

Роль кишкової мікробіоти в розвитку дисліпідемії та ризику серцево-судинних захворювань

Т. В. Богослав^{id}*

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Мета роботи – узагальнення результатів досліджень з вивчення взаємодії кишкової мікробіоти з організмом людини в аспекті ризику виникнення дисліпідемії та захворювань серцево-судинної системи.

Матеріали і методи. Здійснили описово-порівняльне дослідження на основі аналізу наукової літератури, присвячене ролі кишкової мікробіоти у виникненні дисліпідемії та розвитку серцево-судинних захворювань. Дослідження виконали, використавши такі методи: пошуковий, порівняльний, аналізу наукової літератури, узагальнення, синтезу.

Результати. Кишкова мікробіота відіграє важливу роль у підтриманні здоров'я, а її патологія підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань. В окремих випадках контроль за кишковою мікробіотою та превентивне використання пре- і пробіотиків може знизити ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи.

Висновки. Встановлено, що триметиламін-N-оксид, який є мікробіотозалежним метаболітом, – перший із багатьох бактеріальних продуктів із доведеною роллю в розвитку захворювань серцево-судинної системи.

Ключові слова:

дисбактеріоз, жовчні кислоти, метаболізм, метаболіти, мікробіом, пребіотики, пробіотики.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 2(143).
С. 149-153

*E-mail:

bogoslavtv@gmail.com

The role of intestinal microbiota in the development of dyslipidemia and cardiovascular disease risk

T. V. Bogoslav

The aim of the study: to summarize the study results on the interaction between intestinal microbiota and the human body in terms of the risk for dyslipidemia and cardiovascular system diseases.

Material and methods. A descriptive and comparative study was conducted based on the analysis of scientific literature focused on the role of intestinal microbiota in the occurrence of dyslipidemia and the development of cardiovascular diseases. The following research methods were used: search, comparative, analysis of scientific literature, generalization, synthesis.

Results. Gut microbiota plays an important role in maintaining health, and its pathology contributes to the risk for cardiovascular diseases. In some cases, monitoring the intestinal microbiota and the preventive use of pre- and probiotics can reduce the risk for developing cardiovascular system diseases.

Conclusions. It has been found that trimethylamine-N-oxide, a microbiota-dependent metabolite, is the first of many existing bacterial products with the proven role in the development of cardiovascular system diseases.

Keywords:

dysbiosis, bile acids, metabolism, metabolites, microbiome, prebiotics, probiotics.

Zaporozhye medical journal.
2024;26(2):149-153

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, станом на сьогодні головною причиною смерті в усьому світі є захворювання серцево-судинної системи: інсульт, ішемічна хвороба серця, серцево-судинна недостатність тощо. Це пояснює значне посилення наукового інтересу до цієї групи захворювань і пошуку нових чинників ризику. Останнім часом у патогенезі серцево-судинних захворювань особливу увагу приділяють ролі саме кишкової мікробіоти. Вона є невід'ємною, еволюційно значущою частиною організму людини, що бере участь в низці метаболічних процесів, а відхилення в її життєдіяльності можуть стати поштовхом до розвитку патології.

У дослідженнях, що здійснені протягом останнього десятиріччя, виявили взаємодію між харчовими продуктами, метаболізмом кишкової мікробіоти та механізмом у модифікуванні ризику розвитку дисліпідемії та серцево-судинних захворювань (ССЗ). Вважають, що склад мікробіоти може бути новим чинником ризику ССЗ [1,2].

До 98 % бактерій кишечника людини належать до філотипів *Actinobacteria*, *Bacteroides*, *Firmicutes*. Визначення «нормальної» мікробіоти ще не усталене. Запропоноване, за даними журналу «Nature», розрізнення трьох енетеротипів із переважанням представників *Bacteroides*, сімейства *Prevotella* чи *Ruminococcus* доволі

суперечливе, оскільки різновидів можливих енетеротипів значно більше [3]. Умови середовища (дієта, вживання антибіотиків, гігієна тощо) стають причиною кількісних і якісних змін мікробіоти.

