

Кишечная микробиота на различных стадиях сердечно-сосудистого континуума

Яфарова А. А.¹, Дементьева Е. Д.², Злобовская О. А.², Киселев А. Р.¹, Шептулина А. Ф.¹, Ашниева Г. А.², Жамалов Л. М.¹, Макаров В. В.², Юдин С. М.², Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБУ "Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью" ФМБА России. Москва, Россия

Цель. Изучить связь между составом кишечной микробиоты (КМ), клинико-лабораторными и инструментальными параметрами у пациентов с коронарной болезнью сердца (КБС) и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ).

Материал и методы. В исследование были включены 64 пациента (71,9% мужчин) с КБС, 33 (87,9% мужчин) с СНнФВ и 38 (63,2% мужчин) с различными сердечно-сосудистыми факторами риска (контрольная группа). Состав КМ оценивали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и секвенирования нового поколения. Для выявления корреляций между составом КМ и клиническими, лабораторными и инструментальными параметрами вычисляли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (ρ). Для сопоставления групп по флотипам использовали обобщенные линейные модели (Квази-Пуассон, сверхдисперсия) с ковариатами (возраст, индекс массы тела).

Результаты. Относительное содержание флотипов *Bacillota* существенно выше у пациентов с КБС и СНнФВ по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Показатель дисбиоза *Bacillota/Bacteroidota* также был существенно выше у пациентов с КБС и СНнФВ, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). По данным корреляционного анализа, относительная представленность метан-продуцирующих семейств архей *Methanomassiliicoccaceae*, *Methanomethylophilaceae* ($p = 0,49$, $p < 0,0003$) прямо коррелировала с желудочковыми нарушениями ритма у пациентов со СНнФВ.

Заключение. Пациенты с КБС и СНнФВ значительно отличаются от лиц контрольной группы по составу КМ на уровне флотипов. В исследуемых группах показатель дисбиоза (*Bacillota/Bacteroidota*) также был существенно выше по сравнению лицами

контрольной группы. Относительная представленность семейств архей *Methanomassiliicoccaceae*, *Methanomethylophilaceae* ассоциирована с эпизодами желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, кишечная микробиота, коронарная болезнь сердца, секвенирование, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.

Отношения и деятельность. Работа была проведена в рамках договора между ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России и ФГБУ "Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью" Федерального медико-биологического агентства.

Поступила 28/09-2023

Рецензия получена 07/10-2023

Принята к публикации 15/10-2023



Для цитирования: Яфарова А. А., Дементьева Е. Д., Злобовская О. А., Киселев А. Р., Шептулина А. Ф., Ашниева Г. А., Жамалов Л. М., Макаров В. В., Юдин С. М., Драпкина О. М. Кишечная микробиота на различных стадиях сердечно-сосудистого континуума. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3751. doi:10.15829/1728-8800-2023-3751. EDN EFBDEP

Gut microbiota at different stages of cardiovascular disease continuum

Yafarova A. A.¹, Dementyeva E. D.², Zlobovskaya O. A.², Kiselev A. R.¹, Sheptulina A. F.¹, Ashnieva G. A.², Zhamalov L. M.¹, Makarov V. V.², Yudin S. M.², Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive. Moscow; ²Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks. Moscow, Russia

Aim. To study the relationship of gut microbiota (GM) composition with clinical and paraclinical characteristics of patients with coronary artery disease (CAD) and heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

Material and methods. The study included 64 patients (men, 71,9%) with CAD, 33 (men, 87,9%) with HFrEF and 38 (men, 63,2%) with various cardiovascular risk factors (control group). GM composition was assessed using real-time polymerase chain reaction and next-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: yafarova-adel@rambler.ru

[Яфарова А. А. — м.н.с. лаборатории по изучению кишечной микробиоты человека отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-3002-1067, Дементьева Е. Д. — лаборант-исследователь, ORCID: 0000-0002-0850-5391, Злобовская О. А. — к.б.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-9068-6768, Киселев А. Р. — д.м.н., доцент, зам. директора по научно-техническому развитию, ORCID: 0000-0003-3967-3950, Шептулина А. Ф. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0001-7230-0780, Ашниева Г. А. — аналитик, ORCID: 0000-0003-4140-0652, Жамалов Л. М. — зам. начальника отдела организационно-методического управления и анализа оказания медицинской помощи, ORCID: 0000-0003-2349-9791, Макаров В. В. — к.б.н., начальник отдела анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью, ORCID: 0000-0001-9495-0266, Юдин С. М. — д.м.н., профессор, генеральный директор, ORCID: 0000-0002-7942-8004, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

generation sequencing. To identify correlations of GM composition with clinical and paraclinical characteristics, the Spearman rank correlation coefficient (ρ) was calculated. Generalized linear models (Quasi-Poisson, overdispersion) with covariates (age, body mass index) were used to compare groups by phylotype.

Results. The relative abundance of *Bacillota* phylotypes is significantly higher in patients with CAD and HFrEF compared to controls ($p<0,001$). The *Bacillota/Bacteroidota* dysbiosis ratio was also significantly higher in patients with CAD and HFrEF than in the control group ($p<0,001$). According to correlation analysis, the relative representation of methanogenic archaea *Methanomassiliicoccaceae*, *Methanomethylophilaceae* ($\rho=0,49$, $p<0,0003$) directly correlated with ventricular arrhythmias in patients with HFrEF.

Conclusion. Patients with CAD and HFrEF differ significantly from the control group in GM composition at the phylotype level. In the study groups, *Bacillota/Bacteroidota* dysbiosis ratio was also significantly higher than in the control group. The relative abundance of the archaea *Methanomassiliicoccaceae* and *Methanomethylophilaceae* is associated with episodes of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation.

Keywords: heart failure, gut microbiota, coronary artery disease, sequencing, real-time polymerase chain reaction.

Relationships and Activities. The work was carried out within the agreement between the National Medical Research Center for Therapy

and Preventive Medicine and the Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks.

Yafarova A. A.* ORCID: 0000-0003-3002-1067, Dementyeva E. D. ORCID: 0000-0002-0850-5391, Zlobovskaya O. A. ORCID: 0000-0002-9068-6768, Kiselev A. R. ORCID: 0000-0003-3967-3950, Sheptulina A. F. ORCID: 0000-0001-7230-0780, Ashniev G. A. ORCID: 0000-0003-4140-0652, Zhamalov L. M. ORCID: 0000-0003-2349-9791, Makarov V. V. ORCID: 0000-0001-9495-0266, Yudin S. M. ORCID: 0000-0002-7942-8004, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
yafarova-adel@rambler.ru

Received: 28/09-2023

Revision Received: 07/10-2023

Accepted: 15/10-2023

For citation: Yafarova A. A., Dementyeva E. D., Zlobovskaya O. A., Kiselev A. R., Sheptulina A. F., Ashniev G. A., Zhamalov L. M., Makarov V. V., Yudin S. M., Drapkina O. M. Gut microbiota at different stages of cardiovascular disease continuum. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3751. doi:10.15829/1728-8800-2023-3751. EDN EFBDEP

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЖТ/ФЖ — желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КБС — коронарная болезнь сердца, КМ — кишечная микробиота, КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — СН со сниженной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТМА — триметиламин, ТМАО — триметиламин-N-оксид, ФП/ТП — фибрилляция предсердий/трепетание предсердий, ХС — холестерин, ЭхоКГ — эхокардиография, CRT-D — кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, NGS — next generation sequencing (секвенирование нового поколения).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Состав кишечной микробиоты и ее метаболическая активность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями существенно отличается от лиц контрольной группы без сердечно-сосудистой патологии.

