

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Фадеева Мария Вадимовна

**Микробиота кишечника при хронической сердечной недостаточности с  
низкой фракцией выброса**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,

профессор, академик РАН

Ивашкин Владимир Трофимович

Москва – 2023

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	10
1.1 История изучение кишечной микробиоты .....	10
1.2 Кишечная микробиота с современных позиций: определение, состав и функции .....	14
1.3 Хроническая сердечная недостаточность: определение, классификация, этиология и патогенез.....	16
1.4 Хроническая сердечная недостаточность и системное воспаление.....	21
1.5 Микробиота кишки при хронической сердечной недостаточности .....	25
1.5.1 Роль микробиоты в развитии воспаления .....	25
1.5.2 Синдром избыточного бактериального роста как фактор повышения проницаемости стенки кишки и развития воспаления .....	28
1.5.3 Триметиламин- N- оксид в патогенезе хронической сердечной недостаточности .....	29
1.5.4 Ось «микробиота-кишка-мозг» при хронической сердечной недостаточности .....	31
1.5.5 Изменения состава кишечной микробиоты при хронической сердечной недостаточности.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	35
2.1 Дизайн исследования .....	35
2.2 Характеристика пациентов .....	36
2.3 Методы обследования .....	38
2.4 Статистическая обработка данных .....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	42
3.1 Характеристика лиц, включенных в исследование .....	42
3.2 СИБР и маркеры воспаления при ХСН .....	48
3.3 Нарушения ритма и проводимости сердца и СИБР .....	50
3.4 Зависимость желудочковой тахикардии от других показателей .....	51
3.5 Воспалительные маркеры и показатели лабораторных и инструментальных исследований при ХСН, зависимость от наличия/отсутствия СИБР.....	52
3.6 Микробный состав кишки у пациентов основной и контрольной групп... ..	57
3.7 Микробный состав и функциональное состояние больных ХСН .....	68
3.8 Гастроинтестинальные жалобы и состав кишечной микробиоты .....	68
3.9 Микробный состав кишки и лабораторные данные пациентов .....	70
3.10 Микробный состав кишки и воспалительные маркеры .....	71
3.11 Показатели эхокардиографии и микробный состав толстой кишки .....	73

3.12 Микробный состав и нарушения сердечного ритма .....	75
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ.....	77
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	95
ВЫВОДЫ .....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	100
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	127

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в России составляет 7% (7,9 млн человек) (по данным исследования ЭПОХА-ХСН). Клинически выраженная ХСН (II—IV ФК) выявлена у 5,1 млн человек. Количество пациентов с тяжелой ХСН (III—IV ФК) достигает 2,4 млн [26]. Рост распространенности ХСН диктует необходимость в совершенствовании методов лечения, направленных на снижение смертности и частоты госпитализаций. В настоящее время ХСН рассматривается в основном с позиций нейроэндокринных нарушений, ведущая роль отводится дисбалансу ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпато-адреналовой, кинин-калликреиновой систем и системы натрийуретических пептидов. Наряду с этим, у пациентов с ХСН выявляется повышенный уровень провоспалительных цитокинов, активность которых коррелирует с тяжестью ХСН и смертностью пациентов [57]. Это не может быть объяснено только нейроэндокринной активацией. Гемодинамические нарушения при ХСН способствуют отеку и гипоксии кишечной стенки с нарушением барьерной и моторной функции кишки, что может вести к нарушению микробного пейзажа, развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), усилению бактериальной транслокации, поддерживающих в свою очередь системное воспаление с ещё большим повышением кишечной проницаемости. Получены данные об ассоциации СИБР более высоким риском отдаленных осложнений при ХСН- повторной госпитализации по поводу любых причин (коэффициент заболеваемости 1,31, 95% ДИ 1,14–1,51;  $p < 0,001$ ), повторной госпитализации по поводу ХСН (коэффициент заболеваемости 1,41, 95% ДИ 1,15–1,72;  $p = 0,001$ ), а также смерти (отношение шансов (ОШ) 1,20, 95 % ДИ 1,03 - 1,40,  $p = 0,021$  для пациентов, госпитализированных по поводу ХСН; ОШ 1,21, 95 % ДИ 1,04 - 1,40,  $p = 0,012$  для пациентов, госпитализированных по любой причине) [153]. Активно изучаются изменения микробного пейзажа кишки при сердечно-сосудистых заболеваниях, в исходе которых развивается хроническая сердечная недостаточность [276, 170, 129, 128, 134, 222, 137], а также изменения кишечной микробиоты при ХСН. Роль изменений микробиоты в каскаде воспалительных реакций, участие ее метаболитов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний позволяет по-другому взглянуть на патогенез ХСН и определяет актуальность исследования.

### Степень разработанности темы исследования

Данные о представленности различных таксонов при хронической сердечной недостаточности противоречивы, результаты исследований показывают изменения пропорции представителей семейств *Coriobacteriaceae*, *Erysipelotrichaceae* и *Ruminococcaceae*, *Acidaminococcaceae*, *Prevotellaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Lachnospiraceae* [140, 160], родов *Streptococcus* и *Veillonella* [217]. В работе М. Куммен и соавторов у пациентов с ХСН в сравнении с контрольной группой здоровых лиц отмечены изменения в 15 родах кишечных бактерий, на уровне семейств выявлено повышение пропорции. При ХСН также выявлено повышенное содержание патогенных бактерий и грибов [225]. Недостаточно изучена взаимосвязь лабораторных, инструментальных данных пациентов с ХСН в зависимости от изменений кишечной микробиоты.

Распространенность синдрома избыточного роста в тонкой кишке (СИБР), его влияние на лабораторные показатели и данные эхокардиографического исследования и прогноз при ХСН изучена в единственном зарубежном исследовании. По результатам дыхательного теста с лактулозой СИБР выявлен у 38,2 % пациентов, по результатам метанового теста - 47,1 %, что значительно превышает распространенность СИБР среди здоровых лиц [153]. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке при хронической сердечной недостаточности в российской популяции не исследовалась. В проведенных ранее исследованиях не определялись клинические особенности синдрома избыточного бактериального роста у пациентов с ХСН.

Выявленное увеличение распространенности СИБР при ХСН, а также изменения кишечной микробиоты при ХСН и вызывает интерес изучения качественных изменений кишечной микробиоты у лиц с ХСН и СИБР. Проводились попытки идентификации бактерий, обеспечивающих избыточную бактериальную нагрузку при СИБР у лиц без ХСН. По результатам секвенирования бактериальной 16S РНК из аспирата тощей кишки у пациентов с СИБР в сравнении со здоровыми лицами на уровне типов бактерий выявлено 1,36-кратное снижение содержания типа *Firmicutes* (47 % у пациентов с СИБР и 64 % у пациентов без СИБР,  $p=0,0007$ ) и 3,19-кратное увеличение доли типа *Proteobacteria* (37 % у пациентов с СИБР и 11 % у пациентов без СИБР,  $p<0,0001$ ) [19, 271]. Изменение состава кишечной микробиоты у пациентов ХСН при СИБР не изучалось.

Таким образом, в настоящее время не получено достаточно данных о возможности использования кишечной микробиоты как маркера ХСН. Также отсутствуют однозначные данные о влиянии СИБР на течение ХСН. Вышеизложенное послужило предпосылкой для постановки цели и задач настоящего исследования.

## Цели и задачи

Цель исследования- выявить взаимосвязь между хронической сердечной недостаточностью, микробным составом кишечника и синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту выявления СИБР в изучаемых группах и выявить особенности его клинических проявлений у пациентов с ХСН.
2. Определить особенности клинического течения ХСН при СИБР.
3. Оценить взаимосвязь между воспалительными маркерами и данными лабораторно-инструментальных исследований в зависимости от наличия/отсутствия СИБР у больных с ХСН.
4. Выявить особенности в составе кишечной микробиоты у пациентов с ХСН.
5. Оценить влияние СИБР на микробный состав кишки при ХСН.
6. Выявить корреляции между изменениями микробного состава кишки и гастроинтестинальными жалобами у пациентов с ХСН.
7. Выявить взаимосвязь между особенностями клинического течения ХСН и изменения микробного состава толстой кишки.

## Научная новизна

В данном исследовании впервые в России определена распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке при хронической сердечной недостаточности. Впервые в мире выявлены клинические особенности синдрома избыточного бактериального роста у пациентов с ХСН. Определена зависимость клинического состояния пациентов от наличия СИБР и изменений состава микробиоты кишки, выявлены корреляции качественных и количественных изменений кишечной микробиоты с данными лабораторных и инструментальных методов обследования при ХСН. Впервые в мире установлена взаимосвязь между гастроинтестинальными жалобами у больных ХСН и изменениями относительного содержания ряда бактериальных таксонов, а также выявлена ассоциация СИБР с качественными и количественными изменениями кишечной микробиоты.

## **Личный вклад**

Автором самостоятельно проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, проведен анализ результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов. Лично автором проведен водородный дыхательный тест с лактулозой всем включенным в исследование пациентам. Самостоятельно проведена статистическая обработка полученных данных исследования, подготовлены материалы к публикациям.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

В исследовании получены новые данные о влиянии кишечной микробиоты на течение хронической сердечной недостаточности, что вносит значимый вклад в понимание патогенеза заболевания. Определены показания для неинвазивной оценки состояния микробиоты с применением водородного дыхательного теста с лактулозой и определения состава кишечной микрофлоры (секвенирование бактериальных 16S рНК) при ХСН.

## **Методология и методы исследования**

Методологической основой исследования послужила совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. ХСН служит фактором риска развития СИБР.
2. СИБР влияет на клиническое течение ХСН, в частности на развитие у пациентов желудочковой тахикардии.
3. Воспалительные маркеры коррелируют с клинической тяжестью ХСН, уровнем маркера сердечной недостаточности NT-proBNP и рядом других лабораторных показателей, данными эхокардиографического исследования и холтеровского мониторирования ЭКГ, причем большая часть данных эффектов наблюдаются преимущественно у пациентов с СИБР.
4. У пациентов с ХСН имеются изменения в составе кишечной микробиоты.
5. Имеется ассоциация между некоторыми бактериальными таксонами кишечной микробиоты и течением ХСН (уровнем воспалительных маркеров, значениями NT-proBNP, показателями эхокардиографии, нарушениями ритма).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Внутренние болезни – область медицинской науки, изучающая этиологию, патогенез, семиотику, диагностику, прогноз и профилактику заболеваний внутренних органов. Основное внимание в диссертации уделяется изучению этиологии, патогенеза, клиническим и патофизиологическим проявлениям, диагностике, лечению и профилактике заболеваний внутренних органов (в частности, сочетанию сердечно-сосудистого заболевания и изменений со стороны желудочно-кишечного тракта).

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных данных определяется достаточным числом наблюдений, комплексным подходом к проведению исследований, выполненным с использованием современных методов и статистическим анализом полученных результатов.

Все выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

Материалы диссертации доложены на конференции конференции Научного общества по изучению микробиома человека «Патофизиология, клиника и последствия нарушений микробиоты», Москва, 25-26 мая 2019 года, онлайн-конференции Научного общества по изучению микробиома человека «Микробиота ЖКТ у детей и взрослых. Вирусы и бактерии», 14 ноября 2020 года.

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в кардиологическом отделении Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В. Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (директор клиники – академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин, зав. отделением — к.м.н. М. Р. Схиртладзе). Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин пропедевтика внутренних болезней, гастроэнтерология, терапия, читаемых студентам по специальности 31.05.01 Лечебное дело, клиническим ординаторам по специальностям 14.01.28 Гастроэнтерология и 31.08.49 Терапия, аспирантам по специальностям 3.1.18 Внутренние болезни и 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология.



Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Сеченовского Университета 10.04.2023 г.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 2 иные публикации по результатам исследования (обзорные статьи, в том числе 1 статья в зарубежном в издании, индексируемом в международной базе Scopus).

### **Структура и объём диссертации**

Материалы диссертации изложены на 128 страницах машинописного текста. Работа включает введение, 4 главы, 2 клинических наблюдения, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, 1 приложение. Список литературы содержит 308 источников (30 отечественных и 278 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 40 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 История изучения кишечной микробиоты

Актуальность изучения кишечной микробиоты обусловлена в первую очередь относительной новизной данной темы. Знания по микробному составу кишки копились многие века, однако основные методы исследования микробиоты, применяемые в настоящее время, получили свое развитие лишь в последние десятилетия.

Первое описание фекальных бактерий принадлежит Антони ван Левенгуку (1632 – 1723 гг.), создателю первого светового микроскопа. Левенгук описал совместное существование бактериальных штаммов в желудочно–кишечном тракте, создал зарисовки и описания наблюдаемых объектов [83, 10].

Французский химик Луи Пастер (1822 – 1895 гг.) доказал, что процессы брожения и ферментации связаны с действием дрожжевых грибов и ферментов бактерий, а также выявил функциональную роль кишечных бактерий в процессах пищеварения. Одновременно с трудами Пастера Роберт Кох (1843—1910 гг.) разработал методы бактериологических исследований, впервые использовал твердые питательные среды, что дало возможности изучения чистых культур микробов. В 1886 г. Ф. Эшерих открыл кишечную палочку [13, 29, 10].

Илья Ильич Мечников (1845 - 1916 гг.) стал основоположником учения об антагонизме микробов, полагая, что микрофлора кишечника может токсически воздействовать на организм человека, а введение полезных бактерий может изменять микробный состав кишечника человека, тем самым оказывать детоксикационный эффект [29, 10].

Русский микробиолог Л. С. Ценковский (1822-1887 гг.) создал классификацию микробов, подробно описав в своем труде «Микроорганизмы. Бактериальные образования» основные виды микробов по форме (кокки, палочки, спирохеты и др), условия (аэробные и анаэробные), среды их обитания, питание бактерий, их жизненный цикл, впервые описал явления симбиоза [28].

Немецкий врач Альфред Ниссле в 1916 г. ввел термин «дисбактериоз». Однако полноценное определение дисбиоза как нарушения количественного и качественного состава кишечной флоры дал лишь в 1970-е годы русский ученый А.М. Уголев.

С этого времени начинается разработка методов диагностики микробиоты кишечника. Первыми появляются прямые методы - исследование кишечных биоптатов, посев тонкокишечного содержимого, полученного с помощью зонда [90]. Однако в связи с высокой частотой ложноположительных результатов, трудностями проведения исследования вскоре прямые методы уходят на второй план. В 1970-80-х годах разработаны непрямые методы,

которые основаны на выявлении метаболитов кишечной микрофлоры. Сначала появляются тесты с использованием изотопов, в дальнейшем стали широко применяться водородные дыхательные тесты с использованием сахаров, эти тесты легки в проведении, не требуют специальных лабораторий и используются для диагностики синдрома избыточного роста до настоящего времени [49, 113, 241, 250]. В 2008 году разработаны международные рекомендации по оценке показаний и методике проведения дыхательных тестов (Римский консенсус по водородным тестам) [200].

Термин микробиота в связи с бактериями в 1945 году впервые использовал в патентной заявке Александр Гетц [125]. В контексте здоровья человека термин микробиота был впервые использован для описания микробного состава десневой борозды [257], а в 1966 году был использован для описания желудочно-кишечной микробиоты [97].

Перетц Л. Г. в 1955 г. выявил, что кишечная палочка превалирует в составе нормальной микрофлоры здоровых людей и обладает по отношению к патогенным бактериям выраженными антагонистическими свойствами [17].

Заключительным периодом становления учения о микробиоте стал молекулярно-генетический этап. О. Эвери, К. Мак-Леод и М. Мак-Карти выявили перенос признаков у пневмококков, определили, что именно ДНК служит носителем генетической информации [53].

А. Херши и М. Чейз выявили генетическую роль ДНК в размножении бактериофага [142], а Н. Зиндер и Дж. Ледерберг ввели термин «трансдукции» [308].

В 1953 г. Дж. Уотсоном и Ф. Криком была расшифрована структура ДНК, выявлено ее двуспиральное правозакрученное строение, комплементарность и антипараллельность ее цепей. Дж. Уотсон и Ф. Крик сделали предположение, что наследственная информация записана с помощью нуклеотидов [303]. Однако считывать эти последовательности долгое время не представлялось возможным.

А. Корнберг в 1956 г. в своей лаборатории воспроизвел процесс репликации [111, 110].

В 1962 г. В. Арбер открыл рестриктазу- бактериальный фермент, способный отличать собственную ДНК от чужеродной. Эти ферменты стали использовать при молекулярно-генетическом анализе для расщепления двухцепочечной ДНК, с образованием «липких» цепей, которые могут улавливаться специфическими зондами [47].

В 1965 году Роберт Холли и его коллеги смогли секвенировать первую нуклеиновую последовательность [259]. Параллельно с этим, Фред Сангер и его коллеги разработали методику на основе выявления меченых фрагментов частичного расщепления после двумерного фракционирования [219], что позволило к 1976 году полностью расшифровать геном бактериофага [220].

С середины 1970-х годов: Алан Коулсон, Аллан Максам, Уолтер Гилберт

усовершенствовали технику секвенирования, ввели способ химического расщепления ДНК, электрофореза через полиакриламидный гель, который обеспечил большую разрешающую способность методики, разработан метод прерывания цепи с использованием синтетических аналогов дезоксирибонуклеотидов [252, 194]. Всё эти техники использовались в секвенаторах первого поколения.

С 1978 года появляются первые геномные библиотеки с наборами ДНК определенных бактерий.

В 1985 г. появляется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), дающий возможность синтезировать определённые фрагменты ДНК и создавать их множественные копии, что позволило идентифицировать присутствие ДНК даже небольшого числа бактерий [261].

В основу секвенаторов второго поколения легла техника, основанная на том, что нуклеотидная идентичность не выявлялась (путем использования радиоактивно или флуоресцентно меченых дНТФ или олигонуклеотидов) до начала визуализации с помощью электрофореза. Вместо этого ученые использовали недавно открытый люминисцентный метод измерения образовавшегося пирофосфата. В реакции под действием АТФ-сульфарилазы происходит превращение пирофосфата в АТФ, которая затем служит субстратом для люциферазы и созданию свечения, причем количество образовавшегося пирофосфата пропорционально свечению. Свечение можно было наблюдать в реальном времени, что дало начало ПЦР in real time [30].

Третье поколение секвенаторов связано с возможностью секвенирования одиночных молекул [299].

В последующем помимо секвенирования маркерных последовательностей (например, 16S РНК) стало возможным полногеномное секвенирование [122, 205].

В 2008 году стартовал проект «Микробиом человека», в который было включено около 200 ученых из исследовательских институтов преимущественно гастроэнтерологической и молекулярно-биологической направленности. По результатам секвенирования было выявлено, что в организме человека встречается более 10 тысяч различных видов микробов, которые добавляют в состав генома человека около 8 миллионов генов [150].

В 2010 году создан Российский Метагеномный проект, являющийся консорциумом ведущих центров исследования биоты организма человека [20].

В 2017 году под руководством академика РАН Владимира Трофимовича Ивашкина была создана Межрегиональная общественная организация «Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека» (НСОИМ), основной целью которой является

оптимизация подходов к лечению пациентов, координация работы врачей разных специальностей в области изучения микробиома и его влияния на здоровье человека [12].

В настоящее время для изучения микробного состава кишки применяются следующие методы:

- 1) Культуральные методы
- 2) Животные модели
- 3) Выявление метаболитов микробов и веществ, образующихся под действием микробиоты
  - лабораторные методы
  - инструментальные методы
- 4) Методы на основе секвенирования
  - секвенирование маркерных последовательностей (например, 16S рНК)
  - полногеномное секвенирование
  - амплификация геномов единичных клеток
  - методы, оценивающие все метаболические процессы, происходящие в микробном сообществе [199]:
    - метагеномика (изучение набора генов всех микроорганизмов в образце) [184]
    - метатранскриптомика (данные о функциях бактериального сообщества)
    - метапротеомика (изучение всех белков микробного сообщества) [199]
    - метаболомика (изучение всех продуцируемых метаболитов и метаболических путей, закодированных в геноме) [267]

В исследованиях часто применяют секвенирование 16S рНК. Это диктуется основными преимуществами метода, среди которых цена (метод гораздо дешевле, чем другие методы секвенирования), возможность обзора микробных видов, присутствующих в образце, возможность сравнения последовательностей генов 16S рНК с образцами полногеномного секвенирования. Кроме того, анализ требует меньших вычислений, а объемные выборочные наборы увеличивают статистическую значимость полученных результатов. Однако, к сожалению, метод не позволяет идентифицировать некоторые виды бактерий, вирусы и бактериофаги, отличить активные и неактивные/мертвые клетки, предоставляет информацию только о составе микробного сообщества, но не о его функциональных возможностях [300].

Развитие методов изучения кишечной микробиоты позволило изучить микробную систематику, функции микробов и их метаболитов и их роль в развитии заболеваний человека.

## 1.2 Кишечная микробиота с современных позиций: определение, состав и функции

В настоящее время микробиоту рассматривают как сложное содружество микроорганизмов, заселяющих организм человека. Микробиомом называют совокупность генетического материала микроорганизмов.

Таксономия любого представителя кишечной биоты может быть представлена следующим образом: Домен → Царство → Тип → Класс → Порядок → Семейство → Род → Вид → Штамм [247, 305].

В биоте кишечника представлены все три домена жизни- *Bacteria* (преимущественно), *Eucariota*, *Archaea*. Основная часть бактериального компонента кишечной микробиоты представлена 4 бактериальными типами: *Bacterioidetes* (грамотрицательные анаэробы) и *Firmicutes* (грамположительные), в меньшем числе- *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. Среди основных родов *Bacterioidetes* в кишечнике выделяют *Bacteroides* и *Prevotella*, основными родами *Firmicutes* являются *Clostridium*, *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Roseburium*, *Ruminococcus*, *Streptococcus* и *Lactobacillus*. Тип *Actinobacteria* преимущественно представлен родами *Bifidobacteria*, *Atopobium* и *Collinsella*; *Proteobacteria*- представителями семейства *Enterobacteriaceae*, такими как род *Escherichia* [284, 95]. В составе кишечной микробиоты по разным данным представлено от 400 до 1500 бактериальных видов [34, 221, 198].

Несмотря на современные методы идентификации, в настоящее время еще не создан стабильный таксономический список представителей кишечной микробиоты. Для описания микробного разнообразия с определенным уровнем детализации (например, на уровне видов, родов и т.п.) в исследованиях часто используется термин оперативная таксономическая единица (ОТЕ, OTU), каждой из которых соответствует определенная уникальная последовательность ДНК, однако не всегда имеется соответствующее название вида или штамма [243].

Кишечная микробиота представлена преимущественно непатогенными штаммами, выполняющими целый ряд функций, среди которых пищеварительная функция, нормализация моторики ЖКТ, влияние на развитие иммунной системы, регуляция ряда метаболических процессов и др. [242, 135, 281].

Наряду с бактериями в кишке присутствуют представители царства архей, преимущественно метан-продуцирующие виды *Methanobrevibacter* [124], эукариоты, такие как дрожжевые грибы *Candida*, простейшие, такие как *Entamoeba* [224], а также паразиты, вирусы и бактериофаги [175, 297].

Каждый микробный вид в кишечнике занимает определенную нишу, которая определяется субстратами, используемыми для жизнедеятельности. Микробный состав определяется наличием субстрата и взаимодействиями между различными видами микробов

[109, 282, 114]. Эти факторы также участвуют в формировании возрастных различий в составе микробиоты.

Факторы, влияющие на микробный состав на разных этапах жизни человека, включают:

- генетические факторы
- способ родоразрешения (естественные роды или Кесарево сечение)
- врожденный иммунитет [85, 152]
- вскармливание (грудное или искусственное) [196, 203, 39]

Вышеперечисленные факторы служат важными детерминантами развития кишечной микробиоты и, по-видимому, обладают долгосрочными эффектами.

- кишечные инфекции и прием антибактериальных препаратов
- начало введения прикорма (между 3 и 6 месяцами)

Этот фактор служит началом диверсификации кишечной микробиоты, кишка колонизируется бактериями, расщепляющими клетчатку (*Ruminococcus*, *Bacteroides*, *Prevotella* и *Clostridium*) [204]. Стабилизация кишечной микробиоты начинается с 3 лет [149] и достигает максимума уже во взрослом возрасте.

- факторы окружающей среды (гигиенические условия, контакты (количество братьев и сестер, посещение детских учреждений, домашние животные, образ жизни)
- рацион питания

В исследованиях показаны значительные межиндивидуальные различия микробного состава [221, 275, 202]. Несмотря на это, прослеживается некоторая общность в составе микробиоты в зависимости от рациона питания и, как следствие, преобладания субстрата для тех или иных бактерий. В зависимости от этого выделяют 4 типа микробиоты, ранее названных энтеротипами [109].

Первый тип встречается при рационе, включающем зерновые культуры, фрукты, овощи и мясо. В этом типе преобладают бактерии кластеров *Clostridium IV* и *XIVa*, среди которых много представителей бутират-продуцирующих бактерий и других продуцентов короткоцепочечных жирных кислот. При первом энтеротипе отмечается высокое содержание *Faecalibacterium*, а также *Bifidobacterium*, умеренное число *Bacteroides*, низкое содержание *E. coli* [36, 116].

Второй тип – при диете с небольшим количеством или отсутствием продуктов животного происхождения [86, 157]. При этом типе преобладают бактерии родов *Prevotella* и *Veillonella*. Также часто встречаются представители кластера *Clostridium IV*, особенно *Ruminococcus*, и кластера *XIVa* (меньше), в частности, *Ruminococcus gnavus*. Характерно низкое содержание *Bacteroides* и *E. coli*.

Третий тип – при преобладании в рационе продуктов с высоким содержанием животного белка и жира. В этом типе преобладают *Bacteroides*, а также бактерии кластеров *Clostridium IV* и *XIVa*, *Faecalibacterium* [94]. Практически не представлена *E. coli*.

Последний тип, дисбиотический, часто встречается при воспалительных заболеваниях и диарее. Он характеризуется высоким содержанием представителей семейства *Enterobacteriaceae*, таких как *E. coli*. Кроме того, отмечается достаточно большое количество *Ruminococcus gnavus* и бактероидов, в меньшем количестве присутствуют другие виды кластера *Clostridium XIVa* и небольшое количество представителей кластера *Clostridium IV* [82, 293, 101].

- хронические заболевания

Количественные и качественные изменения кишечной микробиоты наблюдаются при функциональных [169] и воспалительных заболеваниях кишечника [277, 189], ГЭРБ [14], болезнях печени [133, 89], почек [131, 139], дыхательной системы [187, 186, 46], сахарном диабете, метаболическом синдроме, ожирении [172, 132], и психо-неврологических заболеваниях [179, 148, 147, 84, 73] и др. Роль микробиоты кишечника в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний окончательно не определена. Имеются указания на изменения микробного состава кишечного биотопа при сердечно-сосудистых заболеваниях (атеросклероз, ИБС, артериальная гипертензия), в исходе которых развивается хроническая сердечная недостаточность [276, 170, 129, 128, 134, 222, 137].

### **1.3 Хроническая сердечная недостаточность: определение, классификация, этиология и патогенез**

Сердечная недостаточность — это синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (одышка, отеки, усталость) и признаков (повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких, периферические отеки). При сердечной недостаточности в результате заболевания сердечно-сосудистой системы или под влиянием других этиологических причин происходит нарушение систолической или диастолической функции сердца [31].

Основные этиологические факторы [26, 273, 228, 25, 272, 266, 112, 304, 67, 302], сгруппированные в зависимости от механизма влияния на развитие ХСН, представлены в таблице 1.



Таблица 1- Основные этиологические факторы ХСН

	<b>Основные группы этиологических факторов ХСН</b>	<b>Этиологические факторы ХСН</b>
1	Традиционные факторы риска	ИБС Артериальная гипертензия Сахарный диабет Ожирение
2	Наследственные факторы риска	Гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная кардиомипатии, аритмогенная дисплазия ПЖ, некомпактный миокард ЛЖ
3	Механические факторы	Врожденные и приобретенные клапанные пороки Болезни перикарда (перикардит, гидроперикард) Болезни эндокарда (эндомиокардиальный фиброз, эндокардиальный фиброэластоз)
4	Иммунные факторы	Аутоиммунное и инфекционное поражение миокарда Гиперэозинофильный синдром
5	Токсические и метаболические факторы	Последствия химиотерапии, влияние других лекарственных препаратов, алкоголь, наркотические вещества, тяжелые металлы, эндокринные заболевания (гипо- и гипертиреоз, феохромоцитомы), анемия, сепсис, гипофосфатемия, гипокалиемия, амилоидоз, онкологические заболевания, ХПН
6	Нарушения ритма и проводимости	Тахи- и брадиаритмии Атриовентрикулярная блокада

В соответствии с тем, какая функция сердца (систолическая или диастолическая) нарушается под воздействием вышеуказанных причин, основываясь на измерении фракции выброса левого желудочка при эхокардиографии, выделяют:

- Сердечную недостаточность с систолической дисфункцией, включающую
  - Сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (ФВ ЛЖ <40%)  
Для диагностики данного вида сердечной недостаточности достаточно характерной клинической картины и данных эхокардиографического исследования.
  - Сердечную недостаточность со средней ФВ (40-49%)

Пациенты этой группы имеют незначительную систолическую дисфункцию, а также нарушение диастолической функции. В диагностике учитываются клинические данные, данные эхокардиографического исследования (соответствующая ФВ ЛЖ, а также наличие гипертрофии левого желудочка и/или расширения левого предсердия и/или выявление диастолической дисфункции), уровень мозгового натрийуретического пептида.

- Сердечную недостаточность с диастолической дисфункцией (сердечная недостаточность с сохранной ФВ ( $\geq 50\%$ ))

В зависимости от характера начала или темпов ухудшения симптомов сердечной недостаточности выделяют хроническую и острую сердечную недостаточность [31].

Данная работа посвящена хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией (преимущественно со сниженной фракцией выброса).

Повреждение сердца под действием какой-либо причины приводит к снижению его насосной функции с последующим снижением почечного кровотока, задержкой натрия и развитием отечного синдрома. В основе патогенеза сердечной недостаточности с систолической дисфункцией лежит комбинация гемодинамических, гуморальных (дисбаланс ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпато-адреналовой, кинин-калликреиновой систем, системы натрийуретических пептидов, системы эндотелина, вазопрессина) и воспалительных факторов (дисбаланс цитокинов).

В настоящее время доказано, что сердечная недостаточность развивается не тогда, когда сердце повреждено, а когда происходит истощение гемодинамических и нейрогормональных компенсаторных механизмов [223].

Снижение систолической функции компенсируется повышением напряжения и растяжимости в сохранных участках миокарда по механизму Франка-Старлинга. Кроме того, происходит активация бета-адренорецепторов в неповрежденном миокарде, приводящее к повышению силы и частоты сердечных сокращений. Дилатация желудочков и симпатическая активация приводят к повышению преднагрузки и в дальнейшем к ремоделированию миокарда и чрезмерному расходу энергии [249].

В ответ на повышение диастолического давления в левом желудочке индуцируется синтез специфических протоонкогенов (c-fos и c-myc), запускающих синтез миофибриллярных белков с развитием гипертрофии миокарда [211].

Структурные изменения левого желудочка с развитием гипертрофии и дилатации, нарушением систолической и диастолической функции называют процессом ремоделирования сердца [265].

Растяжение предсердий стимулирует предсердные барорецепторы, снижая активность симпатической нервной системы [146], а также усиливает секрецию предсердного натрийуретического пептида, который оказывает прямое сосудорасширяющее действие, ингибирует высвобождение норадреналина (вторичное сосудорасширяющее действие), обладает натрийуретическим эффектом, снижая гемодинамическую нагрузку на сердце [120, 103]. Следует отметить, что семейство натрийуретических пептидов состоит из предсердного натрийуретического пептида (ANP), натрийуретического пептида В-типа (BNP) и натрийуретического пептида С-типа (CNP). Предшественник мозгового натрийуретического пептида (proBNP) вырабатывается преимущественно в желудочках сердца и состоит из 108

аминокислот. В последующем он претерпевает трансформацию до мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-концевого фрагмента (NT-proBNP), которые обнаруживаются в циркулирующей плазме (рисунок 1) [188, 178].

