

Харчові втручання  
при надмірній масі  
тіла та ожирінні  
с. 5–9

Щодо деяких  
патогенетичних  
механізмів  
ішемічного інсульту  
в осіб молодого віку  
(огляд літератури)  
с. 24–27

Сучасні уявлення  
про взаємозв'язок  
кишкової мікробіоти  
з ризиком розвитку  
серцево-судинних  
захворювань  
с. 28–31



## Амарил® — зручний прийом та широкий діапазон титрації

**1** мг — початкова  
доза терапії  
**раз** на добу  
**раз** на 1-2 тижні  
контроль рівня глікемії<sup>1,2</sup>



### Рекомендовані дози<sup>1</sup>

Звичайна **початкова** доза

Звичайна **підтримуюча** доза

**Максимальна** доза

**1 мг** на добу

**1-4 мг** на добу

До **6 мг** на добу



Якщо початкова доза 1 мг дає змогу досягти контролю рівня глікемії, її слід застосовувати для **підтримуючої терапії**<sup>1</sup>



Якщо глікемічний контроль не є оптимальним, дозу необхідно збільшити до **2, 3 або 4 мг глімепіриду на добу**<sup>1</sup>

\*Наведені вище зображення таблеток несуть ілюстративний характер та відрізняються від реального виду.

1. Інструкція для медичного застосування Амарил®, таблетки по 2 мг. Р.П. № UA/7389/01/01. Наказ МОЗ України № 236 від 04.02.2020. Інструкція для медичного застосування Амарил®, таблетки по 3 мг. Р.П. № UA/7389/01/02. Наказ МОЗ України № 236 від 04.02.2020. Інструкція для медичного застосування Амарил®, таблетки по 4 мг. Р.П. № UA/7389/01/03. Наказ МОЗ України № 236 від 04.02.2020 2. Дослідження GUIDE. Diabetologia, 2003; 46(Suppl2):A281; Drouin P.J. Diabetes Complications, 2000; 14:185-91.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Україна, м.Київ, 01033, вул. Жилианська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua MAT-UA-2200241



Науково-практичний загальномедичний журнал

**Ukrainian Medical Journal**  
Scientific and practical journal

1562-1146 (Print)  
1680-3051 (Online)

**Засновник і видавець**  
ТОВ «МОПІОН»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 5490 від 22.08.2017 р.

**Співзасновник**  
Національний університет  
охорони здоров'я України  
імені П.Л. Шупика  
Виходить 6 разів на рік  
Заснований у жовтні 1997 р.

**№ 6 (152) 2022**

**Затверджено**

Вченою радою Національного університету  
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика  
Протокол № 10 від 21.12.2022 р.

**Редакційна колегія:**

Зозуля Іван Савович  
(головний редактор) (Україна)  
Березін Олександр Євгенійович (Україна)  
Валіпур Аршанг (Австрія)  
Гіббс Тревор (Великобританія)  
Губергріц Наталя Борисівна (Україна)  
Іванов Дмитро Дмитрович (Україна)  
Фльор-Генрі П'єр (Канада)

**Редакційна рада:**

Волосовець Антон Олександрович (Україна)  
Коваленко Володимир Миколайович (Україна)  
Козьолкін Олександр Анатолійович (Україна)  
Корнацький Василь Михайлович (Україна)  
Морозова Ольга Григорівна (Україна)  
Негріч Тетяна Іванівна (Україна)  
Ніколаїдес Ендрю Н. (Кіпр)  
Новицька-Усенко Людмила Василівна (Україна)  
Слонецький Борис Іванович (Україна)  
Соколова Лариса Іванівна (Україна)

**Завідуюча редакцією**

Хоморецька Івета Борисівна

**Editorial board:**

Zozulya Ivan S. (Editor-in-chief) (Ukraine)  
Berezin Alexander E. (Ukraine)  
Valipour Arshang (Austria)  
Gibbs Trevor (Great Britain)  
Gubergrits Natalya B. (Ukraine)  
Ivanov Dmitry D. (Ukraine)  
Flor-Henry Pierre (Canada)