Что добавляют результаты исследования?

- По сравнению с контрольной группой, у пациентов с коронарной болезнью сердца и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса выше относительное содержание филофитов *Bacillota*, *Alphaproteobacteriota*, выше показатель дисбиоза в виде отношения *Bacillota/Bacteroidota* и ниже представленность *Bacteroidota*.
- Относительная представленность семейств *Methanomassiliicoccaceae*, *Methanomethylophilaceae* ассоциирована с эпизодами желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией.

Key messages

What is already known about the subject?

- Gut microbiota composition and its metabolic activity in cardiovascular patients differs significantly from the control group patients without cardiovascular disease.

What might this study add?

- Compared with the control group, patients with coronary artery disease and heart failure with reduced ejection fraction have a higher relative abundance of *Bacillota* and *Alphaproteobacteriota* phylotypes, a higher *Bacillota/Bacteroidota* dysbiosis ratio and a lower representation of *Bacteroidota*.
- Relative overrepresentation of the *Methanomassiliicoccaceae*, *Methanomethylophilaceae* families is associated with episodes of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

Введение

Микробиота кишечника человека представляет собой совокупность микроорганизмов (бактерий, вирусов, простейших, грибов), находящихся

в симбиотической связи между собой и организмом хозяина. В феврале 2021г Международным комитетом по систематике прокариот была пересмотрена классификация и наименование филофитов бак-

терий [1]. В норме состав кишечной микробиоты (КМ) представлен 6 филотипами, из которых 90% составляют *Bacillota* (ранее *Firmicutes*) и *Bacteroidota*, далее в порядке убывания располагаются *Actinobacteriota*, *Verrucomicrobiota*, *Alphaproteobacteriota* (ранее *Proteobacteria*) и *Methanobacteriota* (ранее *Euryarchaeota*).

Достижения омиксных технологий за последние 3 десятилетия позволили существенно расширить понимание роли КМ в организме хозяина. Функциональные возможности микробиоты кишечника сопоставимы с деятельностью целого органа: только по своей метаболической активности микробиота вполне способна конкурировать с печенью [2]. Этот факт дал основание говорить о микробиоте как о полноправном, хоть и "невидимом" метаболическом органе, в свое время незаслуженно "забытом", "обделенном вниманием".

В настоящее время охарактеризованы тесные связи ("оси") между КМ и головным мозгом, сердечно-сосудистой системой, печенью и почками. В настоящей публикации внимание будет сосредоточено на оси "КМ — сердце". Состав КМ и ее метаболическая активность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) существенно отличаются от таковых у лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы [3]. В то же время остается открытым вопрос, предшествует ли дисбиоз развитию ССЗ или же является следствием/ассоциацией.

Стоит отметить, что большая часть научных данных, описывающих качественный и количественный состав КМ при ССЗ, была получена в исследованиях на небольших выборках с использованием разных методов (микробиологическое исследование кала, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ПЦР-РВ), секвенирование гена 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (рРНК) [4, 5]. В подавляющем большинстве научных исследований была представлены отличительные характеристики состава КМ при различных ССЗ по сравнению со здоровым контролем. В связи с этим целью работы стало изучение связей между составом КМ и некоторыми клинико-лабораторными параметрами у пациентов с коронарной болезнью сердца (КБС) и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) для детального изучения вклада дисбиоза на развитие и прогрессирование ССЗ.

Материал и методы

На базе отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России совместно с Центром стратегического планирования) ФМБА России был реализован научный проект "Создание биобанка для проведения клинической апробации тест-системы

для детекции специфического паттерна микробиоты у пациентов с ССЗ", в рамках которого в период 2018–2020 гг. осуществлялся набор пациентов 18–79 лет с обструктивным атеросклерозом брахиоцефальных/коронарных артерий и артерий нижних конечностей (n=100), СНнФВ (n=50) и сердечной недостаточностью (СН) с сохраненной фракцией выброса (n=50), а также контрольной группы (n=50). Научный проект проводился в соответствии с Хельсинкской декларацией и последующими поправками к ней и был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России (протокол № 04-05/18 от 7 июня 2018 г., протокол № 03-02/19 от 11.04.2019 г.).

Данная работа выступает логическим продолжением вышеуказанного проекта. В анализ были включены 135 участников: 64 пациента с КБС (выявленное обструктивное поражение коронарных артерий по данным коронароангиографии), 33 пациента с СНнФВ, ассоциированной с обструктивным поражением коронарных артерий и 38 пациентов с различными сердечно-сосудистыми факторами риска, которые составили контрольную группу. Критериями включения в группу КБС служили: отсутствие симптомов и признаков СН, наличие гемодинамически значимого поражения коронарного русла по данным КАГ. Критериями включения в группу СНнФВ считались наличие признаков и симптомов СН, выявление по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) $\leq 40\%$; ишемический генез СН. В контрольную группу вошли пациенты с различными сердечно-сосудистыми факторами риска (артериальная гипертензия, метаболический синдром, ожирение и дислипидемия), но без симптомов и признаков СН, а также без признаков структурного поражения миокарда/повышения натрийуретических пептидов.

Критериями не включения для всех групп были: отказ от подписания информированного согласия/участия в исследовании, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м², скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕРІ, курение или отказ от курения ≤ 10 лет назад, хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма средней, тяжелой и крайне тяжелой степени в анамнезе, системные заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания без радикального излечения, перенесенные острые инфекционные заболевания или обострение хронических в течение 2 нед. до включения в исследование, беременность и период лактации, воспалительные заболевания кишечника, а также прием антимикробных, пробиотических препаратов, системных глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров, слабительных в течение последних 3 мес. до включения в исследование.

Анализ КМ проводился с помощью методов ПЦР-РВ и секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS). Проведение экспериментов подробно описано в предыдущей статье [6].

Все расчеты по поиску корреляций были проведены с помощью языка программирования Python (пакеты Pandas, Numpy, Pingouin и scipy). Согласно практике микробиомных исследований, между сравниваемыми группами пациентов не должно быть значительных различий по ИМТ и возрасту. Разницы между средними выборочными значениями ИМТ и показателя возраста не должны превышать 3 кг/м² и 15 лет, соответственно.