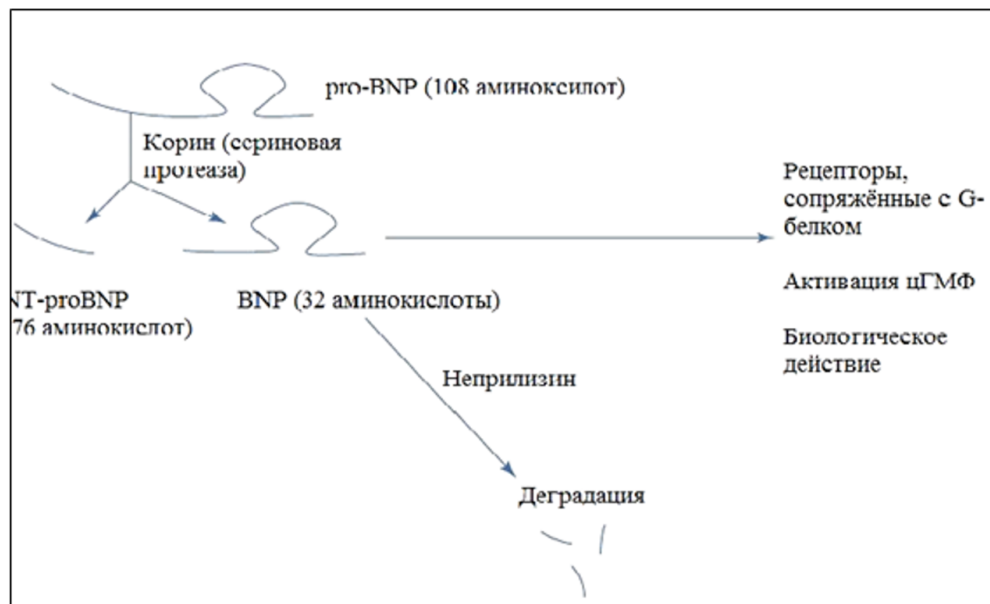


Рисунок 1- Обмен мозгового натрийуретического пептида

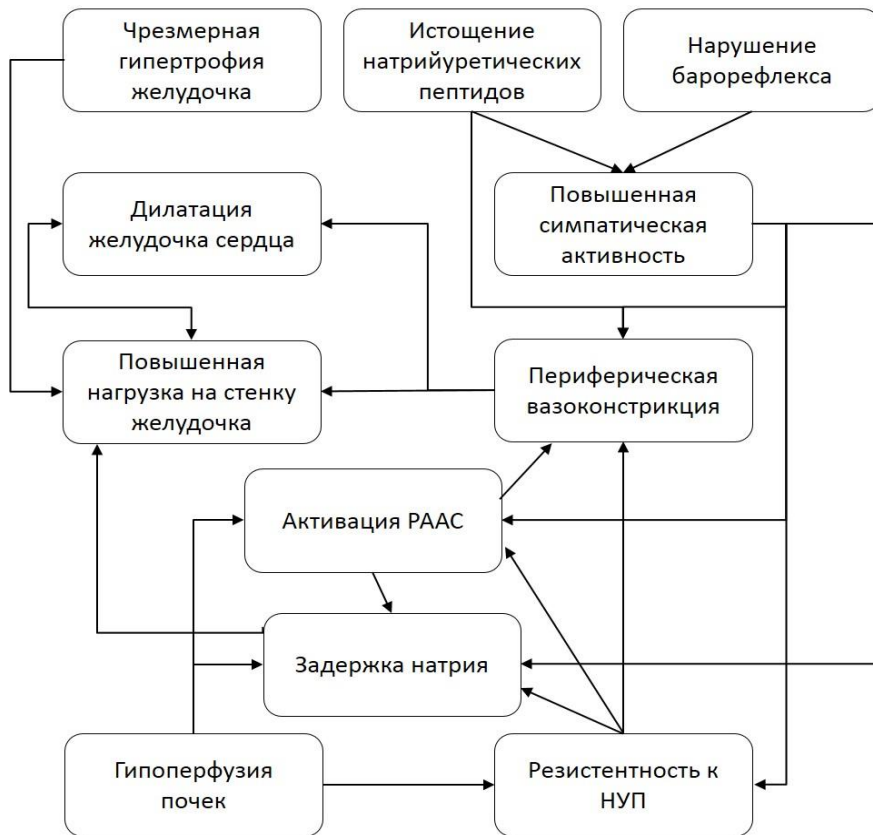
N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) широко применяется в качестве биомаркера для постановки диагноза сердечной недостаточности, оценки эффективности лечения и прогноза [296, 91]. Мозговые натрийуретические пептиды коррелируют с тяжестью ХСН [270, 58] и являются более надежными предикторами выживаемости и смертности, чем, например, уровень катехоламинов, суточное мониторирование АД и ЭКГ [240, 213]. Чувствительность повышения уровня BNP для ФВ ЛЖ менее 45 % составляет 79 %, специфичность- 64 %; чувствительность данного маркера для снижения ФВ менее 35 %- 90 %, специфичность- 61 % [258].

Гемодинамический и нейрогормональный баланс между процессами вазоконстрикции, вазодилатации, расширения и гипертрофии желудочков позволяет сохранять функцию повреждённого сердца.

Патогенез ХСН схематично представлен на рисунке 2а и 2б.



а)



б)

Рисунок 2- Патогенез хронической сердечной недостаточности [223]: гемодинамические и нейрогуморальные факторы (А) и компенсаторные механизмы (Б) в патогенезе ХСН

Длительное растяжение желудочка приводит к истончению, некрозу и фиброзу стенки желудочка [62, 119], что нарушает гипертрофическую реакцию и ограничивает способность сердца нормализовать напряжение в стенке, способствует расширению желудочков со снижением их сократительной функции. Длительное растяжение предсердий изменяет структурные и функциональные характеристики барорецепторов, что приводит к чрезмерной активации симпатической нервной системы [48]. Стойкое повышение уровня норадреналина способствует уменьшению плотности бета1-рецепторов в миокарде и снижению положительного ино- и хронотропного эффекта симпатической нервной системы [126]. Параллельно происходит истощение запасов натрийуретических пептидов [248].

При снижении сердечного выброса поддержание системного перфузионного давления происходит за счет периферической вазоконстрикции, обусловленной активацией симпатической нервной системы, ренин-ангиотензиновой системы, секреции вазопрессина (системное действие) [76], эндотелина (локальное действие на стенку сосудов) [160], и задержки натрия, обусловленной прямыми и косвенными эффектами ренин-ангиотензиновой системы на функцию клубочков и канальцев.

Эффекты гуморальных факторов на тонус сосудов компенсирует система натрийуретических пептидов, а также эндотелиальный релаксирующий фактор. Действие этих циркулирующих и локально активных вазодилататоров в условиях сердечной недостаточности ослаблено [52, 106]. Действие эндогенных систем, обуславливающих задержку натрия, у здоровых лиц компенсируется действием натрийуретических пептидов и простагландинов, активность которых снижается при ХСН [51, 178, 253].

Длительно сохраняющиеся гемодинамические нарушения и нейрогуморальная активация ведут к прогрессирующему ухудшению систолической функции и прогрессированию ХСН, в том числе за счет прямого токсического действия на миокард, усиления процессов фиброза и апоптоза [40, 63].

#### **1.4 Хроническая сердечная недостаточность и системное воспаление**

Провоспалительные цитокины играют важную роль в патогенезе ХСН. В частности, установлено, что фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин- $1\beta$  (ИЛ- $1\beta$ ) нарушают обмен кальция в кардиомиоцитах, оказывают отрицательный инотропный эффект, способствуют развитию ремоделирования сердца, снижению сердечного выброса [262, 64].

Наряду с этим, ФНО- $\alpha$  и ИЛ- $1\beta$  участвуют в регуляции рецепторов ангиотензина II 1 типа, способствуют развитию гипертрофии миокарда, усилению процессов фиброза и апоптоза

кардиомиоцитов [155, 37, 143]. Так, в эксперименте на крысах показано, что активация в головном мозге рецептора 1 типа ФНО- $\alpha$  на фоне воспаления и повышения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ведет к активации симпатической системы и, как следствие, прогрессированию ХСН [283].

Предсердный натрийуретический пептид обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием за счет его влияния на активацию транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, инфламмосомы NLRP3, каспазы-1 и высвобождение интерлейкина-1 $\beta$ . Таким образом, снижение активности системы натрийуретических пептидов при ХСН способствует развитию воспаления [201].

Повышение активности медиаторов воспаления (интерлейкин- 1, 6, 18, фактор некроза опухоли-альфа) при ХСН способствует прогрессированию заболевания. Отмечено, что уровни провоспалительных цитокинов коррелируют с тяжестью ХСН и смертностью пациентов [57, 161, 229, 190]. Исследования на животных показали, что введение TNF- $\alpha$  приводит к ухудшению сердечной недостаточности [226]. У пациентов через 3 дня после инфаркта миокарда повышенный уровень циркулирующих моноцитов CD14 + прогнозирует плохое восстановление систолической функции левого желудочка через 3 месяца [158].

Также при ХСН отмечено повышение уровня СРБ. Возможным нейрогуморальным механизмом повышения СРБ при ХСН является усиление под влиянием ангиотензина II экспрессии интерлейкина-6, стимулирующего выработку СРБ [180]. У пациентов с дилатационной кардиомиопатией и ФВ менее 40 %, умерших в течение пятилетнего периода наблюдения, были значительно более высокие концентрации СРБ (1,05 мг/дл против 0,49 мг/дл у выживших пациентов,  $p < 0,05$ ) [79].

Доказано, что уровень СРБ является предиктором инфаркта миокарда, смерти от ишемической болезни сердца, острого нарушения мозгового кровообращения и др [251]. Американской кардиологической ассоциацией и Центром по контролю и профилактике заболеваний США, основываясь на результатах крупного исследования Women's Health Study [78], предложено применение СРБ в качестве маркера сердечно-сосудистых заболеваний. В их рекомендациях уровни СРБ  $< 1$  мг / л соотносились с низким риском, от 1 до 3 мг/л- со средним риском,  $> 3$  мг / л- с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Однако уровень СРБ  $> 10$  мг/л не позволял применять этот маркер для оценки риска ССЗ и требовал исключения других активных воспалительных процессов [191].

Воспаление вместе с метаболическими нарушениями и другими факторами повышает риск развития ХСН. В исследовании The Strong Heart Study повышенный уровень фибриногена и СРБ у пациентов с ожирением, диабетом и метаболическим синдромом служит предиктором развития сердечной недостаточности в течение 11-летнего наблюдения [192]. По другим

данным, большее значение при ХСН имеет повышенный уровень фибриногена. У пациентов с высокими значениями фибриногена (>75го процентиля) и низкими значениями СРБ (<75го процентиля) чаще развивалась сердечная недостаточность, чем у пациентов с низкими значениями и фибриногена и СРБ. При этом при высоких значениях только СРБ риск развития сердечной недостаточности значимо не менялся. Максимальный риск развития СН отмечен у пациентов с высокими значениями и СРБ, и фибриногена [81]. Фибриноген также может служить предиктором повышенного уровня NT-pro-BNP [231].

Лейкоциты являются эффекторами и координаторами хронического клеточного воспалительного процесса. Лейкоцитоз, в том числе нейтрофильный лейкоцитоз, ассоциирован с повышением смертности и частоты госпитализаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [304, 215].

Лимфопения также связана с прогрессированием заболевания и плохим исходом [230].

При ХСН отмечено повышение индекса отношения нейтрофилов к лимфоцитам [216]. В исследовании также показана возможность применения данного индекса для прогнозирования исхода у пациентов с ХСН после имплантации аппарата для сердечной ресинхронизирующей терапии. Отмечено, что оценка прогноза, основанная на уровне NT-proBNP и индекса отношения нейтрофилов к лимфоцитам является более точной. Индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам может использоваться для прогнозирования дальнейшего ремоделирования в течение 6 месяцев и 2х летней выживаемости независимо от уровня NT-proBNP. Однако при применении обоих показателей прогноз может быть более точным [279]. В другом исследовании у пациентов со значением индекса отношения нейтрофилов к лимфоцитам > 3 в сравнении с пациентами с индексом < 3, был ниже функциональный статус, определяемый при помощи тредмил-теста с использованием модифицированного протокола Bruce ( $3,2 \pm 2,05$  MET против  $6,1 \pm 2,04$  MET,  $p < 0,001$ ), более низкие значения ФВ ЛЖ (%  $31,5 \pm 7,64$  против %  $34,8 \pm 6,82$ ,  $p = 0,028$ ), выше уровень NT-proBNP ( $3360 \pm 2742$  пг/дл против  $1613 \pm 1334$  пг / дл,  $p < 0,001$ ), давление в легочной артерии ( $46,3 \pm 11,50$  мм рт.ст. против  $41,5 \pm 9,45$  мм рт.ст.,  $p = 0,049$ ), размер левого предсердия ( $4,6 \pm 0,52$  см против  $4,3 \pm 0,43$  см,  $p = 0,005$ ) [214]. Метаанализ десяти исследований, включавших в общей сумме 5979 пациентов, показал, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам является предиктором смертности от всех причин у пациентов с сердечной недостаточностью [237]. В другом исследовании выявлена прогностическая роль отношения нейтрофилов к лимфоцитам лишь при ХСН, ассоциированной с ИБС (hazard ratio [HR], 2.31; 95% confidence interval [CI], 1.82-2.92;  $P < 0.0001$ ). В группе неишемической ХСН влияние отношения нейтрофилов к лимфоцитам на длительную выживаемость подтверждено не было [238]. У пожилых пациентов с ХСН, высокие цифры индекса отношения нейтрофилов к лимфоцитам также ассоциированы с повышенным риском

сердечно-сосудистых событий, включая сердечную смерть и повторную госпитализацию по поводу декомпенсации сердечной недостаточности [294].

Повышение воспалительных цитокинов может иметь как физиологический, способствующий репарации после повреждения, так и патологический, способствующий еще большему повреждению тканей, характер. Путь развития сердечной недостаточности после острого повреждения миокарда обусловлен сдвигом баланса между патологическим и физиологическим воспалением в сторону первого, связанного с прогрессирующим ремоделированием сердца и снижением систолической функции. Нацеливание лечения на физиологическое, а не на патологическое воспаление, может привести к плохим результатам [93].

При миокардите вирусная инфекция служит триггером развития неишемической кардиомиопатии. У некоторых пациентов с тяжелым вирусным миокардитом и дисфункцией ЛЖ развивается хроническая сердечная недостаточность, тогда как у других систолическая функция полностью восстанавливается [93]. Так, в одном исследовании у пациентов с подтвержденным при биопсии миокардитом более выраженный воспалительный ответ (повышение количества лейкоцитов, макрофагов, естественных клеток-киллеров при биопсии, повышенный сердечный IgG) сочетался с более сохранной сократительной функцией левого желудочка, а применение иммуносупрессии не влияло на сократимость миокарда и конечную точку [32]. В другом исследовании иммуносупрессивная терапия у пациентов с миокардитами и гистологическими признаками воспаления приводила к улучшению функции ЛЖ и других клинических показателей у 72% пациентов, получавших иммуносупрессию, по сравнению с 21% пациентов контрольной группы ( $P < 0,001$ ) через 3 месяца [244]. В первом случае воспалительный ответ мог иметь защитную функцию.

В метаанализе по применению глюкокортикостероидов при миокардите выявлена значительная гетерогенность в эффективности лечения [77], что может свидетельствовать о различной чувствительности пациентов к протекающим воспалительным процессам.

Исследования применения этанерцепта, ингибирующего связывание ФНО с его рецепторами на поверхности клетки, при систолической дисфункции были остановлены из-за отсутствия клинической пользы, а у пациентов, получавших высокие дозы препарата (дважды или трижды в неделю), наблюдался отрицательный эффект на миокард [268]. Применение высоких доз инфликсимаба (Ингибитор ФНО $\alpha$ ) также продемонстрировало повышенную смертность у пациентов с ХСН [44].

Однако отмечалась тенденция к снижению смертности в группах, получавших минимальные дозы этанерцепта. В исследовании на животных TNF- $\alpha$  оказывал кардиопротективный эффект путем стимуляции синтеза нитей цитоскелета в ответ на



повреждение миокарда, что предотвращало ухудшение сердечной функции, а также за счет удаления поврежденных митохондрий посредством аутофагии [292, 290]. Нельзя исключить, что большие дозы анти-ФНО-препаратов, подавляли эти физиологические процессы, нарушая процессы репарации, чего не наблюдалось при применении препаратов в низких дозах.

Таким образом, воспаление (в т.ч. микро-воспаление) служит факторам риска сердечно-сосудистых осложнений, уровень воспалительных маркеров коррелирует с тяжестью течения и прогнозом при сердечно-сосудистых заболеваниях, включая хроническую сердечную недостаточность.

## 1.5 Микробиота кишки при хронической сердечной недостаточности

### 1.5.1 Роль микробиоты в развитии воспаления

В настоящее время бактерии кишечника человека рассматривают как единое целостное сообщество, взаимодействие внутри которого происходит при помощи метаболитов и биологически активных (в литературе применяется термин кворум-сенсинг (Quorum Sensing-англ., ощущение кворума) [174, 177, 151].

Основными кворум-молекулами, продуцируемыми бактериями являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), образование которых происходит при ферментации растительных полисахаридов сахаролитической флоры [65, 123]. Ключевыми короткоцепочечными жирными кислотами являются уксусная (бактерии-продуценты: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Ruminococcus*), пропионовая (бактерии-продуценты: *Veillonella*, *Propionibacterium*, *Anaerovibrio*), масляная (бактерии-продуценты: *Acidaminococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Lachnospira*, *Butyrivibrio*, *Gemmiger*, *Coprococcus*), изомаляновая, валериановая, изовалериановая, капроновая, изокапроновая кислоты и кислоты [1, 123]. КЦЖК выполняют ряд функций, в том числе, участвуют в энергообеспечении, регулируют пролиферацию эпителиальных клеток кишечной стенки, регулируют местный и системный иммунный ответ и др. [123, 263]

Микробная биопленка играет барьерную роль, препятствуя проникновению бактерий в стенку кишки. Качественные и количественные изменения кишечной микробиоты, нарушение межмикробных взаимодействий приводят к повышению кишечной проницаемости, транслокации бактерий и компонентов их стенки, получившее в литературе название в литературе “протекающая кишка” (“leaky gut”) [171, 92, 130].

Липополисахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий служат лигандами Толл-подобных рецепторов 4 типа (TLR-4) эпителиоцитов кишки. Кроме того, на фоне

уменьшения экспрессии белков плотных контактов в стенке кишки липополисахариды проникают в прилегающие ткани и кровоток, где также взаимодействуют с рецепторами TLR-4 типа, запуская каскад последовательных реакций, ведущих в конечном итоге к транслокации транскрипционного фактора NF-κB в ядро клетки. NF-κB регулирует экспрессию генов, кодирующих провоспалительные белки, такие как фермент циклооксигеназа-2, синтаза оксида азота, интерлейкины-1β, 6 (ИЛ-1β, ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α). Пептидогликаны клеточной стенки взаимодействуют с нуклеотидсвязывающими рецепторами (NOD-рецепторы), также активируя иммунные клетки (моноциты, макрофаги), стимулируют высвобождение регуляторных цитокинов (рисунок 3). Причем пептидогликаны грамотрицательных бактерий воздействуют на NOD2 и NOD1 рецепторы, а пептидогликаны грамположительных бактерий - только на NOD2 рецепторы. Таким образом, концентрация циркулирующего бактериального NOD2 агониста отражает масштаб транслокации и грамположительных, и грамотрицательных бактерий [23].

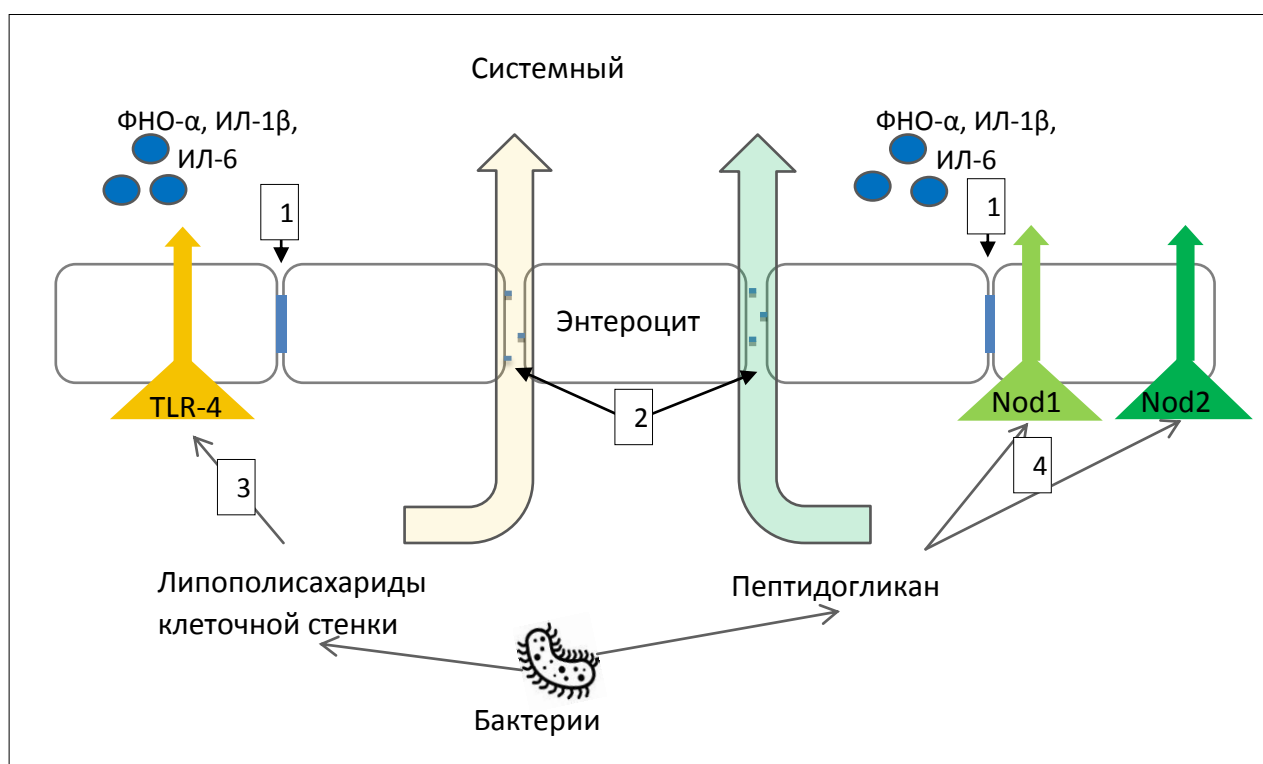


Рисунок 3- Эффекты компонентов клеточной стенки бактерий кишки

Изменение кишечной проницаемости, активация липополисахаридами клеточной стенки рецепторов TLR-4 активирует каскад реакций с вовлечением фактора транскрипции NF-κB и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α). Пептидогликаны активируют нуклеотидсвязывающие рецепторы (Nod1 и Nod2), также воздействуют на высвобождение цитокинов. 1- межклеточные контакты в норме; 2- нарушение межклеточных контактов, повышение проницаемости кишечной стенки, транслокация компонентов бактериальной стенки в кровоток; 3- активация рецепторов TLR-4 типа липополисахаридами; 4- активация Nod1- и Nod2-рецепторов пептидогликанами

В исследовании О. Kim и соавт., у пациентов после оперативного вмешательства на крупных артериях концентрация NOD2-агониста коррелировала с уровнями ИЛ-10 и кортизола плазмы крови. В случае оперативного вмешательства на брюшном отделе аорты положительный тест на агонист NOD2 выявлен у 90.5% больных, в то время как во второй группе - лишь у 23.8%. У пациентов первой группы также наблюдались более высокие концентрации в крови ИЛ-6, ИЛ-10, С-реактивного белка, прокальцитонина, кортизола [286].

Установлено, что у больных ХСН с отечно-асцитическим синдромом выявляются более высокие концентрации эндотоксинов и провоспалительных цитокинов в плазме. Концентрация эндотоксинов снижается на фоне проводимой диуретической терапии [107]. Это может иллюстрировать потенциальный вклад кишечной микробиоты и бактериальной транслокации, ведущей к эндотоксинемии и иммуноактивации, в патогенез сердечной недостаточности.

В исследовании, проведенном А. Sandek у 20 пациентов с ХСН (12 пациентов с периферическими отеками и 8 пациентов без отеков с фракцией выброса  $29 \pm 5$  %, соответствующих 2-4 функциональному классу по NYHA) исследовались трансцеллюлярный транспорт и межклеточная проницаемость тонкой кишки. Для этого проводилась проба с пероральным приемом смеси сахаров, содержащей 3-О-метил-D-глюкозу (отражает активный трансцеллюлярный транспорт с участием переносчика), D-ксилозу (пассивный трансцеллюлярный транспорт переносчиком), L-рамнозу (диффузный трансцеллюлярный транспорт), и мелибиозу (межклеточный транспорт). У пациентов с ХСН на 54 % был замедлен активный трансцеллюлярный транспорт, причем у пациентов с отечным синдромом эти нарушения были выражены сильнее. Также при ХСН отмечено снижение пассивного транспорта переносчиками на 34 %. Это может отражать дисфункцию эпителия кишки вследствие ишемии. Авторы работы не обнаружили значимых различий в выделении мелибиозы и L-рамнозы, отражающих транспорт без участия переносчиков, у пациентов с ХСН и группой контроля. У пациентов с отеками также наблюдалось повышение концентрации липополисахаридов, ФНО и растворимых рецепторов ФНО. После достижения компенсации ХСН наблюдалось снижение уровня липополисахаридов, что иллюстрирует наличие причинно-следственной связи между отеком стенки кишки, эпителиальной дисфункцией и транслокацией липополисахарида [260]. В более ранней работе V. Koloczek у пациентов с периферическими отеками также выявлено нарушение транспорта сахаридов белками-переносчиками, однако корреляции с концентрацией циркулирующих цитокинов также обнаружено не было [193].

### **1.5.2 Синдром избыточного бактериального роста как фактор повышения проницаемости стенки кишки и развития воспаления**

При воздействии ряда патологических факторов наблюдается развитие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), в основе которого лежит нарушение ее колонизационной резистентности с повышением содержания условно-патогенных бактерий. Это способствует развитию функциональных нарушений кишки, клиническими проявлениями которых являются диарея (осмотическая и/или секреторная), метеоризмом, абдоминальные боли или дискомфорт, стеаторея и полифекалия, дефицит витаминов (преимущественно В12), снижение массы тела. Также встречаются случаи субклинического течения СИБР [98, 11].

К факторам риска развития СИБР относят как структурно-анатомические изменения в кишке (дивертикулы, стриктуры тонкой кишки, последствия хирургических вмешательств), так и функциональные нарушения, обусловленные в том числе снижением транзита и расстройствами моторики, связанными с метаболическими нарушениями, рядом заболеваний (цирроз печени, почечная недостаточность, панкреатит, воспалительные заболевания кишечника, целиакия и др.), приемом некоторых лекарственных препаратов (антибактериальные препараты, ИПП и др.), возрастом пациентов (пожилой возраст) [98].

Косвенно о влиянии СИБР и бактериальной транслокации на системную гемодинамику можно судить по результатам исследований пациентов с циррозом печени. Доказана роль СИБР в развитии вазодилатации, артериальной гипотензии и гипердинамического типа кровообращения при циррозе печени, характеризующегося увеличением сердечного выброса и объема циркулирующей крови, снижением артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления. СИБР чаще встречался при декомпенсации функции печени и коррелировал с тяжестью заболевания [218, 5, 21, 3]. При этом наличие СИБР по данным дыхательного водородного теста и патологической бактериальной транслокации при циррозе печени не оказывало значимого отрицательного эффекта на фракцию выброса левого желудочка ( $69 \pm 2,3$  % в группе СИБР «-»,  $68 \pm 2,1$  % в группе СИБР «+» без бактериальной транслокации,  $66 \pm 1,9$  % в группе СИБР «+» с наличием бактериальной транслокации,  $p > 0.05$ ) и на концентрацию BNP в сыворотке крови (во всех группах не превышала 182 пг/мл ( $62,5 \pm 4,1$  пг/мл)) [22].

В исследовании A. Mollar et al. оценивалась распространенность СИБР при ХСН. По результатам дыхательного теста с лактулозой СИБР выявлен у 38,2 % пациентов, по результатам метанового теста - 47,1 %. Положительный водородный дыхательный тест с

лактозой при ХСН был ассоциирован с более высоким риском отдаленных осложнений ХСН (повторной госпитализации и смерти). Значимой корреляции между наличием СИБР, уровнем маркеров воспаления в сыворотке крови, значениями NT-proBNP, показателями эхокардиографии выявлено не было [153]. В исследовании не оценивались степень выраженности симптомов ХСН, особенности клинических проявлений СИБР у пациентов с ХСНнФВ. Также исследование распространенности СИБР при ХСН не проводилось ранее на российской популяции.

Таким образом, при сердечной недостаточности гемодинамические нарушения ведут к гипоксии и отеку кишечной стенки. С одной стороны, это приводит к нарушению барьерной функции стенки кишки и повышению ее проницаемости, с другой стороны - к нарушению двигательной функции кишечника, синдрому избыточного бактериального роста, изменения микробного состава, бактериальной транслокации и активации процессов воспаления. В свою очередь, бактериальная транслокация при нарушении барьерной функции кишки через воспалительный каскад способствует прогрессированию ХСН. В этом случае особенность взаимодействия между микробиотой кишечника и сердцем можно назвать «*circulus vitiosus*» (порочный круг).

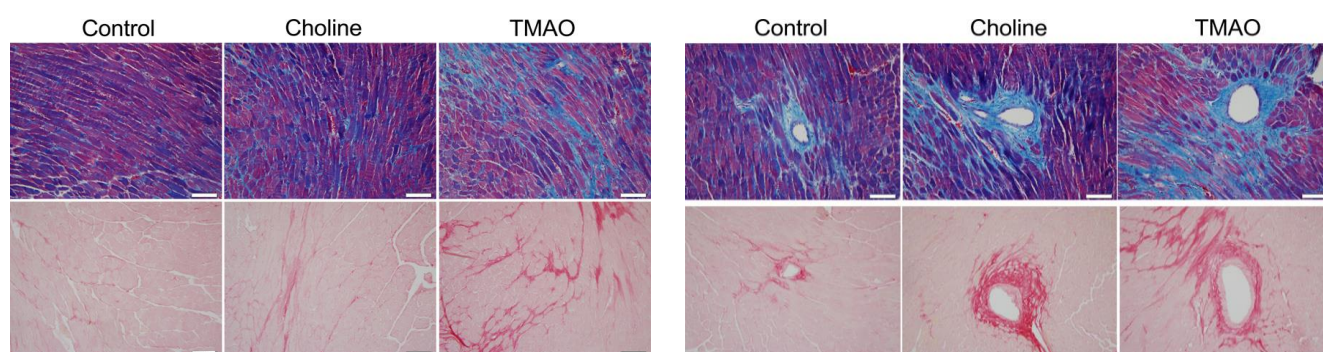
### 1.5.3 Триметиламин- N- оксид в патогенезе хронической сердечной недостаточности

Еще одним связующим звеном функциональной оси «микробиота-кишка-сердце» служат метаболиты, образующиеся в результате деятельности бактерий. Триметиламин- N- оксид (ТМАО)- метаболит экзогенного холина, фосфатидилхолина (лецитина) и L-карнитина. При участии микробиоты кишечника они метаболизируются до триметиламина (ТМА), который абсорбируется из кишки в системный кровоток, где превращается в ТМАО. Наиболее вероятно, метаболизм ТМА происходит под действием ферментов из группы флавинмонооксидаз. В частности, при наличии мутации флавинмонооксидазы-3 наблюдается накопление ТМА в крови [207]. Ключевыми продуцентами ТМА являются бактерии семейств *Clostridiaceae* (*Clostridium asparagiforme*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium sporogenes*), *Peptostreptococcaceae* (*Anaerococcus hydrogenalis*), входящих в состав типа *Firmicutes*, семейств *Enterobacteriaceae* (*Escherichia fergusonii*), *Morganellaceae* (*Proteus penneri*, *Providencia rettgeri*) и *Hafniaceae* (*Edwardsiella tarda*) входящих в состав типа *Proteobacteria* [232].