Кишкову мікробіоту визначають як «ендокринний орган», що впливає на циркулюючі сигнальні молекули всередині макроорганізму [4]. Продукти метаболізму інтестинальних бактерій (триметиламіноксид, ТМАО), коротколанцюгові жирні кислоти пов'язані з виникненням артеріальної гіпертензії (АГ) [5], дисліпідемії [6], ожиріння [7]. У науковій літературі накопичено достатньо інформації, що дає підстави стверджувати: кишкова мікробіота та продукти її метаболізму є незалежними чинниками розвитку ССЗ. Відомо, що метаболіт холіну зумовлює ріст атеросклеротичної бляшки й активацію адгезії тромбоцитів, стимулює збільшення артеріального тиску. Підвищена концентрація попередників ТМАО (L-карнітин, холін чи бетаїн) асоціюється з підвищеним ризиком смертності від усіх причин, беручи до уваги традиційні чинники ризику та виникнення несприятливих серцево-судинних подій [8].

Зважаючи на опубліковані результати досліджень, необхідно продовжувати вивчення ролі кишкової мікробіоти в патогенетичних механізмах розвитку дисліпідемії та ризику ССЗ.

Мета роботи

Узагальнення результатів досліджень з вивчення взаємодії кишкової мікробіоти з організмом людини в аспекті ризику виникнення дисліпідемії та захворювань серцево-судинної системи.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили описово-порівняльне дослідження на основі аналізу наукової літератури, присвячене ролі кишкової мікробіоти у виникненні дисліпідемії та розвитку серцево-судинних захворювань. Дослідження виконали, використавши такі методи: пошуковий, порівняльний, аналізу наукової літератури, узагальнення, синтезу.

Результати

Як кишкову мікробіоту (мікробіота, мікробіом) визначають велику групу мікроорганізмів, що знаходяться в кишечнику людини. Це понад 50 родів і більш ніж 500 видів бактерій, кількість яких у шлунково-кишковому тракті людини перевищує 10^{14} . Мікробіота бере участь у розщепленні їжі та лікарських речовин, що надходять до організму людини, в результаті відбувається вироблення та секреція у кровеносну систему дрібномолекулярних вторинних метаболітів, які можуть впливати на органи і системи [9,10].

З кожним роком з'являється усе більше інформації про вплив мікробіоти на патогенез ССЗ [11]. Так, підвищення рівня триметиламіну-N-оксиду (ТМАО), продукту окиснення в печінці бактеріального метаболіту триметиламіну, прямо корелює із ССЗ [12]. ТМАО збільшує гіперактивність тромбоцитів, підвищує ризик тромбозів і є предиктором розвитку ССЗ.

Метаболізм кишкових мікробів здійснює регулювальний вплив на здоров'я людини, а також на виникнення ССЗ [13,14]. Разом із тим склад кишкової мікробіоти може відрізнятися при різних захворюваннях серцево-судинної системи. Встановили, наприклад, що хворі, у яких виявлено кальцифікацію клапанів серця, та пацієнти з ішемічною хворобою серця відрізняються за характером дисбактеріозу кишечника [15]. Цей факт може бути корисним під час діагностики, профілактики та лікування ССЗ.

Здійснили чимало досліджень мікробіоти в осіб із надмірною масою тіла. Результати цих досліджень неоднозначні. Так, встановили, що хворі на ожиріння мають меншу різноманітність мікробіоти за видовим складом, ніж особи з нормальним індексом маси тіла [16]. Втім, дослідники не мають однозначності щодо того, які саме бактерії асоціюються з розвитком ожиріння.

Перші дослідження в цій галузі свідчили про підвищене співвідношення представників *Firmicutes* / *Bacteroidetes*. У працях з використанням шотган-секвенування це не було підтверджено. Встановлено, що в осіб із надмірною масою тіла знижена кількість представників сімейств *Oscillospira*, *Chistensenellaceae*, *Rikenellaceae*, *Bifidobacterium*, а також значно менше муцин-розщеплюваних бактерій *Akkermansia muciniphila* [16]. Визначили обернено пропорційний зв'язок бактерій *A. muciniphila* з індексом маси тіла та рівнем тригліцеридів у плазмі крові [17].

Один із можливих механізмів впливу мікробіоти на жировий обмін людини – обмін коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК): ацетату, пропіонату, бутирату. Вони утворюються в результаті розщеплення бактеріями кишечника неперетравлюваних ферментами людини складних вуглеводів. Майже всі КЛЖК у плазмі – продукти метаболізму бактерій. Так, у гнотобіотичних мишей їх майже не визначають у крові, а за наявності мікробіоти концентрація зростає у понад 100 разів [18]. КЛЖК можуть забезпечити більше ніж 10 % денної енергії людини [19], тому логічно, що в осіб із надмірною масою тіла визначають підвищений синтез КЛЖК [20].