Таблица 1

Основные клинические характеристики исследуемых групп

Показатель	СНнФВ (n=33)	КБС (n=64)	Контроль (n=38)
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	72,0 [63,5; 74,0]	66,5 [59,0; 70,0]	53,0 [47,0; 61,0]
Мужской пол, n (%)	29 (87,9)	46 (71,9)	24 (63,2)
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	28,4 [25,7; 31,7]	28,5 [27,3; 31,6]	28,0 [25,5; 31,7]
ФК по NYHA, n (%)		—	—
I	6		
II	22		
III	5		
IV	0		
Клинико-лабораторные параметры			
Перенесенный ИМ, n (%)	29 (87,9)	36 (56,3)	0 (0)
Реваскуляризация коронарных артерий, n (%)	29 (87,9)	51 (79,7)	0 (0)
Наличие CRT-D, n (%)	15 (45,5)	—	—
АГ, n (%)	29 (87,9)	57 (89)	24 (63,2)
ФП/ТП, n (%)	18 (54,6)	14 (21,9)	0 (0)
Катетерная абляция, n (%)	3 (9)	4 (6,3)	0 (0)
Эпизоды ЖТ/ФЖ, n (%)	6 (18,2)	5 (7,8)	0 (0)
Дислипидемия, n (%)	24 (72,7)	54 (84,3)	15 (39,5)
СД 2 типа, n (%)	7 (21,2)	4 (6,3)	0 (0)
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q25; Q75]	66,0 [50,0; 85,0]	82,5 [68,0; 91,0]	84,5 [77,0; 95,0]
Глюкоза, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	6,0 [5,5; 6,6]	5,7 [5,4; 6,4]	5,6 [5,4; 6,0]
Общий ХС, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	4,2 [3,5; 5,0]	4,2 [3,7; 5,3]	6,0 [5,1; 6,5]
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	2,3 [1,6; 3,0]	2,1 [1,8; 3,1]	3,6 [2,7; 4,2]
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,1 [0,9; 1,2]	1,1 [1,0; 1,4]	1,3 [1,2; 1,6]
ТГ, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,0 [1,6; 2,0]	1,3 [0,9; 1,8]	1,6 [0,8; 2,2]
Параметры ЭхоКГ			
Толщина МЖП, см, Ме [Q25; Q75]	1,0 [0,75; 1,25]	1,1 [1,0; 1,3]	1,0 [0,8; 1,1]
Толщина ЗС ЛЖ, см, Ме [Q25; Q75]	1,0 [0,8; 1,2]	1,0 [1,0; 1,2]	1,0 [0,9; 1,0]
Масса миокарда ЛЖ, г, Ме [Q25; Q75]	252,0 [218,0; 322,0]	211,5 [172,0; 241,75]	178,5 [145,75; 197,25]
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [Q25; Q75]	127,0 [108,5; 150,0]	110,0 [90,25; 125,0]	87,5 [76,0; 100,0]
КСО ЛЖ, мл, Ме [Q25; Q75]	137,0 [102,5; 175,0]	47,5 [36,25; 54,0]	39,5 [31,0; 46,0]
КДО ЛЖ, мл, Ме [Q25; Q75]	206,0 [171,5; 251,5]	125,0 [112,25; 143,5]	112 [101,5; 128,5]
КСР ЛЖ, см, Ме [Q25; Q75]	4,5 [4,2; 5,0]	3,3 [3,0; 4,4]	3,4 [3,1; 3,8]
КДР ЛЖ, см, Ме [Q25; Q75]	6,4 [5,9; 7,0]	5,2 [4,9; 5,4]	5,0 [4,7; 5,1]
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q25; Q75]	35,0 [28,0; 40,0]	64,0 [59,5; 68,0]	65,0 [62,0; 68,0]
УО, мл, Ме [Q25; Q75]	70,0 [55,5; 81,5]	80,5 [68,25; 93,0]	74,5 [63,75; 85,0]
ПЖ, см, Ме [Q25; Q75]	3,3 [2,9; 3,5]	3,0 [2,8; 3,3]	2,9 [2,8; 3,3]
СДЛА, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]	40,0 [28,0; 45,5]	30,0 [27,0; 35,0]	26,0 [25,0; 28,0]
Объем ЛП, мл, Ме [Q25; Q75]	136,2 [121,8; 143,8]	81,0 [68,0; 89,5]	65,0 [55,0; 73,0]
ИОЛП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	87,6 [59,0; 100,0]	39,0 [34,5; 43,5]	31,0 [28,0; 37,0]

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ЖТ/ФЖ — желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КБС — коронарная болезнь сердца, КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ТГ — триглицериды, УО — ударный объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП/ТП — фибрилляция предсердий/трепетание предсердий, ХС — холестерин, ЭхоКГ — эхокардиография, CRT-D — кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, NYHA — New-York Heart Association.

Образцы были отфильтрованы по данным параметрам для формирования сближенных выборок. Проводилась фильтрация следующих пар выборок: контроль и КБС, контроль и СНнФВ.

Для выявления корреляций между показателями вычисляли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (ρ). Сила связи между двумя признаками <0,3 расценивалась как слабая, от 0,3 до 0,5 — как умеренная, от 0,5 до

Таблица 2

Характеристика принимаемой медикаментозной терапии пациентами исследуемых групп

Класс препаратов, n (%)	СНнФВ (n=33)	КБС (n=64)	Контроль (n=38)
β-блокаторы	28 (84,8)	43 (67,1)	0 (0)
Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	31 (93,9)	58 (90,6)	14 (36,8)
Антагонисты кальция	5 (15,1)	23 (35,9)	3 (7,8)
Антиагреганты	20 (60,6)	56 (87,5)	0 (0)
Антикоагулянты	18 (54,6)	14 (21,9)	0 (0)
Статины	26 (78,7)	55 (85,9)	4 (10,5)
Диуретики	28 (84,8)	16 (25,0)	3 (7,8)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	29 (87,8)	8 (12,5)	0 (0)
Антиаритмики	2 (6,0)	3 (4,6)	2 (5,2)
Ингибиторы протонной помпы	10 (30,3)	28 (43,7)	3 (7,8)

Примечание: КБС — коронарная болезнь сердца, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

0,7 — как заметная, от 0,7 до 0,9 — как высокая, а >0,9 — весьма высокая.

Для учета эффекта влияния возраста и ИМТ на результаты использовали поправку на данные параметры в качестве ковариатов методом логистической регрессии, используя библиотеку Pingouin. Расчеты проводили отдельно для результатов NGS и ПЦР-РВ. Чтобы контролировать частоту ложных открытий, все полученные значения p были скорректированы в соответствии с процедурой Бенджамини-Хохберга. Межгрупповые и иные различия с $p \leq 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Расчеты по сопоставлению распределения КМ (на уровне филотипов) между группами пациентов были проведены на языке R (в RStudio 2023.06.1). Использовали библиотеки jmv и GAMLj для расчета обобщенных линейных моделей (Квази-Пуассон, сверхдисперсия) с ковариатами (возраст, ИМТ).

Результаты

Основные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1, а принимаемая терапия — в таблице 2. Данные NGS позволили установить состав КМ на уровне филотипов, который кардинально различался у исследуемых групп (таблица 3 и рисунок 1). На рисунке 1 приведено графическое представление состава КМ на уровне

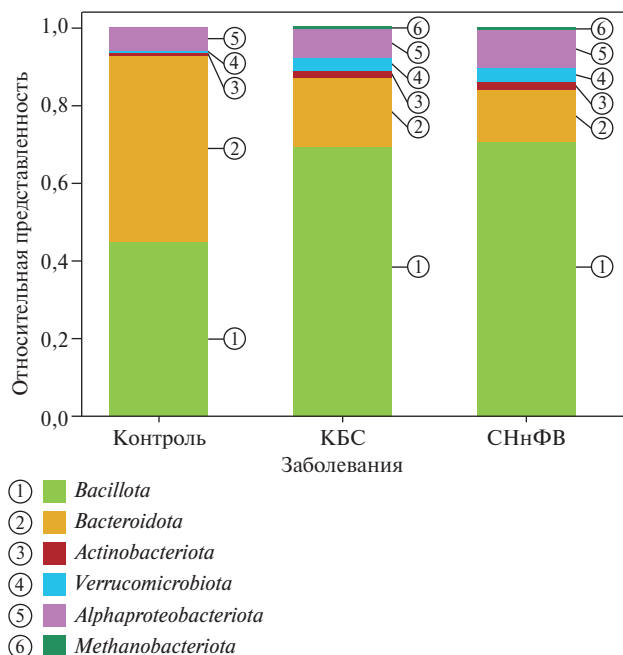


Рис. 1 Состав КМ на уровне филотипов у исследуемых групп по данным NGS (база данных RDP).