Повышение уровня ТМАО плазмы ассоциировано с повышенным сердечно-сосудистым риском [128, 167]. По данным литературы, ТМАО оказывает проатерогенный эффект, воздействуя на обратный захват холестерина из макрофагов. Однако точный механизм такого действия до конца не ясен [128, 289]. В настоящее время центральная роль в патогенезе

сосудистого воспаления отводится олигомеризации нуклеотид-связывающих доменов (NLRP3) инфламмасом. Под действием ТМАО наблюдается активация NLRP3-инфламмасы и каспазы-1. ТМАО способствует образованию реактивных форм кислорода, в частности за счет замедления активации марганец-зависимой супероксиддисмутазы-2 и снижения экспрессии сиртуина 3 [77]. Активация NLRP3- инфламмасы и каспазы-1 сопряжена с усилением продукции ИЛ-1 $\beta$ , повышением проницаемости эндотелия [288].

При ХСН выявлено повышение уровня ТМАО. W. Tang. показал, что средняя концентрация ТМАО в группе пациентов с ХСН составляла 5.0 мкМ и была значительно выше, чем в группе контроля (3.5 мкМ) ( $p < 0.001$ ) [236]. В исследовании на мышах на фоне инфузии ТМАО и холина возрастал уровень мозгового натрийуретического пептида (основного маркера сердечной недостаточности) и отмечалось усиление интерстициального (рисунок 4а) и периваскулярного (рисунок 4б) фиброза в миокарде [68].



а) Интерстициальный фиброз

б) Периваскулярный фиброз

Рисунок 4- Репрезентативные микрофотографии срезов сердца мышей (контрольная группа, на фоне инфузии холина, на фоне инфузии ТМАО) [68]

Риск смерти среди пациентов с ХСН в течение 5 лет коррелирует с уровнем ТМАО (4 квартиль в сравнении с 1: коэффициент риска (КР): 3.42; 95% доверительный интервал (ДИ): от 2.24 до 5.23;  $p < 0.001$ ; с поправкой на традиционные сердечно-сосудистые факторы риска: КР: 1.18; 95% ДИ: от 1.06 до 1.31 стандартных отклонений;  $p < 0.01$ ), причем значимых различий между риском смерти в группах ХСН ишемического и неишемического генеза не отмечалось [287].

В литературе также имеются указания на защитные свойства ТМАО. Так, у спонтанно-гипертензивных крыс, получавших водный раствор ТМАО, и крыс, получавших плацебо (воду), не выявлено существенных различий в значениях артериального давления, риске развития ангиопатии и гипертрофии миокарда. Однако на фоне введения небольших доз ТМАО в течение длительного времени (60 недель) у гипертензивных крыс наблюдались более низкие

значения NT-proBNP, вазопрессина, конечного диастолического давления в левом желудочке в сравнении с крысами, получавшими плацебо (вода). Таким образом, значительное повышение ТМАО плазмы не влияло на негативные изменения со стороны системы кровообращения при гипертензии, но оказывало положительный эффект при диастолической дисфункции, вызванной перегрузкой давлением [69].

#### **1.5.4 Ось «микробиота-кишка-мозг» при хронической сердечной недостаточности**

Взаимодействия между хозяином и микробиотой выступают не только в форме иммунно-воспалительного и метаболического каскадов, о которых говорилось ранее. Другим звеном в этом сообщении является ось «микробиота-кишка-мозг».

В литературе описаны 4 основных «языка» оси «микробиота-кишка-мозг»:

- 1) Нервная импульсация, осуществляемая афферентными нейронами вагуса и спинного мозга
- 2) Иммунные механизмы, обеспечивающиеся цитокинами
- 3) Эндокринное сообщение посредством гормонов кишки
- 4) Микробные факторы, которые могут достигать головного мозга через системный кровоток или воздействовать через другие пути передачи (нервный, иммунный, эндокринный) [59]

Роль блуждающего нерва в оси микробиота-кишка-мозг исследовалась в эксперименте на крысах с перевязанной коронарной артерией, получавших до и после индукции инфаркта миокарда пробиотический препарат/плацебо. Известно, что инфаркт миокарда ассоциирован с апоптозом нейронов миндалевидного тела и клиническими признаками депрессии [121, 298, 45], а пробиотики доказали эффективность в снижении риска развития депрессии после ИМ благодаря их противовоспалительным эффектам [75, 176].

В одной из исследуемых групп перед перевязкой коронарной артерии производилась ваготомия, на фоне чего было выявлено увеличение зоны некроза. Пробиотики не оказывали эффекта на размеры ИМ, однако способствовали снижению уровня каспазы-3 и каспазы-8 в миндалевидном теле лимбической системы головного мозга после инфаркта. Причем, положительные влияния пробиотиков на уровень каспаз нивелировались путем ваготомии. Таким образом, можно заключить, что *Nervus vagus* является одним из путей, посредством которого осуществляется связь между микробами кишки и центральной нервной системой [295].

В исследованиях на животной модели на фоне приема пробиотика (*Lactobacillus casei*, штамм Shirota) снижалась экспрессии кортикотропин-релизинг-фактора в паравентрикулярных

ядрах и подавление стресс-индуцированного повышения кортикостерона крови. У студентов, получавших тот же пробиотик, были выявлены более низкие цифры кортизола слюны [233].

Иммунные и микробные факторы при нарушении барьерной функции кишечника с микробиота-опосредованным провоспалительным каскадом способствуют развитию нейровоспаления с высвобождением релизинг-гормона, повышением концентрации кортизола и активацией симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, играющих ключевую роль в развитии ХСН.

У больных ХСН с высоким уровнем тревоги бессобытийная выживаемость достоверно ниже ( $p=0.03$ ), чем у пациентов с низким уровнем тревоги. Тревога определяет приверженность к терапии, что в свою очередь, влияет на продолжительность жизни [182].

Уровень депрессии также служит индикатором риска смерти и функционального спада ( $p<0.01$ ) у пациентов с ХСН независимо от фракции выброса ЛЖ, функционального класса, пикового потребления кислорода [87, 88, 246].

Кроме того, у лиц мужского пола в возрасте от 17 до 39 лет большой депрессивный эпизод ассоциирован с повышением С-реактивного белка, что может представлять возможную связь между депрессией и повышением сердечно-сосудистых рисков. У женщин корреляция депрессии с воспалительным маркером была слабой и статистически незначимой [50].

В сравнении со здоровыми людьми и пациентами, получавшими лечение, у пациентов с декомпенсированной ХСН отмечается снижение памяти, скорости психомоторной реакции, внимания. На фоне адекватной терапии ХСН достигается улучшение памяти и познавательных способностей [189, 72].

Доказана роль микробиоты в развитии поведенческих расстройств, депрессии, тревоги, способствующих активации симпато-адреналовой системы, а также снижению приверженности к лечению пациентов [148, 84].

### **1.5.5 Изменения состава кишечной микробиоты при хронической сердечной недостаточности**

Ряд исследований показывает снижение микробного разнообразия в кишечнике у пациентов с ХСН [140, 100]. Данные о представленности различных таксонов противоречивы. Результаты одних исследователей демонстрируют уменьшение числа представителей *Coriobacteriaceae*, *Erysipelotrichaceae* и *Ruminococcaceae* [140]. Другие свидетельствуют в пользу увеличения численности родов *Streptococcus* и *Veillonella* [217]. В работе М. Kummen и соавторов у пациентов с ХСН в сравнении с контрольной группой здоровых лиц отмечены изменения в 15 родах кишечных бактерий, на уровне семейств выявлено повышение пропорции



*Acidaminococcaceae*, *Prevotellaceae*, уменьшение содержания *Bifidobacteriaceae*, *Ruminococcaceae*, разнонаправленные изменения внутри семейства *Lachnospiraceae* [160]. При ХСН также выявлено повышенное содержание патогенных бактерий и грибов, таких как *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica* и *Candida* [225].

В настоящее время доказано, что продукты жизнедеятельности микробиоты — короткоцепочные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират) регулируют метаболические и иммунные процессы организма человека [197]. Выявлена обратная корреляция количества бутират-продуцирующих представителей *Lachnospiraceae* с Т-клеточным маркером активации CD25 (sCD25). Эта корреляционная связь выражена сильнее у пациентов с тяжелым течением ХСН, достигших за время наблюдения конечной точки (умерших или включенных в лист ожидания трансплантации сердца). У пациентов, достигших конечной точки, также выявлено снижение *Eubacterium hallii*, относящихся, как и *Lachnospiraceae*, к основным продуцентам бутирата [160].

В ряде исследований исследовались эффекты антибактериальных препаратов и пробиотиков при ХСН. Так, в работе V. M. Conraadsa оценивалось влияние селективной деконтаминации ЖКТ (Полимиксин В 800 мг/сут, Тобрамицин 320 мг/сут в течение 8 недель) у 10 пациентов с тяжелой ХСН (3 и 4 ФК по NYHA, фракция выброса левого желудочка 14-37 %) на внутриклеточную продукцию цитокинов моноцитами, уровни циркулирующих цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-6, ФНО-а) и эндотоксина, влияние на эндотелиальную функцию. На фоне лечения отмечено значимое снижение экспрессии CD14-моноцитов и внутриклеточной продукции ИЛ-1b, ИЛ-6 в ответ на стимуляцию липополисахаридом. Выявлено улучшение эндотелиальной функции (усиление поток-опосредованной дилатации плечевой артерии). Однако значимого изменения концентрации циркулирующих цитокинов и эндотоксина не выявлено. Это могло быть обусловлено небольшим количеством наблюдений и недостаточной группой сравнения (8 пациентов, получавших плацебо). В исследовании не оценивались противовоспалительные цитокины (например, ИЛ-10 и антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ra)), поэтому до конца исключить противовоспалительный эффект селективной деконтаминации также нельзя [254].

В исследованиях на животной модели отмечены положительные эффекты ряда пробиотиков при ХСН, в том числе уменьшение степени гипертрофии и фиброза миокарда [141, 261, 206, 232], замедление апоптоза кардиомиоцитов [261], положительное влияние на систолическую и диастолическую функцию [261, 232], уровень предсердного натрийуретического пептида. Клинические исследования по применению пробиотических бактерий у больных ХСН, показывают обнадеживающие результаты по улучшению систолической функции левого желудочка. Так, среди пациентов с ХСН NYHA II или III ФК с ФВ ЛЖ ниже 50 % в группе, получавшей пробиотик, содержащий *Saccharomyces boulardii*

выявлено уменьшение размеров левого предсердия, повышение фракции выброса [234]. Немногочисленные работы по изучению эффектов пребиотиков при ХСН посвящены преимущественно дефициту пищевых волокон в рационе больных ХСН [264] и противовоспалительным свойства пребиотических доз лактулозы [255].

Таким образом, роль изменений микробиоты в каскаде воспалительных реакций, участие ее метаболитов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний позволяет по-другому взглянуть на патогенез ХСН. Данные о составе кишечной микробиоты при ХСН противоречивы, в настоящее время недостаточно данных о роли микробиоты на клиническое течение ХСН. В исследованиях не оценивалась роль СИБР как маркера качественных изменений микробиоты кишечника при ХСН. Для лучшего понимания роли микробиоты в патогенезе ХСН и дальнейшего поиска возможных механизмов коррекции кишечной микробиоты с целью улучшения состояния и прогноза пациентов с ХСН необходимо проведение новых научных исследований.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Дизайн исследования

Исследование одобрено Локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (протокол № 04-19 от 06.03.2019).

Дизайн исследования представлен на рисунке 5.



Рисунок 5- Дизайн исследования

## 2.2 Характеристика пациентов

Пациентам, поступившим в кардиологическое отделения Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (директор Клиники - академик РАН, профессор В. Т. Ивашкин, заведующая отделением - к.м.н. М. Р. Схиртладзе) в период с марта 2019 г по июнь 2019 г. с клинической картиной сердечной недостаточности, проводился скрининг для участия в исследовании.

Ведение больных осуществлялось совместно с научным руководителем профессором, д.м.н., академиком РАН В. Т. Ивашкиным, зав. отделением к.м.н. М. Р. Схиртладзе, врачами отделения к.м.н. Н. П. Балахоновой, к.м.н. Е. А. Лосик, А. А. Тимофеевой.

В исследование включались пациенты в возрасте от 55 до 75 лет с хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка по данным эхокардиографического исследования менее 50 % (по Симпсону), подписавшие добровольное информированное согласие на участие в Исследовании.

Критериями невключения пациентов в исследование были тяжёлые нарушения функции печени и почек, наличие онкологического заболевания, заболевания ЖКТ (язвенная болезнь в стадии обострения, прием ИПП по поводу патологии верхних отделов ЖКТ, воспалительные заболевания кишечника), психического заболевания, злоупотребление алкоголем, прием антибактериальных, пре- и пробиотических препаратов в течение последних 3 мес.

Критериями исключения пациентов из исследования были отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, выявление любого заболевания или состояния, указанного в критериях невключения и развитие тяжелого патологического состояния, при котором наблюдение за пациентом становится плохо реализуемым и наличие которого может затруднить интерпретацию данных (ОНМК, инфаркт миокарда и прочее).

Из обследованных 97 человек 60 пациентов были включены в Исследование. Пациенты, не включенные в исследование, принимали антибиотики (n=4) и пробиотики (n=1) в течение 3 мес. до начала исследования, ингибиторы протонной помпы по поводу эрозивно-язвенной патологии верхних отделов ЖКТ, в том числе имевшие НПВС-индуцированную гастропатию (n=7), имели тяжелую хроническую болезнь почек с СКФ менее 30 мл/мин (n=11), онкологическое заболевание (n=7), злоупотребляли алкоголем (n=4), отказались от участия в Исследовании (n=3).

Основными этиологическими факторами ХСН у пациентов, включенных в исследование были хронические формы ИБС (выявлена у 91,7 % пациентов), в том числе перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, артериальная гипертензия (у 65 %), фибрилляция предсердий (48,3 %), реже- постмиокардитический кардиосклероз (3,3 %), пороки сердца (10 %), некомпактный

миокард (5 %), среди внекардиальных причин, ведущих к ХСН, наиболее часто встречалась ХОБЛ (выявлена у 23,3 % пациентов).

Пациенты основной группы получали лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/ блокаторами рецепторов ангиотензина II (в т.ч. в комбинации с ингибитором неприлизина), петлевым или тиазидным диуретиком, калийсберегающим диуретиком (спиронолактон, эплеренон), бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция, антиагрегантами (аспирин, клопидогрел), антикоагулянтами (эноксапарин, апиксабан, ривароксабан, варфарин), статинами, пролонгированными нитратами, сердечными гликозидами, антиаритмическим препарат III класса (амиодарон).

В группу контроля было включено 20 пациентов, сопоставимых с основной группой по полу, возрасту и основным заболеваниям (гипертоническая болезнь, ИБС, нарушения ритма) при отсутствии ХСН (нет клинических проявлений ХСН, сохраненная ФВ, отсутствие значимой диастолической дисфункции по результатам проведенного в стационаре эхокардиографического исследования, нормальные значения NT-proBNP) с отсутствием СИБР по данным водородного дыхательного теста. Пациенты контрольной группы получали лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/ блокаторами рецепторов ангиотензина II (в т.ч. в комбинации с ингибитором неприлизина), селективным агонистом имидазолиновых рецепторов, тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция, антиагрегантами (аспирин, клопидогрел), антикоагулянтами (эноксапарин, апиксабан, ривароксабан, варфарин), статинами, пролонгированными нитратами, антиаритмическими препаратами IC и III класса.

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по полу, возрасту и ИМТ. Характеристики пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2- Характеристики пациентов основной и контрольной группы

Показатели	Основная группа n=60	Контрольная группа n=20	p-уровень
<b>Возраст, лет</b>	70 [63; 75]	65,5 [59; 73,5]	0,144
<b>Пол: муж/жен</b>	33/27	9/11	0,453
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	29,7 [26,42; 34,05]	32,14 [29,6; 36]	0,115

Среди пациентов основной и контрольной группы не было лиц, приверженных нетрадиционным видам питания (вегетарианство, витарианизм и др.). Пищевой рацион питания пациентов за неделю до включения в исследования был стандартизован применением лечебной диеты № 10 с ограничением жиров, углеводов, количества поваренной соли и жидкости.

### 2.3 Методы обследования

У пациентов оценивалась выраженность симптомов ХСН. Для этого, согласно действующим клиническим рекомендациям по хронической сердечной недостаточности, проводилась оценка функционального класса с применением шкалы оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) (модификация Мареева В. Ю., 2000) (приложение А, таблица А1) и теста шестиминутной ходьбы (приложение А, таблица А2) [9].

Всем больным были проведены стандартные биохимические и гематологические тесты, выполнены ЭКГ и эхокардиографическое исследование.

При наличии жалоб на сердцебиения и перебои в работе сердца или других показаний проводилось мониторирование ЭКГ по Холтеру.

Дополнительно у пациентов исследовался уровень NT-proBNP, воспалительные маркеры.

Исследование уровня N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови проводилось в биохимической лаборатории Сеченовского университета с применением иммунохемилюминесцентной автоматической системы Immulite 2000 (Siemens, США). Пороговым считалось значение более 125 пг/мл.

Для оценки уровня воспаления у пациентов проводилось исследование уровня С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, оценивалось число лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов в клиническом анализе крови, рассчитывался индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам.

Для оценки клинических проявлений ИБР и диагностики синдрома избыточного бактериального роста проводился подробный расспрос пациентов с уточнением наличия диареи, метеоризма, абдоминальных болей или дискомфорта.

#### **Выявление синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке**

Для диагностики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке проводился водородный дыхательный тест с лактулозой с применением аппарата “Gastrolyzer” (производитель- «Bedfont», Великобритания) [61].

Исследование проводилось согласно инструкции по применению аппарата, рекомендациям по диагностике синдрома избыточного бактериального роста. Накануне исследования пациентам рекомендовалась диета с ограничением потребления медленноусвояемых углеводов (например, злаков, хлебобулочных изделий, картофеля) и растительной клетчатки, которые могли повлиять на результаты теста посредством замедления

выделения водорода с выдыхаемым воздухом. За 2 часа до исследования пациенты избегали физической нагрузки, не курили. Первое измерение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе проводилось утром натощак (после двенадцатичасового голодания) после санации ротовой полости. В последующем пациент принимал внутрь 15 мл 66,7% раствора лактулозы (содержит 10 мл вещества), растворенной в 400 мл воды без газа, с последующими повторными исследованиями на 15-й, 30-й, 60-й, 90-й и 120-й минуте после приема лактулозы. Тест считался положительным при повышении концентрации водорода в выдыхаемом воздухе на 20 ppm относительно его начального уровня [200]. Пример положительного и отрицательного результата представлен на рисунке 6.

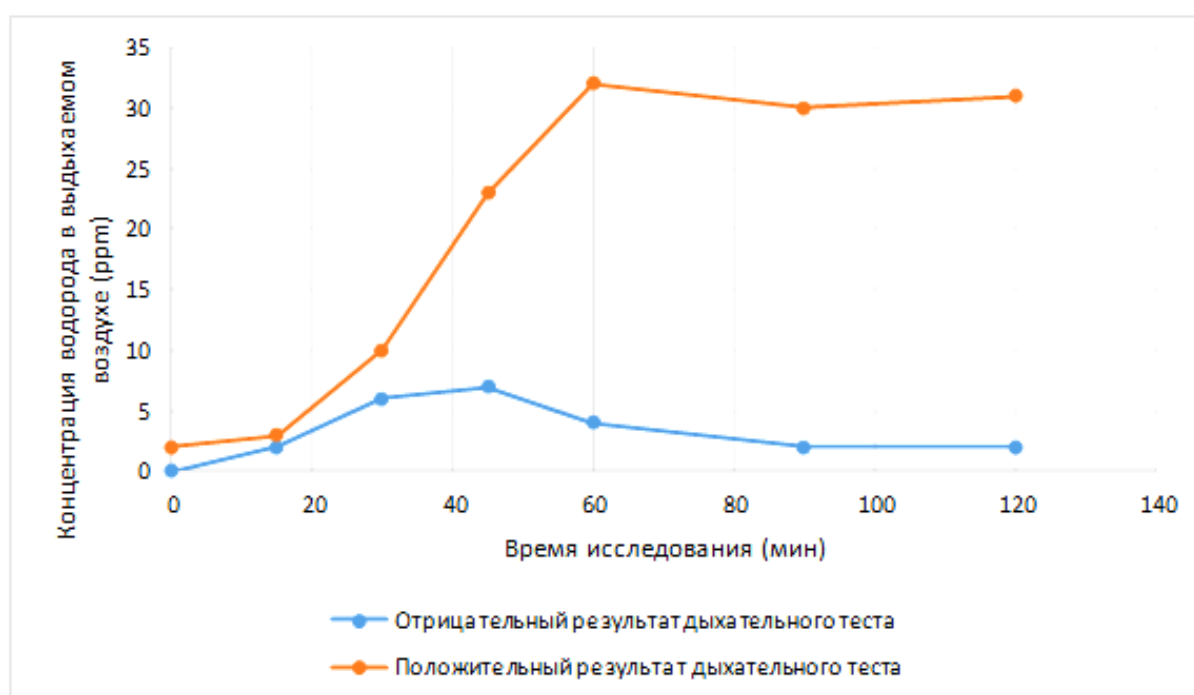


Рисунок 6- Результаты водородного дыхательного теста с лактулозой

### Исследование качественного состава кишечной микробиоты

Исследование микробиоценоза кишечника в образцах кала с помощью секвенирования 16S рибосомальной РНК (рРНК) было выполнено пациентам основной и контрольной группы.

Образцы кала собирались пациентами самостоятельно в стерильные контейнеры, после чего замораживались и хранились при температуре – 80 °С. Секвенирование 16S рРНК проводилось в ФГБУ «Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН (заведующая лабораторией постгеномных исследований к.м.н. Кудрявцева А.В.).

Образцы размораживались в контейнерах со льдом в течение 30 мин. Навеску образца массой 10 мкг отбирали шпателем и помещали в пробирки с керамическими шариками (MagNA Lyser Green Beads) для последующей гомогенизации. Далее добавляли лизирующий буфер MagNA Pure Bacteria Lysis Buffer (Roche, Германия) (500 мкл) и протеиназу К (QIAGEN, Германия) (20 мкл) и инкубировали при температуре 65 °С в течение 10 минут, затем при температуре 95 °С еще 10 минут. В последующем образцы гомогенизировали с применением автоматического гомогенизатора MagNA Lyser (Roche) и центрифугировали в течение 10 минут при скорости 14 000 оборотов в минуту. Из полученных таким образом 400 мкл супернатанта выделяли нуклеиновые кислоты. Тотальную ДНК выделяли в системе для автоматического выделения нуклеиновых кислот MagNA Pure LC согласно инструкции производителя, применяя реагенты MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I (Roche). Хранение выделенной ДНК осуществлялось при температуре -20 °С. Для качественной и количественной оценки ДНК применяли NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США). Подготовка 16S метагеномных библиотек проводилась по протоколу 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation (Illumina, США), рекомендованному производителем для секвенатора MiSeq [6]. Проводилась ПЦР-амплификация переменных фрагментов V3 и V4 генов рРНК с использованием праймеров CCTACGGGNGGCWGCAG и GACTACHVGGGTATCTAATCC. Длина ампликона составила порядка 450 п.н. С помощью флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen, США) и набора QuantiT dsDNA High-Sensitivity Assay Kit определяли концентрацию полученных библиотек 16S. В соответствии с полученными концентрациями эквимолярно смешивали очищенные ампликоны. Качество приготовленного пула библиотек оценивали с использованием прибора Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, США) и набора Agilent DNA 1000 Kit. Секвенирование проводилось в режиме парно-концевых прочтений (2\*300 нукл.) на приборе MiSeq (Illumina) с применением набора MiSeq Reagent Kit v2. В последующем происходила фильтрация прочтений по качеству и обрезка их 3'-конца при помощи trimmomatic [56]. Из парно-концевых прочтений при помощи MeFiT формировалась единая последовательность ампликона [195]. Биоинформатическая обработка данных включала в себя фильтрацию ридов, коррекцию ошибок чтения, выделение RSV (Ribosomal Sequence Variant), слитие полученных RSV между прямыми и обратными прочтениями, удаление химерных RSV, таксономическую аннотацию последовательностей RSV с использованием баз данных RDP, Silva (версия 132) и пакета DADA2. Дальнейшая обработка данных проводилась с использованием собственных скриптов для среды Python и R (использованы пакеты vegan, fossil, ggplot и др.).



## 2.4 Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA 10. Для определения нормальности распределения показателей применялся критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Распределение большинства показателей было отличным от нормального, результаты исследования представлены в виде медиана [интерквартильный размах]. Сравнение групп проводилось с применением непараметрических критериев (критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера). Для выявления корреляций между показателями вычислялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Сила связи между двумя признаками менее 0,3 расценивалась как слабая, 0,4-0,7- как умеренная, более 0,7- как сильная. Отношение шансов вычислялось с помощью программы MedCalc. Значимость определялась по вероятности совершить ошибку первого рода ( $p$ ):  $p \leq 0,05$  считалось значимым. Построение графиков и таблиц проводилось с применением программы STATISTICA 10 и Microsoft Excel 2016.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Характеристика лиц, включенных в исследование

Среди 60 пациентов с ХСН у 25 пациентов (42 %) выявлен синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) по данным дыхательного теста (рисунок 7а). Из обследованных 22 пациентов без ХСН только у 2 пациентов (9 %) был выявлен СИБР (рисунок 7б), пациенты с положительным тестом на СИБР из контрольной группы были исключены. Таким образом, распространенность СИБР среди пациентов с ХСН значительно превышала его распространенность в группе пациентов без ХСН ( $p=0,0034$ ). В группу контроля были включены 20 пациентов с отрицательным результатом исследования на СИБР.

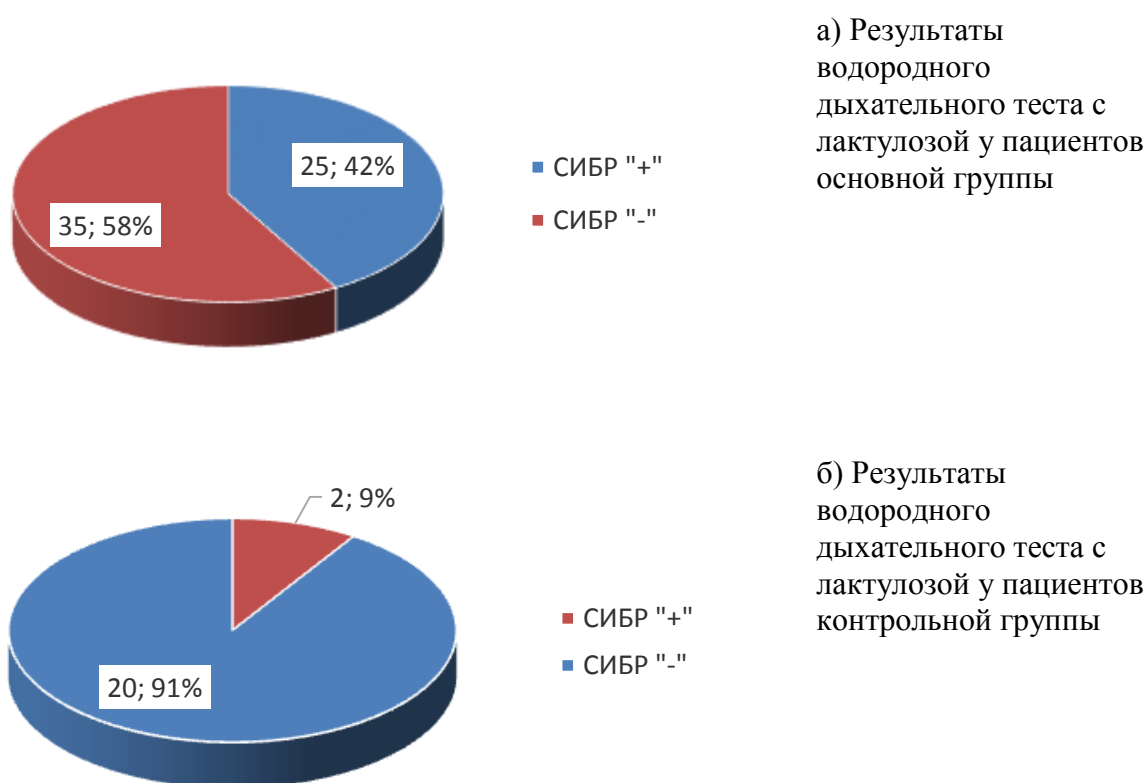


Рисунок 7- Результаты водородного дыхательного теста с лактулозой

Пациенты с СИБР и без СИБР были сравнимы по полу (16 мужчин и 9 женщин в группе ХСН-СИБР«+» vs 17 мужчин и 18 женщин в группе ХСН-СИБР«-»;  $p=0,300$ ), возрасту (68 [61;74] лет vs 70 [64;75] лет;  $p=0,283$ ), ИМТ (29,7 [27,9;33,1] кг/м<sup>2</sup> vs 29,7 [25,8;37] кг/м<sup>2</sup>;  $p=0,840$ ), а также заболеваниям, вызвавшим ХСН (рисунок 8).

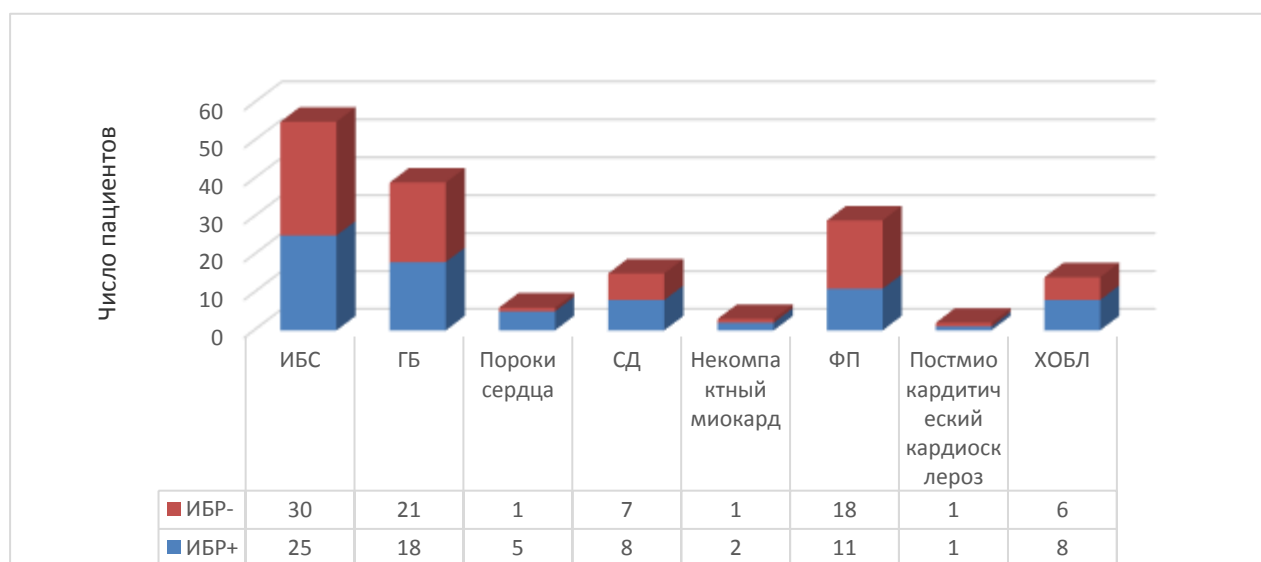


Рисунок 8- Сравнение пациентов с СИБР (синий цвет) и без СИБР (красный цвет) по этиологическим факторам ХСН

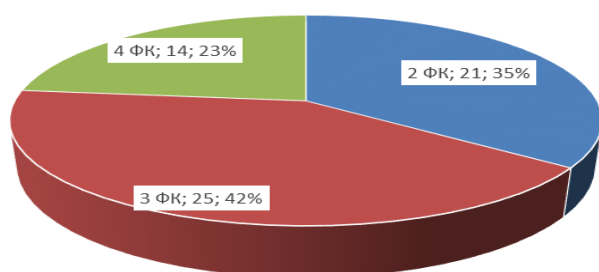
Распределение пациентов в зависимости от гастроинтестинальных жалоб представлено в таблице 3. В основной группе жалобы на метеоризм встречались чаще, чем в группе контроля ( $p=0,025$ ), значимых различий по частоте выявления диареи ( $p=0,438$ ) и абдоминальной боли ( $p=0,183$ ) между основной и контрольной группой выявлено не было. У пациентов с ХСН наличие диареи, метеоризма и абдоминальной боли у 16 из 35 пациентов (45,7 %) не свидетельствовало о наличии СИБР, статистически значимой разницы в частоте выявления вышеуказанных жалоб в группах ХСН-СИБР«+» и ХСН-СИБР«-» не отмечено. У 15 человек из 25 (60 %) пациентов с ХСН СИБР протекал без клинических проявлений.