**Editorial council:**

Volosovets Anton O. (Ukraine)  
Kovalenko Volodymyr M. (Ukraine)  
Kozyolkina Olexander A. (Ukraine)  
Kornatsky Volodymyr M. (Ukraine)  
Morozova Olga G. (Ukraine)  
Nehrych Tetyana I. (Ukraine)  
Nicolaidis Andrew N. (Cyprus)  
Novitskaia-Usenko Ludmila V. (Ukraine)  
Slonetsky Boris I. (Ukraine)  
Sokolova Larisa I. (Ukraine)

**Executive editor**

Khomoretskaya Iveta B.

**Київ • МОПІОН • 2022**

## ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Харчові втручання при надмірній масі тіла та ожирінні А.М. Соколова .....	5
Застосування молнупіравіру при COVID-19 у період домінування штаму «омікрон» SARS-CoV-2.....	11
Розсіяний склероз та біль О.Д. Шульга, О.О. Первова, Є.А. Попко, О.Г. Коцюба, А.С. Чабанова .....	13
Фармакотерапія вертиго: сучасні дані доказової медицини Т.Л. Можина .....	19
Щодо деяких патогенетичних механізмів ішемічного інсульту в осіб молодого віку (огляд літератури) І.С. Зозуля, А.О. Волосовець, Б.Л. Пархоменко .....	24
Сучасні уявлення про взаємозв'язок кишкової мікробіоти з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань І.Л. Неміш, Г.Я. Ступницька.....	28
Вплив COVID-19 на перебіг хронічної ішемічної хвороби серця А.А. Краснова.....	32
Пацієнт із артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом. Прийом ведуть кардіолог та ендокринолог .....	35

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сучасні підходи до терапії пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень: віддалені результати спостереження після вживання β-глюканів І.Я. Господарський, Н.І. Рега, Х.О. Господарська.....	41
Оптимізація лікування пацієнтів із атеросклеротичним ураженням черевної аорти з атеросклерозом ниркових артерій В.Й. Смержевський, Є.С. Сікаленко .....	45
Передопераційна підготовка при перитоніті О.О. Біляєва, І.В. Кароль .....	48
Радіотермометрія як динамічний метод експертизи ефективності хіміопроменевого лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки Д.А. Базика, М.О. Воробйов.....	52
Терапевтичні взаємовідносини при нозогенних реакціях різного типу О.С. Фітькало, О.О. Фільц, О.Л. Лизак, М.І. Боженко.....	59
Поширеність факторів ризику у пацієнтів з ішемічною хворобою серця Т.В. Мостепан, В.В. Горачук.....	62
Бальна оцінка стану колінного суглоба після його тотального ендопротезування Г.В. Гайко, Т.І. Осадчук, О.М. Сулима, В.М. Підгаєцький, О.В. Хиць .....	65

## ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Тернистий шлях до щелепно-лицьової хірургії — довжиною в тисячу і 29 років В.О. Маланчук, Г.П. Рузин, В.С. Процик, П.І. Ткаченко, С.М. Шувалов, Я.П. Нагірний, Ю.В. Вовк, В.П. Пюрик, А.Г. Гулюк, Є.Д. Бабов, М.А. Лук'яненко, В.Г. Центіло, А.М. Ліхота, В.В. Коваленко .....	68
---	----

# Сучасні уявлення про взаємозв'язок кишкової мікробіоти з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань

І.Л. Неміш, Г.Я. Ступницька

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Анотація.** У статті опубліковані дані огляду літератури, який базується на результатах клінічних досліджень, що дозволяє цілісно відобразити сучасні уявлення вчених про взаємозв'язок кишкової мікробіоти з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань.