Примечание: КБС — коронарная болезнь сердца, КМ — кишечная микробиота, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, NGS — секвенирование нового поколения (next generation sequencing, RDP — Remote Desktop Protocol).

Таблица 3

Сравнительная характеристика состава КМ и показателя *Bacillota/Bacteroidota* на уровне филотипов у исследуемых групп

Филотип, %	Контроль SILVA/RDP	КБС SILVA/RDP	СНнФВ SILVA/RDP
<i>Bacillota</i>	45,28/44,93	69,78/69,2	70,99/70,68
<i>Bacteroidota</i>	47,78/47,82	17,63/17,79	13,09/13,25
<i>Actinobacteriota</i>	0,69/0,69	2,04/2,04	2,24/2,24
<i>Verrucomicrobiota</i>	0,48/0,43	3,16/3,14	3,34/3,32
<i>Alphaproteobacteriota</i>	5,75/6,09	6,93/7,37	9,33/9,51
<i>Methanobacteriota</i>	0,03/0,03	0,46/0,47	0,99/0,99
<i>Bacillota/Bacteroidota</i>	0,95/0,94	3,96/3,89	5,42/5,33

Примечание: КБС — коронарная болезнь сердца, КМ — кишечная микробиота, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, RDP — база данных, или протокол удаленного рабочего стола — Remote Desktop Protocol, SILVA — база данных рибосомальных рибонуклеиновых кислот.

Таблица 4

Оценка различий состава КМ для исследуемых групп
методом обобщенных линейных моделей (Квази-Пуассон, сверхдисперсия) с ковариатами

Филотип	Контроль — КБС, р	Контроль — СНнФВ, р	КБС–СНнФВ, р
<i>Bacillota</i>	<0,001	<0,001	0,576
<i>Bacteroidota</i>	<0,001	<0,001	0,094
<i>Actinobacteriota</i>	<0,001	0,026	0,284
<i>Verrucomicrobiota</i>	0,179	0,003	0,792
<i>Alphaproteobacteriota</i>	0,657	0,865	0,442
<i>Methanobacteriota</i>	0,058	0,152	0,003
<i>Bacillota/Bacteroidota</i>	<0,001	<0,001	0,464

Примечание: КБС — коронарная болезнь сердца, КМ — кишечная микробиота, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

Таблица 5

Корреляционные связи между относительной представленностью
таксономических единиц бактерий между собой по данным ПЦР-РВ

Семейство/род/	Семейство/род/вид	Коэффициент корреляции Спирмена, ρ	ρ после поправок	ρ до поправок
КБС				
<i>Bacteroides</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,4	0,0416	0,001
<i>Bacteroides</i>	<i>Odoribacter sp.</i>	0,654	0	0,001
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	<i>Oscillibacter sp.</i>	0,527	0,001	0,001
СНнФВ				
<i>Bacteroides</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	-0,4	>0,05	0,026
<i>Christensenellaceae</i>	<i>Oscillibacter sp.</i>	0,655	0,0028	0,001
<i>Christensenellaceae</i>	<i>Odoribacter sp.</i>	0,49	>0,05	0,005
<i>Odoribacter sp.</i>	<i>Oscillibacter sp.</i>	0,498	>0,05	0,004
<i>Odoribacter sp.</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,382	>0,05	0,034
<i>Odoribacter sp.</i>	<i>Subdoligranulum sp.</i>	0,453	>0,05	0,010
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	<i>Subdoligranulum sp.</i>	0,712	0,0004	0,001
Контроль				
<i>Christensenellaceae</i>	<i>Oscillibacter sp.</i>	0,445	>0,05	0,007
<i>Christensenellaceae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	0,458	>0,05	0,005
<i>Oscillibacter sp.</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,53	0,029	0,001
<i>Oscillibacter sp.</i>	<i>Subdoligranulum sp.</i>	0,659	0,001	0,001

Примечание: КБС — коронарная болезнь сердца, ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

филотипов (база данных RDP, или протокол удаленного рабочего стола — Remote Desktop Protocol) в каждой исследуемой группе. Проведение анализа методом обобщенных линейных моделей с ковариатами (возраст, ИМТ) подтвердило наблюдаемую разницу для ряда таксонов между группами (таблица 4).

Наиболее важным показателем, отражающим баланс экосистемы КМ, является соотношение *Bacillota/Bacteroidota* (ранее *Firmicutes/Bacteroidetes*) [7]. Нами впервые было показано, что данный показатель выше у лиц с КБС и СНнФВ по сравнению с контрольной группой (таблица 3).

По данным ПЦР-РВ были выявлены ассоциации между представленностью некоторых семейств/

родов/видов бактерий кишечника, которые потенциально могут регулировать численность друг друга через "чувство кворума". У пациентов с СНнФВ относительное содержание рода *Bacteroides* обратно коррелировало с содержанием вида *Enterococcus faecalis* (умеренная сила, $\rho = -0,4$). Также при СН была выявлена прямая корреляционная связь средней силы между представленностью рода *Odoribacter* и семейством *Christensenellaceae*, родами *Oscillibacter*, *Subdoligranulum* и видом *Faecalibacterium prausnitzii*. При использовании поправки на множественное сравнение значение p для данных показателей оказалось $\geq 0,05$. После поправок на множественное сравнение статически значимыми оказались следующие ассоциации: прямая связь за-

Таблица 6

Корреляционные связи между относительной представленностью родов бактерий по данным ПЦР-РВ и структурно-функциональными показателями сердца

Параметр по данным ЭхоКГ	Семейство/род/вид	Коэффициент корреляции Спирмена, ρ	ρ после поправок	ρ до поправок
КБС				
Масса миокарда ЛЖ	<i>Oscillibacter sp.</i>	0,334	>0,05	0,008
ИММЛЖ	<i>Oscillibacter sp.</i>	0,304	>0,05	0,016
КДО ЛЖ	<i>Enterobacteriaceae</i>	0,381	>0,05	0,002
КДР ЛЖ	<i>Enterobacteriaceae</i>	0,401	0,040	0,001
СНнФВ				
Толщина ЗС ЛЖ	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	-0,448	>0,05	0,012
Толщина ЗС ЛЖ	<i>Odoribacter sp.</i>	-0,362	>0,05	0,046
Толщина ЗС ЛЖ	<i>Oscillibacter sp.</i>	-0,489	>0,05	0,005
Толщина ЗС ЛЖ	<i>Ruminococcus sp.</i>	0,517	>0,05	0,003
ИММЛЖ	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	-0,378	>0,05	0,036
ИОЛП	<i>Bifidobacterium sp.</i>	-0,396	>0,05	0,027
КСО ЛЖ	<i>Lactobacillaceae</i>	-0,376	>0,05	0,0373
СДЛА	<i>Bacteroides</i>	0,443	>0,05	0,013
Контроль				
КСО ЛЖ	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,392	>0,05	0,018
Толщина МЖП	<i>Enterococcus faecalis</i>	-0,352	>0,05	0,036
Толщина МЖП	<i>Oscillibacter sp.</i>	-0,405	>0,05	0,014