Таблица 3- Клинические проявления СИБР

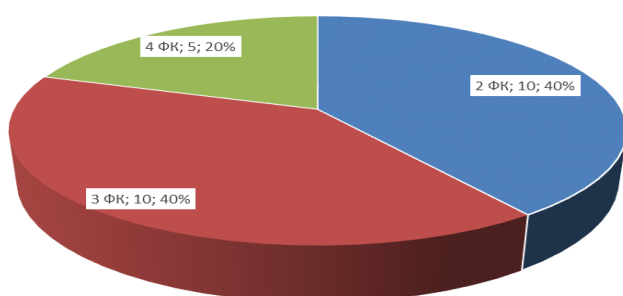
Жалобы (абс. число пациентов, процент от общего числа пациентов в данной группе)	Основная группа			p (ХСН- СИБР«+» vs ХСН- СИБР«-»)	Группа контроля n=20	p (основная группа vs контрольная группа)
	Все n=60	СИБР «+» n=25	СИБР «-» n=35			
Диарея	n=8; 13,3 %	n=4; 16 %	n=4; 11,4 %	0,708	n=1; 5 %	0,438
Метеоризм и вздутие живота	n=23; 38,3 %	n=9; 36 %	n=14; 40 %	1,000	n=2; 10 %	<b>0,025</b>
Абдоминальная боль, дискомфорт	n=7; 11,7 %	n=3; 12 %	n=4; 11,4 %	1,000	n=0	0,183
Отсутствие жалоб	n=34 56,7 %	n=15; 60 %	n=19; 54,3 %	0,4310	n=18; 90 %	<b>0,052</b>

Учитывая тяжесть состояния пациентов, в ходе исследования у большей части пациентов тест шестиминутной ходьбы не проводился, в связи с чем результаты этого теста при статистической обработке было решено не учитывать. Все пациенты были оценены по шкале ШОКС. Медиана баллов по шкале ШОКС в основной группе составила 7 [6;10,5].

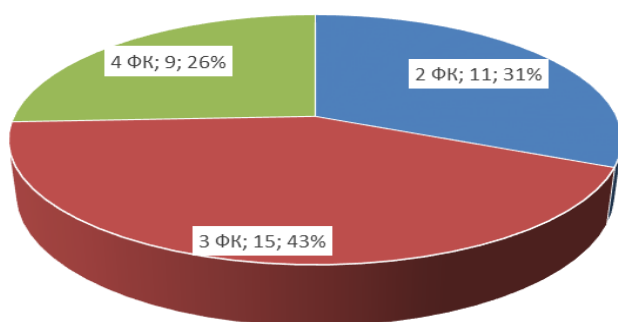
Значимых различий по результатам оценки с применением шкалы ШОКС между пациентами группы ХСН-СИБР«+» и ХСН-СИБР«-» выявлено не было (7[4;13] vs 7 [5;9];  $p=0,505$ ). Среди пациентов с ХСН у 21 пациента выявлена ХСН 2 ФК, у 25 пациентов– 3 ФК, у 14 пациентов– 4 ФК по Нью-Йоркской классификации (рисунок 9а). Статистически значимых различий между группами ХСН-СИБР«+» (рисунок 9б) и ХСН-СИБР«-» (рисунок 9в) выявлено не было (3 [2;3] vs 3 [2;4];  $p=0,505$ ).



а) Распределение пациентов основной группы по функциональным классам ХСН



б) Распределение пациентов с ХСН и СИБР по функциональным классам ХСН



в) Распределение пациентов с ХСН без СИБР по функциональным классам ХСН

Рисунок 9- Распределение пациентов по функциональным классам ХСН

Результаты ключевых показателей лабораторных исследований в основной и контрольной группах представлены в таблице 4. Между пациентами с ХСН и пациентами

группы контроля выявлены статистически значимые различия в значениях NT-proBNP, альбумина, натрия и лейкоцитов.

Таблица 4- Результаты лабораторных исследований в основной и контрольной группах

Показатели	Результаты		p
	Основная группа	Контрольная группа	
NT-proBNP, пг/мл	<b>1500,0 [1004,0; 2809,5]</b>	<b>98,0 [54,5; 116,0]</b>	<b>0,000</b>
Белок, г/л	70,1 [65,8; 2,9]	71,9 [70,2; 73,4]	0,053
Альбумин, г/л	<b>41,2 [38,3; 44,3]</b>	<b>43,0500 [41,0; 45,9]</b>	<b>0,046</b>
Натрий, ммоль/л	<b>143,0 [141,0; 145,0]</b>	<b>145,5 [144,0; 146,0]</b>	<b>0,009</b>
Калий, ммоль/л	4,7 [4,4; 4,9]	4,5 [4,3; 4,8]	0,115
Креатинин, мкмоль/л	100,5 [90,1; 114,4]	91,5 [77,6; 107,5]	0,079
АЛТ, ед/л	20,0 [16,5; 32,5]	26,0 [22,5; 31,5]	0,079
АСТ, ед/л	24,0 [18,0; 33,0]	26,0 [22,5; 29,0]	0,317
Гемоглобин, г/л	136,0 [124,0; 145,0]	139,0 [127,0; 145,5]	0,545
Эритроциты, 10*12/л	4,7 [4,3; 5,0]	4,6 [4,5; 5,0]	0,890
Лейкоциты, 10*9/л	<b>6,9 [5,6; 8,2]</b>	<b>5,9 [5,2; 6,8]</b>	<b>0,044</b>
Тромбоциты, 10*9/л	225,0 [189,5; 254,0]	243,0 [204,0; 282,5]	0,220

При сравнении пациентов с наличием и отсутствием СИБР значимых различий по вышеуказанным лабораторным показателям выявлено не было (таблица 5).

Таблица 5- Результаты лабораторных исследований у пациентов групп ХСН- СИБР«+» и ХСН- СИБР«-»

Показатели	Результаты		p
	СИБР+	СИБР-	
NT-proBNP, пг/мл	1652,5 [1013,0; 3700,0]	1375,0 [988,0; 2700,0]	0,404
Белок, г/л	69,1 [65,6; 72,5]	70,3 [66,3; 73,3]	0,840
Альбумин, г/л	42,9 [39,6; 45,0]	40,9 [37,7; 42,9]	0,109
Натрий, ммоль/л	142,5 [141,0; 145,0]	143,0 [141,0; 144,0]	0,988
Калий, ммоль/л	4,7 [4,5; 4,9]	4,6 [4,3; 4,9]	0,279
Креатинин, мкмоль/л	101,4 [90,6; 110,9]	100,4 [88,4; 130,3]	0,507
АЛТ, ед/л	24,0 [17,0; 32,0]	20,0 [15,0; 33,0]	0,460
АСТ, ед/л	23,0 [18,0; 28,0]	24,0 [18,0; 35,0]	0,698
Гемоглобин, г/л	140,0 [127,0; 152,0]	133,0 [124,0; 145,0]	0,075
Эритроциты, 10*12/л	4,8 [4,6; 5,2]	4,6 [4,3; 4,9]	0,078
Лейкоциты, 10*9/л	6,8 [5,6; 7,7]	6,9 [5,8; 8,8]	0,507
Тромбоциты, 10*9/л	218,0 [172,0; 251,0]	235,0 [208,0; 257,0]	0,160

В группе ХСН-СИБР«+» в сравнении с группой ХСН-СИБР«-» отмечались более высокие значения NT-proBNP (1652,5 [1013,0; 3700,0] пг/мл vs 1375,0 [988,0; 2700,0] пг/мл),

однако разница не была достоверной ( $p=0,404$ ). Диаграмма размаха для NT-proBNP в обеих группах представлена на рисунке 10.

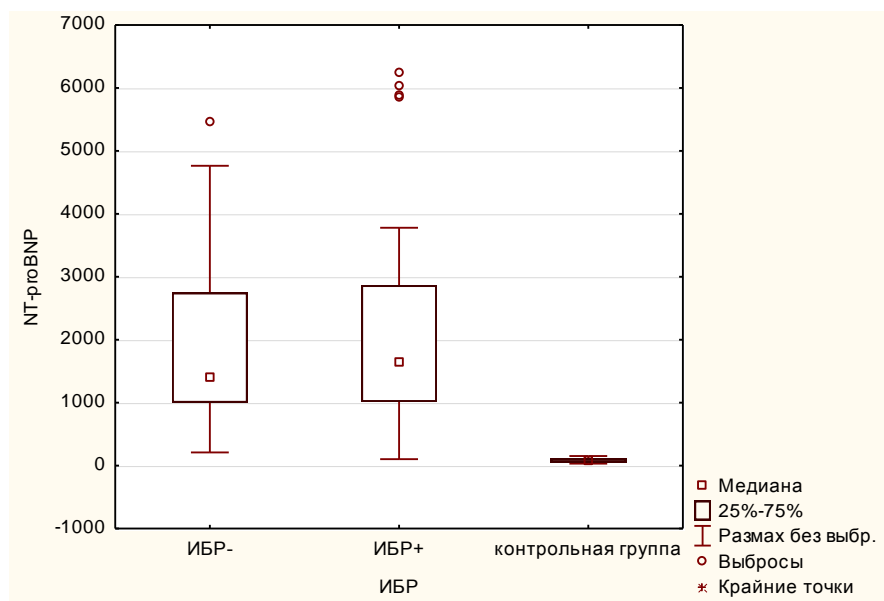


Рисунок 10- Диаграмма размаха значений NT-proBNP у пациентов групп ХСН-СИБР«-», ХСН-СИБР«+» и контрольной группы

Показатели эхокардиографического исследования в основной и контрольной группе представлены в таблице 6.

Таблица 6- Показатели эхокардиографического исследования в основной и контрольной группе

Показатели	Результаты		p
	Основная группа	Контрольная группа	
ЛП, см	6,7 [6,2; 7,3]	6,0 [5,7; 6,4]	<b>0,0004</b>
ПП, см	5,9 [5,3; 6,7]	5,0 [4,8; 5,6]	<b>0,0003</b>
ПЖ, см	3,1 [2,9; 3,3]	2,9 [2,8; 3,1]	<b>0,031</b>
МЖП	1,3 [1,2; 1,5]	1,4 [1,2; 1,5]	0,730
ЗС ЛЖ	1,1 [1,0; 1,2]	1,0 [0,9; 1,0]	<b>0,003</b>
КДР ЛЖ, см	5,1 [4,8; 5,8]	4,6 [4,3; 4,8]	<b>0,0001</b>
КСР ЛЖ, мл	3,8 [3,1; 4,6]	2,7 [2,5; 3,0]	<b>0,0000</b>
КДО ЛЖ, мл	110,0 [78,0; 156,0]	68,0 [63,0; 80,5]	<b>0,0001</b>
КСО ЛЖ, мл	64,0 [42,0; 100,0]	25,0 [23,0; 30,5]	<b>0,0000</b>
УО, мл	45,0 [37,0; 59,0]	44,0 [38,0; 47,0]	0,933
ФВ (по Симпсону), %	42,0 [35,0; 47,0]	62,0 [60,5; 64,5]	<b>0,0000</b>
СДЛА, мм рт.ст.	45,0 [35,0; 60,0]	32,5 [30,0; 35,0]	<b>0,0001</b>

Оценка данных эхокардиографического исследования пациентов основной и контрольной группы показала значимые различия по размерам предсердий и правого желудочка, и левого (конечный систолический и конечный диастолический размер) желудочка,

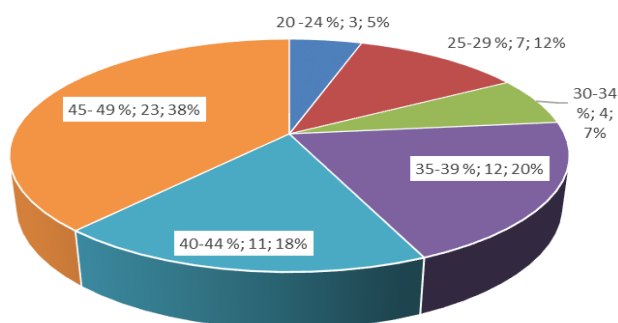
объемным показателям левого желудочка (конечный диастолический и конечный систолический объем), толщине задней стенки, фракции выброса левого желудочка, давлению в легочной артерии. Значимых различий по значениям ударного объема и толщине межжелудочковой перегородке не было.

Значимых различий по данным эхокардиографии между пациентами с наличием и отсутствием СИБР в данном исследовании не было (таблица 7).

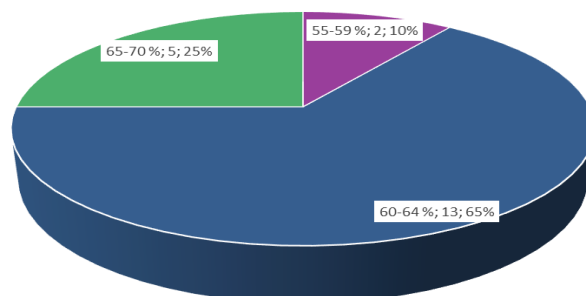
Таблица 7- Показатели эхокардиографического исследования у пациентов групп ХСН-СИБР«+» и ХСН-СИБР«-»

Показатели	Результаты		p
	СИБР+	СИБР-	
ЛП, см	6,8 [6,3; 7,4]	6,7 [6,2; 7,2]	0,707
ПП, см	5,9 [5,4; 6,7]	5,9 [5,3; 6,4]	0,650
ПЖ, см	3,1 [3,0; 3,3]	3,0 [2,8; 3,3]	0,308
КДР ЛЖ, см	5,4 [4,8; 6,3]	5,0 [4,7; 5,4]	0,114
КСР ЛЖ, мл	3,8 [3,4; 5,1]	3,8 [3,1; 4,3]	0,304
КДО ЛЖ, мл	110,0 [91,0; 178,0]	103,0 [74,0; 140,0]	0,138
КСО ЛЖ, мл	58,0 [47,0; 114,0]	64,0 [39,0; 95,0]	0,236
УО, мл	49 [37,5; 61]	41,0 [33,0; 53,0]	0,104
ФВ (по Симпсону), %	44,0 [38,0; 46,0]	41,0 [35,0; 47,0]	0,624
СДЛА, мм рт.ст.	40,0 [33,0; 60,0]	46,5 [35,0; 60,0]	0,640

Распределение пациентов основной группы и контрольной группы в зависимости от фракции выброса левого желудочка представлено на рисунке 11 (рисунок 11а и 11б). Как упоминалось ранее, статистически значимых различий по ФВ ЛЖ между пациентами с положительным и отрицательным тестом на СИБР выявлено не было (44 [38;46] vs 42 [35;47];  $p=0,624$ ).



а) Распределение пациентов с ХСН по фракции выброса левого желудочка



б) Распределение пациентов контрольной группы по фракции выброса левого желудочка

Рисунок 11- Распределение пациентов по фракции выброса левого желудочка

### 3.2 СИБР и маркеры воспаления при ХСН

В группе ХСН в сравнении с контрольной группой выявлены более высокие значения СРБ ( $p=0,027$ ), лейкоцитов ( $p=0,044$ ), нейтрофилов ( $p=0,002$ ), отношения нейтрофилов к лимфоцитам ( $p=0,001$ ). Значимых различий в концентрации фибриногена ( $p=0,250$ ) и уровне лимфоцитов ( $p=0,199$ ) не выявлено. Подробные данные по воспалительным маркерам в исследуемых группах представлены в таблице 8, на рисунке 12.

Таблица 8- Сравнительная характеристика исследуемых групп по уровню воспалительных маркеров

Показатели	Результаты					
	Основная группа				Контрольная группа	Р основная vs контрольная
	СИБР+	СИБР-	Р СИБР+ vs СИБР-	Все пациенты		
Фибриноген, г/л	3,7 [3,1; 4,1]	3,9 [3,3; 4,8]	0,184	3,8 [3,2; 4,5]	3,6 [2,9; 4,1]	0,250
СРБ, мг/л	3,6 [2,5; 4,1]	2,15 [0,4; 5,1]	<b>0,041</b>	2,9 [0,4; 5,1]	1,7 [0,9; 2,5]	<b>0,027</b>
Лейкоциты, $10^9/л$	6,8 [5,6; 7,7]	6,9 [5,8; 8,8]	0,507	6,9 [5,6; 8,2]	5,9 [5,2; 6,8]	<b>0,044</b>
Лимфоциты, $10^9/л$	1,8 [1,4; 2,2]	1,8 [1,5; 2,3]	0,649	1,8 [1,5; 2,2]	1,9 [1,7; 2,4]	0,199
Нейтрофилы, $10^9/л$	3,95 [3,3; 4,9]	4,0 [3,1; 5,3]	0,823	4,0 [3,26; 5,0]	3,2 [2,9; 3,5]	<b>0,002</b>
Нейтрофилы/лимфоциты	2,3 [1,7; 2,9]	2,3 [1,7; 3,0]	0,817	2,27 [1,7; 2,9]	1,7 [1,2; 2,2]	<b>0,001</b>

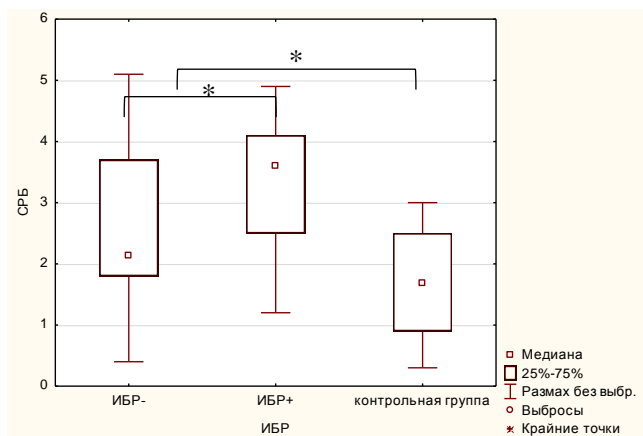
При сравнении уровня воспалительных маркеров в группах ХСН-СИБР«+» и ХСН-СИБР«-» получены следующие данные:

- значимых различий в концентрациях фибриногена ( $p=0,184$ ), лейкоцитов ( $p=0,507$ ) (в т.ч. нейтрофилов ( $p=0,823$ ) и лимфоцитов ( $p=0,649$ ), значении индекса нейтрофилы/лимфоциты ( $p=0,817$ ) не получено. Показатели отношения нейтрофилы/лимфоциты более 3 в основной группе выявлено у 12 пациентов, в то время как ни у одного пациента контрольной группы данный показатель не превышал 3 ( $p=0,0314$ ). При сравнении внутри основной группы пациентов с положительным (4 пациента из 25 со значением отношения нейтрофилы/лимфоциты более 3) и отрицательным (8 пациентов из 35) результатом исследования на СИБР статистически значимой разницы в частоте выявления высоких значений индекса нейтрофилы/лимфоциты не было ( $p=0,745$ ).

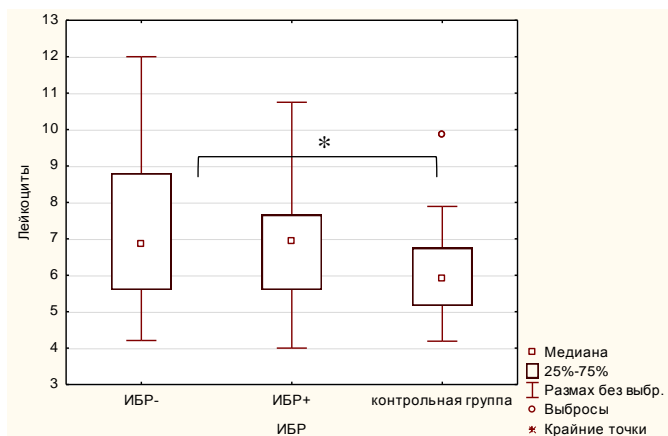
- в группе ХСН-СИБР«+» выявлены более высокие значения СРБ ( $p=0,041$ ).



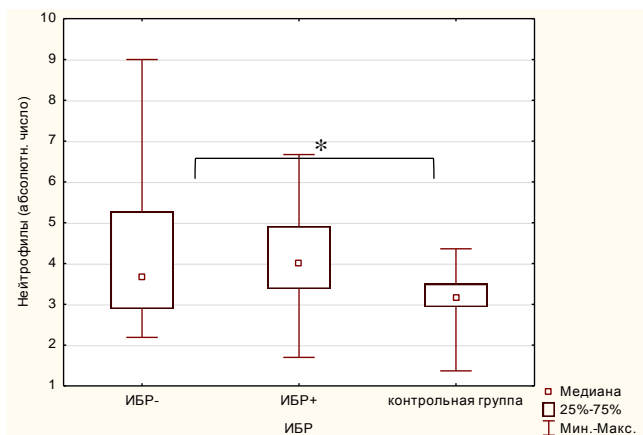
Уровень вышеперечисленных показателей использовался в качестве маркеров воспаления, а также микровоспаления, в связи с чем дальнейшие корреляционные связи учитывались в том числе, если медианы значений данных показателей не выходили за пределы относительной лабораторной нормы.



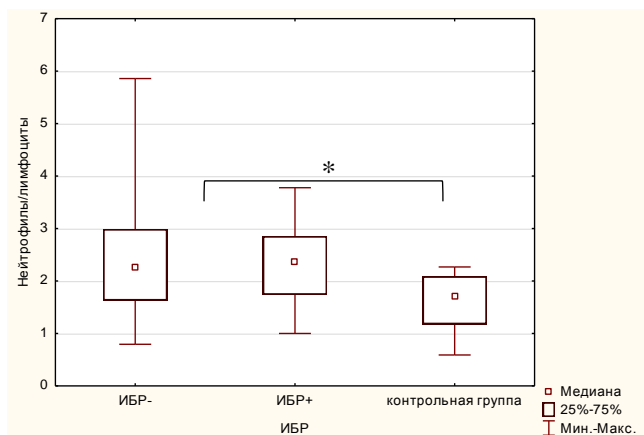
а) Диаграммы размаха для СРБ в группах ХСН-СИБР «-», ХСН-СИБР«+» и контрольной группе



б) Диаграммы размаха для абсолютного числа лейкоцитов в группах ХСН-СИБР «-», ХСН-СИБР«+» и контрольной группе



в) Диаграммы размаха для абсолютного числа нейтрофилов в группах ХСН-СИБР«-», ХСН-СИБР«+» и контрольной группе



г) Диаграммы размаха для индекса отношения нейтрофилов/лимфоциты в группах ХСН-СИБР«-», ХСН-СИБР«+» и контрольной группе

Рисунок 12- Диаграммы размаха для воспалительных показателей в группе ХСН-СИБР «-», ХСН-СИБР«+» и контрольной группе. Значимые различия ( $p < 0,05$ ) отмечены знаком \*

### 3.3 Нарушения ритма и проводимости сердца и СИБР

Из 60 пациентов с ХСН показания для проведения Холтеровского мониторирования ЭКГ были у 48 пациентов (20 пациентов СИБР«+» и 28 пациентов СИБР«-»). Проведен количественный анализ наджелудочковых (для пациентов без постоянной формы фибрилляции предсердий) и желудочковых экстрасистол и анализ частоты выявления в исследуемых группах фибрилляции предсердий, пауз ритма, пробежек желудочковой тахикардии.

Значимых различий по количеству наджелудочковых ( $p=0,888$ ) и желудочковых ( $p=0,327$ ) экстрасистол, наличию пауз ритма более 2000 мс и фибрилляции предсердий не отмечено. Выявлены различия по распространенности желудочковой тахикардии в исследуемых группах: среди пациентов с ХСН и СИБР желудочковая тахикардия выявлена у 45 % (9 из 20) обследованных пациентов, в то время как у пациентов без СИБР- лишь у 10,71 % (3 из 28) ( $p=0,016$ ). Распределение пациентов с положительным и отрицательным тестом на СИБР в зависимости от наличия/отсутствия желудочковой тахикардии представлено в виде гистограмм на рисунке 13.

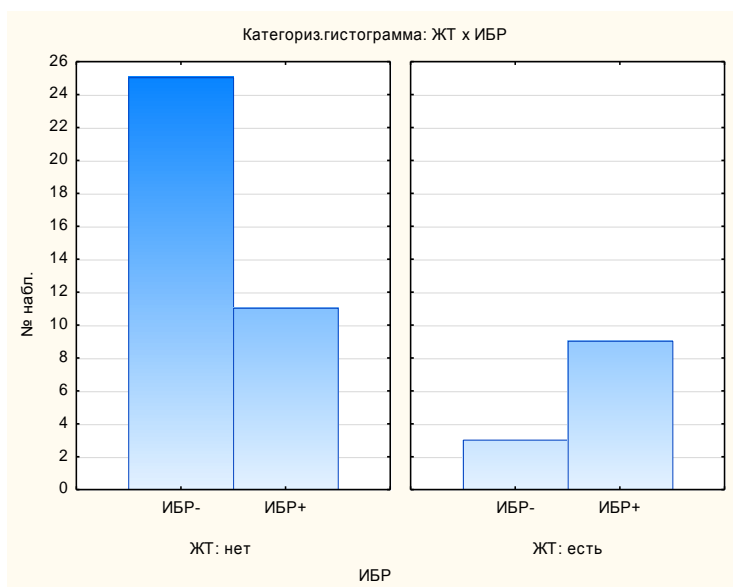


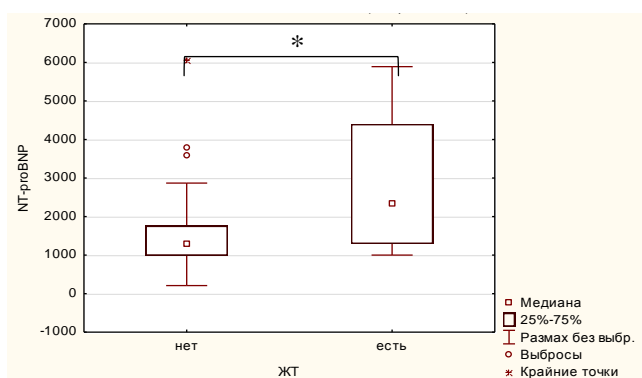
Рисунок 13- Категоризированная гистограмма, иллюстрирующая распределение пациентов с положительным и отрицательным тестом на СИБР в зависимости от наличия/отсутствия желудочковой тахикардии

При расчете отношения шансов (отношение шансов развития ЖТ в группе с СИБР к шансам ЖТ в группе ХСН без ИБР), выявлено, что у больных группы ХСН-СИБР «+» в 6,8 раз выше риск развития ЖТ, чем у пациентов группы ХСН-СИБР «-» (ОШ= 6.818, 95 % ДИ: от 1.542 до 30.153;  $P = 0.011$ ).

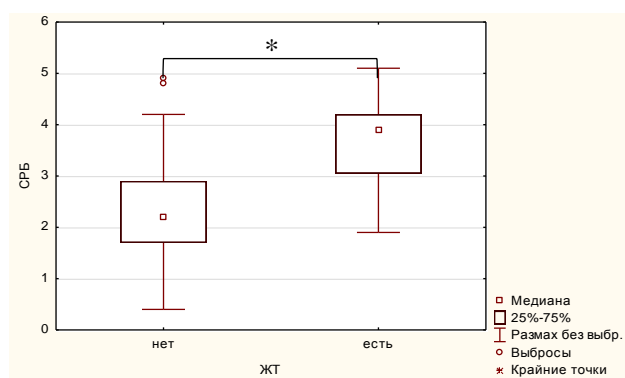
### 3.4 Зависимость желудочковой тахикардии от других показателей

Для выявления возможных причин большей распространенности желудочковой тахикардии среди пациентов с СИБР проведена оценка корреляций между наличием желудочковой тахикардией по данным суточного мониторирования ЭКГ и показателями лабораторный и инструментальных исследований, а также функциональными показателями пациентов.

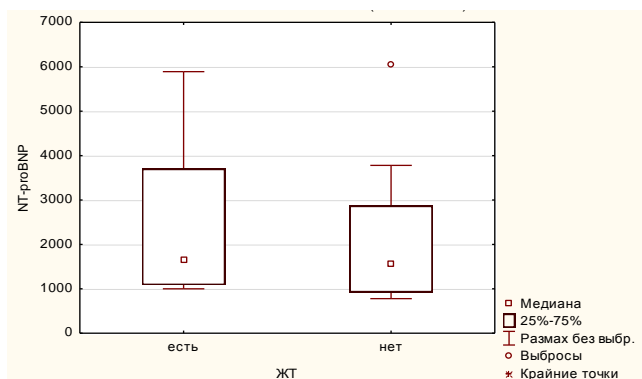
На рисунке 14 представлены диаграммы размаха значений СРБ и NT-proBNP в зависимости от наличия или отсутствия желудочковой тахикардии по данным ХМ ЭКГ у пациентов основной группы (а, б) и у пациентов групп ХСН-СИБР«+» (в, г) и ХСН-СИБР«-» (д, е).



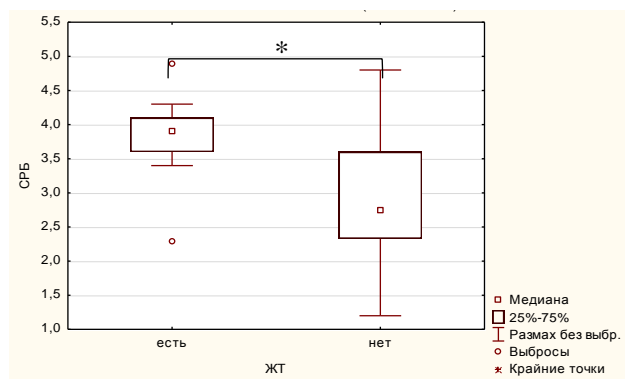
а) Диаграмма размаха значений NT-proBNP в основной группе при отсутствии/наличии ЖТ



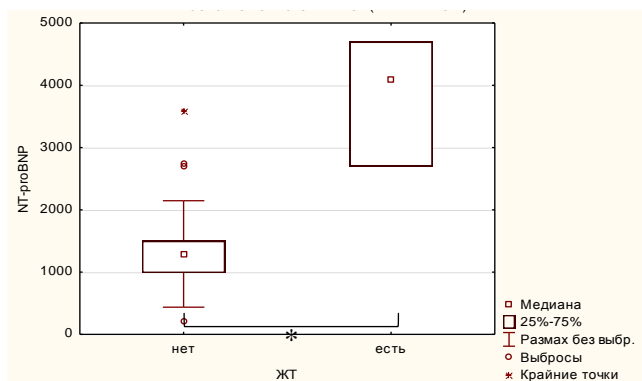
б) Диаграмма размаха значений СРБ в основной группе в зависимости от отсутствия/наличия ЖТ



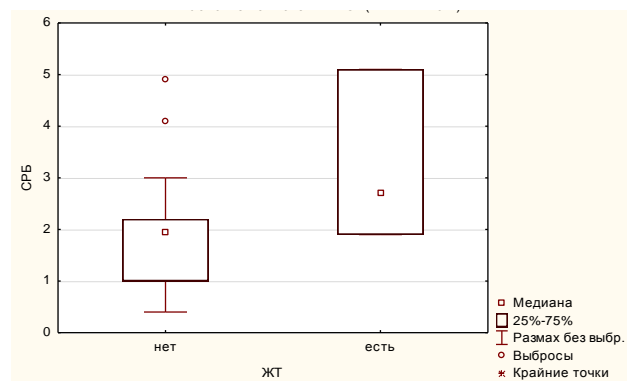
в) Диаграмма размаха значений NT-proBNP в группе ХСН-СИБР«+» при отсутствии/наличии ЖТ



г) Диаграмма размаха значений СРБ в группе ХСН-СИБР«+» в зависимости от отсутствия/наличия ЖТ



д) Диаграмма размаха значений NT-proBNP в группе ХСН-СИБР«-» при отсутствии/наличии ЖТ



е) Диаграмма размаха значений СРБ в группе ХСН-СИБР«-» в зависимости от отсутствия/наличия ЖТ

Рисунок 14- Уровень NT-proBNP и СРБ в зависимости от наличия и отсутствия желудочковой тахикардии. \*- значимые различия ( $p < 0,05$ )

У больных ХСН существует прямая средняя по силе корреляционная связь с NT-proBNP ( $R=0,361$ ,  $p=0,012$ ) и уровнем СРБ ( $R=0,536$ ,  $p=0,001$ ). В группе ХСН-СИБР «+» корреляция между ЖТ и NT-proBNP была слабой и незначимой ( $R=0,148$ ,  $p=0,533$ ), в то время как у пациентов группы ХСН-СИБР «-» между этими показателями выявлена связь средней силы ( $R=0,500$ ,  $p=0,007$ ). Обратная зависимость наблюдалась при оценке корреляции между значениями СРБ и ЖТ: в группе с наличием СИБР отмечалась связь средней силы между ЖТ и СРБ ( $R=0,454$ ,  $p=0,044$ ), а в группе без СИБР корреляция была слабой и незначимой ( $R=0,331$ ,  $p=0,194$ ).