**Ключові слова:** кишкова мікробіота, серцево-судинні захворювання, ішемічна хвороба серця, атеросклероз.

Організм людини населяють трильйони бактерій, які в сукупності становлять інтерактивну екосистему, зміни та взаємодії всередині якої впливають на стан здоров'я людського організму. Велика частина мікробіоти, яка колонізує організм людини, локалізується в шлунково-кишковому тракті, зокрема в товстій кишці. Дисбаланс кишкової мікробіоти (КМ), відомий як дисбіоз кишечника, пов'язаний з багатьма станами, включаючи шлунково-кишкові розлади, бронхіальну астму, алергію, розлади центральної нервової системи, метаболічний синдром, рак, серцево-судинні захворювання (ССЗ) [1]. Ключовим патофізіологічним механізмом розвитку ССЗ є атеросклероз. Сьогодні в літературі наявні дані про вплив КМ людини на атерогенез шляхом синтезу метаболітів, таких як триметиламін (ТМА), а також завдяки здатності бактеріальних компонентів, таких як ліпополісахариди (ЛПС), які знаходяться на зовнішній мембрані грамнегативних бактерій, проникати через кишковий бар'єр людини та потрапляти в системний кровотік, викликаючи за сприятливих умов розвиток хронічного системного запалення низького ступеня [2].

Огляд сучасних наукових даних щодо наявності взаємозв'язку між КМ та ССЗ є актуальною темою сьогодні, оскільки більш глибоке вивчення їх спільних ланок патогенезу може призвести до розробки нових профілактичних та терапевтичних заходів у хворих на ССЗ.

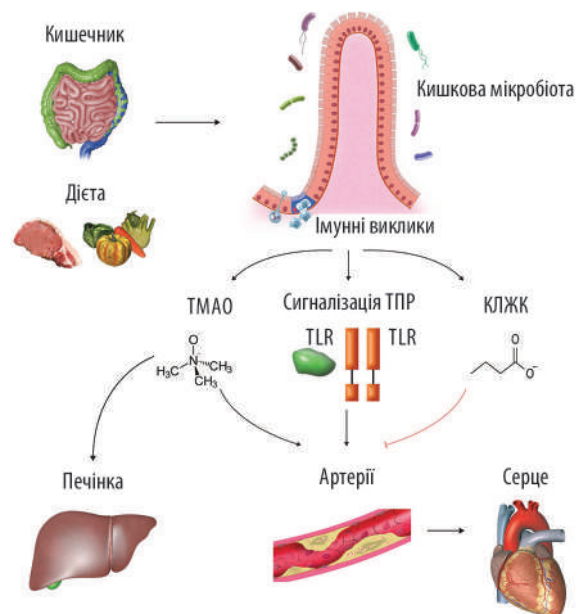
## Фізіологія мікробної екосистеми кишечника людини

КМ людини налічує 1000–1500 видів мікроорганізмів, серед яких *Bacteroidetes* і *Firmicutes* становлять 90% від усіх мікробних видів, які знаходяться в кишечнику [3]. КМ людини є відносно стабільною протягом усього життя людини, однак варіабельність її складу може залежати від генетичних даних людини, регіону народження, віку, раннього застосування антибіотиків, а також кількох інших факторів, найважливішим з яких є харчові звички. КМ відіграє важливу функцію як у здорових, так і у хворих, оскільки бере участь у метаболізмі харчових поживних речовин і ксенобіотиків в організмі людини, підтримці фізіологічної та структурної цілісності слизової оболонки кишечника, метаболізмі жовчних солей, синтезі вітамінів, імунomodуляції та захисті від ентеропатогенів [2, 4].

## Патофізіологічні особливості взаємозв'язку КМ та ІХС

Взаємозв'язок між КМ та серцево-судинною системою опосередковується дією метаболітів бактерій, таких як жовчні кислоти, копростанол, коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) та триметиламін-N-оксид (ТМАО), які поглинаються кишечником та потрапляють у системний кровотік [2, 4] (рисунок).