Примечание: ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КБС — коронарная болезнь сердца, КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 7

Корреляционные связи между относительной представленностью родов ТМА-продуцирующих бактерий по результатам NGS и данными ЭхоКГ у пациентов с СНнФВ

Показатели	Род	Коэффициент корреляции Спирмена, ρ	ρ после поправок	ρ до поправок
Структурно-функциональные показатели сердца по данным ЭхоКГ				
Толщина МЖП	<i>Atopobium</i>	0,43	>0,05	0,009
ИОЛП	<i>Lachnospirillum</i>	0,42	>0,05	0,012
ИММЛЖ	<i>Megasphaera</i>	0,48	>0,05	0,004
Масса миокарда ЛЖ	<i>Megasphaera</i>	0,44	>0,05	0,008
Объем ЛП	<i>Megasphaera</i>	0,44	>0,05	0,009
СДЛА	<i>Bacteroides</i>	0,45	>0,05	0,006
СДЛА	<i>Flavonifractor</i>	0,45	>0,05	0,007
Клинические параметры				
АГ	<i>Raoultella</i>	-0,46	>0,05	0,005
АГ	<i>Ruminiclostridium</i>	-0,76	0,001	0,001
АГ	<i>Veillonella</i>	0,40	>0,05	0,017
ФП/ТП	<i>Bacteroides</i>	0,43	>0,05	0,009
ФП/ТП	<i>Hungatella</i>	0,52	>0,05	0,001
Катетерная абляция	<i>Lactobacillus</i>	-0,40	>0,05	0,016
Катетерная абляция	<i>Ruminiclostridium</i>	0,44	0,023	0,001
Катетерная абляция	<i>Anaeromassilibacillus</i>	0,45	>0,05	0,006

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ТМА — триметиламин, ФП/ТП — фибрилляция/трепетание предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография, NGS — next generation sequencing (секвенирование нового поколения).

Таблица 8

Корреляционные связи между относительной представленностью семейств и некоторыми клинико-лабораторными параметрами у пациентов с КБС и СНнФВ

Клинические параметры	Порядок/семейство	Коэффициент корреляции Спирмена, ρ	p после поправок	p до поправок
АГ	<i>Clostridia/Hungateiclostridiaceae</i>	-0,76	<0,001	<0,001
АГ	<i>Lactobacillales/Streptococcaceae</i>	0,55	0,046	0,001
ЖТ/ФЖ	<i>Methanomassiliicoccales/Methanomassiliicoccaceae</i>	0,49	0,001	<0,001
ЖТ/ФЖ	<i>Methanomassiliicoccales/Methanomethylophilaceae</i>	0,49	0,001	<0,001
CRT-D	<i>Syntrophomonadales/Syntrophomonadaceae</i>	0,55	<0,001	<0,001
CRT-D	<i>Micrococcales/Micrococcaceae</i>	-0,58	0,02	0,001
ХС ЛНП	<i>Clostridiales/Peptococcaceae</i>	-0,50	>0,05	<0,01
ХС ЛНП	<i>Bacteroidales/Porphyromonadaceae</i>	-0,39	>0,05	0,02
ХС ЛНП	<i>Coriobacteriales/Coriobacteriaceae</i>	-0,36	>0,05	0,04
ХС ЛНП	<i>Pseudomonadales/Pseudomonadaceae</i>	-0,34	>0,05	0,05
ТГ	<i>Burkholderiales/Sutterellaceae</i>	0,36	>0,05	0,03
ТГ	<i>Micrococcales/Micrococcaceae</i>	-0,35	>0,05	0,04
ТГ	<i>Victivallales/Victivallaceae</i>	0,34	>0,05	0,04
ХС ЛВП	<i>Sphingomonadales/Erythrobacteraceae</i>	-0,56	0,032	0,004

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ЖТ/ФЖ — желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, КБС — коронарная болезнь сердца, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, CRT-D — кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии.

метной силы между представленностью семейства *Christensenellaceae* и рода *Oscillibacter sp.* и прямая связь рода *Subdoligranulum* и вида *Faecalibacterium prausnitzii*. Все результаты представлены в таблице 5.

Была проанализирована взаимосвязь между составом КМ и некоторыми структурно-функциональными показателями миокарда по данным ЭхоКГ. У пациентов с КБС выявлена прямая корреляционная связь умеренной силы между представленностью рода *Oscillibacter* и массой миокарда ЛЖ/индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Такая же корреляционная связь до поправки на множественные сравнения была выявлена между представленностью бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и такими ЭхоКГ-показателями, как конечный диастолический объем ЛЖ, конечный систолический объем ЛЖ, конечный диастолический размер ЛЖ.

В группе СНнФВ толщина задней стенки ЛЖ (ЗС ЛЖ) была обратно связана с представленностью семейства *Enterobacteriaceae*, родов *Odoribacter*, *Oscillibacter* и вида *Faecalibacterium prausnitzii*. Также была выявлена обратная корреляционная связь умеренной силы между ИММЛЖ и *Faecalibacterium prausnitzii*, а также между индексом объема левого предсердия (ИОЛП) и *Bifidobacterium sp.*

У лиц контрольной группы толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) обратно коррелировала с содержанием *Enterococcus faecalis* и *Oscillibacter sp.* Все результаты представлены в таблице 6.

У пациентов с СНнФВ были выявлены ассоциации между составом КМ по данным NGS и клинико-инструментальными параметрами. Обнаружена прямая корреляционная связь умеренной силы между представленностью рода *Megasphaera* и массой миокарда ЛЖ/ИММЛЖ и объемом левого предсердия (ЛП). Также пропорции родов *Bacteroides* и *Flavonifractor* прямо коррелировали с уровнем систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Что касается клинических параметров, представленность родов *Raoultella* и *Ruminiclostridium* обратно коррелировала с наличием у пациентов артериальной гипертензии (АГ), а представленность *Veillonella*, напротив, была прямо связано с АГ. Содержание родов *Bacteroides* и *Hungatella* было прямо связано с наличием у пациентов фибрилляции предсердий/трепетания предсердий (ФП/ТП). Однако после проведения поправки на множественные сравнения большая часть ассоциаций утратила статистическую значимость. Все результаты представлены в таблице 7.

У пациентов с КБС и СНнФВ были выявлены статистически значимые ассоциации между относительной представленностью семейств бактерий, архей и клинико-лабораторными параметрами. Обнаружена обратная корреляционная связь высокой силы между представленностью семейства *Hungateiclostridiaceae* и наличием АГ. Относительная представленность семейства *Streptococcaceae* также прямо коррелировали с наличием АГ у пациентов с КБС и СНнФВ. Нами впервые обнаружена ассоциация между семействами архей

Methanomassiliicoccaceae, *Methanomethylophilaceae* и нарушениями ритма — желудочковой тахикардией/фибрилляцией желудочков (ЖТ/ФЖ), которые и являются непосредственной причиной смерти у пациентов с КБС и СН. Однако после проведения поправки на множественные сравнения большая часть ассоциаций семейств с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и триглицеридов (ТГ) утратила статистическую значимость. Полученные результаты представлены в таблице 8.