### 3.5 Воспалительные маркеры и показатели лабораторных и инструментальных исследований при ХСН, зависимость от наличия/отсутствия СИБР

#### С-реактивный белок

В группе ХСН выявлена прямая корреляционная связь средней силы между уровнем СРБ и функциональными показателями пациентов (СРБ & баллы ШОКС:  $R=0,431$ ,  $p=0,022$ ; СРБ & ФК:  $R=0,526$ ,  $p=0,031$ ) как в группе ХСН-СИБР«+» (СРБ & баллы ШОКС:  $R=0,341$ ,  $p=0,180$ ; СРБ & ФК:  $R=0,462$ ,  $p=0,062$ ), так и в группе ХСН-СИБР«-» (СРБ & баллы ШОКС:  $R=0,449$ ,  $p=0,093$ ; СРБ & ФК:  $R=0,639$ ,  $p=0,010$ ) (рисунок 15).

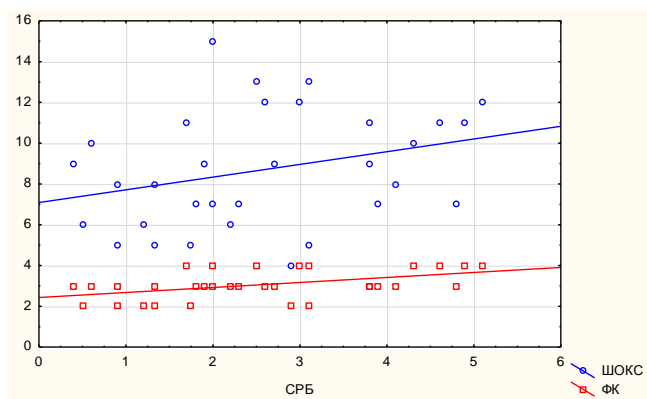
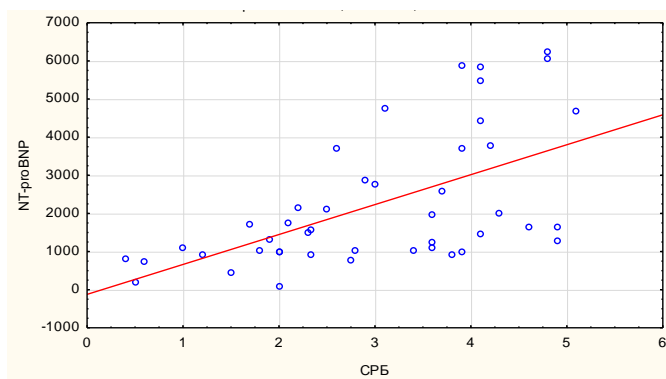
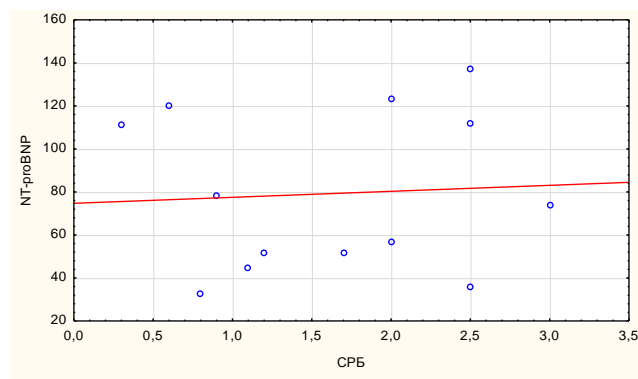


Рисунок 15- Корреляция между значениями СРБ и функциональными показателями пациентов (красным цветом- с ФК ХСН, синим цветом- с количеством баллов по шкале ШОКС) у больных ХСН

В основной группе также выявлена прямая корреляционная связь средней силы между уровнем СРБ и NT-proBNP ( $R= 0,627$ ,  $p= 0,000004$ - для всех пациентов основной группы; в группе ХСН-СИБР«+»:  $R= 0,589$ ,  $p= 0,002$ ; в группе ХСН-СИБР«-»:  $R=0,799$ ,  $p=0,00002$ ). В группе контроля корреляции между СРБ и NT-proBNP не выявлено ( $R= 0,119$ ,  $p=0,698$ ). Диаграмма рассеяния для СРБ и NT-proBNP в основной и контрольной группе представлена на рисунке 16.



а)



б)

Рисунок 16- Корреляция между значениями СРБ и NT-proBNP в основной (а) и контрольной группе (б)

В основной группе определяется слабая обратная корреляционная связь между СРБ и числом лимфоцитов ( $R= -0,326$ ,  $p=0,020$ ). Также отмечалась слабая связь между СРБ и отношением нейтрофилы/лимфоциты, СРБ и уровнем лейкоцитов, однако данные корреляции не были достоверными ( $p>0,05$ ). В группе контроля корреляция «СРБ & лимфоциты» ( $R= -0,290$ ,  $p=0,337$ ) была слабой и незначимой. Значимых корреляционных связей между СРБ и показателями эхокардиографии в данном исследовании не получено. О корреляции между СРБ

и частотой выявления ЖТ в основной группе ( $R=0,536$ ,  $p=0,0009$ ), а также о наличии данной корреляции в группе ХСН-СИБР«+» ( $R=0,454$ ,  $p=0,044$ ) говорилось ранее.

### **Фибриноген**

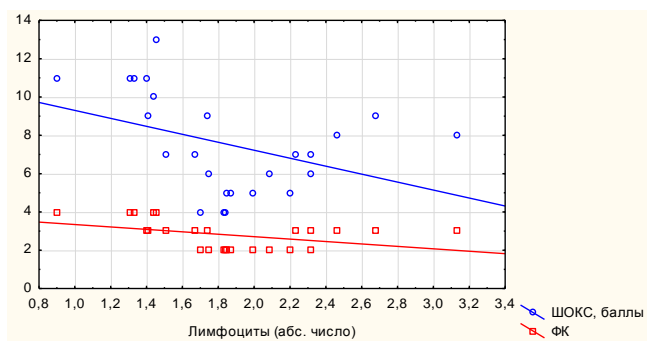
В данном исследовании не получено значимых корреляций между уровнем фибриногена, баллами ШОКС и ФК ХСН, а также данными инструментальных. Из лабораторных показателей уровень фибриногена в основной группе коррелировал с числом тромбоцитов (прямая корреляционная связь,  $R=0,359$ ,  $p=0,012$ ), числом нейтрофилов (прямая корреляционная связь,  $R=0,301$ ,  $p=0,037$ ). Связь между показателями была слабой. Значимых корреляций между уровнем фибриногена и другими лабораторными данными не получено.

### **Лейкоциты**

Во всех группах отмечена ожидаемая прямая корреляционная связь между уровнем лейкоцитов и уровнем лимфоцитов и нейтрофилов (сильная или средней силы в разных группах). Уровень лейкоцитов у пациентов основной группы коррелировал с уровнем тромбоцитов ( $R=0,440$ ,  $p=0,0004$  для всех пациентов с ХСН; в группе ХСН-СИБР«+»:  $R=0,506$ ,  $p=0,010$ ; в группе ХСН-СИБР«-»:  $R=0,357$ ,  $p=0,035$ ). В контрольной группе значимой корреляции между показателями не было ( $R=0,166$ ,  $p=0,484$ ). В основной группе выявлена прямая корреляционная связь средней силы между уровнем лейкоцитов и ударным объемом ( $R=0,297$ ,  $p=0,022$ ). Схожие данные получены для группы с наличием СИБР ( $R=0,4608$ ,  $p=0,024$ ), но не для группы без СИБР ( $R=0,217$ ,  $p=0,209$ ). В группе контроля корреляции между уровнем лейкоцитов и ударным объемом практически отсутствовала ( $R=-0,042$ ,  $p=0,860$ ). Значимых корреляций с нарушениями ритма не получено.

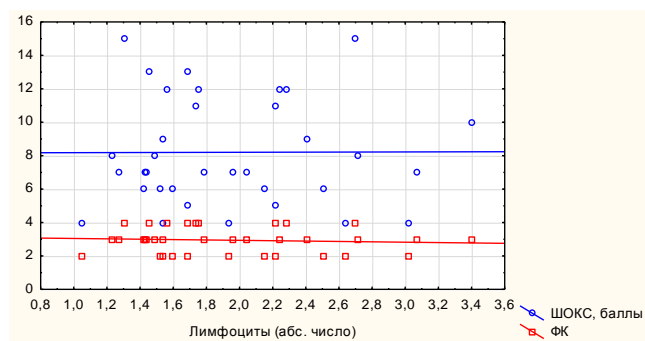
### **Лимфоциты**

В группе ХСН-СИБР«+» уровень лимфоцитов коррелировал с клинической тяжестью ХСН (Лимфоциты & ШОКС, баллы:  $R=-0,470$ ,  $p=0,018$ ; Лимфоциты & ФК:  $R=-0,500$ ,  $p=0,011$ ). Достоверных данных о наличии схожих корреляций в других группах (все пациенты ХСН, группа ХСН-СИБР«-») не получено (рисунок 17). Уровень лимфоцитов в основной группе коррелировал с уровнем NT-proBNP ( $R=-0,414$ ,  $p=0,013$ , обратная корреляционная связь) (рисунок 18а), причем в группе ХСН-СИБР«+» эта связь была сильнее ( $R=-0,522$ ,  $p=0,008$ ) (рисунок 18в), чем в группе ХСН-СИБР«-» ( $R=-0,414$ ,  $p=0,013$ ) (рисунок 18г). В контрольной группе число лимфоцитов с уровнем NT-proBNP не коррелировало ( $R=0,007$ ,  $p=0,977$ ) (рисунок 18б).

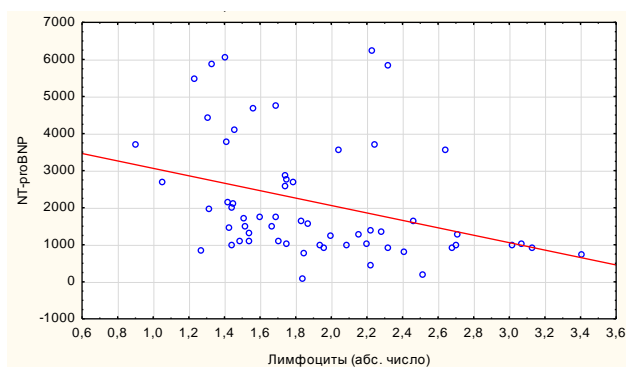


а)

Рисунок 17- Корреляция между числом лимфоцитов и функциональными показателями пациентов в группах ХСН- СИБР «+» (а) и ХСН- СИБР «-» (б) (красным цветом- с функциональным классом ХСН, синим цветом- с количеством баллов по шкале ШОКС)

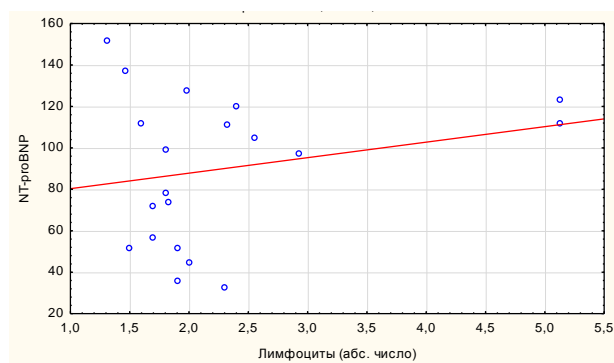


б)



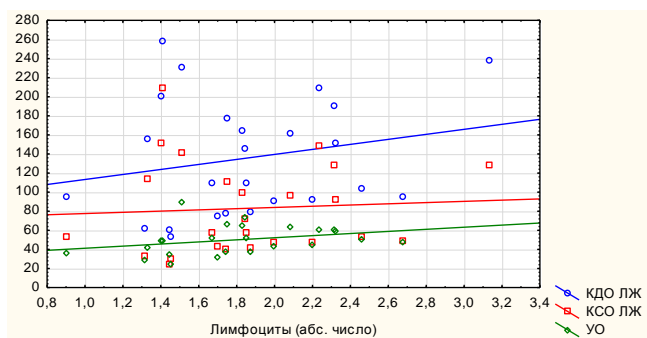
а)

Рисунок 18- Корреляция между числом лимфоцитов и значениями NT-proBNP в основной (а) и контрольной (б) группах



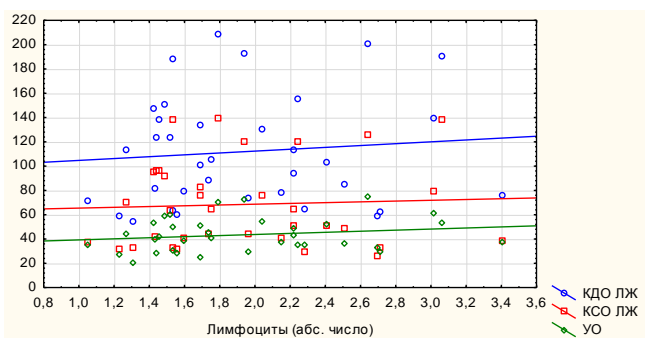
б)

В основной группе также отмечена связь между уровнем лимфоцитов и ударным объемом ( $R=0,276$ ,  $p=0,034$ ) (рисунок 19а). В группе без СИБР данная корреляционная связь была слабой и не была значимой ( $R=0,217$ ,  $p=0,209$ ) (рисунок 19а), в то время как в группе с наличием СИБР получена значимая прямая корреляционная связь средней силы ( $R=0,460$ ,  $p=0,024$ ) (рисунок 19б).



а)

Рисунок 19- Корреляция между числом лимфоцитов и показателями ЭХО КГ (синим цветом- КДО ЛЖ, красным цветом- КСО ЛЖ, зеленым цветом- УО) группах в группах ХСН- СИБР «+» (а) и ХСН- СИБР «-» (б)



б)

## Нейтрофилы

У пациентов основной группы выявлена корреляция между содержанием нейтрофилов и уровнем фибриногена, о чем говорилось ранее.

В группе ХСН также получена слабая корреляционная связь с КДО ЛЖ ( $R=0,274$ ,  $p=0,034$ ), КСО ЛЖ ( $R=0,260$ ,  $p=0,045$ ) и УО ( $R=0,243$ ,  $p=0,063$ ). Схожая картина получена и в группе ХСН-СИБР«+» (Нейтрофилы & УО:  $R=0,384$ ,  $p=0,064$ ; Нейтрофилы & КДО ЛЖ:  $R=0,364$ ,  $p=0,074$ ; Нейтрофилы & КСО ЛЖ:  $R=0,286$ ,  $p=0,166$ ). В группе ХСН-СИБР«-» и контрольной группе ни одна корреляционная связь между уровнем нейтрофилов и показателями ЭХО КГ не была значимой.

## Нейтрофилы/лимфоциты

Корреляциями с функциональными данными пациентов получены только для пациентов с наличием СИБР. Так, в группе ХСН-СИБР«+» существовала связь средней силы между значениями индекса нейтрофилы/лимфоциты и баллами ШОКС ( $R=0,465$ ,  $p=0,019$ ), при отсутствии СИБР связь была слабой ( $R=0,088$ ,  $p=0,614$ ) (рисунок 20).

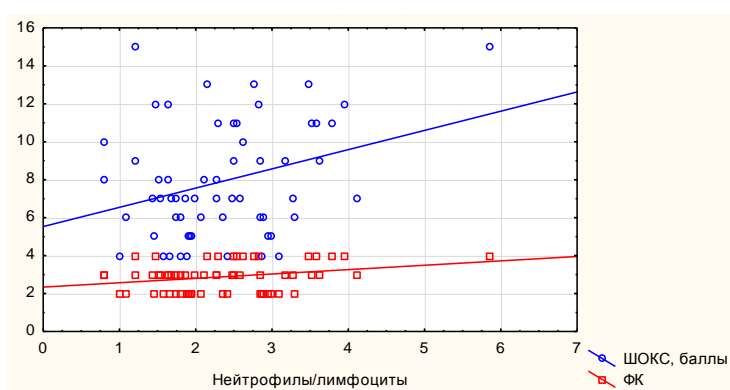


Рисунок 20- Корреляция между значением индекса отношения нейтрофилов к лимфоцитам и функциональными показателями пациентов основной группы (красным цветом- с функциональным классом ХСН, синим цветом- с количеством баллов по шкале ШОКС)

В основной группе отношение нейтрофилов к лимфоцитам коррелировало со значениями NT-proBNP ( $R=0,366$ ,  $p=0,004$ ) (рисунок 21), уровнем натрия ( $R= -0,296$ ,  $p=0,021$ ) и калия ( $R=0,326$ ,  $p=0,011$ ).



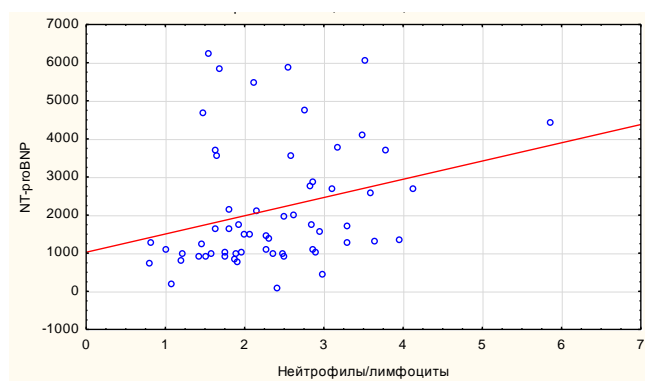


Рисунок 21- Корреляция между значением индекса отношения нейтрофилов к лимфоцитам и NT-ргоBNP в основной группе

### 3.6 Микробный состав кишки у пациентов основной и контрольной групп

Микробиота в образцах фекалий пациентов всех исследуемых групп была представлена преимущественно доменом *Bacteria* (99,94 [99,42; 100] % в основной и 99,91 [99,87; 100] % в контрольной группе,  $p=0,2$ ). В меньшей степени представлен домен *Archaea* (0,03 [0,00; 0,56] % в основной группе и 0,00 [0,00; 0,071] % в контрольной группе,  $p=0,04$ ) (рисунок 22).

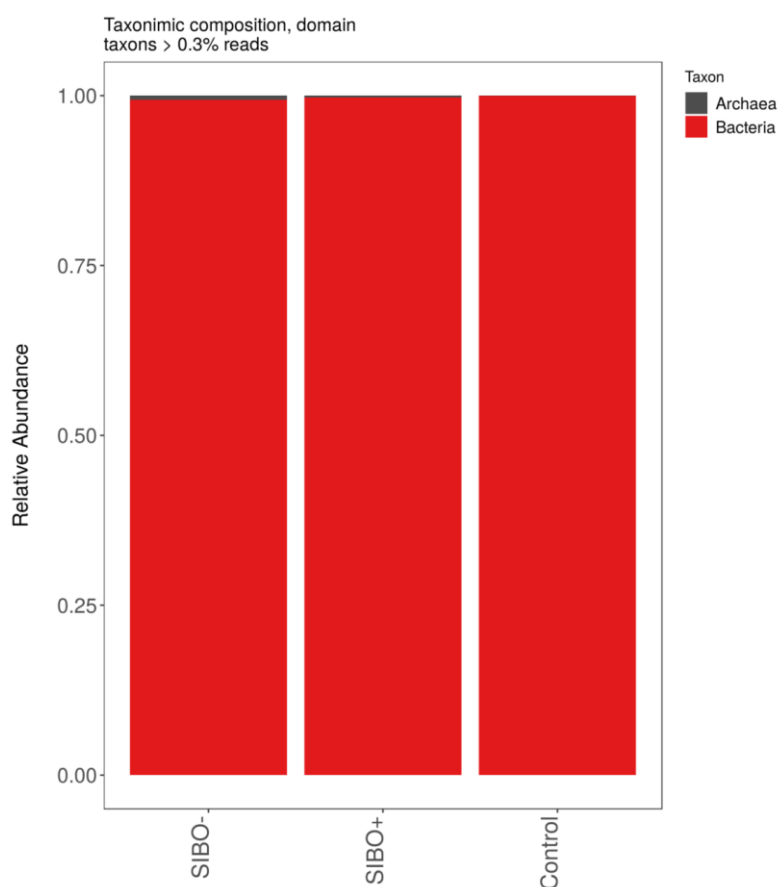


Рисунок 22- Домены микробиоты, выявленные в образцах фекалий пациентов контрольной и основной групп (СИБР+ и СИБР-)

Общая классификация бактерий, выявленных в образцах фекалий основной и контрольной группы, с распределением на типы, классы, порядки и семейства представлена в таблице 9.

Таблица 9- Систематика бактерий, выявленных в образцах фекалий

Тип	Класс	Порядок	Семейство	
<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Clostridiales</i>	<i>Catabacteriaceae</i>	
			<i>Christensenellaceae</i>	
			<i>Clostridiaceae</i>	
			<i>Defluviitaleaceae</i>	
			<i>Eubacteriaceae</i>	
			<i>Lachnospiraceae</i>	
			<i>Peptococcaceae</i>	
			<i>Peptoniphilaceae</i>	
			<i>Peptostreptococcaceae</i>	
			<i>Ruminococcaceae</i>	
	<i>Negativicutes</i>		<i>Veillonellales</i>	<i>Veillonellaceae</i>
			<i>Selenomonadales</i>	
			<i>Acidaminococcales</i>	<i>Acidaminococcaceae</i>
	<i>Bacilli</i>		<i>Erysipelotrichales</i> (подкласс <i>Erysipelotrichia</i> )	<i>Erysipelotrichaceae</i>
			<i>Bacillales</i>	<i>Staphylococcaceae</i>
		<i>Lactobacillales</i>		<i>Carnobacteriaceae</i>
				<i>Enterococcaceae</i>
				<i>Lactobacillaceae</i>
				<i>Streptococcaceae</i>
<i>Proteobacteria</i>	<i>Alphaproteobacteria</i>	<i>Caulobacterales</i>	<i>Caulobacteraceae</i>	
		<i>Rhodospirillales</i>	<i>Rhodospirillaceae</i>	
		<i>Rhizobiales</i>	<i>Brucellaceae</i>	
	<i>Phyllobacteriaceae</i>			
	<i>Betaproteobacteria</i>	<i>Burkholderiales</i>	<i>Comamonadaceae</i>	
	<i>Deltaproteobacteria</i>		<i>Desulfovibrionales</i>	<i>Desulfovibrionaceae</i>
			<i>Bdellovibrionales</i>	<i>Bdellovibrionaceae</i>
	<i>Gammaproteobacteria</i>		<i>Aeromonadales</i>	<i>Succinivibrionaceae</i>
			<i>Enterobacteriales</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>
			<i>Pasteurellales</i>	<i>Pasteurellaceae</i>
			<i>Pseudomonadales</i>	<i>Moraxellaceae</i>
				<i>Pseudomonadaceae</i>
	<i>Xanthomonadales</i>	<i>Xanthomonadaceae</i>		
<i>Epsilonproteobacteria</i>	<i>Campylobacterales</i>	<i>Campylobacteraceae</i>		

Продолжение таблицы 9

Тип	Класс	Порядок	Семейство
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidia</i>	<i>Bacteroidales</i>	<i>Bacteroidaceae</i>
			<i>Marinilabiliaceae</i>
			<i>Porphyromonadaceae</i>
			<i>Prevotellaceae</i>
	<i>Sphingobacteriia</i>	<i>Sphingobacteriales</i>	<i>Sphingobacteriaceae</i>
<i>Verrucomicrobia</i>	<i>Verrucomicrobiae</i>	<i>Verrucomicrobiales</i>	<i>Verrucomicrobiaceae</i>
<i>Fusobacteria</i>	<i>Fusobacteriia</i>	<i>Fusobacteriales</i>	<i>Fusobacteriaceae</i>
<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinomycetales</i>	<i>Actinomycetaceae</i>
			<i>Micrococcaceae</i>
	<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i>	
	<i>Coriobacteriia</i>	<i>Coriobacteriales</i>	<i>Coriobacteriaceae</i>
<i>Saccharibacteria</i>			
<i>Spirochaetes</i>	<i>Spirochaetia</i>	<i>Spirochaetales</i>	<i>Brachyspiraceae</i>
<i>Synergistetes</i>	<i>Synergistia</i>	<i>Synergistales</i>	<i>Synergistaceae</i>
<i>Euryarchaeota</i>	<i>Methanobacteria</i>	<i>Methanobacteriales</i>	<i>Methanobacteriaceae</i>
<i>Elusimicrobia</i>	<i>Elusimicrobia</i>	<i>Elusimicrobiales</i>	<i>Elusimicrobiaceae</i>
<i>Tenericutes</i>	<i>Mollicutes</i>	<i>Anaeroplasmatales</i>	<i>Anaeroplasmataceae</i>
<i>Lentisphaerae</i>	<i>Lentisphaeria</i>	<i>Victivallales</i>	<i>Victivallaceae</i>

Основными типами бактерий в образцах фекалий пациентов как основной, так и контрольной групп были *Firmicutes* (78,15 [69,3; 85,27] % в основной и 69,31 [63,34; 80,95] % в контрольной группе) и *Bacteroidetes* (10,97 [5,12; 19,23] и 17,08 [7,62; 24,26] % соответственно). Менее представленными типами были *Verrucomicrobia* (1,81 [0,00; 6,34] и 3,38 [0,03; 11,97] %), *Proteobacteria* (1,30 [0,64; 3,43] и 1,93 [0,54; 3,07] %), *Actinobacteria* (0,55 [0,36; 1,26] и 0,89 [0,36; 1,52] %) (рисунок 23).

У пациентов с ХСН в сравнении с лицами из группы контроля наблюдалось повышение содержания *Euryarchaeota* (0,03 [0,00; 0,56] % в группе ХСН и 0,00 [0,00; 0,07] % в контрольной группе,  $p=0,02$ ), *Firmicutes* (77,59 [68,68; 85,47] и 73,71 [66,03; 80,95] % соответственно,  $p=0,03$ ). Кроме того, отмечено снижение пропорции *Tenericutes* ( $p=0,02$ ), однако в связи с тем, что данный таксон был выявлен лишь у единичных пациентов, эти изменения было решено не учитывать.

Эти данные подтверждаются при сравнительном анализе типов бактерий в образцах фекалий пациентов с ХСН и группы контроля в виде двоичного логарифма отношения средней доли бактерий данного типа у основной группы к средней доле бактерий того же типа в контрольной группе (таблица 10).

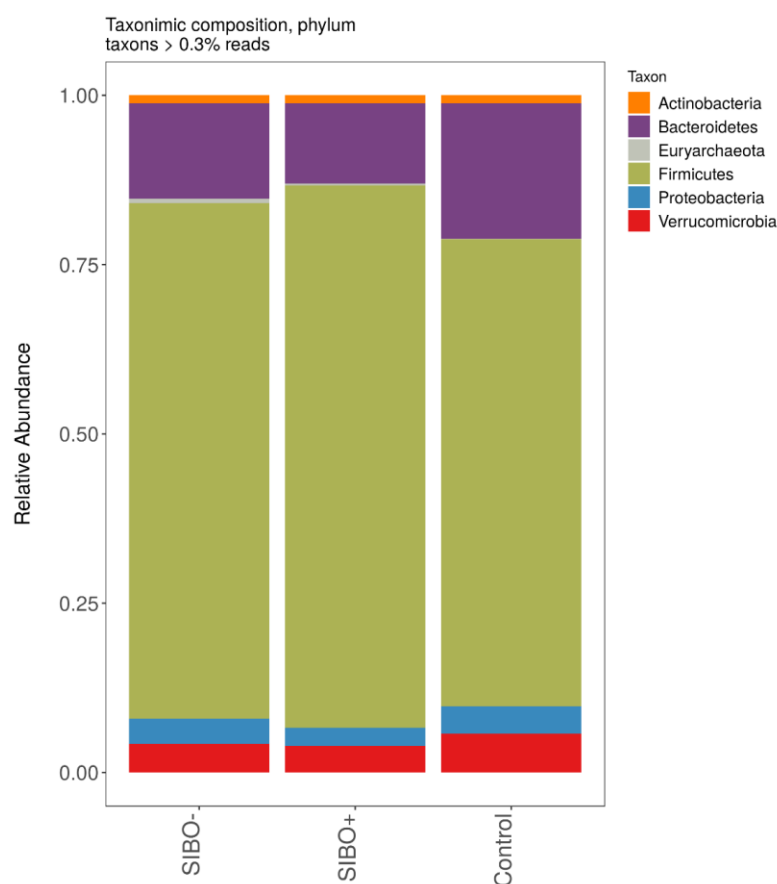


Рисунок 23- Типы бактерий в образцах фекалий пациентов контрольной и основной групп (СИБР+ и СИБР-)

Таблица 10- Сравнительный анализ типов бактерий в образцах фекалий пациентов с ХСН и группы контроля. LogFC- двоичный логарифм отношения средней доли бактерий данного типа у основной группы к средней доле бактерий того же типа в контрольной группе. Синим цветом выделены значения ниже среднего, красным цветом- выше среднего

Типы бактерий	LogFC	Контрольная группа	Основная группа	p (Mann-Wh.)
Euryarchaeota	2,18	9,0	83,5	0,04
Firmicutes	0,17	11840,4	13354,3	0,03
Bacteroidetes	-0,60	3436,7	2258,3	0,07
Verrucomicrobia	-0,47	986,0	706,5	0,4
Proteobacteria	-0,31	694,8	558,9	0,8
Actinobacteria	0,03	194,8	199,7	0,4
Synergistetes	0,50	9,4	18,3	0,4
Tenericutes	-0,58	6,2	0,2	0,02
Fusobacteria	0,25	9,1	13,1	0,7

Распределение бактерий по классам, порядкам представлено на рисунках 24 и 25.

