстой кишки в норме и при язвенном колите. Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2019;162(2):4-13]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-162-2-4-13.
21. Ivashkin KV, Shirokova EN, Ivashkin VT, et al. Myocardial Contractile Function in Patients with Liver Cirrhosis and Syndrome of Bacterial Overgrowth Syndrome. Kardiologiia. 2019;59(4):67-73 (In Russ.) [Ивашкин К.В, Широкова Е.Н, Ивашкин В.Т. и др. Сократительная функция миокарда у пациентов с циррозом печени и синдромом избыточного бактериального роста. Кардиология. 2019;59(4):67-73]. DOI:10.18087/cardio.2019.4.10252.
22. Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. Eur Heart J. 2005;26(22):2368-74. DOI:10.1093/eurheartj/ehi389.
23. Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. J Am Coll Cardiol. 2014;64(11):1092-102. DOI:10.1016/j.jacc.2014.06.1179.
24. Anikhovskaya IA, Salakhov IM, Yakovlev MYu. Intestinal endotoxin and stress adaptation and aging. Bulletin of RANS. 2016;1:19-24 (In Russ.) [Аниховская И.А, Салахов И.М, Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и стресс в адаптации и старении. Вестник РАЕН. 2016;1:19-24].
25. Kubyshkina NA, Gaivoronskaya VV, Apchel VYa. Endotoxin-induced alterations of functional activity of lymphatic vessels. Bulletin of the Russian Military Medical ACADEMY. 2014;3(47):155-9 (In Russ.) [Кубышкина Н.А, Гайворонская В.В, Апчел В.Я. Эндотоксин-индуцированные изменения функциональной активности лимфатических сосудов. Вестник Российской Военно-медицинской Академии. 2014;3(47):155-9].
26. Pankova MN, Lobov GI. The inhibitory effect of IL-1β on the contractile activity of smooth muscle capsule lymph nodes. Regionarnoe Krovoobrašenie i Mikrocirkulâciâ. 2013;12(3):53-6 (In Russ.) [Панькова М.Н, Лобов Г.И. Ингибиторный эффект интерлейкина-1β на сократительную деятельность гладких мышц капсулы лимфатических узлов. Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция. 2013;12(3):53-6].
27. Lobov GI, Pan'kova MN. Atrial Natriuretic Peptide Inhibits Spontaneous Contractile Activity of Lymph Nodes Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2016;161(2):221-3 (In Russ.) [Лобов Г.И., Панькова М.Н. Предсердный натрийуретический пептид ингибирует спонтанную сократительную деятельность лимфатических узлов. Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины. 2016;161(2):221-3].
28. Nalban N, Sangaraju R, Alavala S, et al. Arbutin Attenuates Isoproterenol-Induced Cardiac Hypertrophy by Inhibiting TLR-4/NF-κB Pathway in Mice. Cardiovasc Toxicol. 2020;20(3):235-48. DOI:10.1007/s12012-019-09548-3.
29. Meng YY, Liu Y, Hu ZF, et al. Sanguinarine Attenuates Lipopolysaccharide-induced Inflammation and Apoptosis by Inhibiting the TLR4/NF-κB Pathway in H9c2 Cardiomyocytes. Curr Med Sci. 2018;38(2):204-11. DOI:10.1007/s11596-018-1867-4.
30. Magi S, Nasti AA, Gratteri S, et al. Gram-negative endotoxin lipopolysaccharide induces cardiac hypertrophy: detrimental role of Na(+)-Ca(2+) exchanger. Eur J Pharmacol. 2015;746:31-40. DOI:10.1016/j.ejphar.2014.10.054.
31. Liu M, Mao C, Li J, et al. Effects of the Activin A-Follistatin system on myocardial cell apoptosis through the endoplasmic reticulum stress pathway in heart failure. Int J Mol Sci. 2017;18(2):374. DOI:10.3390/ijms18020374.
32. Gnauck A, Lentle RG, Kruger MC. Chasing a ghost? - Issues with the determination of circulating levels of endotoxin in human blood. Crit Rev Clin Lab Sci. 2016;53(3):197-215. DOI:10.3109/10408363.2015.1123215.
33. Xu X, Hicks C, Li Y, et al. Purified cell wall from the probiotic bacterium Lactobacillus gasseri activates systemic inflammation and; at higher doses; produces lethality in a rat model. Crit Care. 2014;18(4):R140. DOI:10.1186/cc13966.