Обсуждение

Особенности состава КМ и взаимосвязей между некоторыми ее представителями на различных стадиях сердечно-сосудистого континуума

Анализ состава КМ выявил существенные различия на уровне филотипов между исследуемыми группами. У пациентов с КБС и СНнФВ содержание филотипов *Bacillota* и *Alphaproteobacteriota*, к которым относятся большинство триметиламин (ТМА)-образующих бактерий, было выше, чем в контрольной группе. В настоящем исследовании впервые было выявлено, что показатель *Bacillota/Bacteroidota* выше в группах КБС и СНнФВ по сравнению с пациентами в группе контроля.

Бактерии кишечника "общаются" и "координируют" свое поведение с помощью секреции сигнальных молекул: олигопептидов у грамположительных бактерий, N-ацетилгомосеринов у грамотрицательных бактерий, которые выступают в качестве "слов" в языке бактерий. Данное явление носит название "чувство кворума" (англ. "quorum sensing"), которое детерминировано в генетическом материале бактерий и связано с экспрессией генов в ответ на изменение плотности в популяции микроорганизмов. "Чувство кворума" позволяет бактериям переключаться между двумя различными программами экспрессии генов: одна из них предпочтительна для низкой плотности клеток, индивидуального, асоциального поведения, а другая — для высокой плотности, многочисленной популяции, социального поведения [8]. Ключевыми метаболитами КМ, которые играют важнейшую роль в патогенезе атеросклеротических ССЗ, служат триметиламин-N-оксид (ТМАО), короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и уремиические токсины. Одна из гипотез заключается в том, что продуценты проатерогенных метаболитов (ТМАО, уремические токсины и липополисахариды) и кардиопротективных метаболитов (КЦЖК), находятся в антагонистических отношениях. Нами была выявлена прямая корреляционная связь между представленностью рода *Bacteroides*, родов *Odoribacter* и *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с КБС. Объединяет роды *Bacteroides*, *Odoribacter* и *Faecalibacterium prausnitzii* то, что они являются

продуцентами бутирата. Кроме того, нами была выявлена прямая корреляционная связь между представленностью родов *Bacteroides*, *Odoribacter* и вида *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с КБС. Прямая корреляция между данными представителями КМ при КБС может быть обусловлена сниженной представленностью продуцентов КЦЖК у пациентов с ишемической болезнью сердца, что было подтверждено в нескольких исследованиях [9, 10].

Обращает на себя внимание прямая корреляция заметной силы между представленностью рода *Oscillibacter* и *Faecalibacterium prausnitzii* и в группе КБС, и в группе контроля. На сегодняшний день роль *Oscillibacter sp.* в рамках сердечно-сосудистой патологии остается неизвестной; имеются ограниченные данные о роли бактерий этого рода организме человека: его считают одним из источников эндотоксина (липополисахарида) [11]. Предполагается, что данный род может создавать провоспалительный фон, который, в свою очередь, стимулирует образование уремических токсинов другими микроорганизмами. Таким образом, в составе КМ практически невозможно выделить комменсалов (совместно существующих микроорганизмов), оказывающих исключительно благотворное либо отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему организма хозяина. В рамках обследования пациентов с КБС и СНнФВ мы поставили перед собой задачу изучить не только отдельные семейства/роды/виды, но и консорциумы микроорганизмов, т.к. в патогенез атеросклероза вовлечены именно консорциумы, а не отдельные виды микроорганизмов. В настоящей работе представлены бактериальные сигнатуры ("сцепки" различных таксономических единиц бактерий), которые потенциально могут иметь прикладное значение в контексте КБС и СНнФВ.

Ассоциации между численностью некоторых представителей КМ и клинико-инструментальными показателями у больных КБС и СНнФВ

В настоящем исследовании с помощью ПЦР-РВ и NGS были выявлены ассоциации между представленностью некоторых семейств/родов/видов, с одной стороны, и некоторыми клинико-лабораторными параметрами и данными ЭхоКГ у пациентов с КБС и СН, с другой. Так, выявлена обратная корреляционная связь между *Faecalibacterium prausnitzii* и показателями толщины ЗС ЛЖ и ИММЛЖ у пациентов с СН. Ранее в других работах было описано численное снижение представленности *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с КБС и СН [12, 13]. В совокупности эти данные согласуются с тем фактом, что данная бактерия продуцирует бутират, который препятствует развитию гипертрофии кардиомиоцитов, уменьшает воспаление и фиброз миокарда, снижает апоптоз и продукцию активных форм кислорода [14, 15].

Одним из результатов настоящей работы является обнаружение обратной корреляции между представленностью рода *Bifidobacterium* sp. и ИОЛП. Эти данные согласуются с результатами исследования Фадеевой М. В. и др. (2020), где также была выявлена отрицательная корреляция между представленностью семейства *Bifidobacteriaceae*, размерами ЛП, толщиной МЖП и толщиной ЗС ЛЖ [3].

Отдельно исследовали взаимосвязь между клинико-лабораторными показателями, ЭхоКГ параметрами и ТМА-продуцирующими родами КМ при СНнФВ. Бактерии в кишечнике человека обладают триметиламинлиазной системой (*CutC/D*) и карнитиновой системой оксигеназы/редуктазы типа *Rieske* (*CntA/B* и *YeaW/X*) для метаболизма холина и карнитина из рациона в ТМА [16, 17]. Мы проанализировали взаимосвязи 102 родов в составе КМ, несущих гены различных ТМА-лиаз, с клинико-лабораторными показателями и данными ЭхоКГ у пациентов с КБС и СНнФВ. Данные роды были выбраны на основании баз данных Human Microbiome Project, Unified Human Gastrointestinal Genome collection и других общедоступных баз данных КМ.

На сегодняшний день имеются неоднозначные данные о представителях КМ, способных к конверсии различных субстратов в ТМА [16]. Несмотря на наличие у рода *Bacteroides* кластера генов *cutC/D* [17], в исследовании *in vitro* получены доказательства того, что представители рода *Bacteroides* не способны продуцировать ТМА [18]. Имеются данные, что в различных популяциях наиболее распространенными родами в составе КМ, несущими ТМА-лиазу *cntA*, являются *Escherichia*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Citrobacter* и *Pseudomonas* [17]. В первую пятерку родов с ТМА-лиазой *cutC* вошли роды *Lachnospirillum*, *Desulfovibrio*, *Klebsiella*, *Clostridium* и *Escherichia*. При этом относительная представленность бактерий, несущих *cntA*, не отличалась у пациентов с нарушением толерантности глюкозы, сахарным диабетом (СД) 2 типа, АГ, ожирением от таковой у лиц контрольной группы, но наблюдалась тенденция к ее повышению лиц с атеросклерозом. В частности, у пациентов с атеросклерозом была выше относительная представленность родов, несущих *cutC* — *Lachnospirillum*, *Clostridium*, *Olsenella*, *Escherichia*, *Klebsiella* и *Desulfovibrio*, по сравнению со здоровым контролем [17].

Выявленная нами прямая корреляция между представленностью рода *Flavonifractor* и уровнем СДЛА созвучна с данными исследований, показавших, что род *Flavonifractor* ассоциирован с наличием ожирения, ФП, ишемической болезни сердца — состояниями, которые могут быть причиной повышения СДЛА. Прямая корреляционная связь между ИОЛП и пропорцией рода *Lachnospirillum* нашла

отражение в работе зарубежных коллег, где было показано, что представленность *Lachnospirillum* была выше у пациентов с ФП, чем у здоровых лиц. Это может быть обусловлено также способностью данного рода к продукции большого количества ТМАО [19].