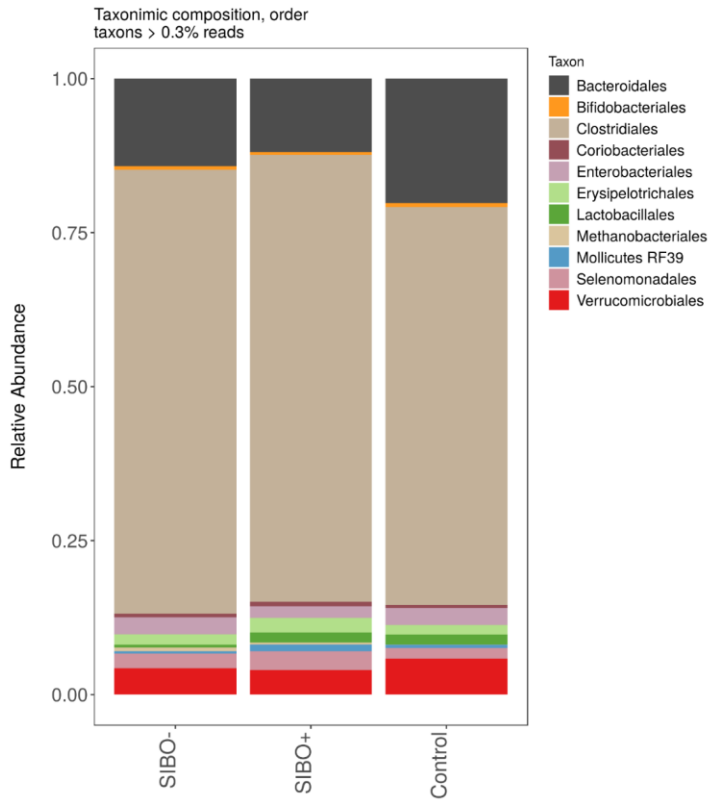


Рисунок 24- Классы бактерий в образцах фекалий пациентов контрольной и основной групп (СИБР+ и СИБР-)

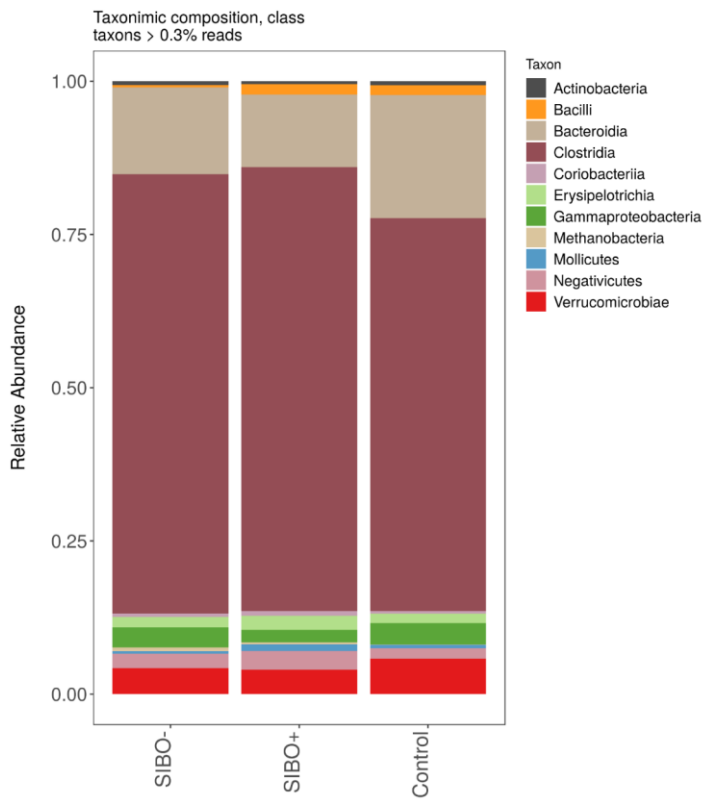


Рисунок 25- Микробные порядки в образцах фекалий пациентов контрольной и основной групп (СИБР+ и СИБР-)

Основными семействами бактерий в образцах фекалий пациентов контрольной и основной групп были *Ruminococcaceae* (35,83 [27,01; 43,94] % у больных ХСН и 32,57 [23,27; 43,44] % у пациентов контрольной группы), *Lachnospiraceae* (19,41 [13,56; 26,66] и 22,59 [14,89; 32,08] % соответственно), *Bacteroidaceae* (4,78 [1,60; 10,81] и 7,73 [4,17; 19,28] %), *Verrucomicrobiaceae* (1,81 [0,00; 6,34] и 3,38 [0,027; 11,97] %), *Enterobacteriaceae* (0,41 [0,066; 2,00] и 0,37 [0,11; 1,21] %), *Prevotellaceae* (0,39 [0,04; 1,74] и 0,57 [0; 4,41] %), *Veillonellaceae* (1,81 [0,00; 6,34] и 0,57 [0; 1,93] %), *Erysipelotrichaceae* (1,13 [0,52; 2,64] и 1,19 [0,57; 2,09] %), *Rikenellaceae* (0,87 [0,26; 3,06] и 0,93 [0,21; 2,42] %), *Porphyromonadaceae* (1,03 [0,50; 1,90] и 1,98 [0,41; 3,46] %), *Eubacteriaceae* (0,83 [0,12; 1,78] и 0,31 [0; 1,04] %), *Streptococcaceae* (0,15 [0,00; 0,51] и 0,05 [0; 0,66] %), *Peptostreptococcaceae* (0,14 [0,00; 0,46] и 0,15 [0,04; 0,29] %), *Coriobacteriaceae* (0,35 [0,17; 0,67] и 0,35 [0,19; 0,51] %), *Bifidobacteriaceae* (0,15 [0,00; 0,37] и 0,36 [0; 0,65] %), *Acidaminococcaceae* (0,11 [0,00; 0,40] и 0,13 [0,00; 1,04] %), *Clostridiaceae* 1 (0,096 [0,00; 0,62] и 0,05 [0; 0,19] %) и *Methanobacteriaceae* (0,29 [0,00; 0,56] и 0,00 [0,00; 0,07]%) (рисунок 26).

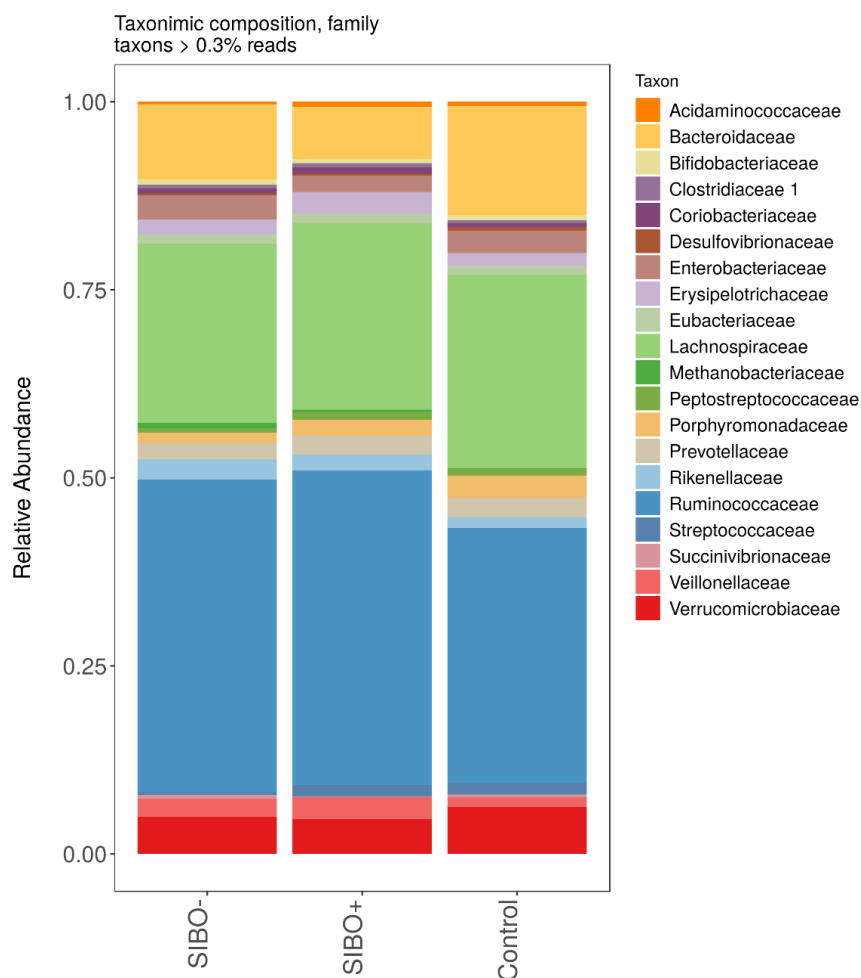


Рисунок 26- Основные семейства бактерий в образцах фекалий пациентов контрольной и основной групп (СИБР+ и СИБР-)

У пациентов с ХСН в сравнении с пациентами из группы контроля выявлено повышение пропорции *Methanobacteriaceae* (0,29 [0,00; 0,56] % у больных ХСН и 0,00 [0,00; 0,07] % соответственно,  $p=0,03$ ), уменьшение пропорции *Pseudomonadaceae* (0,00 [0,00; 0,062] и 0,02 [0,00; 0,16] %,  $p=0,01$ ). Также отмечено уменьшение пропорции *Moraxellaceae* ( $p=0,01$ ), *Anaeroplasmataceae* ( $p=0,02$ ), *Peptoniphilaceae* ( $p=0,02$ ), *Phyllobacteriaceae* ( $p=0,02$ ), *Brucellaceae* ( $p=0,02$ ), *Sphingobacteriaceae* ( $p=0,01$ ), однако данные семейства были представлены лишь у небольшого числа пациентов. Эти данные в виде двоичного логарифма отношения средней доли бактерий данного семейства в основной группе к средней доле бактерий того же семейства в контрольной группе представлены в таблице 11.

Таблица 11- Сравнительный анализ основных семейств бактерий в образцах фекалий пациентов с ХСН и группы контроля. LogFC- двоичный логарифм отношения средней доли бактерий данного семейства у основной группы к средней доле бактерий того же семейства в контрольной группе. Синим цветом выделены значения ниже среднего, красным цветом- выше среднего

Бактериальные семейства	LogFC	Контрольная группа	Основная группа	p (Mann-Wh.)
Methanobacteriaceae	2,18	9,0	83,5	0,04
Bdellovibrionaceae	2,00	1,2	40,7	0,09
Bacteroidaceae	-0,84	2298,0	1281,1	0,07
Veillonellaceae	0,86	206,0	384,6	0,3
Porphyromonadaceae	-0,89	468,9	248,2	0,2
Rikenellaceae	0,62	224,8	352,5	0,5
Desulfovibrionaceae	-0,84	71,6	34,7	0,1
Verrucomicrobiaceae	-0,47	986,0	706,5	0,4
Streptococcaceae	-0,90	245,5	126,1	0,6
Lachnospiraceae	-0,19	4072,4	3560,6	0,2
Ruminococcaceae	0,19	5350,7	6122,5	0,4
Pseudomonadaceae	-1,15	24,2	4,3	0,01
Erysipelotrichaceae	0,36	264,8	343,2	0,7
Bifidobacteriaceae	-0,21	105,3	89,3	0,4
Clostridiaceae 1	0,25	62,8	76,7	0,2
Succinivibrionaceae	-0,28	58,9	46,3	0,2
Peptostreptococcaceae	-0,30	138,6	110,3	0,7
Prevotellaceae	-0,25	413,0	345,7	0,9
Acidaminococcaceae	-0,30	88,2	69,6	0,8
Rhodospirillaceae	-0,84	23,0	7,6	0,2
Moraxellaceae	-0,74	8,9	0,5	0,01
Coriobacteriaceae	0,35	82,4	108,5	0,9
Synergistaceae	0,50	9,4	18,3	0,4
Xanthomonadaceae	-0,68	8,0	0,5	0,07
Anaeroplasmataceae	-0,58	6,2	0,2	0,02
Enterobacteriaceae	-0,20	472,0	408,4	1,0

Продолжение таблицы 11

Бактериальные семейства	LogFC	Контрольная группа	Основная группа	p (Mann-Wh.)
Lactobacillaceae	0,69	13,8	29,6	0,8
Eubacteriaceae	-0,01	187,2	186,5	0,10
Sphingobacteriaceae	-0,32	3,1	0,1	0,01
Pasteurellaceae	0,25	0,8	3,3	0,6
Catabacteriaceae	0,08	0,0	0,7	0,3
Elusimicrobiaceae	-0,37	3,5	0,0	0,09
Sutterellaceae	-0,46	17,5	9,5	0,5
Phyllobacteriaceae	-0,18	1,5	0,0	0,02
Actinomycetaceae	-0,30	3,3	0,4	0,1
Carnobacteriaceae	-0,43	4,3	0,0	0,4
Brucellaceae	-0,07	0,6	0,0	0,02
Peptoniphilaceae	-0,06	0,6	0,1	0,02
Fusobacteriaceae	0,25	9,1	13,1	0,7

У пациентов с ХСН были выше показатели соотношения фирмикуты/бактероиды (7,52 [3,79; 14,1] в основной группе; 4,25 [2,90;8,42] в контрольной;  $p=0,05$ ) (рисунок 27).

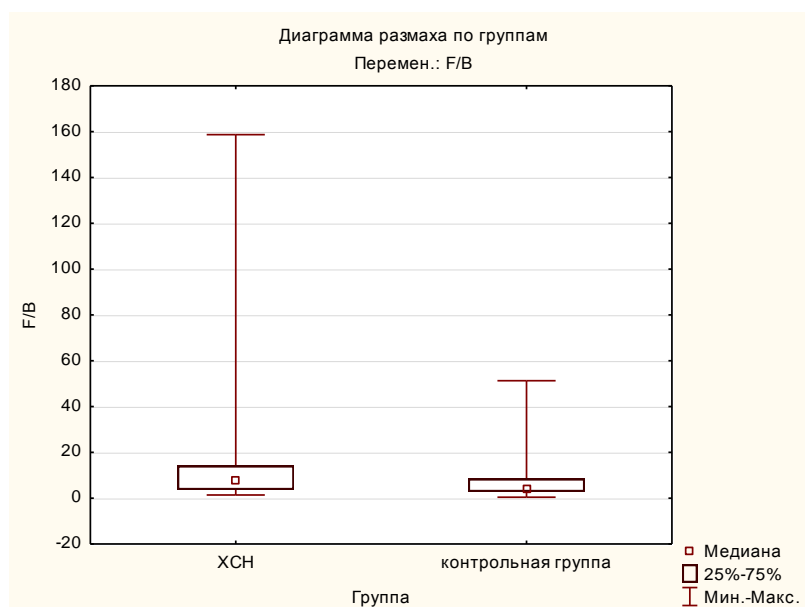


Рисунок 27- Диаграмма размаха показателей соотношения фирмикуты/бактероиды в основной и контрольной группе

У пациентов с СИБР и пациентов без СИБР значимых различий по данному соотношению выявлено не было (7,83 [4,92; 13,31] у пациентов СИБР+; 5,71 [3,51; 14,1];  $p=0,18$ ).



У пациентов с ХСН было снижено разнообразие на уровне типов бактерий (индекс Шеннона (Shannon) составлял 0,680246 [0,51; 0,79] в основной группе и 0,82 [0,63; 0,98] в контрольной группе;  $p=0,05$  (рисунок 28); по индексам Chao1 и ACE различия недостоверные).

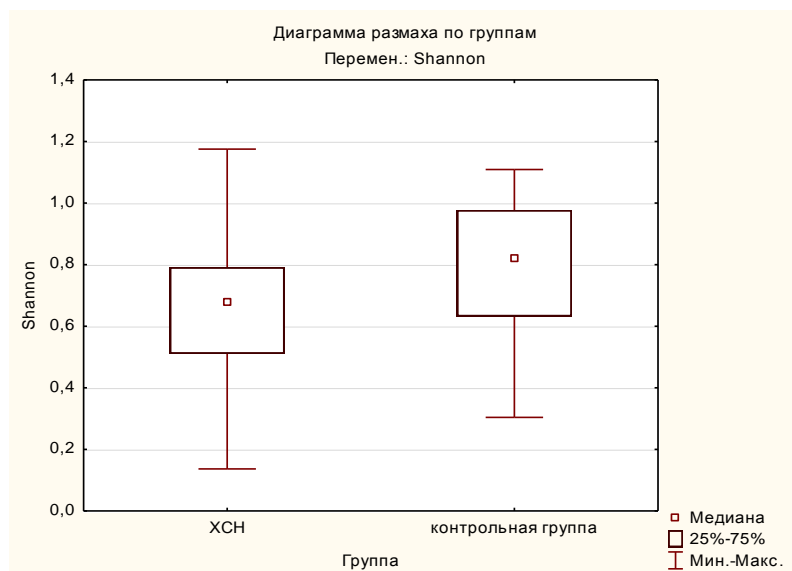


Рисунок 28- Диаграмма размаха значений индекс Шеннона в основной (больные с ХСН) и контрольной группе

У пациентов с СИБР был ниже индекс Шеннона, чем у пациентов без СИБР (0,61 [0,49; 0,72] у пациентов ХСН-СИБР «+» и 0,75 [0,58; 0,86] у пациентов ХСН-СИБР «-»;  $p=0,03$ ) (рисунок 29).

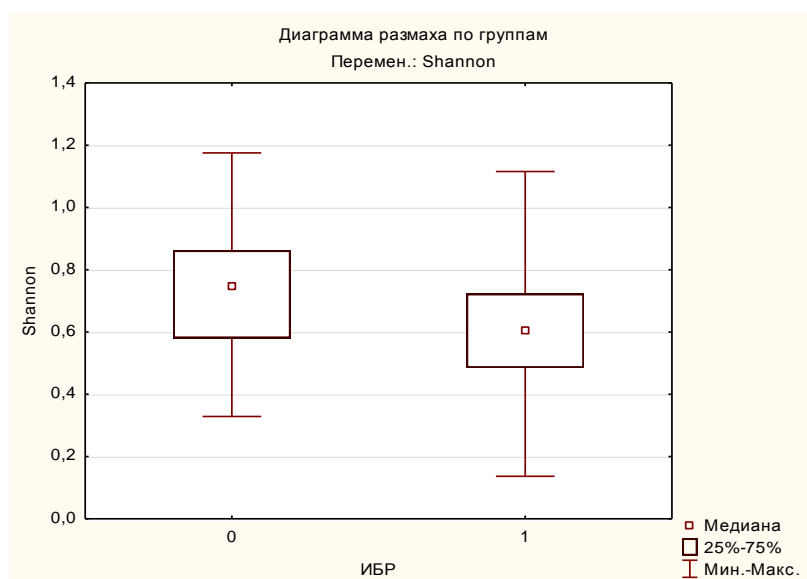


Рисунок 29- Диаграмма размаха значений индекса Шеннона у больных ХСН без СИБР и пациентов с СИБР

При исследовании микробного разнообразия на уровне семейств и видов также отмечалось снижение микробного разнообразия в группе ХСН, особенно в подгруппе ХСН-СИБР «+», однако выявленные различия не были достоверными ( $p > 0,05$ ).

При сравнении микробного состава больных ХСН в зависимости от наличия или отсутствия СИБР выявлены следующие различия: у пациентов с СИБР снижена пропорция представителей типа *Verrucomicrobia* (0,21 [0,00; 4,03] % у пациентов с СИБР и 2,61 [0,95; 8,02],  $p = 0,05$ ), в частности семейства *Verrucomicrobiaceae* (0,21 [0,00; 4,03] % у пациентов с СИБР и 2,61 [0,50; 8,42] % у пациентов без СИБР,  $p = 0,05$ ). Эти данные подтверждают вычисления при помощи двоичного логарифма отношения средней доли бактерий данного таксона в группе ХСН-СИБР«+» к средней доле бактерий того же таксона в группе ХСН-СИБР«-». В таблице 12 представлен сравнительный анализ типов бактерий, в таблице 13- семейств бактерий пациентов групп ХСН-СИБР«-» и ХСН-СИБР«+».

Таблица 12- Сравнительный анализ типов бактерий в образцах фекалий пациентов группы ХСН-СИБР«-» и ХСН-СИБР«+». LogFC- двоичный логарифм отношения средней доли бактерий данного типа в группе ХСН-СИБР«+» к средней доле бактерий того же типа в группе ХСН-СИБР«-». Синим цветом выделены значения ниже среднего, красным цветом- выше среднего

Типы бактерий	LogFC	ХСН-СИБР«-»	ХСН-СИБР«+»	p (Mann-Wh.)
Proteobacteria	-0,50	639,6	449,1	0,2
Euryarchaeota	-0,97	108,6	49,4	0,3
Bacteroidetes	-0,26	2426,7	2029,3	0,2
Firmicutes	0,07	13074,7	13734,6	0,1
Verrucomicrobia	-0,10	727,5	678,0	0,05
Actinobacteria	0,05	196,6	204,0	0,4
Synergistetes	-0,58	23,3	11,5	0,6
Candidatus Saccharibacteria	0,46	1,6	6,7	0,08
Fusobacteria	1,39	2,9	27,1	1,0
Spirochaetes	-0,08	0,7	0,0	0,4
Tenericutes	-0,04	0,4	0,0	0,4
Lentisphaerae	-0,01	0,1	0,0	0,4
Elusimicrobia	0,00	0,0	0,0	

Таблица 13- Сравнительный анализ наиболее представленных семейств бактерий в образцах фекалий пациентов группы ХСН-СИБР«-» и ХСН-СИБР«+». LogFC- двоичный логарифм отношения средней доли бактерий данного семейства в группе ХСН-СИБР«+» к средней доле бактерий того же семейства в группе ХСН-СИБР«-». Синим цветом выделены значения ниже среднего, красным цветом- выше среднего

Бактериальные семейства	LogFC	ХСН-СИБР«-»	ХСН-СИБР«+»	Mann-Wh. p-value
Porphyromonadaceae	0,56	204,3	307,9	0,1
Rhodospirillaceae	-0,66	11,2	2,7	0,1
Bacteroidaceae	-0,52	1470,8	1023,0	0,2
Enterobacteriaceae	-0,54	472,5	321,2	0,2
Rikenellaceae	-0,36	389,7	301,9	0,1
Methanobacteriaceae	-0,97	108,6	49,4	0,3
Streptococcaceae	1,90	52,0	226,9	0,7
Erysipelotrichaceae	0,52	288,3	417,8	0,5
Bdellovibrionaceae	0,92	26,2	60,5	0,2
Prevotellaceae	0,18	326,2	372,1	0,2
Verrucomicrobiaceae	-0,10	727,5	678,0	0,05
Coriobacteriaceae	0,36	95,8	125,9	0,3
Succinivibrionaceae	-1,99	73,3	9,5	0,7
Veillonellaceae	0,27	353,3	427,2	0,5
Bifidobacteriaceae	-0,38	100,4	74,3	0,7
Peptostreptococcaceae	0,81	80,8	150,4	0,9
Desulfovibrionaceae	-0,18	37,1	31,4	0,3
Lactobacillaceae	1,34	13,2	51,9	0,7
Clostridiaceae 1	0,19	71,7	83,5	0,7
Lachnospiraceae	0,05	3506,4	3634,3	0,8
Synergistaceae	-0,58	23,3	11,5	0,6
Acidaminococcaceae	0,77	50,8	95,1	1,0
Micrococcaceae	0,28	0,3	3,0	0,2
Eubacteriaceae	0,02	185,0	188,4	0,8
Fusobacteriaceae	1,39	2,9	27,1	1,0
Christensenellaceae	-0,50	8,8	2,7	0,3
Staphylococcaceae	0,34	0,0	3,2	0,1
Xanthomonadaceae	0,10	0,1	1,0	0,2
Sutterellaceae	0,35	7,3	12,6	0,6
Ruminococcaceae	0,00	6119,7	6126,3	0,6
Peptococcaceae 1	0,09	0,1	0,9	0,8
Pseudomonadaceae	0,08	3,9	4,8	0,8

### 3.7 Микробный состав и функциональное состояние больных ХСН

Не получено достоверных данных в пользу влияния микробного состава (на уровне типов, классов, порядков, семейств) на функциональный класс ХСН.

### 3.8 Гастроинтестинальные жалобы и состав кишечной микробиоты

#### Диарея

У пациентов с диареей в сравнении с пациентами без диареи отмечалось уменьшение пропорции *Firmicutes* ( $p=0,02$ ) (рисунок 30), преимущественно за счет уменьшения числа представителей семейства *Ruminococcaceae*, и увеличение пропорции *Spirochaetes*, в частности, семейства *Brachyspiraceae* ( $r=0,57$ ,  $p < 0,01$ ).

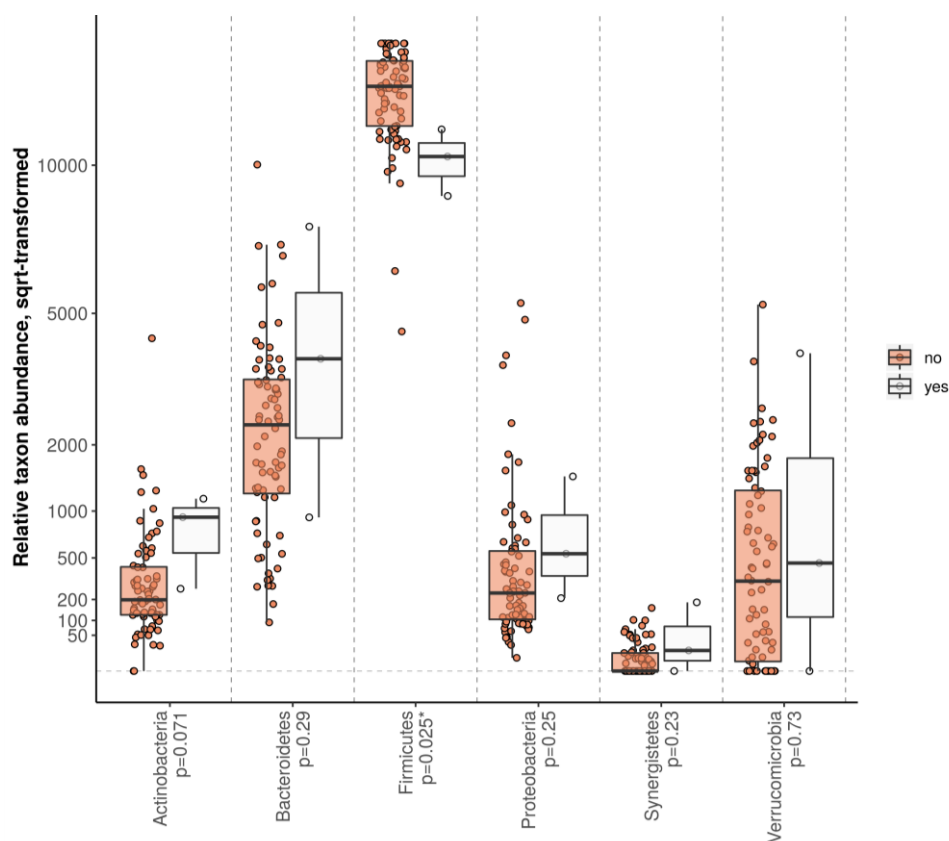


Рисунок 30- Относительное число представителей основных бактериальных типов у пациентов с отсутствием (красный цвет) и наличием жалоб на диарею (белый цвет), Boxplot-анализ

### Боль в животе

На уровне типов бактерий значимых корреляций с наличием абдоминальной боли не получено. На уровне семейств с болью в животе было ассоциировано снижение пропорции *Prevotellaceae* ( $p=0,03$ ) и увеличением *Marinilabiliaceae* ( $p=0,02$ ) и *Victivallaceae* ( $p=0,02$ ).

### Метеоризм

У пациентов с метеоризмом в сравнении с пациентами без метеоризма отмечалось уменьшение пропорции *Actinobacteria* ( $p=0,05$ ) (рисунок 31). На уровне семейств метеоризм был ассоциирован со снижением пропорции *Prevotellaceae* ( $p=0,002$ ), *Veillonellaceae* ( $p=0,03$ ), *Rhodospirillaceae* ( $p=0,008$ ), *Pasteurellaceae* ( $p=0,007$ ), *Porphyromonadaceae* ( $p=0,008$ ) и увеличением пропорции семейства *Coriobacteriaceae* ( $p=0,03$ ).

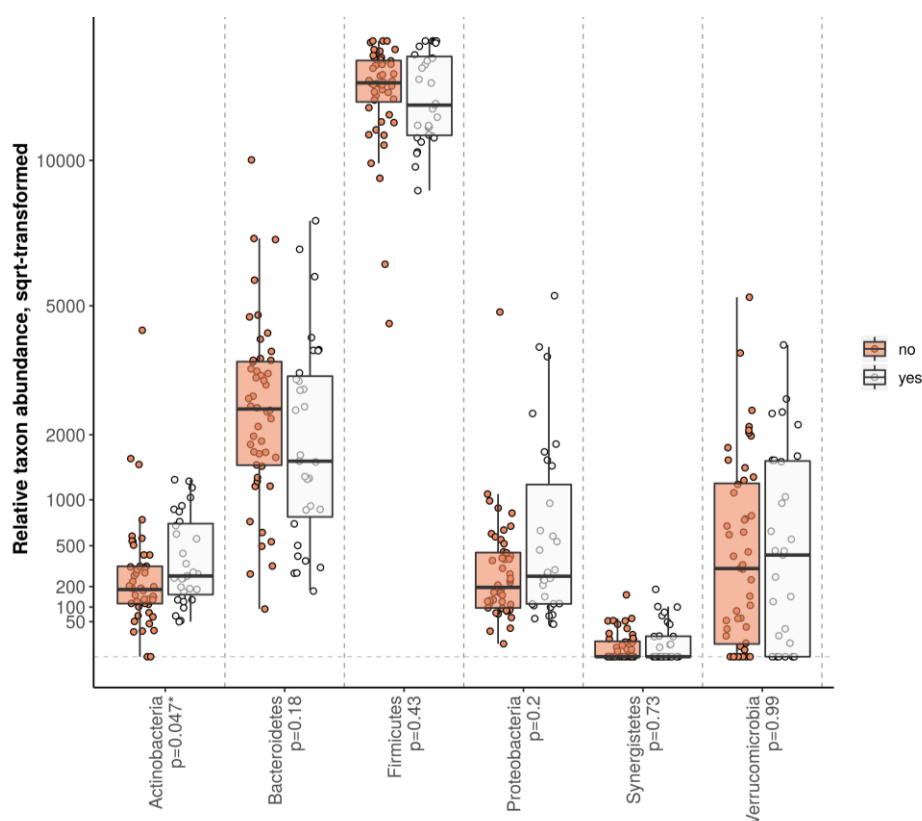


Рисунок 31- Относительное число представителей основных бактериальных типов у пациентов с отсутствием (красный цвет) и наличием жалоб на метеоризм и вздутие живота (белый цвет), Вохplot-анализ

### 3.9 Микробный состав кишки и лабораторные данные пациентов

Выявлена обратная корреляционная связь между представленностью *Lentisphaerae* и значениями АСТ ( $r=-0,228$ ,  $p=0,043$ ), *Proteobacteria* и уровнем креатинина ( $r=-0,298$ ,  $p=0,008$ ), *Proteobacteria* и значениями NT-proBNP ( $r=-0,554$ ,  $p=0,011$ ) (рисунок 32), а также прямая корреляционная связь *Synergistetes* с уровнем белка ( $r=0,251$ ,  $p=0,026$ ). Однако в подгруппе ХСН схожей взаимосвязи получено не было.

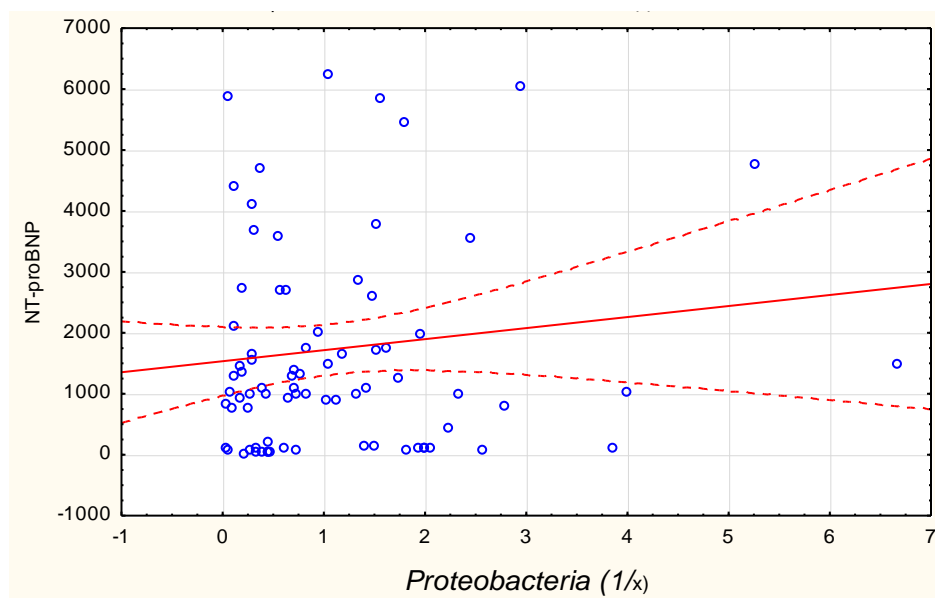


Рисунок 32- Корреляция между значениями NT-proBNP и пропорцией типа *Proteobacteria* в составе кишечной микробиоты больных с ХСН. Значения доли *Proteobacteria* представлены в виде  $1/x$

В основной группе выявлена обратная корреляционная связь средней силы между уровнем NT-proBNP и семейством *Bdellovibrionaceae* ( $r=-0,573$ ,  $p=0,008$ ), в контрольной группе эта зависимость не была статистически значимой. У пациентов с ХСН выявлена корреляция с *Clostridiaceae* ( $r=0,274969$ ,  $p=0,035057$ ) и *Leuconostocaceae* ( $r=0,231$ ,  $p=0,041$ ); то же отмечено и в контрольной группе ( $r=0,262$ ,  $p=0,020$  для *Clostridiaceae*;  $r=0,231$ ,  $p=0,041$  для *Leuconostocaceae*). Помимо этого, в контрольной группе NT-proBNP коррелировал с *Eubacteriaceae* ( $r=-0,608$ ,  $p=0,004$ ), *Coriobacteriaceae* ( $r=-0,527$ ,  $p=0,017$ ), *Christensenellaceae* ( $r=-0,799$ ,  $p=0,00002$ ).