34. Barros J.P, Gautier T, Sali W, et al. Quantitative lipopolysaccharide analysis using HPLC/MS/MS and its combination with the limulus amebocyte lysate assay. J. Lipid. Res. 2015;56(7):1363-69. DOI:10.1194/jlr.D059725.
35. Panchenko LF, Moiseev VS, Pirozhkov SV, et al. Blood Content of Markers of Inflammation and Cytokines in Patients With Alcoholic Cardiomyopathy and Ischemic Heart Disease at Various Stages of Heart Failure. Kardiologiia. 2015;3:41-8 (In Russ.) [Панченко Л.Ф., Моисеев В.С., Пирожков С.В., и др. Содержание маркеров воспаления и цитокинов в крови больных алкогольной кардиомиопатией и ишемической болезнью сердца на разных стадиях сердечной недостаточности. Кардиология. 2015;3:41-8].
36. Nordgren L, Sörensen S. Symptoms experienced in the last six months of life in patients with end-stage heart failure. Eur. J. Cardiovasc. Nurs. 2003;2(3):213-17. DOI:10.1016/S1474-5151(03)00059-8.

37. Staller K, Khalili H, Kuo B. Constipation prophylaxis reduces length of stay in elderly hospitalized heart failure patients with home laxative use. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30(11):1596-602. DOI:10.1111/jgh.13011.
38. Kalinkin MN, Osadchiy VA, Bukanova TYu. Clinical and morphological features of inflammatory and atrophic lesions of gastroduodenal zone in elderly patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease and role of microcirculation, heamostasis and gastric secretion disorders in their development. Clinical Gerontology. 2015;21(3-4):18-23 (In Russ.) [Калинкин М.Н., Осадчий В.А., Буканова Т.Ю. Клинико-морфологические особенности воспалительно-атрофических изменений гастродуоденальной зоны у больных пожилого возраста с застойной сердечной недостаточностью, сопутствующей ишемической болезни сердца, и роль нарушений микроциркуляции, гемостаза и желудочной секреции в их развитии. Клиническая Геронтология. 2015;21(3-4):18-23].
39. Karpukhin OYu, Shakurov AF, Koporulina MO. Level of endotoxin as a criterion of severity of chronic constipation and efficiency of its treatment. Practical Medicine. 2014;5(81):58-61 (In Russ.) [Карпухин О.Ю., Шакуров А.Ф., Копорулина М.О. Уровень эндотоксина как критерий оценки тяжести хронического запора и эффективности его лечения. Практическая Медицина. 2014;5(81):58-61].
40. Cui X, Ye L, Li J, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. Sci Rep. 2018;8(1):635. DOI:10.1038/s41598-017-18756-2.
41. Simbirtseva AS, Bylova NA, Arutyunov AG, et al. Prognostic role of body composition in patients with pneumonia associated with decompensated CHF. Kardiologiia. 2017;57(S2):343-50 (In Russ.) [Симбирцева А.С, Былова Н.А, Арутюнов А.Г. и др. Прогностическая роль композиции тела у пациентов с пневмонией на фоне декомпенсации ХСН. Кардиология. 2017;57(S2):343-50]. DOI:10.18087/cardio.2392.
42. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007;50(16):1561-9. DOI:10.1016/j.jacc.2007.07.016.
43. Sandek A, Bjarnason I, Volk HD, et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2012;157(1):80-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2010.12.016.
44. Schaufelberger M, Ekman I, Björnsson E, et al. Intestinal paracellular permeability is not affected in chronic congestive heart failure. Eur J Heart Fail. 2007;9(6-7):574-8. DOI:10.1016/j.ejheart.2007.02.005.
45. Zamolodchikova TS, Shoibonov BB, Tolpygo SM. Local rennin angiotensin system of small intestine. Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya. 2015;124(12):97-104 (In Russ.) [Замолодчикова Т.С., Шойбонов Б.Б., Толпыго С.М. Локальная ренин-ангиотензиновая система тонкой кишки. Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2015;12(124):97-104].
46. Poleshchuk EO. Enhancing the effects of adrenaline on heart activity under the influence of intestinal endotoxin. News of Medical and Biological Sciences. 2010;2(3):46-50 (In Russ.) [Полещук Е.О. Усиление эффектов адреналина на деятельность сердца под влиянием эндотоксина кишечника. Новости Медико-биологических Наук. 2010;2(3):46-50].
47. Nagatomo Y, Tang WHW. Intersections between microbiome and heart failure: revisiting the gut hypothesis. J Card Fail. 2015;21(12):973-80. DOI:10.1016/j.cardfail.2015.09.017.