**Рисунок** Патофізіологічні особливості взаємозв'язку КМ з розвитком атеросклерозу [2]



Згідно з даними N. Kazemian та співавторів (2020) [4] зміна складу та порушення функції КМ можуть призвести до зменшення частки вторинних жовчних кислот та, як наслідок, збільшення первинних жовчних кислот, активації фарнезоїдних X-рецепторів, зниження продукції жовчних кислот та підвищення рівня холестерину, що зумовлює розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС).

КМ також має здатність перетворювати холестерин, який всмоктується, на копростанол, відновлений стерол, який не всмоктується та виводиться з калом [4].

Сьогодні відомі тільки окремі штами, що знижують рівень холестерину, із родини *Eubacterium* (*E. coprostanoligenes*) і *Bacteroides* (*Bacteroides* sp. штаму D8) [5], але багато з них ще не виявлені. У дослідженні за участю людей [5] зазначалося про наявність зворотного зв'язку між рівнем холестерину в сироватці крові та співвідношенням копростанол/холестерин у калі, однак це питання залишається не до кінця вивченим, оскільки невідомо, які гени чи ферменти залучені у процес перетворення холестерину в копростанол у кишечнику.

КЛЖК — дуже важливі молекули, пов'язані з різними фізіологічними функціями людини. Загалом вони вважаються корисними метаболітами, пов'язаними з виробництвом енергії, регуляцією ліпідів, модуляцією імунної системи та кардіопротекторними ефектами, такими як запобігання ремоделюванню серця та судин та атеропротекторними властивостями. В окремих дослідженнях також зазначалося про зменшення кількості бактерій, які продукують КЛЖК, при дисбіозі кишечника у пацієнтів з гіпертензією у зв'язку з активацією G-білкового рецептора 41 (GPR41) [6].

Одним із метаболітів, який продукується КМ, та є ключовим регулятором сигнальних шляхів, безпосередньо залучених у розвиток атеросклерозу, є ТМАО, який виробляється печінкою з утвореного кишковими бактеріями ТМА [2].

Варто також зазначити про взаємозв'язок КМ з імунною системою людини, оскільки дисбіоз кишечника також призводить до змін в імунній системі, що викликає посилене запалення та атерогенез. Відомо, що Toll-подібні рецептори (ТПР) кишечника, які модулюються кишковими бактеріями, відіграють вирішальну роль у розвитку бактеріальної інфекції та активації вродженої імунної відповіді [7], при цьому в літературі також відмічаються дані про підвищену експресію ТПР1, ТПР2 і ТПР4 в атеросклеротичних бляшках, що свідчить про їх потенційну роль у патогенезі [8].

Відомі й дані про взаємозв'язок ССЗ з регуляцією КМ метаболізму триптофану через КМ-опосередковану продукцію похідних індолу, які стимулюють вироблення інтерлейкіну-22 у кишечнику та, можливо, зміцнюють епітеліальний бар'єр кишечника [9]. Знижена здатність КМ метаболізувати триптофан пов'язана з метаболічною дисрегуляцією організму. Деякі стани, включаючи ожиріння, пригнічують КМ-опосередковану продукцію метаболітів індолу шляхом посилення метаболізму триптофану до кінуреніну через підвищення активності індоламін-2,3-діоксигенази [10].

Вплив КМ на ІХС не обмежується тільки метаболічними особливостями, оскільки в окремих дослідженнях виявлено наявність бактеріальної ДНК в атеросклеротичних бляшках, що означає, що кишкові бактерії можуть мігрувати до них, потенційно впливаючи на запальний статус і стабільність бляшок [11].

Проведено ряд досліджень, головною метою яких було з'ясувати види кишкових бактерій, які беруть участь у захворюваності та прогресуванні ССЗ [12, 13]. Зокрема, в одному з досліджень повідомлялося про зростання співвідношення бактерій типу *Firmicutes* до типу *Bacteroidetes*, що є індикатором дисбіозу кишечника, у пацієнтів з ІХС порівняно з контрольною групою без ІХС. Рівень *Enterobacteriaceae* та *Streptococcus spp.* був значно вищим у пацієнтів із ІХС порівняно зі здоровими суб'єктами, що, на думку авторів, пов'язано із застосуванням інгібіторів

протонної помпи у пацієнтів з ІХС [12]. Крім того, кількість бактерій типу *Faecalibacterium prausnitzii*, які чинять проти-запальну дію [13], також була значно зменшена у пацієнтів з ІХС.