В настоящей работе выявлены прямые корреляционные связи между родами бактерий и некоторыми ЭхоКГ и клиническими параметрами, однако не все из них поддаются объяснению с клинической точки зрения. В частности, была выявлена ассоциация между представленностью рода *Atopobium* и толщиной МЖП, в то время как в крупном исследовании было обнаружено, что несколько родов, включая *Bacteroides* и *Atopobium*, маловероятно ассоциированы с ишемической болезнью сердца/СД 2 типа, а значит, и с СН [20].

В настоящем исследовании подавляющее большинство пациентов с КБС и СНнФВ имели АГ. На сегодняшний день опубликованы результаты исследований, наглядно демонстрирующих влияние КМ и ее метаболитов на патогенез АГ: у пациентов на фоне диеты с низким содержанием соли повышается уровень КЦЖК в плазме крови [21], у лиц после трансплантации отмытой фекальной микробиоты снижается артериальное давление (АД) [22], после голодания у пациентов пролонгируется нормотензивный эффект DASH-диеты (Dietary Approaches to Stop Hypertension, диетические подходы к предотвращению гипертонии), который был опосредован изменением состава КМ [23]. Несмотря на имеющиеся убедительные данные, полученные в исследованиях FINRISK (National FINRISK Study) и HELIUS (Healthy Life in an Urban Setting), вклад КМ в величину АД весьма скромный. В исследовании FINRISK (2002) были выявлены взаимосвязи между 45 родами бактерий и 19 представителями рода *Lactobacillus* с различными показателями АД, однако характер взаимосвязей был слабым [24]. Также в исследовании HELIUS было выявлено, что изменение состава КМ могло объяснить всего лишь 4,4% вариабельности систолического АД, и 4,3% — диастолического АД, соответственно [25]. Особенностями данных исследований, которые могли повлиять на результаты, были когорты из различных этнических групп, а также наличие коморбидных заболеваний. Важной находкой была обратная корреляция высокой силы между АГ и представленностью семейства *Hungateiclostridiaceae*, представители которого продуцируют ацетат и лактат [26]. Ацетат является преобладающей КЦЖК в толстой кишке [27]. По данным ряда исследований, ацетат обладает симпатолитическим эффектом, выражающимся в т.ч. в снижении уровня АД [28].

На данный момент о роли архей в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний, включая ССЗ, известно мало. Одной из функций

археома человека является частичная утилизация ТМА за счет его превращения в метан. В настоящей работе показано, что самое высокое содержание метанопродуцентов было в группе СНнФВ. Важной находкой нашей работы стала прямая корреляция умеренной силы между представленностью метанпродуцирующих семейств архей *Methanomassiliicoccaceae*, *Methanomethylophilaceae* и жизнеугрожающими нарушениями ритма (ЖТ/ФЖ). По последним данным, синдром избыточного бактериального роста (СИБР) широко распространен у пациентов с СН и независимо ассоциируется с неблагоприятными исходами: СИБР связан с повышенным риском повторной госпитализации у пациентов с СНнФВ и с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти при СН с сохраненной фракцией выброса [29]. В дальнейшем было показано, что именно синдром избыточного метаногенного роста, а не СИБР, обладает прогностической ценностью в отношении неблагоприятных исходов [29]. Наши результаты согласуются с данными Фадеевой М. В. и др. (2019), показавшими, что СИБР может служить дополнительным фактором риска ЖТ [30]. Принципиальная разница заключается в том, что избыточная продукция метана вызвана не избыточным бактериальным ростом, а чрезмерным ростом архей. С учетом того, что мы не проводили пациентам дыхательные тесты и другие специфические тесты на предмет СИБР, можем лишь предполагать наличие СИБР в нашей группе пациентов с СНнФВ.

Наряду с этим были выявлены ассоциации между наличием имплантированного кардиовертера-дефибриллятора с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии (CRT-D) и представленностью некоторых семейств, о которых ранее не было данных в контексте сердечно-сосудистых заболеваний, включая хроническую СН. Например, была выявлена корреляция между наличием у пациента CRT-D и представителями семейства *Syntrophomonadaceae*, которые относятся к наи-

более распространенным пропионат- и бутират-разлагающим синтрофным бактериям. Интерес представляет найденная обратная корреляция между наличием у пациента CRT-D и представленностью *Micrococcaceae* — продуцентами КЦЖК. Однако остается неясным, какое клиническое значение могут иметь данные ассоциации.

В ходе работы также были выявлены обратные ассоциации между наличием дислипидемии, в частности, обратные корреляции между уровнем ХС ЛНП, ТГ и представителями семейств, продуцирующих КЦЖК (*Peptococcaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Pseudomonadaceae*) [31].

Заключение

У пациентов с КБС и СНнФВ в составе КМ выше содержание фило типа *Bacillota*, к которым относится большинство ТМА-продуцирующих бактерий, выше ключевой показатель дисбиоза — соотношение *Bacillota/Bacteroidota*, ниже содержание фило типа *Bacteroidota* — продуцентов основного пула КЦЖК. Представленность некоторых продуцентов КЦЖК (в частности, *Faecalibacterium prausnitzii*) обратно коррелирует с показателями гипертрофии миокарда. Относительная представленность метан-продуцирующих семейств архей *Methanomassiliicoccaceae*, *Methanomethylophilaceae* ассоциирована с жизнеугрожающими нарушениями ритма (ЖТ/ФЖ). Полученные данные могут служить базисом для разработки принципиально новых методов диагностики, профилактики и лечения множества заболеваний, включая ССЗ.

Отношения и деятельность. Работа была проведена в рамках договора между ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России и ФГБУ "Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью" Федерального медико-биологического агентства.

Литература/References

1. Oren A, Garrity GM. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2021;71(10): 005056. doi:10.1099/ijsem.0.005056.
2. Sitkin SI, Vakhitov TY, Demyanova EV. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):396-425. (In Russ.) Ситкин С. И., Вахитов Т. Я., Демьянова Е. В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):396-425. doi:10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.
3. Fadeeva MV, Kudryavtseva AV, Krasnov GS, et al. Intestinal Microbiota in Patients with Chronic Heart Failure and Systolic Dysfunction. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):35-44. (In Russ.) Фадеева М. В., Кудрявцева А. В., Краснов Г. С. и др. Кишечная микробиота у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):35-44. doi:10.22416/1382-4376-2020-30-2-35-44.
4. Vlasov AA, Salikova SP, Golovkin NV, et al. Intestinal Microbial-tissue Complex and Chronic Heart Failure (part 1): Pathogenesis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(3):462-9.