В основной и контрольной группе отмечена корреляция между уровнем белка крови и представленностью *Enterobacteriaceae* ( $r=0,316$ ,  $p=0,005$  в основной;  $r=0,264$ ,  $p=0,044$  в контрольной группе). В основной группе также получены корреляции с *Xanthomonadaceae* ( $r=0,289$ ,  $p=0,027$ ), *Leuconostocaceae* ( $r=-0,228$ ,  $p=0,043$ ), *Caulobacteraceae* ( $r=0,235$ ,  $p=0,037$ ),

*Actinomycetaceae* ( $r=0,266$ ,  $p=0,041$ ), а в контрольной - для *Synergistaceae* ( $r=0,570$ ,  $p=0,009$ ), *Sphingobacteriaceae* ( $r=0,549$ ,  $p=0,012$ ) и *Lachnospiraceae* ( $r=-0,514$ ,  $p=0,020$ ).

Ни в основной, ни в контрольной группе корреляций между микробным составом и уровнем альбумина не выявлено.

Уровень натрия в группе ХСН коррелировал с численностью семейств *Leuconostocaceae* ( $r=-0,222$ ,  $p=0,049$ ), *Christensenellaceae* ( $r=0,236$ ,  $p=0,036$ ), *Sphingobacteriaceae* ( $r=0,294$ ,  $p=0,024$ ). В контрольной группе схожие корреляции получены для *Christensenellaceae* ( $r=0,331$ ,  $p=0,010$ ) и *Sphingobacteriaceae* ( $r=0,294$ ,  $p=0,024$ ); не получено корреляционной связи с *Leuconostocaceae*, но выявлено с *Lachnospiraceae* ( $r=-0,477$ ,  $p=0,033$ ).

В основной группе выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем калия и семейством *Clostridiaceae* ( $r=-0,302$ ,  $p=0,020$ ).

С показателями трансаминаз (в частности, АЛТ) в основной группе коррелировала численность *Catabacteriaceae* ( $r=-0,242$ ,  $p=0,032$ ), *Bifidobacteriaceae* ( $r=-0,302$ ,  $p=0,020$ ), *Desulfovibrionaceae* ( $r=-0,298$ ,  $p=0,022$ ); в контрольной группе с уровнем АЛТ коррелировала численность *Sutterellaceae* ( $r=-0,450$ ,  $p=0,025$ ), *Desulfovibrionaceae* ( $r=-0,298$ ,  $p=0,022$ ), со значениями АЛТ и АСТ- *Succinivibrionaceae* ( $r=0,557$ ,  $p=0,011$  для АЛТ,  $r=0,605$ ,  $p=0,005$  для АСТ).

Для пациентов с ХСН получена прямая корреляционная связь между уровнем креатинина и *Desulfovibrionaceae* ( $r=0,258$ ,  $p=0,048$ ), в контрольной группе - корреляции с *Anaeroplasmataceae* ( $r=0,456$ ,  $p=0,043$ ), *Prevotellaceae* ( $r=0,457$ ,  $p=0,043$ ), *Porphyromonadaceae* ( $r=0,525$ ,  $p=0,017$ ) и *Defluviitaleaceae* ( $r=-0,349$ ,  $p=0,007$ ).

### 3.10 Микробный состав кишки и воспалительные маркеры

#### С-реактивный белок

У пациентов, включенных в исследование, выявлена прямая корреляционная связь средней силы между численностью бактерий типа *Firmicutes* и уровнем СРБ ( $r=0,308$ ,  $p=0,006$ ) (рисунок 33). Схожие данные получены для пациентов с ХСН ( $r=0,318$ ,  $p=0,014$ ). В группе контроля корреляция между СРБ и *Firmicutes* была незначимой.

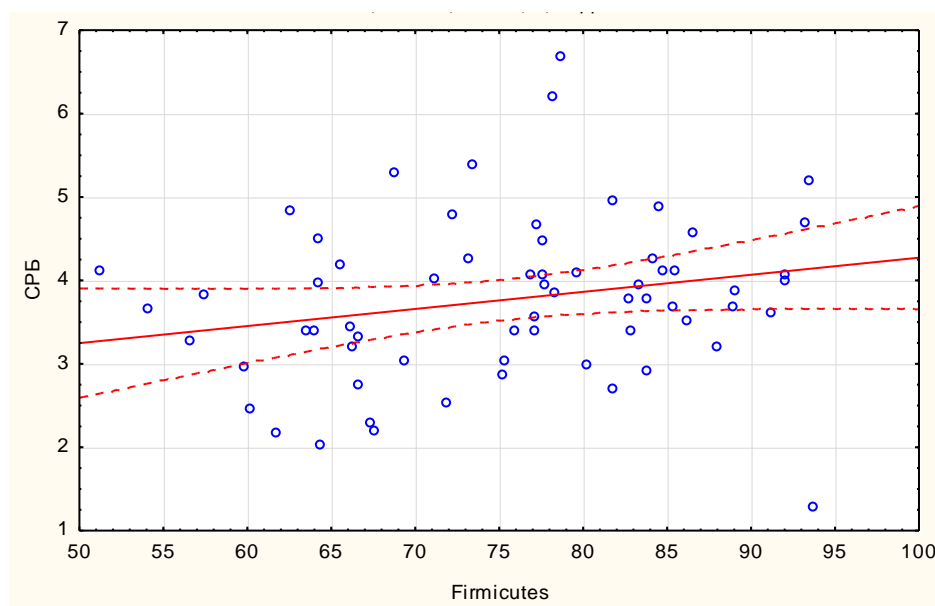


Рисунок 33- Корреляция между значениями СРБ и пропорцией типа Firmicutes в составе кишечной микробиоты больных с ХСН

В основной группе уровень СРБ коррелировал с численностью семейств *Acidaminococcaceae* (прямая корреляционная связь,  $r=0,370$ ,  $p=0,004$ ), *Enterobacteriaceae* (обратная корреляционная связь,  $r=-0,248$ ,  $p=0,027$ ), *Desulfovibrionaceae* (прямая корреляционная связь,  $r=0,285$ ,  $p=0,029$ ), *Streptococcaceae* (обратная корреляционная связь,  $r=-0,305$ ,  $p=0,019$ ). В контрольной группе выявлены схожие корреляции для семейств *Enterobacteriaceae* ( $r=-0,664$ ,  $p=0,001$ ), *Streptococcaceae* ( $r=-0,305$ ,  $p=0,019$ ) и *Desulfovibrionaceae* ( $r=0,285$ ,  $p=0,029$ ). Значимой корреляции с *Acidaminococcaceae* не получено, однако выявлена обратная корреляционная связь с *Coriobacteriaceae* ( $r=-0,599$ ,  $p=0,005$ ).

Корреляций между другими воспалительными маркерами и бактериальными типами получено не было.

### Фибриноген

В основной и контрольной группе выявлена обратная корреляционная связь между уровнем фибриногена и численностью *Eubacteriaceae* ( $r=-0,302$ ,  $p=0,020$ ). Кроме того, в контрольной группе корреляции с содержанием фибриногена выявлены для семейств *Prevotellaceae* ( $r=-0,548$ ,  $p=0,012$ ), *Bacteroidaceae* ( $r=0,544$ ,  $p=0,013$ ), *Coriobacteriaceae* ( $r=-0,545$ ,  $p=0,013$ ), чего не отмечалось в основной группе.

### Лейкоциты

У пациентов с ХСН отмечена прямая корреляционная связь между числом лейкоцитов и семействами *Ruminococcaceae* ( $r=0,279$ ,  $p=0,032$ ) и *Eubacteriaceae* ( $r=0,445$ ,  $p=0,0004$ ), обратная



корреляционная связь с *Clostridiaceae* ( $r=-0,307$ ,  $p=0,018$ ) и *Catabacteriaceae* ( $r=-0,275$ ,  $p=0,035$ )  
Уровень лейкоцитов в контрольной группе не коррелировал с *Ruminococcaceae*, но выявлена  
прямая корреляция с *Rikenellaceae* ( $r=0,494$ ,  $p=0,027$ ).

### Нейтрофилы

В основной группе число нейтрофилов коррелировало с численностью семейств  
*Eubacteriaceae* ( $r=0,447$ ,  $p=0,00003$ ), *Catabacteriaceae* ( $r=-0,229$ ,  $p=0,043$ ), *Ruminococcaceae*  
( $r=0,284$ ,  $p=0,029$ ). В контрольной группе таких данных не получено.

### Лимфоциты

У пациентов с ХСН статистически значимых корреляций между микробными  
семействами и числом лимфоцитов не было.

### Отношение нейтрофилов к лимфоцитам

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам в основной группе было связано с численностью  
представителей семейства *Eubacteriaceae* ( $r=0,257$ ,  $p=0,050$ ). Кроме того, у пациентов без ХСН  
выявлена обратная корреляционная связь с *Prevotellaceae* ( $r=-0,662$ ,  $p=0,001$ ) и *Veillonellaceae*  
( $r=-0,457$ ,  $p=0,043$ ).

## 3.11 Показатели эхокардиографии и микробный состав толстой кишки

Для всех пациентов, включенных в исследование (пациенты с ХСН + группа контроля),  
численность *Euryarchaeota* коррелировала с конечным диастолическим ( $r= 0,303$ ,  $p=0,007$ ) и  
конечным систолическим объемом левого желудочка ( $r= 0,320$ ,  $p=0,004$ ), фракцией выброса  
левого желудочка ( $r= -0,224$ ,  $p=0,048$ ). Также выявлена прямая корреляционная связь между  
численностью *Firmicutes* и конечным систолическим объемом левого желудочка ( $r= 0,235$ ,  
 $p=0,037$ ), обратная связь между *Fusobacteria* и толщиной межжелудочковой перегородки ( $r= -$   
 $0,246$ ,  $p=0,029$ ) и *Proteobacteria* и размерами правого желудочка ( $r= -0,236$ ,  $p=0,036$ ).

В группе пациентов с ХСН наибольшее число корреляций с показателями  
эхокардиографического исследования также получено для типа *Euryarchaeota*. У больных ХСН  
отмечена обратная корреляционная связь между численностью представителей типа  
*Euryarchaeota* и размерами левого предсердия ( $r= -0,268$ ,  $p=0,040$ ) и правого предсердия ( $r= -$   
 $0,336$ ,  $p=0,009$ ), а также прямая корреляционная связь с конечным диастолическим ( $r= 0,273$ ,  
 $p=0,036$ ), и конечным систолическим объемом левого желудочка ( $r= 0,272$ ,  $p=0,037$ ), ударным  
объемом ( $r= 0,271$ ,  $p=0,037$ ). В контрольной группе значимых корреляций с показателями ЭХО

КГ для *Euryarchaeota* не получено. Кроме того, содержание типа *Actinobacteria* у больных ХСН коррелирует с толщиной задней стенки левого желудочка (обратная корреляционная связь,  $r = -0,298$ ,  $p = 0,022$ ), *Fusobacteria* с толщиной межжелудочковой перегородки ( $r = -0,258$ ,  $p = 0,049$ ), *Proteobacteria* с размерами правого желудочка ( $r = -0,276$ ,  $p = 0,034$ ), *Synergistetes* с размерами правого предсердия ПП ( $r = -0,276$ ,  $p = 0,034$ ).

В группе контроля выявлена прямая корреляционная связь между представленностью типа *Proteobacteria* и фракцией выброса левого желудочка ( $r = 0,451$ ,  $p = 0,046$ ), а также обратная корреляционная связь между *Firmicutes*, конечным диастолическим объемом левого желудочка ( $r = -0,546$ ,  $p = 0,013$ ) и ударным объемом ( $r = -0,565$ ,  $p = 0,009$ ).

Корреляции эхокардиографических данных и бактериальных семейств представлены в таблице 14.

Таблица 14- Корреляции между пропорцией бактериальных семейств и основными показателями эхокардиографического исследования

Показатели эхокардиографии	Типы бактерий, в составе которых выявлены корреляционные связи	Бактериальные семейства, с которыми выявлены положительные (+) и отрицательные (-) корреляционные связи
ЛП, см	<i>Firmicutes</i>	<i>Christensenellaceae</i> (-) <i>Peptostreptococcaceae</i> (-)
	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i> (-)
	<i>Euryarchaeota</i>	<i>Methanobacteriaceae</i> (+)
ПП, см	<i>Firmicutes</i>	<i>Christensenellaceae</i> (-) <i>Lactobacillaceae</i> (+) <i>Peptostreptococcaceae</i> (-)
	<i>Proteobacteria</i>	<i>Comamonadaceae</i> (-)
	<i>Euryarchaeota</i>	<i>Methanobacteriaceae</i> (-)
	<i>Synergistetes</i>	<i>Synergistaceae</i> (-)
ПЖ, см	<i>Firmicutes</i>	<i>Christensenellaceae</i> (-)
	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i> (-)
МЖП, см	<i>Firmicutes</i>	<i>Streptococcaceae</i> (-)
	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Prevotellaceae</i> (+)
	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i> (-)
	<i>Fusobacteria</i>	<i>Fusobacteriaceae</i> (-)
ЗС ЛЖ, см	<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridiaceae</i> (-) <i>Peptostreptococcaceae</i> (-)
	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i> (-)
КДО ЛЖ, мл	<i>Firmicutes</i>	<i>Catabacteriaceae</i> (-)
	<i>Proteobacteria</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> (-) <i>Pasteurellaceae</i> (+)
	<i>Euryarchaeota</i>	<i>Methanobacteriaceae</i> (-)
	<i>Euryarchaeota</i>	<i>Methanobacteriaceae</i> (+)

Продолжение таблицы 14

КДР ЛЖ, см	<i>Firmicutes</i>	<i>Lactobacillaceae</i> (+)
	<i>Proteobacteria</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> (-) <i>Pasteurellaceae</i> (-)
КСП ЛЖ, см	<i>Firmicutes</i>	<i>Lactobacillaceae</i> (+)
	<i>Proteobacteria</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> (-) <i>Pasteurellaceae</i> (-) <i>Xanthomonadaceae</i> (-)
		<i>Catabacteriaceae</i> (-) <i>Desulfovibrionaceae</i> (+) <i>Streptococcaceae</i> (-)
УО, мл	<i>Firmicutes</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> (-) <i>Pseudomonadaceae</i> (-)
	<i>Proteobacteria</i>	<i>Methanobacteriaceae</i> (-)
	<i>Euryarchaeota</i>	<i>Clostridiaceae</i> (-) <i>Peptostreptococcaceae</i> (-) <i>Streptococcaceae</i> (-)
ФВ ЛЖ, %	<i>Firmicutes</i>	<i>Comamonadaceae</i> (-)
СДЛА, мм рт ст	<i>Proteobacteria</i>	

### 3.12 Микробный состав и нарушения сердечного ритма

У пациентов с желудочковой тахикардией в сравнении с пациентами без ЖТ, на уровне отделов и классов бактерий значимых различий не выявлено. На уровне порядка бактерий отмечено увеличение пропорции *Actinomycetales* ( $p=0,02$ ), относящихся к типу *Actinobacteria*, вероятно, обусловленное увеличением представителей семейства *Micrococcaceae* ( $p=0,05$ ).

У пациентов с фибрилляцией предсердий наблюдалось уменьшение доли бактериальных представителей, относящихся к типам *Synergistetes* ( $p=0,008$ ), *Euryarchaeota* ( $p=0,04$ ). Выявлено расширение пропорции семейств *Lachnospiraceae* ( $p=0,01$ ), *Enterobacteriaceae* ( $p=0,04$ ), *Streptococcaceae* ( $p=0,02$ ), *Catabacteriaceae* ( $p=0,03$ ), тенденция к увеличению *Erysipelotrichaceae* ( $p=0,06$ ), отмечено относительное уменьшение представителей семейств *Synergistaceae* ( $p=0,008$ ), *Methanobacteriaceae* ( $p=0,04$ ).

Выявлена корреляционная связь между числом наджелудочковых экстрасистол и представленностью класса *Bacilli* ( $r=0.43$ ,  $p=0.007$ ), в частности семейства *Streptococcaceae* ( $r=0.35$ ,  $p=0.03$ ). Кроме того, выявлена положительная корреляционная связь средней силы с представленностью семейств *Phyllobacteriaceae* ( $r=0.32$ ,  $p=0.05$ ), *Defluviitaleaceae* ( $r=0.41$ ,  $p=0.01$ ), отрицательная корреляционная связь средней силы с численностью *Desulfovibrionaceae* ( $r=-0.34$ ,  $p=0.04$ ).

Кроме того, существует отрицательная корреляционная связь между пропорцией класса *Deltaproteobacteria* ( $r=-0.33$ ,  $p=0.01$ ), в частности, семейства *Desulfovibrionaceae* ( $r=-0.29$ ,  $p=0.04$ ) и числом желудочковых экстрасистол.

На уровне типов бактерий значимых корреляций для наджелудочковых экстрасистол и желудочковых экстрасистол не получено.

Наличие пауз сердечного ритма (более 2,5 сек) у пациентов с ХСН было ассоциировано с увеличением пропорции бактерий типа *Firmicutes* ( $r=0.28$ ,  $p=0.03$ ), что обусловлено увеличением численности порядка *Clostridiales* ( $r=0.27$ ,  $p=0.03$ ), в частности класса *Clostridia* ( $r=0.28$ ,  $p=0.03$ ), семейства *Ruminococcaceae* ( $r=0.30$ ,  $p=0.02$ ). Также выявлена положительная корреляционная связь с представленностью порядка *Erysipelotrichales* ( $r=0.25$ ,  $p=0.04$ ), в частности, класса *Erysipelotrichia* ( $r=0.25$ ,  $p=0.04$ ), семейства *Erysipelotrichaceae* ( $r=0.25$ ,  $p=0.04$ ).

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

### Клиническое наблюдение 1

Пациентка М., 61 год, госпитализирована в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко в связи с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, нарастание отеков нижних конечностей, сердцебиение и выраженную общую слабость.

Из анамнеза известно, что более 20 лет пациентка отмечала повышение АД до 3 степ, постоянной антигипертензивной терапии не получала. С 2000 г отметила появление ангинозных приступов. В 2005 г перенесла инфаркт миокарда передне-перегородочной области, проведено стентирование ПМЖА. С этого времени пациентка отметила появление одышки, отеков нижних конечностей. Получала терапию: периндоприл, бисопролол, ацетилсалициловая кислота, аторвастатин. Ухудшение состояния в течение двух месяцев, когда на фоне дестабилизации АД отметила нарастание одышки, отеков нижних конечностей, общей слабости. В связи с декомпенсацией сердечной недостаточности госпитализирована в Клинику.

При осмотре состояние пациентки средней степени тяжести. ИМТ 25,3 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы чистые, бледные. Цианоз губ. Отеки нижних конечностей до середины бедер. Над легкими дыхание везикулярное, выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы до углов лопаток. Тоны сердца ясные, ритмичные. I тон на верхушке ослаблен, акцент II тона над легочной артерией, систолический шум на верхушке. ЧСС= PS – 72 уд/мин. АД = 110 и 70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает на 2 см из-под края правой реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. По шкале ШОКС- 8 баллов, что соответствует 3 ФК ХСН.

Показатели общего и биохимического анализа крови- без существенного отклонения от нормы. Уровень NT-проBNP составлял 1750 пг/мл, что соответствовало декомпенсации ХСН. Уровень СРБ был незначительно повышен и составлял 6.1 мг/л (норма до 5). На ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 70/мин, изменения миокарда передне-перегородочной области. По данным ЭХО КГ ФВ ЛЖ составляла 38 %, выявлены зоны гипо-акинеза передне-перегородочной области, незначительная гипертрофия миокарда ЛЖ, дилатация предсердий, КДО ЛЖ – 150 мл, КСО ЛЖ – 108 мл, УО – 42 мл, СДЛА было повышено до 65 мм рт. ст., трикуспидальная регургитация 1-2 степени, митральная регургитация 2 степени, аортальная регургитация 0-1 степени. Проведено холтеровское мониторирование ЭКГ: в течение суток регистрировался преимущественно синусовый ритм со среднедневной ЧСС 78/мин, среднечасовой ЧСС 64/мин, пауз ритма более 2 сек не отмечено. Выявлено 1900 одиночных

наджелудочковых экстрасистол и 780 полиморфных желудочковых экстрасистол (одиночные, по типу бигеминии), 2 пробежки желудочковой тахикардии максимально из 7 комплексов (представлены на рисунке 34).

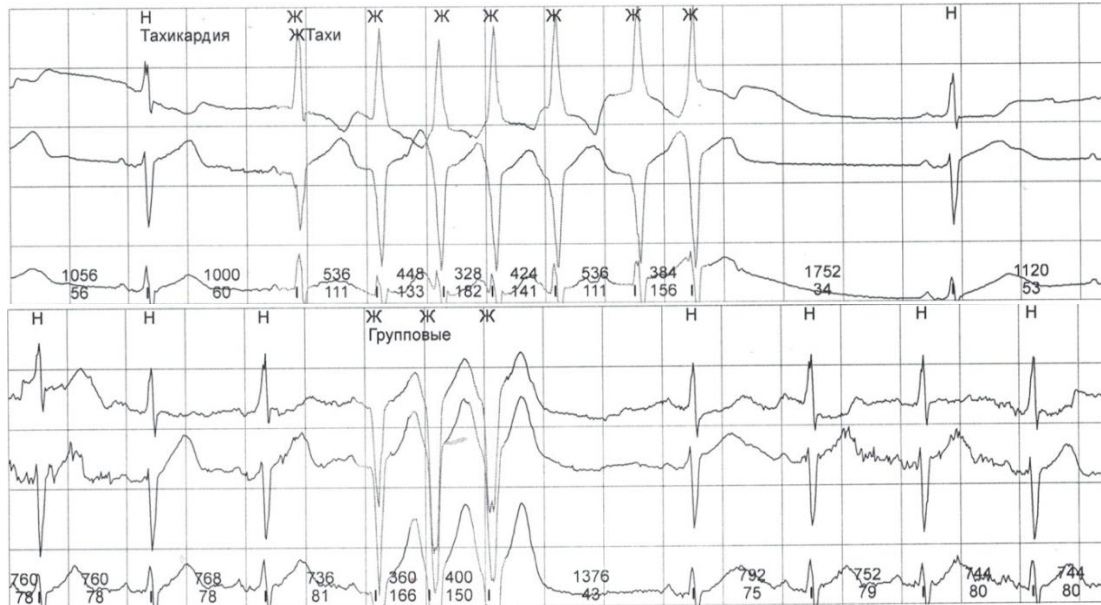


Рисунок 34- Пробежки желудочковой тахикардии, выявленные у пациентки М. при холтеровском мониторинге ЭКГ

На основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра и проведённого обследования был выставлен диагноз: Основное заболевание: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда передне-перегородочной области в 2005 г). Транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование ПМЖА в 2005 г. Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. Атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий. Осложнения: Нарушение ритма сердца: желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, пробежки желудочковой тахикардии. ХСН 2б ст, 3 ФК по NYHA.

Был проведен подробный расспрос пациентки о наличии гастроинтестинальных жалоб. Боли в животе, вздутия, нарушений стула пациентка не отмечала.

После подписания добровольного информированного согласия пациентке был проведен водородный дыхательный тест с лактулозой, по результатам которого диагностирован синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Результаты теста представлены на рисунке 35.

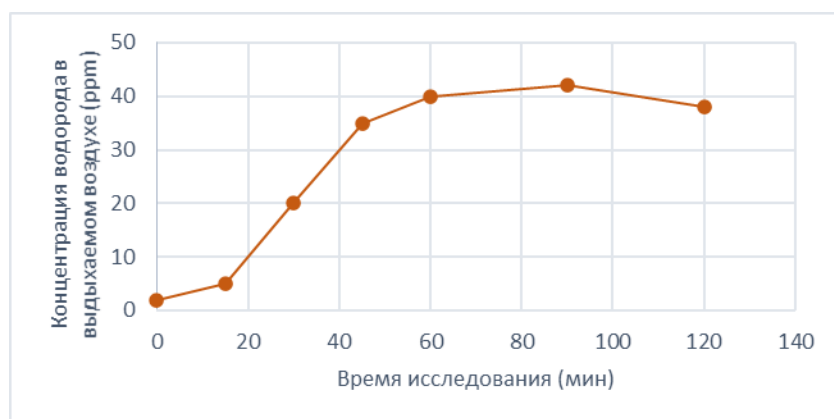


Рисунок 35- Результат водородного дыхательного теста с лактулозой пациентки М.

Основными типами бактерий в образце фекалий пациентки по данным секвенирования 16S рНК были *Firmicutes* (87,01 %), *Bacteroidetes* (9,37 %), *Euryarchaeota* (1,13 %), *Proteobacteria* (0,98 %), *Verrucomicrobia* (0,87 %), *Actinobacteria* (0,33 %), *Synergistetes* (0,12 %) (рисунок 36а). Ключевыми бактериальными семействами в составе кишечной микробиоты пациентки были *Ruminococcaceae* (44,93 %), *Lachnospiraceae* (5,33 %), *Bacteroidaceae* (4,69 %), *Eubacteriaceae* (3,49 %), *Porphyromonadaceae* (3,19 %), менее представлены были *Veillonellaceae* (1,34 %), *Acidaminococcaceae* (1,22 %), *Rikenellaceae* (1,17 %), *Methanobacteriaceae* (1,13 %), *Desulfovibrionaceae* (0,93 %), *Verrucomicrobiaceae* (0,87 %) и ряд других семейств (рисунок 36б).

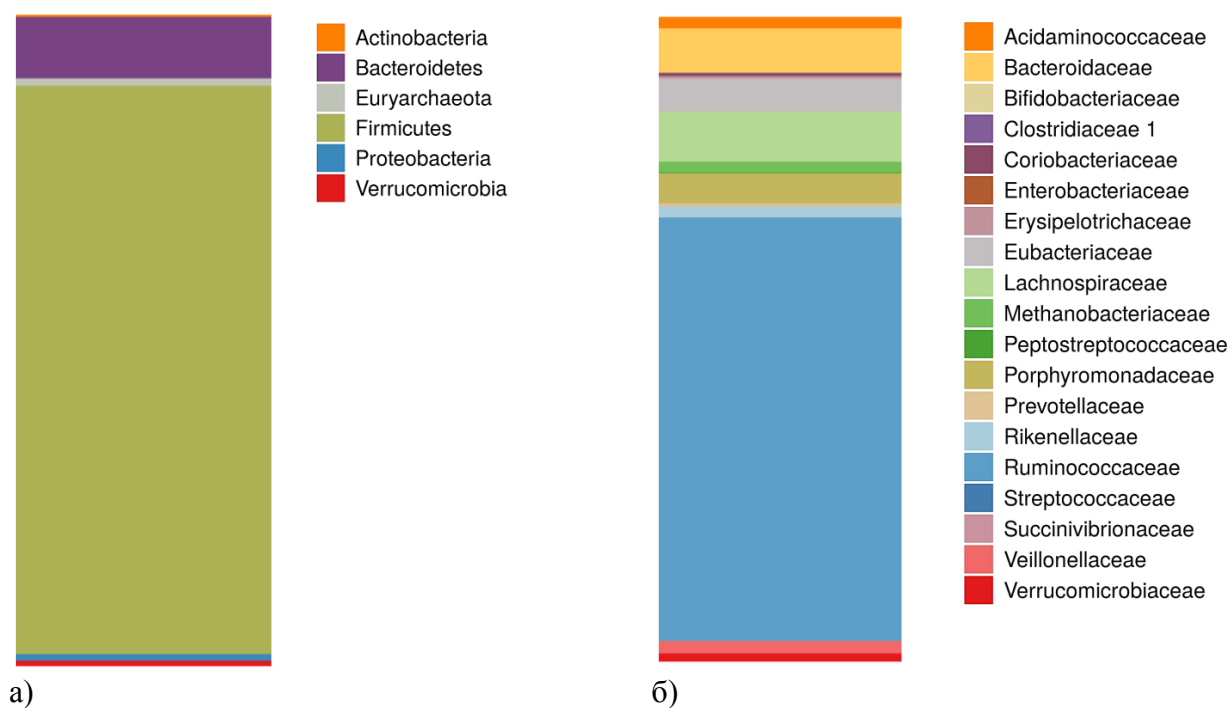


Рисунок 36- Типы (а) и семейства (б) бактерий в образце фекалий пациентки М.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует бессимптомное течение СИБР у пациентки с ХСНнФВ и пробежками желудочковой тахикардии. Анализ кишечной микробиоты

пациентки М. показал, что относительное содержание в представителях типов *Firmicutes* и *Euryarchaeota* выше средних значений, полученных в данном исследовании, что характерно для пациентов с ХСН. Низкое содержание *Verrucomicrobia*, выявленное у пациентки характерно для пациентов с СИБР. На уровне семейств отмечены высокое относительное содержание *Methanobacteriaceae* (в сравнении со средними показателями других пациентов, включенных в данное исследование) и низкие значения относительного содержания *Verrucomicrobiaceae* и почти отсутствие семейства *Pseudomonadaceae*, характеризующие больных с ХСН и СИБР.

## Клиническое наблюдение 2

Пациент С., 62 года, госпитализирован в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, отеки нижних конечностей, увеличение в объеме живота, вздутие живота, сердцебиение.

Из анамнеза известно, что в 2017 г после перенесенного гриппа, у пациента диагностирован острый инфекционно-иммунный миокардит, дебютировавший развитием фибрилляции предсердий и нарастанием явлений сердечной недостаточности. Диагноз был установлен на основании анамнестических данных, МРТ-картины, повышения титра антител к миокарду. Проводилась симптоматическая терапия. В течение последующих нескольких лет неоднократно проходил стационарное лечение в связи с декомпенсацией ХСН, при повторном исследовании антитела к миокарду не выявлялись. Ухудшение состояние в течение нескольких недель, когда выросли одышка и отеки нижних конечностей, увеличился в объеме живот. Госпитализирован в кардиологическое отделение клиники.

При осмотре состояние пациента средней степени тяжести. ИМТ 29 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы чистые, бледные. Цианоз губ. Отеки нижней конечностей, передней брюшной стенки. Над легкими дыхание везикулярное, выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы до углов лопаток. Тоны сердца ясные, ритмичные. I тон на верхушке ослаблен, акцент II тона над легочной артерией, систолический шум на верхушке. ЧСС= 98 уд/мин. PS= 79. АД = 105 и 70 мм рт. ст. При пальпации живот вздут, безболезненный. Печень выступает на 3 см из-под края правой реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. По шкале ШОКС- 9 баллов, что соответствует 3 ФК ХСН.

В общем и биохимическом анализе крови- без существенного отклонения от нормы. Уровень NT-proBNP составлял 2700 пг/мл. Уровень СРБ был в пределах нормы. На ЭКГ зарегистрирована тахисистолическая форма фибрилляции предсердий, ЧСЖ105/мин, диффузные изменения миокарда левого желудочка. По данным эхокардиографии ФВ ЛЖ



составляла 32 %, диффузный гипокинез миокарда ЛЖ, дилатация всех камер сердца, СДЛА 60 мм рт. ст., трикуспидальная регургитация 2 степени, митральная регургитация 2 степени, аортальная регургитация 1 степени. При холтеровском мониторинге ЭКГ регистрировалась постоянная форма фибрилляции предсердий со среднесуточной ЧСЖ 92/мин, 2 паузы ритма (2.2 и 2.1 сек в ночные часы), 2200 полиморфных желудочковых экстрасистол (одиночные, по типу би- и тригеминии).