У літературних джерелах також зазначалося про спроби охарактеризувати мікробні колонії атеросклеротичних бляшок [14, 15]. Зокрема, встановлено, що колонії бактерій атеросклеротичних бляшок і КМ мають чіткі відмінності у своєму складі, однак не встановлено відмінності між КМ пацієнтів з атеросклеротичними захворюваннями та контрольною групою здорових учасників. В окремих дослідженнях також продемонстровано зменшення кількості мікробів, здатних виробляти бутират, та підвищення рівня циркулюючого ТМАО у пацієнтів з атеросклерозом [16].

Кишкові бактерії беруть участь у метаболізмі фосфатидилхоліну, необхідного для продукції ТМА, який окиснюється під дією ферменту флавіномоноксидази 3 в ТМАО у печінці. Одними з механізмів впливу ТМАО на атерогенез є пригнічення зворотного транспорту холестерину, а також вплив на атеропротекторні властивості ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Крім того, ТМАО також підвищує гіперреактивність тромбоцитів шляхом впливу на посилене вивільнення  $Ca^{2+}$  із внутрішньоклітинних депо  $Ca^{2+}$ , що призводить до зростання ризику тромбоемболії [17]. В одному з досліджень тривалістю 3 роки за участю 4000 осіб було показано, що підвищення рівня ТМАО пов'язано зі зростанням ризику розвитку серйозних несприятливих серцево-судинних подій, включаючи інфаркт міокарда та інсульт [18]. Визначення рівня ТМАО в плазмі крові натще було також незалежним предиктором високого атеросклеротичного тягаря, який оцінюють за шкалою SYNTAX у пацієнтів з ІХС, і субклінічного ураження міокарда, кількісно визначеного високочутливим серцевим тропоніном Т (hs-cTnT) [19]. Крім того, дослідження, проведені у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, показали, що швидке кількісне визначення триметиллізину та ТМАО під час звернення пацієнта може забезпечити додаткову прогностичну цінність для виявлення хворих із ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних подій [20]. Проте також варто зазначити, що наявні дані про відсутність зв'язку ТМАО з ІХС або ССЗ загалом [21].

### Терапевтичні опції в лікуванні

У зв'язку зі зростанням значення КМ у розвитку ССЗ, сьогодні запропоновано сучасні напрямки терапії, спрямовані на покращення складу КМ та відновлення кишкового бар'єра [1].

### Дієтичні рекомендації

Однією з доступних та сучасних стратегій зниження серцево-судинного ризику є зміна режиму харчування з включенням у раціон великої кількості злаків, бобових, горіхів, овочів, фруктів, риби, білого м'яса, яєць та зниженням споживання червоного м'яса (або білків тваринного походження), насичених жирів і простих вуглеводів [2]. Призначення дієти, багаті клітковиною, може привести до корисних змін складу КМ і вищої продукції КЛЖК, чим можна частково пояснити переваги, отримані від середземноморської дієти, в той час як низьке споживання клітковини призводило не тільки до зменшення різноманітності КМ, але також й до зниження виробництва КЛЖК [22]. Таким чином, зміна режиму харчування в бік покращення складу КМ може допомогти попередити розвиток ССЗ.



### Пробіотики

Пробіотики — живі корисні бактерії (переважно *Lactobacilli* і *Bifidobacteria*), застосування яких сприяє нормалізації балансу КМ через синтез антимікробних речовин та постійну конкуренцію з патогенами [2].

В окремих дослідженнях повідомлялося, що пероральне застосування пробіотиків є корисним для роботи серцево-судинної системи [23], що пов'язано з їх потенційними механізмами дії, пов'язаними зі зміцненням щільності міжклітинних з'єднань кишкового епітелію та індукцією декон'югації жовчних кислот.