У жировому обміні людини важливе значення належить також іншим метаболітам бактерій – жовчним кислотам (ЖК). Разом з участю у всмоктуванні жирів вони відіграють роль сигнальних молекул, оскільки є лігандами для фарнезоїдного X рецептора (farnesoid X receptor, FXR), що експресується на клітинах печінки, кишечника, адипоцитах [21]. Через FXR здійснюється ауторегуляція синтезу ЖК: при їх поєднанні з FXR у тонкій кишці активується фактор росту фібробластів 15 у мишей (19 – у людини).

Ще одним рецептором ЖК є Takeda-рецептор, який асоціюється з G-білком 5 (TGR5), що експресується на L-клітинах кишечника та клітинах бурої жирової тканини. Активація цього рецептора призводить до підвищення витрати енергії через індукцію експресії тиреоїдного рецептора [19,22].

Мікробіота внаслідок активності бактеріальних ферментів змінює склад пулу жовчних кислот, а отже призводить до активації / пригнічення функції названих рецепторів, впливаючи на жировий обмін в організмі людини [23].

Дослідження, здійснені в Китаї, показали, що кишкова мікробіота може впливати на виникнення аневризми черевного відділу аорти (АЧВА). В експерименті за допомогою ангіотезину II індукували АЧВА. Через 28 днів відбирали зразки фекалій. У результаті виявилось, що при АЧВА кількість бактерій *Akkermansia* і *Lachnospiraceae* A2 знижена, а кількість *Lachnospiraceae bacterium*, COE1, *Coryne bacterium stationis*, *Firmicutes bacterium* ASF500, *Helicobacter bilis* та *Clostridium leptum* підвищена порівняно з контрольною групою. Встановили також кореляційні зв'язки між тяжкістю АЧВА та мікробіомом кишечника. Бактерії роду *Akkermansia* та *Parvibacter* негативно корелювали з діаметром аневризми, а між *Odoribacter*, *Alistipes*, *Helicobacter*, *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Megamonas* та *Alloprevotella* встановили позитивний кореляційний зв'язок [24]. Ґрунтуючись на цих даних, припускають, що *Akkermansia* та *Parvibacter* можуть бути важливими для профілактики формування та прогресування АЧВА.

A. Shikata et al. встановили, що приймання антибіотиків протягом трьох тижнів до індукції аневризми та трьох тижнів після цього виснажує різноманітність кишкової мікробіоти, а також значно знижує частоту виникнення аневризми [25].

Внесок мікробіоти у утворення атеросклеротичних бляшок нині пояснюють не тільки і не стільки зміною рівня ліпідів, скільки сигнальним шляхом триметиламіну-N-оксиду, що відіграє важливу роль у патогенезі ССЗ. ТМАО індукує активацію TF-карраВ та підвищує

експресію прозапальних генів, включаючи запальні цитокіни, молекули адгезії та хемокіни [26]. Виявили, що підвищений рівень ТМАО є чинником ризику серцево-судинних подій (major adverse cardiovascular events) у пацієнтів з атеросклерозом. Надалі можливе використання цього маркера для визначення осіб із групи ризику ССЗ, для діагностики захворювань та терапії [27].

У процесі клінічних досліджень на людях виявили, що в разі застосування пробіотиків спостерігали такі ефекти: зниження рівнів ліпопротеїдів низької щільності та загального холестерину, підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності, зниження систолічного артеріального тиску, підвищення антиоксидантної активності. Визначили, що *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium* знижують рівень холестерину *in vitro* та *in vivo* [28].

Крім метаболітів, що впливають на патогенез ССЗ, є й інші шляхи взаємодії. Наприклад, ліпополісахарид (компонент клітинної стінки бактерій) спричиняє ендотоксемию та системне запалення низької інтенсивності, призводячи до розвитку ожиріння та прогресування атеросклерозу, серцевої недостатності. В експерименті показано, що годування через шлунковий зонд живими *B. vulgatus* та *B. dorei* послаблювало формування атеросклеротичного ураження в мишей, схильних до атеросклерозу, значно знижуючи ендотоксемию з наступним зменшенням продукції кишкових ліпополісахаридів, ефективно пригнічуючи прозапальні імунні реакції [29].