48. Kamo T, Akazawa H, Suda W, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. PLoS One. 2017;12(3):e0174099. DOI:10.1371/journal.pone.0174099.
49. Osipov GA, Novikova VP, eds. Method of mass spectrometry of microbial markers as a method for assessing the parietal intestinal microbiota in diseases of the diges-tive system: Teaching-methodical manual. Saint Petersburg: Levsha; 2013 (In Russ.) [Осипов Г.А., Новикова В.П., ред. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения: Учебно-методическое пособие. СПб.: Левша; 2013].
50. Marsinkevich EV, Gavrilenya AD. Effect of probiotics on the colon microflora of rats in chronic heart failure. Problems of Health and Ecology. 2013;3(37):114-17 (In Russ.) [Марцинкевич Е.В., Гавриленя А.Д. Влияние пробиотиков на состояние микрофлоры толстого кишечника крыс при формировании хронической сердечной недостаточности. Проблемы Здоровья и Экологии. 2013;3(37):114-17].
51. Bykova NA, Kafarskaya LI, Chernaya ZA. Role of Cl. dificile in development of systemic inflammation in frequently hospitalized patients with CHF. Journal of heart failure. 2011;12(1):31-5. (In Russ.) [Былова Н.А., Кафарская Л.И., Черная З.А. Роль Cl. dificile в развитии системного воспаления у часто госпитализирующихся пациентов с ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12(1):31-5].
52. Mamic P, Heidenreich PA, Hedlin H, et al. Hospitalized patients with heart failure and common bacterial infections: a nationwide analysis of concomitant Clostridium difficile infection rates and in-hospital mortality. J Card Fail. 2016;22(11):891-900. DOI:10.1016/j.cardfail.2016.06.005.
53. Tuovinen, E, Keto J, Nikkilä J, et al. Cytokine response of human mononuclear cells induced by intestinal Clostridium species. Anaerobe. 2013;19:70-6. DOI:10.1016/j.anaerobe.2012.11.002.
54. Elikowski W, Małek-Elikowska M, Lisiecka M, Mozer-Lisewska I. Fatal course of takotsubo cardiomyopathy in a female with recurrent Clostridium difficile infection. Pol Merkur Lekar. 2017;42(252):56-9.
55. Henke MT, Kenny DJ, Cassilly CD, et al. Ruminococcus gnavus, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2019;116(26):12672-7. DOI:10.1073/pnas.1904099116.
56. Ivashkin VT, Kashukh YA. 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 Pitaniya. 2019;88(4):25-33 (In Russ.) [Ивашкин В.Т., Кашух Е.А. Влияние потребления продуктов, содержащих l-карнитин и фосфатидилхолин, на продукцию проатерогенного метаболита триметиламин-N-оксида и кишечный микробиом у пациентов с ишемической болезнью сердца. Вопросы Питания. 2019;88(4):25-33]. DOI:10.24411/0042-8833-2019-10038.
57. Zhou X, Jin M, Liu L, et al. Trimethylamine-N-oxide and cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure after myocardial infarction. ESC Heart Fail. 2020;7(1):188-93. DOI:10.1002/ehf2.12552.
58. Hayashi T, Yamashita T, Watanabe H, et al. Gut Microbiome and Plasma Microbiome-Related Metabolites in Patients With Decompensated and Compensated Heart Failure. Circ J. 2018;83(1):182-92. DOI:10.1253/circj.CJ-18-0468.
59. Hoyles L, Jiménez-Pranteda ML, Chilloux J, et al. Metabolic retroconversion of trimethylamine-N-oxide and the gut microbiota. Microbiome. 2018;6(1):73. DOI:10.1186/s40168-018-0461-0.
60. Kashukh EA, Poluektova EA, Kudryavtseva AV, et al. Effect of Rifaximin and a Multi-Strain Probiotic on the Intestinal Microbiome and Cardiovascular Risk Indicators in Patients with Coronary Heart Disease. The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(4):38-49 (In Russ.) [Кашух Е.А, Полуэктова Е.А, Кудрявцева А.В., и др. Влияние рифаксимина и мультиштаммового пробиотика на кишечный микробиом и показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2019;29(4):38-49]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-4-38-49.
61. Yang W, Zhang S, Zhu J, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide accelerates fibroblast-myofibroblast differentiation and induces cardiac fibrosis. J Mol Cell Cardiol. 2019;134:119-30. DOI:10.1016/j.yjmcc.2019.07.004.