- (In Russ.) Власов А.А., Саликова С.П., Головкин Н.В. и др. Микробно-тканевой комплекс кишечника и хроническая сердечная недостаточность (часть 1): патогенез. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(3):462-9. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-12.
5. Ivashkin VT, Medvedev OS, Poluektova EA, et al. Direct and Indirect Methods for Studying Human Gut Microbiota. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):19-34. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Медведев О.С., Полуэктова Е.А. и др. Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):19-34. doi:10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34.
 6. Drapkina OM, Ashniev GA, Zlobovskaya OA, et al. Diversities in the Gut Microbial Patterns in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Certain Heart Failure Phenotypes. Biomedicines. 2022;10(11):2762. doi:10.3390/biomedicines10112762.
 7. Drapkina OM, Zhamalov LM. Gut microbiota: a new risk factor for atherosclerosis? Profilakticheskaya Meditsina. 2022;25(11):92-7. (In Russ.) Драпкина О.М., Жамалов Л.М. Микробиота кишечника — новый фактор риска атеросклероза? Профилактическая медицина. 2022;25(11):92-7. doi:10.17116/profmed2022251192.
 8. Laryushina IE. The main mechanisms of "quorum sense" and their implementation in the multimicrobial community (review). Animal Husbandry and Fodder Production. 2020;103(4):160-73. (In Russ.) Ларюшина И.Э. Основные механизмы "чувства кворума" и их реализация в мультимикробном сообществе (обзор). Животноводство и кормопроизводство. 2020;103(4):160-73. doi:10.33284/2658-3135-103-4-160.
 9. Choroszy M, Litwinowicz K, Bednarz R, et al. Human Gut Microbiota in Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Metabolites. 2022;12(12):1165. doi:10.3390/metabo12121165.
 10. Jie Z, Zhu Q, Zou Y, et al. A consortium of three-bacteria isolated from human feces inhibits formation of atherosclerotic deposits and lowers lipid levels in a mouse model. iScience. 2023;26(6):106960. doi:10.1016/j.isci.2023.106960.
 11. Zhang X, Gérard P. Diet-gut microbiota interactions on cardiovascular disease. Comput Struct Biotechnol J. 2022;20:1528-40. doi:10.1016/j.csbj.2022.03.028.
 12. Khazova EV, Safina DD. State of the gut microbiota in patients with chronic heart failure. Medical News of North Caucasus. 2023;18(1):104-10. (In Russ.) Хазова Е.В., Сафина Д.Д. Состояние кишечной микробиоты у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2023;18(1):104-10. doi:10.14300/mnnc.2023.18024.
 13. Stepanov MS, Karpunina NS, Khlynova OV, et al. Influence of intestinal microbiota on pathogenesis of cardiovascular diseases. Perm Medical Journal. 2023;40(1):94-107. (In Russ.) Степанов М.С., Карпунина Н.С., Хлынова О.В. и др. Влияние кишечной микробиоты на патогенез кардиоваскулярных заболеваний. Пермский медицинский журнал. 2023;40(1):94-107. doi:10.17816/pmj40194-107.
 14. Challa AA, Lewandowski ED. Short-Chain Carbon Sources: Exploiting Pleiotropic Effects for Heart Failure Therapy. JACC Basic Transl Sci. 2022;7(7):730-42. doi:10.1016/j.jacbs.2021.12.010.
 15. Drapkina OM, Shirobokikh OE. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(4):567-74. (In Russ.) Драпкина О.М., Широбокых О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(4):567-74. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574.
 16. Grigorieva IN. Atherosclerosis and trimethylamine-N-oxide — the gut microbiota potential. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(9):5038. (In Russ.) Григорьева И.Н. Атеросклероз и триметиламин-N-оксид — потенциал кишечной микробиоты. Российский кардиологический журнал. 2022;27(9):5038. doi:10.15829/1560-4071-2022-5038.
 17. Cai YY, Huang FQ, Lao X, et al. Integrated metagenomics identifies a crucial role for trimethylamine-producing Lachnospirillum in promoting atherosclerosis. NPJ Biofilms Microbiomes. 2022;8(1):11. doi:10.1038/s41522-022-00273-4.
 18. Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, et al. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. mBio. 2015;6(2):e02481. doi:10.1128/mBio.02481-14.
 19. Qiu L, Yang D, Tao X, et al. Enterobacter aerogenes ZDY01 attenuates choline-induced trimethylamine N-oxide levels by remodeling gut microbiota in mice. J Microbiol Biotechnol. 2017;27:1491-9. doi:10.4014/jmb.1703.03039.
 20. Yang Q, Lin SL, Kwok MK, et al. The Roles of 27 Genera of Human Gut Microbiota in Ischemic Heart Disease, Type 2 Diabetes Mellitus, and Their Risk Factors: A Mendelian Randomization Study. Am J Epidemiol. 2018;187(9):1916-22. doi:10.1093/aje/kwy096.
 21. Chen L, He FJ, Dong Y, et al. Modest Sodium Reduction Increases Circulating Short-Chain Fatty Acids in Untreated Hypertensives: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Hypertension. 2020;76(1):73-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14800.
 22. Zhong HJ, Zeng HL, Cai YL, et al. Washed Microbiota Transplantation Lowers Blood Pressure in Patients With Hypertension. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:679624. doi:10.3389/fcimb.2021.679624.
 23. Maifeld A, Bartolomaeus H, Löber U, et al. Fasting alters the gut microbiome reducing blood pressure and body weight in metabolic syndrome patients. Nat Commun. 2021;12(1):1970. doi:10.1038/s41467-021-22097-0.
 24. Palmu J, Salonen A, Havulinna AS, et al. Association Between the Gut Microbiota and Blood Pressure in a Population Cohort of 6953 Individuals. J Am Heart Assoc. 2020;9(15):e016641. doi:10.1161/JAHA.120.016641.
 25. Verhaar BJH, Collard D, Prodan A, et al. Associations between gut microbiota, faecal short-chain fatty acids, and blood pressure across ethnic groups: The HELIUS study. Eur Heart J. 2020;41:4259-67. doi:10.1093/eurheartj/ehaa704.
 26. Frolova MS, Suvorova IA, Iablokov SN, et al. Genomic reconstruction of short-chain fatty acid production by the human gut microbiota. Front Mol Biosci. 2022;9:949563. doi:10.3389/fmolb.2022.949563.
 27. Tlyustangelova RK, Dolinny SV, Pshenichnaya NYu. The role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of acute intestinal infections and post-infectious syndromes. RMJ. 2019;27(10):31-5. (In Russ.) Тлюстангелова Р.К., Долинный С.В., Пшеничная Н.Ю. Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе острых кишечных инфекций и постинфекционных синдромов. РМЖ. 2019;27(10):31-35. EDN HECFJC.

28. Poll BG, Xu J, Jun S, et al. Acetate, a Short-Chain Fatty Acid, Acutely Lowers Heart Rate and Cardiac Contractility Along with Blood Pressure. *J Pharmacol Exp Ther*. 2021;377(1):39-50. doi:10.1124/jpet.120.000187.
29. Hoegenauer C, Hammer HF, Mahnert A, et al. Methanogenic archaea in the human gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(12):805-13. doi:10.1038/s41575-022-00673-z.
30. Fadeeva MV, Skhirtladze MR, Ivashkin VT. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome as a Risk Factor for Ventricular Tachycardia in Chronic Heart Failure with Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(3):38-48. (In Russ.) Фадеева М.В., Схиртладзе М.Р., Ивашкин В.Т. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке как фактор риска развития желудочковой тахикардии при хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(3):38-48. doi:10.22416/1382-4376-2019-29-3-38-48.
31. Anachad O, Taouil A, Taha W, et al. The Implication of Short-Chain Fatty Acids in Obesity and Diabetes. *Microbiol Insights*. 2023;16:11786361231162720. doi:10.1177/11786361231162720.