Опубліковано дані про здатність ТМАО збільшувати агрегаційну здатність тромбоцитів [30]. Це відбувається за допомогою підвищеного вивільнення іонів кальцію з внутрішньоклітинних депо у відповідь на фізіологічні стимулятори. Визначили «дозозалежну» кореляцію між рівнем ТМАО й активністю тромбоцитів.

Доведено зв'язок гіпертонії та зміни складу мікробіоти кишечника [31]. Встановлено, що при гіпертонічній хворобі мікробіом кишечника характеризується меншою різноманітною та багатую флорою з підвищеним співвідношенням бактерій типу *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, зниженням кількості ацетат- і бутиратпродуковувальних бактерій, збільшенням кількості бактерій, які продукують лактат [32]. У дослідженні Т. Katsimichas et al. доведено, що кишкове запалення, пов'язане з дисбактеріозом, бере участь у підтримці високого артеріального тиску [33]. В експерименті показано, що приймання пребіотиків і пробіотиків сприяє зменшенню проявів артеріальної гіпертонії [34]. У наступних дослідженнях підтверджено, що приймання пацієнтами пробіотиків діє гіпотензивно [35]. Наприклад, *Lactobacillus casei* сприяють зниженню систолічного й діастолічного артеріального тиску в пацієнтів з гіпертонією [36].

Регулювання артеріального тиску – складний процес, на який впливають різні чинники, як-от генетика, довіклля і гормональна регуляція. Виявили, що людський травний тракт має зв'язок із центральною нервовою системою через складні сигнальні провідні шляхи, включаючи двоспрямовані нейроендокринні сигнали та імунологічні чинники. Ця так звана вісь «кишечник – мозок» складається з мікробіоти травного тракту, центральної нервової системи, ентєральної нервової системи та парасимпатичних і симпатичних нервових систем. Встановлено також, що зміна складу кишкової

мікробіоти асоційована з виникненням нейродегенерації. Крім регулювання мікроглії, мікробіота здатна спричиняти нейроімунну активацію за допомогою біоактивних метаболітів, зокрема КЛЖК [37].

Згідно з результатами досліджень, при ішемічній хворобі серця (ІХС) різноманітність і багатство мікробіоти знижені [38]. Визначили підвищення кількості *Escherichia*, *Shigella* та *Enterococcus* на тлі зниження кількості *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Roseburia* та *Eubacterium rectale*. Аналіз метаболічних шляхів показав, що дисбіоз кишкової мікробіоти впливає на патогенез ІХС [39], а рівні кишкових метаболітів корелюють із тяжкістю захворювання [40]. Крім того, рівні фекальних ліпополісахаридів у хворих на ІХС достовірно вищі та негативно корелювали зі значною кількістю *B. vulgatus* і *B. dorei*.

В одному з досліджень виявили, що споживання *Lactobacillus plantarum* знижує рівень запальних маркерів у хворих на стабільну ІХС [41].

У процесі клінічного дослідження встановлено, що за умови приймання синбіотиків дорослими протягом 6 місяців відбувається зниження рівня ліпопротеїну (є чинником ризику ІХС та інших ССЗ) порівняно з групою осіб, які отримували плацебо [42].

Наукові праці, присвячені вивченню ролі кишкової мікробіоти при інфаркті міокарда, поки обмежені експериментальними дослідженнями на тваринах. Однак результати, що вже одержали, свідчать про роль мікробіоти у формуванні запалення в міокарді, його зменшення при нормалізації складу мікробів за допомогою пробіотиків чи фекальної трансплантації мікробіоти. Мікробне відновлення за допомогою фекальної трансплантації істотно підвищує виживаність. Це підтверджує участь кишкової мікробіоти у ранній репарації міокарда [43].

Lam V. et al. були одними з перших, хто звернув увагу на потенційний вплив мікробів на ремоделювання шлуночків після інфаркту міокарда [44]. У дослідженні показано пероральне введення антибіотика ванкоміцину та пробіотика, що містить *Lactobacillus plantarum* 299v і *Bifidobacterium lactis* Bi-07, перед ішемічно-реперфузійним пошкодженням. Виявлено значне зменшення розміру інфаркту та покращення функції міокарда в щурів [44].