62. Li Z, Wu Z, Yan J et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis. Lab Invest. 2019;99(3):346-57. DOI:10.1038/s41374-018-0091-y.
63. Nurgeldyeva MD, Khodjakuli BG. Features of atherogenesis at sensitivity increase to Candida albicans. Eurasian Heart Journal. 2013;1:70-5. (In Russ.) [Нургельдыева М.Д., Ходжакулиев Б.Г. Особенности атерогенеза при сенсибилизации организма к Candida albicans. Евразийский Кардиологический Журнал. 2013;1:70-5].
64. Martsynkevich E.V., Soltanov V.V. Effect of administration of probiotics on the morphological and functional status of heart and colon of the rats. Vesti of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical Science Series. 2016;2:23-9 (In Russ.) [Марцинкевич Е.В., Солтанов В.В. Влияние пробиотиков на морфофункциональное состояние сердца и толстой кишки крыс. Вести Национальной академии наук Беларуси. Серия Медицинских Наук. 2016;2:23-9].
65. Sawamura A, Okumura T, Hiraiwa H, et al. Cholesterol metabolism as a prognostic marker in patients with mildly symptomatic nonischemic dilated cardiomyopathy. J Cardiol. 2017;69(6):888-94. DOI:10.1016/j.jjcc.2016.08.012.
66. Zaglieva SS, Mammaev SN, Zagliev SG. Interconnection cytokines and infectious factors in patients with chronic heart failure due to coronary heart disease. Bulletin of the Dagestan State Medical Academy. 2013;1(6):28-33 (In Russ.) [Заглиева С.С, Маммаев С.Н, Заглиев С.Г. Взаимосвязь цитокинов и инфекционных факторов у больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца. Вестник Дагестанской Государственной Медицинской Академии. 2013;1(6):28-33].
67. Kruchinkina EV, Ryabova TR, Rogovskaya YuV, et al. The incidence and profile of cardiotropic viral antigens in the myocardium in patients with decompensated chronic heart failure with systolic dysfunction of ischemic origin. The Siberian Medical Journal. 2017;32(1):46-9 (In Russ.) [Кручинкина Е.В., Рябова Т.Р., Роговская Ю.В., и др. Встречаемость и профиль кардиотропных вирусных агентов в миокарде у больных декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией ишемического генеза. Сибирский Медицинский Журнал (Томск). 2017;32(1):46-9].
68. Carding SR, Davis N, Hoyles L. Review article: the human intestinal virome in health and disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(9):800-15. DOI:10.1111/apt.14280.
69. Wang F, Liu J, Weng T, et al. The inflammation induced by lipopolysaccharide can be mitigated by short-chain fatty acid, butyrate, through upregulation of IL-10 in septic shock. Scand J Immunol. 2017;4:258-63. DOI:10.1111/sji.12515.
70. Wang C, Xiong B, Huang J. The Role of Omega3 Polyunsaturated Fatty Acids in Heart Failure: A MetaAnalysis of Randomised Controlled Trials. Nutrients. 2016;9(1):E18. DOI:10.3390/nu9010018.
71. Hennessy AA, Barrett E, Ross RP, et al. The production of conjugated α-linolenic, γ-linolenic and stearidonic acids by strains of bifidobacteria and propionibacteria. Lipids. 2012;47(3):313-27. DOI:10.1007/s11745-011-3636-z.
72. Wall R, Ross RP, Shanahan F, et al. Impact of administered bifidobacterium on murine host fatty acid composition. Lipids. 2010;45:429-36. DOI:10.1007/s11745-010-3410-7.
73. Patterson E, O'Doherty RM, Murphy EF, et al. Impact of dietary fatty acids on metabolic activity and host intestinal microbiota composition in C57BL/6J mice. Br J Nutr. 2014;111(11):1905-17. DOI:10.1017/S0007114514000117.

About the Authors / Сведения об авторах:
Власов Андрей Александрович *[Andrey A. Vlasov]*
eLibrary SPIN 2801-1228, ORCID 0000-0002-7915-3792
Саликова Светлана Петровна *[Svetlana P. Salikova]*
eLibrary SPIN 2012-8481, ORCID 0000-0003-4839-9578
Головкин Никита Владимирович *[Nikita V. Golovkin]*
ORCID 0000-0002-3064-9420
Гриневич Владимир Борисович *[Vladimir B. Grinevich]*
eLibrary SPIN 1178-0242, ORCID 0000-0002-1095-8787