У рандомізованому дослідженні показано, що споживання живих бактерій *Lactobacillus plantarum* допомагає урізноманітнити КМ та асоціюється зі зменшенням кількості серцево-судинних подій [24]. В іншому невеликому дослідженні за участю здорових учасників, які були активними курцями, відмічалася наявність зворотної кореляції між застосуванням *L. plantarum* і рівнем артеріального тиску, значенням фібриногену та рівнем прозапальних цитокінів, що свідчить про його потенційну роль у первинній профілактиці атеросклерозу [25]. Зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) виявлено також у жінок з нормальним або помірно підвищеним рівнем холестерину після вживання кисломолочних продуктів, що містять *L. acidophilus* і *Bifidobacterium longum* [26]. В іншому дослідженні також зазначалося, що прийом препаратів *L. acidophilus* може мати більш виражений ефект щодо впливу на зниження рівня холестерину порівняно з іншими пробіотиками [27].

Хоча дані попередніх досліджень підкреслюють терапевтичний потенціал деяких пробіотичних штамів, однак сьогодні досі немає переконливих даних про те, що їх використання може запобігти розвитку ССЗ.

### Пребіотики

Іншою стратегією модуляції КМ є використання пребіотиків, які є харчовими неперетравлюваними молекулами, такими як олігосахариди або складні сахариди, які сприятливо впливають на склад і функцію КМ. Одним із потенційних механізмів користі пребіотиків є їх вплив на посилення продукції КЛЖК та зміцнення щільних міжклітинних з'єднань кишкового епітелію, однак переконливих даних у дослідженнях за участю людей сьогодні достатньо не наводиться [28].

### Синбіотики

У декількох дослідженнях показано певну користь від використання синбіотиків при ССЗ. Як приклад, у хворих на цукровий діабет з ІХС 12-тижневий прийом синбіотиків сприяв покращенню глікемічного профілю і рівня ЛПВЩ, проте не відмічалася його позитивного ефекту відносно інших факторів серцево-судинного ризику [29]. У невеликому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю людей 12-тижневе застосування синбіотики показало помірне зниження як загального холестерину, так і ЛПНЩ [30]. Однак в одному з досліджень наводяться суперечливі дані щодо їх впливу на ліпідний обмін [31].

### Трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ)

ТФМ сьогодні визначається як метод відновлення «здорової» функціональної КМ шляхом введення фекального розчину від донора в кишковий тракт реципієнта, ефективність якого доведена у хворих з рекурентною ін-

фекцією *Clostridium difficile* [32]. У дослідженні за участю людей встановлено, що проведення алогенної ТФМ від худих донорів до пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом супроводжувалося покращенням чутливості тканин організму до інсуліну [33]. Роль ТФМ як вторинної або первинної стратегії профілактики розвитку ССЗ залишається не до кінця вивченою темою, яка потребує подальших досліджень.

### Додаткові терапевтичні опції

Однією з нових міждисциплінарних галузей науки, основою якої є розробка наночастинок у діапазоні 0,1–100 нм з діагностичною та лікувальною метою, є наномедицина, застосування якої в модуляції КМ все ще досліджується. Однак, на думку окремих авторів, наночастинок можна використовувати для доставлення специфічної КМ, спрямованої на підвищення ЛПВЩ, КЛЖК, зниження ЛПС та прозапальних цитокінів, що може бути корисним у профілактиці, діагностиці та лікуванні ІХС [4].

Враховуючи численні дослідження, які пов'язують підвищений рівень ТМАО з ССЗ, науковцями докладено певних зусиль для пригнічення її продукції [2] через розробку низькомолекулярних препаратів, призначених для інгібування бактеріальних систем ТМА, які випробувані на моделях тварин з отриманням перспективних результатів.