Мікробіота кишечника в людей при серцевій недостатності (СН) характеризується зниженням співвідношення *Firmicutes* / *Bacteroidetes* та зниженням бактеріального розмаїття [45]. Підвищений рівень ТМАО визначили в пацієнтів із несприятливим перебігом СН [46]. Крім того, порушення балансу мікробіоти кишечника зумовлює розвиток серцево-судинних захворювань. Виявлено також, що ССЗ і дисбіози можуть посилювати один одного. Зниження серцевого викиду, пов'язане з СН, призводить до набряку стінки та ішемії кишечника, порушення бар'єрної функції кишечника [47]. Це, своєю чергою, змінюватиме склад мікробіоти, посилюючи серцеву недостатність внаслідок активації системного запалення [48].

Згідно з результатами експериментальних досліджень, розвиток серцевої недостатності після інфаркту міокарда в щурів не впливав на кишкову мікробіоту, на відміну від істотних змін, що зареєстровані у кишкової мікробіоти хворих на СН [49]. Це узгоджується з уявлен-

ням про те, що дисбіоз, який визначають у пацієнтів із СН, може передувати серцево-судинній дисфункції, а тому метод є перспективним для ранньої діагностики та лікування.

Висновки

1. Кишкова мікробіота відіграє важливу роль у підтриманні здоров'я, а її патологія підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань.

2. Встановлено, що триметиламін-N-оксид, який є мікробіотозалежним метаболітом, – перший із багатьох бактеріальних продуктів із доведеною роллю в розвитку захворювань серцево-судинної системи.

3. В окремих випадках контроль за кишковою мікробіотою та превентивне використання пре- і пробіотиків може знизити ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи.

Перспективи подальших досліджень полягають у клінічному вивченні кишкової мікробіоти пацієнтів для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 27.11.2023

Після доопрацювання / Revised: 08.12.2023

Схвалено до друку / Accepted: 19.12.2023

Відомості про автора:

Богослав Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1932-8893

Information about the author:

Bogoslav T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Ascher S, Reinhardt C. The gut microbiota: An emerging risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease. *Eur J Immunol.* 2018;48(4):564-75. doi: [10.1002/eji.201646879](https://doi.org/10.1002/eji.201646879)
- Fialho A, Fialho A, Kochhar G, Schenone AL, Thota P, McCullough AJ, et al. Association Between Small Intestinal Bacterial Overgrowth by Glucose Breath Test and Coronary Artery Disease. *Dig Dis Sci.* 2018;63(2):412-21. doi: [10.1007/s10620-017-4828-z](https://doi.org/10.1007/s10620-017-4828-z)
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473(7346):174-80. doi: [10.1038/nature09944](https://doi.org/10.1038/nature09944)
- Ahmadmehrabi S, & Tang WHW. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(6):761-766. [https://doi:10.1097/HCO.0000000000000445](https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000445)
- Yan Q, Gu Y, Li X, Yang W, Jia L, Chen C, Han X, Huang Y, Zhao L, Li P, Fang Z, Zhou J, Guan X, Ding Y, Wang S, Khan M, Xin Y, Li S, Ma Y. Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:381. doi: [10.3389/fcimb.2017.00381](https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00381)
- Gózd-Barszczewska A, Koziol-Montewka M, Barszczewski P, Młodzińska A, Humińska K. Gut microbiome as a biomarker of cardiometabolic disorders. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(3):416-22. doi: [10.26444/aaem/75456](https://doi.org/10.26444/aaem/75456)
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027-31. doi: [10.1038/nature05414](https://doi.org/10.1038/nature05414)
- Heianza Y, Ma W, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and

- Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7):e004947. doi: [10.1161/JAHA.116.004947](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004947)
- Yadav M, Verma MK, Chauhan NS. A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition. *Arch Microbiol.* 2018;200(2):203-17. doi: [10.1007/s00203-017-1459-x](https://doi.org/10.1007/s00203-017-1459-x)
- Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(11):G1288-95. doi: [10.1152/ajpgi.00341.2012](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00341.2012)
- Jin M, Qian Z, Yin J, Xu W, Zhou X. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *J Cell Mol Med.* 2019;23(4):2343-50. doi: [10.1111/jcmm.14195](https://doi.org/10.1111/jcmm.14195)
- Nowiński A, Ufnal M. Trimethylamine N-oxide: A harmful, protective or diagnostic marker in lifestyle diseases? *Nutrition.* 2018;46:7-12. doi: [10.1016/j.nut.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.08.001)
- Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(6):761-6. doi: [10.1097/HCO.0000000000000445](https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000445)
- Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83(6):1010-6. doi: [10.1038/ki.2012.440](https://doi.org/10.1038/ki.2012.440)
- Liu Z, Li J, Liu H, Tang Y, Zhan Q, Lai W, et al. The intestinal microbiota associated with cardiac valve calcification differs from that of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2019;284:121-8. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.038](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.038)
- Moran-Ramos S, López-Contreras BE, Canizales-Quinteros S. Gut Microbiota in Obesity and Metabolic Abnormalities: A Matter of Composition or Functionality? *Arch Med Res.* 2017;48(8):735-53. doi: [10.1016/j.arcmed.2017.11.003](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.11.003)
- Fu J, Bonder MJ, Cniet MC, Tigchelaar EF, Maatman A, Dekens JA, et al. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circ Res.* 2015;117(9):817-24. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.115.306807](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306807)
- Pluznick JL. Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(4):25. doi: [10.1007/s11906-017-0722-5](https://doi.org/10.1007/s11906-017-0722-5)
- Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *J Obes.* 2016;2016:7353642. doi: [10.1155/2016/7353642](https://doi.org/10.1155/2016/7353642)
- Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res.* 2017;120(7):1183-96. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.117.309715](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715)
- Kaska L, Sledzinski T, Chomiczewska A, Dettlaff-Pokora A, Swierczynski J. Improved glucose metabolism following bariatric surgery is associated with increased circulating bile acid concentrations and remodeling of the gut microbiome. *World J Gastroenterol.* 2016;22(39):8698-719. doi: [10.3748/wjg.v22.i39.8698](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i39.8698)
- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490(7418):55-60. doi: [10.1038/nature11450](https://doi.org/10.1038/nature11450)
- Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature.* 2015;528(7581):262-6. doi: [10.1038/nature15766](https://doi.org/10.1038/nature15766)
- Xie J, Lu W, Zhong L, Hu Y, Li Q, Ding R, et al. Alterations in gut microbiota of abdominal aortic aneurysm mice. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):32. doi: [10.1186/s12872-020-01334-2](https://doi.org/10.1186/s12872-020-01334-2)
- Shikata F, Shimada K, Sato H, Ikedo T, Kuwabara A, Furukawa H, et al. Potential Influences of Gut Microbiota on the Formation of Intracranial Aneurysm. *Hypertension.* 2019;73(2):491-6. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11804](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11804)
- Yang S, Li X, Yang F, Zhao R, Pan X, Liang J, et al. Gut Microbiota-Dependent Marker TMAO in Promoting Cardiovascular Disease: Inflammation Mechanism, Clinical Prognosis, and Potential as a Therapeutic Target. *Front Pharmacol.* 2019;10:1360. doi: [10.3389/fphar.2019.01360](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01360)
- Janeiro MH, Ramirez MJ, Milagro FI, Martinez JA, Solas M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients.* 2018;10(10):1398. doi: [10.3390/nu10101398](https://doi.org/10.3390/nu10101398)
- Antony S, Leon MP de. Probiotics and its relationship with the cardiovascular system. In: *Probiotics – Current Knowledge and Future Prospects.* InTech; 2018. doi: [10.5772/intechopen.75077](https://doi.org/10.5772/intechopen.75077)
- Yoshida N, Emoto T, Yamashita T, Watanabe H, Hayashi T, Tabata T, et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. *Circulation.* 2018;138(22):2486-98. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714)
- Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell.* 2016;165(1):111-24. doi: [10.1016/j.cell.2016.02.011](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011)
- Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK, Kim S. The Gut, Its Microbiome, and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(4):36. doi: [10.1007/s11906-017-0734-1](https://doi.org/10.1007/s11906-017-0734-1)

32. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, Sánchez M, Gómez-Guzmán M, Romero M, et al. Probiotics Prevent Dysbiosis and the Rise in Blood Pressure in Genetic Hypertension: Role of Short-Chain Fatty Acids. *Mol Nutr Food Res*. 2020;64(6):e1900616. doi: [10.1002/mnfr.201900616](https://doi.org/10.1002/mnfr.201900616)
33. Katsimichas T, Antonopoulos AS, Katsimichas A, Ohtani T, Sakata Y, Tousoulis D. The intestinal microbiota and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2019;115(10):1471-86. doi: [10.1093/cvr/cvz135](https://doi.org/10.1093/cvr/cvz135)
34. Ganesh BP, Nelson JW, Eskew JR, Ganesan A, Ajami NJ, Petrosino JF, et al. Prebiotics, Probiotics, and Acetate Supplementation Prevent Hypertension in a Model of Obstructive Sleep Apnea. *Hypertension*. 2018;72(5):1141-50. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11695](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11695)
35. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015;65(6):1331-40. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315)
36. Vasquez EC, Pereira TMC, Peotta VA, Baldo MP, Campos-Toimil M. Probiotics as Beneficial Dietary Supplements to Prevent and Treat Cardiovascular Diseases: Uncovering Their Impact on Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:3086270. doi: [10.1155/2019/3086270](https://doi.org/10.1155/2019/3086270)
37. Kitai T, Tang WH. Gut microbiota in cardiovascular disease and heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(1):85-91. doi: [10.1042/CS20171090](https://doi.org/10.1042/CS20171090)
38. Zhu Q, Gao R, Zhang Y, Pan D, Zhu Y, Zhang X, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease. *Physiol Genomics*. 2018;50(10):893-903. doi: [10.1152/physiolgenomics.00070.2018](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00070.2018)
39. Amin AM, Mostafa H, Arif NH, Abdul Kader MA, Kah Hay Y. Metabolomics profiling and pathway analysis of human plasma and urine reveal further insights into the multifactorial nature of coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2019;493:112-22. doi: [10.1016/j.cca.2019.02.030](https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.030)
40. Liu H, Chen X, Hu X, Niu H, Tian R, Wang H, et al. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome*. 2019;7(1):68. doi: [10.1186/s40168-019-0683-9](https://doi.org/10.1186/s40168-019-0683-9)
41. Malik M, Suboc TM, Tyagi S, Salzman N, Wang J, Ying R, et al. Lactobacillus plantarum 299v Supplementation Improves Vascular Endothelial Function and Reduces Inflammatory Biomarkers in Men With Stable Coronary Artery Disease. *Circ Res*. 2018;123(9):1091-102. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.118.313565](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313565)
42. Horvath A, Leber B, Feldbacher N, Tripolt N, Rainer F, Blesl A, et al. Effects of a multispecies synbiotic on glucose metabolism, lipid marker, gut microbiome composition, gut permeability, and quality of life in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Eur J Nutr*. 2020;59(7):2969-83. doi: [10.1007/s00394-019-02135-w](https://doi.org/10.1007/s00394-019-02135-w)
43. Tang TW, Chen HC, Chen CY, Yen CY, Lin CJ, Prajnamitra RP, et al. Loss of Gut Microbiota Alters Immune System Composition and Cripples Postinfarction Cardiac Repair. *Circulation*. 2019;139(5):647-59. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035235](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035235)
44. Lam V, Su J, Koprowski S, Hsu A, Tweddell JS, Rafiee P, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J*. 2012;26(4):1727-35. doi: [10.1096/fj.11-197921](https://doi.org/10.1096/fj.11-197921)
45. Mayerhofer CC, Kummel M, Holm K, Broch K, Awoyemi A, Vestad B, et al. Low fibre intake is associated with gut microbiota alterations in chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(2):456-66. doi: [10.1002/ehf2.12596](https://doi.org/10.1002/ehf2.12596)
46. Kitai T, Kirsop J, Tang WH. Exploring the Microbiome in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2016;13(2):103-9. doi: [10.1007/s11897-016-0285-9](https://doi.org/10.1007/s11897-016-0285-9)
47. Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(3):137-54. doi: [10.1038/s41569-018-0108-7](https://doi.org/10.1038/s41569-018-0108-7)
48. Liu Z, Liu HY, Zhou H, Zhan Q, Lai W, Zeng Q, et al. Moderate-Intensity Exercise Affects Gut Microbiome Composition and Influences Cardiac Function in Myocardial Infarction Mice. *Front Microbiol*. 2017;8:1687. doi: [10.3389/fmicb.2017.01687](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01687)
49. Lataro RM, Imori PF, Santos ES, Silva LE, Duarte RT, Silva CA, et al. Heart failure developed after myocardial infarction does not affect gut microbiota composition in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317(3):G342-8. doi: [10.1152/ajpgi.00018.2019](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00018.2019)