### Висновок

Отже, численні наукові дані свідчать про наявність взаємозв'язку між КМ та розвитком ІХС, однак сьогодні немає переконливих даних про те, що зміна складу КМ може впливати на ризик розвитку ССЗ, що свідчить про потребу подальших досліджень у даному напрямку.

### Список використаної літератури

- Novakovic M., Rout A., Kingsley T. et al. (2020) Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *World. J. Cardiol.*, 12(4): 110–122. DOI: 10.4330/wjcv.v12.i4.110.
- Tousoulis D., Guzik T., Padro T. et al. (2022) Mechanisms, therapeutic implications, and methodological challenges of gut microbiota and cardiovascular diseases: a position paper by the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation. *Cardiovasc. Res.*, 14: cvac057. DOI: 10.1093/cvr/cvac057.
- Qin J., Li R., Raes J. et al. (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285): 59–65. DOI: 10.1038/nature08821.
- Kazemian N., Mahmoudi M., Halperin F. et al. (2020) Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*, 8(1): 36. DOI: 10.1186/s40168-020-00821-0.
- Gérard P., Lepercq P., Leclerc M. et al. (2007) *Bacteroides* sp. strain D8, the first cholesterol-reducing bacterium isolated from human feces. *Appl. Environ. Microbiol.*, 73(18): 5742–5749. DOI: 10.1128/AEM.02806-06.
- Bartolomaeus H., Balogh A., Yakoub M. et al. (2019) Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage. *Circulation*, 139(11): 1407–1421. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036652.
- Satoh T., Akira S. (2016) Toll-Like Receptor Signaling and Its Inducible Proteins. *Microbiol. Spectr.*, 4(6). DOI: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0040-2016.
- Edfeldt K., Swedenborg J., Hansson G.K. et al. (2002) Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation*, 105(10): 1158–1161.
- Melhem N.J., Taleb S. (2021) Tryptophan: from diet to cardiovascular diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(18): 9904. DOI: 10.3390/ijms22189904.
- Laurans L., Venticlef N., Haddad Y. et al. (2018) Genetic deficiency of indoleamine 2,3-dioxygenase promotes gut microbiota-mediated metabolic health. *Nat. Med.*, 24(8): 1113–1120. DOI: 10.1038/s41591-018-0060-4.

11. Koren O., Spor A., Felin J. et al. (2011) Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 108 Suppl. 1: 4592–4598. DOI: 10.1073/pnas.1011383107.
12. Emoto T., Yamashita T., Sasaki N. et al. (2016) Analysis of Gut Microbiota in Coronary Artery Disease Patients: A Possible Link between Gut Microbiota and Coronary Artery Disease. *J. Atheroscler. Thromb.*, 23(8): 908–921. DOI: 10.5551/jat.32672.
13. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L. et al. (2008) *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 105(43): 16731–16736. DOI: 10.1073/pnas.0804812105.
14. Karlsson F.H., Fåk F., Nookaew I. et al. (2012) Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat. Commun.*, 3: 1245. DOI: 10.1038/ncomms2266.
15. Emoto T., Yamashita T., Sasaki N. et al. (2016) Analysis of gut microbiota in coronary artery disease patients: a possible link between gut microbiota and coronary artery disease. *J. Atheroscler. Thromb.*, 23: 908–921. DOI: 10.5551/jat.32672.
16. Jie Z., Xia H., Zhong S.L. et al. (2017) The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat. Commun.*, 8(1): 845. DOI: 10.1038/s41467-017-00900-1.
17. Zhu W., Gregory J.C., Org E. et al. (2016) Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*, 165(1): 111–124. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.011.
18. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S. et al. (2013) Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.*, 368: 1575–1584. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400.
19. Senthong V., Li X.S., Hudec T. et al. (2016) Plasma trimethylamine N-oxide, a gut microbe-generated phosphatidylcholine metabolite, is associated with atherosclerotic burden. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 67: 2620–2628. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.546.
20. Li X.S., Obeid S., Wang Z. et al. (2019) Trimethyllysine, a trimethylamine N-oxide precursor, provides near- and long-term prognostic value in patients presenting with acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.*, 40: 2700–2709. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz259.
21. Mueller D.M., Allenspach M., Othman A. et al. (2015) Plasma levels of trimethylamine-N-oxide are confounded by impaired kidney function and poor metabolic control. *Atherosclerosis*, 243(2): 638–644. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.091.
22. Krznarić Ž., Vranešić Bender D., Meštrović T. (2019) The Mediterranean diet and its association with selected gut bacteria. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 22: 401–406. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000587.
23. Thushara R.M., Gangadaran S., Solati Z. et al. (2016) Cardiovascular benefits of probiotics: a review of experimental and clinical studies. *Food Funct.*, 7(2): 632–642. DOI: 10.1039/c5fo01190f.
24. Karlsson C., Ahrné S., Molin G. et al. (2010) Probiotic therapy to men with incipient arteriosclerosis initiates increased bacterial diversity in colon: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis*, 208: 228–233. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.019.
25. Naruszewicz M., Johansson M.L., Zapolska-Downar D. et al. (2002) Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76: 1249–1255. DOI: 10.1093/ajcn/76.6.1249.
26. Andrade S., Borges N. (2009) Effect of fermented milk containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium longum* on plasma lipids of women with normal or moderately elevated cholesterol. *J. Dairy Res.*, 76(4): 469–474. DOI: 10.1017/S002202990990173.
27. Rondanelli M., Faliva M.A., Perna S. et al. (2017) Using probiotics in clinical practice: where are we now? A review of existing meta-analyses. *Gut Microbes*, 8(6): 521–543. DOI: 10.1080/19490976.2017.1345414.
28. Levy M., Kolodziejczyk A.A., Thaiss C.A. et al. (2017) Dysbiosis and the immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 17: 219–232. DOI: 10.1038/nri.2017.7.
29. Tajabadi-Ebrahimi M., Sharifi N., Farrokhan A. et al. (2017) A randomized controlled clinical trial investigating the effect of synbiotic administration on markers of insulin metabolism and lipid profiles in overweight type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *Exp. Clin. Endocrinol.*, 125: 21–27. DOI: 10.1055/s-0042-105441.
30. Ooi L.G., Ahmad R., Yuen K.H. et al. (2010) *Lactobacillus gasseri* [corrected] CH0-220 and inulin reduced plasma total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol via alteration of lipid transporters. *J. Dairy Sci.*, 93(11): 5048–5058. DOI: 10.3168/jds.2010-3311.
31. Swanson K.S., Gibson G.R., Hutkins R. et al. (2020) The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of Synbiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 17: 687–701. DOI: 10.1038/s41575-020-0344-2.
32. Choi H.H., Cho Y.S. (2016) Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clin Endosc.*, 49(3): 257–265. DOI: 10.5946/ce.2015.117.
33. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F. et al. (2012) Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 143(4): 913–916.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.

## Current insights into the relationship between gut microbiota and cardiovascular disease risk

I.L. Nemish, H.Y. Stupnytska

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Abstract.** The article publishes the data of a literature review based on the results of clinical studies, which allows to comprehensively reflect the modern ideas of scientists about the relationship between the intestinal microbiota and the risk of developing cardiovascular diseases.

**Key words:** intestinal microbiota, cardiovascular diseases, coronary heart disease, atherosclerosis.

### Інформація про авторів:

Неміш Ірина Любомирівна — доктор філософії, кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.  
Ступницька Ганна Ярославівна — доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Неміш Ірина Любомирівна  
58003, Чернівці, 2-й пров. Герцена, 2/34  
E-mail: iranemish@ukr.net

### Information about the authors:

Nemish Iryna L. — Doctor of Philosophy, Department of Internal Medicine, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Stupnytska Hanna Y. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

### Address for correspondence:

Iryna Nemish  
58003, Chernivtsi, 2-nd Herzen's lane, 2/34  
E-mail: iranemish@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 10.08.2022

Прийнято до друку/Accepted: 11.08.2022