При расспросе о наличии гастроинтестинальных жалоб, пациент отметил вздутие живота и метеоризм, эпизодические боли в средних отделах живота.

Диагноз: Основное заболевание: постмиокардитический кардиосклероз. Осложнение: Нарушение ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий. ХСН 2б ст, 3 ФК по NYHA. Сопутствующее заболевание: Гипертоническая болезнь II ст., риск 2.

Пациентом было подписано информированное добровольное согласие, после чего проведен водородный дыхательный тест с лактулозой, получен отрицательный результат. Результаты теста представлены на рисунке 37.

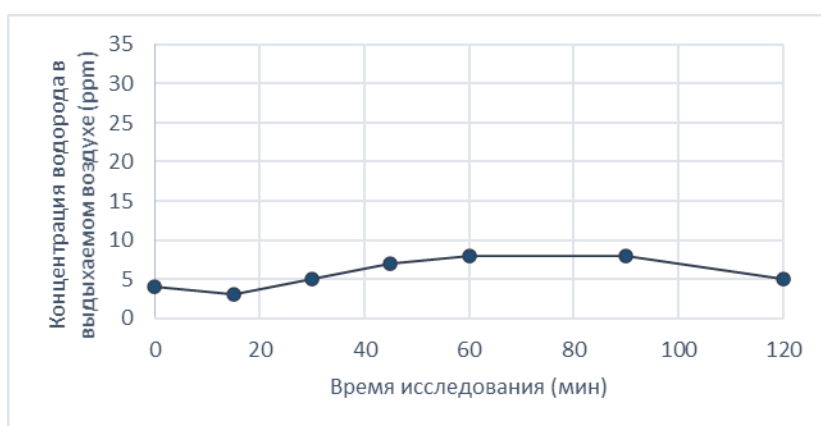


Рисунок 37- Результат водородного дыхательного теста с лактулозой пациента С.

Проведено секвенирование 16S РНК для выявления основных микробных таксонов в образце фекалий пациента. Типы бактерий были представлены *Firmicutes* (78,64 %), *Verrucomicrobia* (9,11 %), *Bacteroidetes* (8,95 %), *Proteobacteria* (1,42 %), *Actinobacteria* (0,73 %), *Synergistetes* (0,58 %), *Euryarchaeota* (0,43 %) (рисунок 38а). Основными бактериальными семействами, выявленными в кишечной микробиоте пациента С. Были *Ruminococcaceae* (40,35 %), *Lachnospiraceae* (16,65 %), *Verrucomicrobiaceae* (9,11 %), *Bacteroidaceae* (6,56 %), *Porphyromonadaceae* (1,33 %), *Desulfovibrionaceae* (1,16 %), *Eubacteriaceae* (0,91 %), *Coriobacteriaceae* (0,73 %), *Synergistaceae* (0,58 %), *Rikenellaceae* (0,54 %), *Methanobacteriaceae* (0,43 %), *Clostridiaceae* (0,40 %), *Erysipelotrichaceae* (0,40 %), *Prevotellaceae* (0,39 %),

*Peptostreptococcaceae* (0,22 %), *Enterobacteriaceae*(0,19 %), *Acidaminococcaceae* (0,15 %) и ряд других семейств (рисунок 38б).

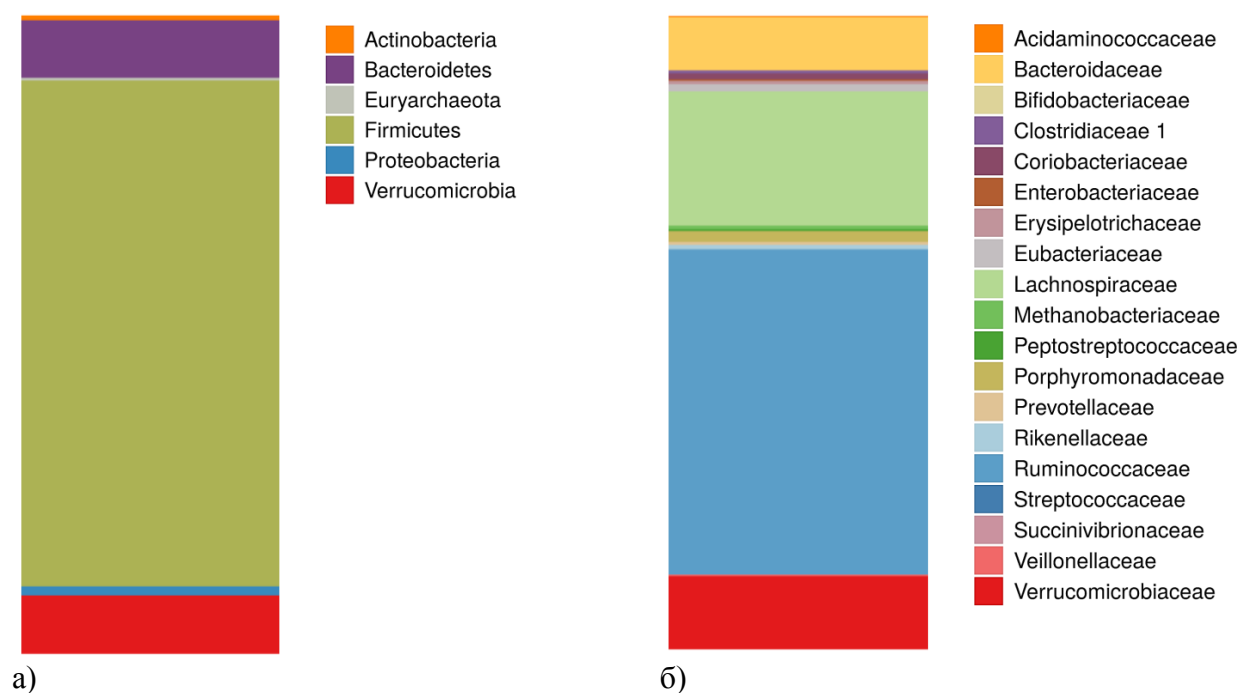


Рисунок 38- Типы (а) и семейства (б) бактерий в образце фекалий пациента С.

В данном наблюдении несмотря на наличие жалоб на вздутие живота и абдоминальную боль у пациента не выявлен СИБР. Гастроинтестинальные жалобы пациента С. были одним из проявлений сердечной недостаточности, что иллюстрирует полученные данные о более частом их выявлении у больных ХСН независимо от наличия/отсутствия СИБР. Уровень воспалительных маркеров у пациента повышен не был. По данным ХМ ЭКГ пробежек желудочковой тахикардии отмечено не было. Анализ кишечной микробиоты пациента С. выявил высокое относительное содержание *Verrucomicrobia*, в частности семейства *Verrucomicrobiaceae*, характерное для пациентов без СИБР.

Представленные наблюдения демонстрируют целесообразность обследования пациентов с ХСН на СИБР независимо от наличия/отсутствия гастроинтестинальных жалоб, а также особенности состава кишечной микробиоты у пациентов с ХСН и СИБР.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследование было включено 60 пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. Всем пациентам проведены стандартные лабораторные исследования, исследование уровня NT-proBNP и воспалительных маркеров, эхокардиографическое исследование. При наличии показаний пациентам проводилось ХМ ЭКГ (проведено у 48 пациентов основной группы). Для выявления СИБР всем пациентам проведен дыхательный тест с лактулозой. В зависимости от результатов теста пациенты с ХСН были разделены на 2 группы: ХСН-СИБР«+» и ХСН-СИБР«-».

Распространенность СИБР у больных ХСН в российской популяции до настоящего исследования не изучалась. По полученным нами данным, распространенность избыточного бактериального роста в тонкой кишке среди пациентов с ХСН составила 42 %. Данный показатель значительно превышает распространенность СИБР среди пациентов без ХСН (из обследованных 22 пациентов без ХСН лишь у 2 пациентов тест на СИБР был положительным). Гемодинамические нарушения при ХСН с отеком и гипоксией кишечной стенки приводят к повышению проницаемости кишечного барьера и нарушениям моторики кишечника. ХСН также может служить фактором риска развития синдрома избыточного бактериального роста. В свою очередь СИБР сам по себе служит фактором повышения проницаемости кишечной стенки при ХСН, способствуя эндотоксинемии [256]. Вероятный патогенез изменения микробного состава при ХСН представлен на рисунке 39.

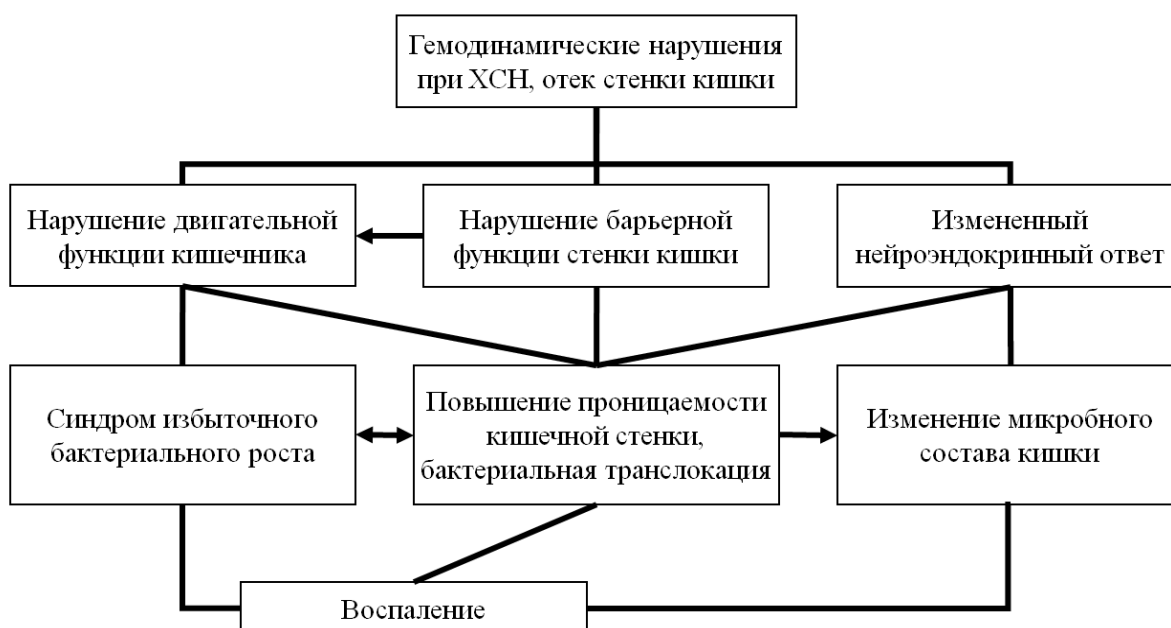


Рисунок 39- Патогенез изменения микробного состава при ХСН

Наши данные были сопоставимы с результатами, полученными в более раннем исследовании A. Mollar et al. (Испания), в котором ИБР при ХСН по результатам теста с лактулозой был выявлен у 38,2 % пациентов [153].

Одним из проявлений ХСН служит боль в животе, вздутие, анорексия, тошнота и другие гастроинтестинальные жалобы. В нашем исследовании пациенты с ХСН в сравнении с группой контроля значительно чаще предъявляли жалобы на метеоризм, при этом значимых различий по частоте жалоб на диарею и абдоминальную боль не получено. Вклад СИБР в развитие вышеуказанных жалоб до настоящего исследования изучен не был. По нашим данным в группе ХСН не выявлено четкой связи между наличием гастроинтестинальных жалоб и выявлением СИБР; более чем у половины (61,7 %) пациентов с ХСН СИБР протекал со стертой клинической картиной. У пациентов с ХСН наличие диареи, метеоризма и абдоминальной боли у 16 из 35 пациентов (45,7 %) не свидетельствовало о наличии ИБР, статистически значимой разницы в частоте выявления вышеуказанных жалоб у пациентов с ХСН с наличием ИБР или отсутствием ИБР не отмечено. У 37 человек из 60 (61,7 %) пациентов с ХСН ИБР протекал без клинических проявлений.

В нашем исследовании не получено значимых различий между группами ХСН-СИБР«+» и ХСН-СИБР«-» по основным лабораторным показателям, данным эхокардиографического исследования, функциональному классу ХСН. Однако в нашем исследовании у пациентов СИБР отмечены более высокие значения С-реактивного белка (СРБ).

В эксперименте, проведенном M. Sevikel et al. на животной модели, включавшей крыс с кишечной непроходимостью, уровень СРБ в крови коррелировал с выраженностью бактериальной транслокации. У исследованных крыс повышение содержания бактерий в мезентериальных лимфатических узлах и печени исследуемой группе сочеталось с возрастанием уровня СРБ в крови ( $P < 0.01$ ). В группе крыс с кишечной непроходимостью также отмечалась более выраженная воспалительная инфильтрация собственной пластинки кишки ( $P < 0.01$ ) и чаще встречались положительные посевы крови ( $P < 0,005$ ) [80].

В нашем исследовании СРБ можно также рассматривать как критерий выраженности бактериальной транслокации, усиление которой при ХСН отмечено в ряде исследований [107], [260].

В исследовании A. Mollar et al. [153] положительный водородный дыхательный тест с лактулозой при ХСН был ассоциирован с более высоким риском отдаленных осложнений ХСН. Развитие тяжелых нарушений ритма может служить одним из механизмов, определяющих плохой прогноз при ХСН. Одним из факторов плохого прогноза у больных с ХСН и СИБР могут быть нарушения ритма. По нашим данным, у 45 % пациентов с СИБР выявлены пробежки ЖТ, в то время как у пациентов без СИБР- лишь у 10,71 %.

Патогенез развития ЖТ при СИБР требует уточнения. Учитывая, что нарушения ритма при СИБР больше коррелируют с воспалительным маркером, чем с уровнем NT-proBNP, вероятно, именно бактериальная транслокация и системное воспаление служат фактором, повышающим риск развития жизнеугрожающих нарушений ритма (желудочковой тахикардии) при СИБР у больных ХСН.

Системное воспаление ассоциировано с развитием острых и хронических ишемических состояний в миокарде [96, 278, 288], которые потенцируют развитие аритмий. Воспалительные цитокины (например, интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$  [159, 115], ИЛ-10 [173], ИЛ-18 [102, 164, 227, 154]) участвуют в развитии воспалительных изменений в миокарде, в том числе при остром миокардите. В литературе описана роль цитокинов, в частности фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  [291], интерлейкина-2 [210, 105, 156], ИЛ-8 [285, 209, 166], в ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда.

Дисфункция миокарда, обусловленная усилением оксидативного стресса, нарушением синтеза оксида азота с развитием ангиопатии и склонности к спазму коронарных артерий на фоне тяжелого системного воспаления, также является триггером аритмогенеза [208, 183, 71].

У пациентов с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором по поводу желудочковых аритмий были значительно повышены уровни ИЛ-6 в плазме [239]. В другом исследовании у малосимптомных пациентов с ХСН и ИКД не найдено значимой корреляции между желудочковыми аритмиями и циркулирующими уровнями ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, СРБ [162].

Уровень ИЛ-6 и СРБ также ассоциирован с идиопатическими желудочковыми или наджелудочковыми нарушениями ритма у детей [280].

Вероятно, пациенты со структурными нарушениями сердца более чувствительны к развитию аритмии на фоне системного воспаления.

Аритмогенное действие цитокинов, в том числе ФНО- $\alpha$  на клеточном уровне сопровождается рядом электрофизиологических нарушений, включая гиперактивацию натриевых каналов и нарушение выхода из клетки кальция. Эти изменения обуславливают пролонгирование потенциала действия, повышение автоматизма кардиомиоцитов и повторный вход возбуждения (механизм re-entry) [306].

В условиях эндотоксемии отмечено существенное снижение тока кальция по каналам L-типа на животных моделях за счет прямого действия липополисахарида бактериальной стенки и посредством воздействия на toll-подобный рецептор 4 типа с последующим высвобождением цитокинов [183, 245, 108].

Уровень воспалительных цитокинов также коррелирует с развитием фиброзных изменений в сердечной мышце и проводящей системе. Ряд исследований указывает на участие повышенной экспрессии TGF- $\beta$ 1 в фиброзе сердца [118, 181].

Повышенный уровень IL-4 ассоциирован с фиброзом при сердечной недостаточности [165, 235].

Механизм развития ЖТ при СИБР можно представить следующим образом: повышение проницаемости кишечной стенки с усилением бактериальной транслокации и системного воспаления вызывает изменения в миокарде и проводящей системе сердца (фиброз, воспалительные изменения миокарда, миокардиодистрофия, атеросклероз коронарных артерий, коронариит и ангиопатия с явлениями ишемии миокарда), на фоне чего в миокарде нарушаются процессы де- и реполяризации, что вместе с прямым воздействием ЛПС на ионные каналы служит основой для развития нарушений ритма (рисунок 40).



Рисунок 40- Патогенез развития нарушений ритма при СИБР

Учитывая связь СИБР с развитием нарушений ритма, влияние на прогноз у больных ХСН, а также частое субклиническое течение СИБР при ХСН, вероятно, может быть

рекомендовано рутинное исследование СИБР у пациентов с ХСН, в особенности при выявлении пробежек ЖТ. Требуется уточнения эффективности селективной деконтоминации тонкой кишки для снижения риска жизнеугрожающих нарушений ритма, что может рассматриваться как одно из направлений дальнейших изысканий.

Обобщенные данные по эффектам СИБР при ХСН, полученные в нашем и более раннем зарубежном исследовании представлены в таблице 15.

Таблица 15- Эффекты СИБР при ХСН (знаком «-» отмечено отсутствие эффекта, знаком «+»- наличие влияния СИБРа на показатель)

Показатели	Авторы	Mollar A., et al. [153]	Собственные данные [24]
Функциональные показатели		-	-
Лабораторные показатели		-	-
Воспалительные маркеры		-	+/-
Эхокардиография		-	-
Нарушения ритма			+/-
Прогноз		+	+

Воспалительные маркеры коррелировали с клинической тяжестью ХСН (СРБ как в группе ХСН-СИБР«+» (СРБ & баллы ШОКС:  $R=0,341$ ,  $p=0,180$ ; СРБ & ФК:  $R=0,462$ ,  $p=0,062$ )), так и в группе ХСН-СИБР«-» (СРБ & баллы ШОКС:  $R=0,449$ ,  $p=0,093$ ; СРБ & ФК:  $R=0,639$ ,  $p=0,010$ ), числом лимфоцитов (Лимфоциты & ШОКС, баллы:  $R=-0,470$ ,  $p=0,018$ ; Лимфоциты & ФК:  $R=-0,500$ ,  $p=0,011$ ) и индексом нейтрофилы/лимфоциты (баллы ШОКС:  $R=0,465$ ,  $p=0,019$ ) в группе ХСН-СИБР«+»). Также выявлена ассоциация маркеров воспаления с уровнем маркера сердечной недостаточности NT-proBNP (СРБ ( $R=0,627$ ,  $p=0,000004$ - для всех пациентов основной группы; в группе ХСН-СИБР«+»:  $R=0,589$ ,  $p=0,002$ ; в группе ХСН-СИБР«-»:  $R=0,799$ ,  $p=0,00002$ ), уровнем лимфоцитов во всех группах с ХСН ( $R=-0,414$ ,  $p=0,013$ - для всех пациентов основной группы,  $R=-0,522$ ,  $p=0,008$ - для пациентов в группе ХСН-СИБР«+»,  $R=-0,414$ ,  $p=0,013$ - для пациентов группы ХСН-СИБР«-»), индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам в основной группе ( $R=0,366$ ,  $p=0,004$ )) и некоторыми другими лабораторными данными (СРБ с уровнем белка ( $R=-0,413$ ,  $p=0,040$ ) и альбумина в группе ХСН-СИБР«+» ( $R=-0,399$ ,  $p=0,048$ ); индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам коррелировал с уровнем натрия ( $R=-0,296$ ,  $p=0,021$ ) и калия ( $R=0,326$ ,  $p=0,011$ )). Выявлена взаимосвязь показателей эхокардиографического исследования и воспалительных маркеров, в частности,

величина ударного объема была ассоциирована с уровнем лейкоцитов (у всех пациентов с ХСН ( $R=0,297$ ,  $p=0,022$ ), пациентов группы ХСН-СИБР«+» ( $R=0,461$ ,  $p=0,024$ )), лимфоцитов (у всех пациентов с ХСН ( $R= 0,276$ ,  $p=0,034$ ), пациентов группы ХСН-СИБР«+» ( $R= 0,460$ ,  $p=0,024$ ), нейтрофилов (для основной группы ( $R=0,243$ ,  $p=0,063$ ), пациентов группы ХСН-СИБР«+» ( $R=0,384$ ,  $p=0,064$ )). Значения КДО ЛЖ и КСО ЛЖ были ассоциированы с числом нейтрофилов (у всех пациентов с ХСН: КДО ЛЖ ( $R=0,274$ ,  $p=0,034$ ), КСО ЛЖ ( $R=0,260$ ,  $p=0,045$ ); пациентов группы ХСН-СИБР«+»: КДО ЛЖ ( $R=0,364$ ,  $p=0,074$ ), КСО ЛЖ ( $R=0,286$ ,  $p=0,166$ )).

Таким образом, у больных с ХСН выявлены корреляционные зависимости между воспалительными маркерами, функциональным классом ХСН и данными инструментально-лабораторных исследований. При рассмотрении в отдельности групп ХСН-СИБР«+» и ХСН-СИБР«-» значимые корреляции между воспалительными маркерами и функциональным статусом пациентов и значениями NT-proBNP получены в обеих группах, в то время как ассоциация с другими лабораторно-инструментальными данными была получена в основном для пациентов с СИБР, а у пациентов без СИБР схожих зависимостей не наблюдалось.

На российской популяции состав кишечной микрофлоры у больных ХСН ранее исследовался при бактериологическом исследовании, а также методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии [7, 27, 2, 16, 4, 15]. В нашем исследовании оценивался микробный состав образцов кала с помощью секвенирования 16S РНК.

По нашим данным у пациентов с ХСН в сравнении с лицами из группы контроля выявлено повышение содержания *Euryarchaeota* ( $p=0,02$ ), *Firmicutes* ( $p=0,03$ ). Снижение пропорции *Tenericutes* ( $p=0,02$ ) носило мозаичный характер. При рассмотрении на уровне микробных семейств у пациентов с ХСН выявлено повышение пропорции *Methanobacteriaceae* ( $p=0,03$ ) (тип *Euryarchaeota*), уменьшение пропорции *Pseudomonadaceae* ( $p=0,01$ ), *Moraxellaceae* ( $p=0,01$ ) (тип *Proteobacteria*). Уменьшение доли семейств *Anaeroplasmataceae* ( $p=0,02$ ) (тип *Tenericutes*), *Peptoniphilaceae* (тип *Firmicutes*) ( $p=0,02$ ), *Phyllobacteriaceae* ( $p=0,02$ ) (тип *Proteobacteria*), *Brucellaceae* ( $p=0,02$ ) (тип *Proteobacteria*), *Sphingobacteriaceae* ( $p=0,01$ ) (тип *Bacteroidetes*) имело меньшее значение в связи с мозаичностью представленности данных таксонов у пациентов разных групп (данные таксоны были выявлены у единичных пациентов).

В таблице 16 представлен анализ результатов исследования кишечной микробиоты в разных странах.



Таблица 16- Изменения пропорции бактериальных таксонов в составе кишечной микробиоты у пациентов с ХСН

Авторы	Т. Katsimichas, et al. (Япония, 2018) [217]	М. Kummén, et al. (Норвегия, 2018) [160]	S.M. Luedde, et al. (Германия, 2017) [140]	Собственные данные [8]
<b>Изменения в составе кишечной микробиоты</b>	↑ сем. <i>Coriobacteriaceae</i> ↑ сем. <i>Fusobacteriaceae</i> ↑ сем. <i>Streptococcaceae</i> ↑ сем. <i>Veillonellaceae</i> ↓ род <i>Paraprevotella</i> ↓ сем. <i>Prevotellaceae</i> ↓ сем. <i>Clostridiaceae</i>	↑ сем. <i>Acidaminococcaceae</i> ↑ сем. <i>Prevotellaceae</i> ↓ сем. <i>Bifidobacteriaceae</i> ↓ сем. <i>Ruminococcaceae</i> ↓↓ / ↑ сем. <i>Lachnospiraceae</i> (в зависимости от рода)	↓ сем. <i>Coriobacteriaceae</i> ↓ сем. <i>Erysipelotrichaceae</i> ↓ сем. <i>Ruminococcaceae</i>	↑ сем. <i>Methanobacteriaceae</i> ↓ сем. <i>Moraxellaceae</i> ↓ сем. <i>Pseudomonadaceae</i> ↓ сем. <i>Anaeroplasmataceae</i> ↓ сем. <i>Brucellaceae</i> ↓ сем. <i>Peptoniphilaceae</i> ↓ сем. <i>Phyllobacteriaceae</i> ↓ сем. <i>Sphingobacteriaceae</i>

Данные по соотношению различных бактериальных семейств у больных ХСН в разных странах противоречивы, вероятно, пропорция определенных бактериальных штаммов может определяться особенностями рациона питания.

В нашем исследовании оценивалось влияние избыточного бактериального роста в тонкой кишке на микробный состав толстой кишки. Получены данные об уменьшении в составе толстокишечной микробиоты пациентов с СИБР пропорции типа *Verrucomicrobia* ( $p=0,05$ ), в частности семейства *Verrucomicrobiaceae* ( $p=0,05$ ). Представители типа относятся к грамотрицательным бактериям, являются хемоорганотрофами, сбраживающими сахара [18]. Ключевым представителем *Verrucomicrobia* в составе кишечной микробиоты является вид *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*). Данная бактерия широко представлена в составе кишечной микробиоты здоровых лиц [42]. Снижение ее пропорции в составе кишечной микробиоты ассоциировано с рядом заболеваний, в том числе, с ожирением, сахарным диабетом, метаболическим синдромом [66]. *A. muciniphila* является грамотрицательной бактерией, которая способна использовать муцин слизистой кишки в качестве единственного источника углерода и азота. Деградация муцина приводит к увеличению секреции муцина бокаловидными клетками и утолщению слизистого слоя [42]. У крыс с искусственно вызванным сахарным диабетом при пероральном введении живой или пастеризованной *A. muciniphila* в крови наблюдалось снижение уровня липополисахарида, являющегося мощным индуктором системного воспаления, а также снижение ингибитора активатора плазминогена-1, фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Кроме того, отмечено уменьшение глюко- и липотоксичности, окислительного стресса, выявлены позитивные изменения в составе кишечной микробиоты

[41]. В эксперименте на мышах также доказано уменьшение атеросклеротического поражения артерий под влиянием *A. muciniphila*. Исследователями отмечено восстановление барьерной функции стенки кишки за счет индукции экспрессии белков плотных контактов, уменьшение эндотоксинемии, о чем свидетельствовало уменьшение локального (проявлялось снижением инфильтрации макрофагами атеросклеротической бляшки) и системного и (характеризовалось уменьшением экспрессии провоспалительных цитокинов) воспаления [43]. Таким образом, снижение относительного содержания *Verrucomicrobia* у пациентов с ХСН и СИБР может объяснять более высокий уровень СРБ в данной группе.

При оценке гастроинтестинальных жалоб пациентов с ХСН прослеживалась прямая корреляционная связь между частотой выявления диареи и представленностью семейства *Brachyspiraceae* (тип *Spirochaetes*). В литературе представлены данные о кишечном спирохетозе, вызванном некоторыми видами бактерий данного семейства [74], клиническими проявлениями которого служат боль в животе и диарея. В данном исследовании сложно судить о значимости спирохет в развитии диареи при ХСН в связи с мозаичностью выявленных изменений. Значимого изменения пропорции бактерий этого типа у больных с жалобами на боль в животе не отмечено. Однако абдоминальная боль у пациентов с ХСН были ассоциированы со снижением в составе кишечной микрофлоры пропорции семейства *Prevotellaceae* (тип *Bacteroidetes*, грамотрицательные анаэробы). Увеличение пропорции семейств *Marinilabiliaceae* (тип *Bacteroidetes*, грамотрицательные анаэробы) и *Victivallaceae* (тип *Lenrisphaerae*, грамотрицательные анаэробы) было также ассоциировано с болью в животе, однако имело меньшее значение в связи с низкой представленностью данных семейств. У больных с жалобами на метеоризм выявлено снижение пропорции типа *Actinobacteria*, а также изменение пропорции ряда семейств (в частности, снижение пропорции *Prevotellaceae*, *Veillonellaceae*, *Rhodospirillaceae*, *Porphyromonadaceae* и увеличение пропорции семейства *Coriobacteriaceae*). Представители *Veillonellaceae* являются продуцентами пропионовой кислоты, которая участвует регуляции пролиферации и дифференцировки эпителия, его энергообеспечении, а также блокирует адгезию патогенных штаммов к кишечному эпителию [1].

В нашем исследовании впервые проведена оценка связи состава кишечной микробиоты с тяжестью ХСН, лабораторными данными, показателями эхокардиографического исследования, данными суточного мониторинга ЭКГ.

Не получено достоверных данных в пользу влияния микробного состава на функциональный класс ХСН. Однако выявлена ассоциация между типом *Proteobacteria* и значениями лабораторного маркера сердечной недостаточности- N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Подавляющая часть *Proteobacteria* в составе кишечной микробиоты человека представлена семейством *Enterobacteriaceae*, которое относится к классу *Gammaproteobacteria*. Представители семейства относятся к факультативным анаэробам, обладающим способностью к бактериальной транслокации. Увеличение относительного содержания *Proteobacteria* в кишечной микробиоте отмечено при ряде хронических заболеваний, в т.ч. при сахарном диабете, воспалительных заболеваниях кишечника, аутоиммунных заболеваниях, циррозе печени, хронической болезни почек и др [269], [38], [274], [127], [258].

В нашем исследовании снижение пропорции *Proteobacteria* при высоком уровне NT-proBNP, характеризующего более тяжелое течение ХСН, было обусловлено преимущественно уменьшением численности *Deltraproteobacteria*, в частности, семейства *Bdellovibrionaceae*. При этом значимого изменения относительного содержания *Gammaproteobacteria* не выявлено. За счет своей оксидазной и протеолитической активности *Deltraproteobacteria* способны проникать в периплазму грамотрицательных бактерий и использовать их для роста и репродукции [35]. Это обуславливает способность сдерживать рост некоторых бактериальных популяций и поддерживать колонизационную резистентность кишечника [99]. *Bdellovibrio bacteriovorus*, представитель семейства *Bdellovibrionaceae*, присутствовал в большом количестве только у здоровых людей, в то время как у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и целиакией его содержание было значительно снижено [144]. В экспериментах на животных моделях продемонстрирован защитный эффект *Bdellovibrio bacteriovorus* при инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями (*Shigella flexneri*, *Salmonella enteritidis*) [104], [212]. Снижение содержания *Deltraproteobacteria* при ХСН может обуславливать низкую колонизационную резистентность кишечника, повышение содержания грамотрицательных бактерий, увеличивая выраженность бактериальной транслокации и высвобождения провоспалительных цитокинов.

Представляет интерес наличие взаимосвязи между лабораторными маркерами воспаления и рядом микробных таксонов. У больных ХСН уровень С-реактивного белка коррелировал с численностью бактерий типа *Firmicutes* ( $r=0,318$ ,  $p=0,014$ , прямая корреляционная связь средней силы). В литературе имеются указания на связь некоторых представителей типа *Firmicutes* с воспалением. Например, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, находящихся в ремиссии, отмечено снижение бактерий, продуцирующих бутират (обладает противовоспалительным эффектом) и повышение числа *Enterobacteriaceae* [185, 117]. В нашем исследовании отмечены противоположные изменения. Более высокие значения С-реактивного белка у пациентов с ХСН были ассоциированы с повышением пропорции семейства *Acidaminococcaceae*, среди представителей которого встречаются бутират-продуцирующие бактерии [33, 60], и снижением пропорции

*Streptococcaceae*, а также *Enterobacteriaceae*, в составе которого- продуценты ТМА. Также нами выявлена прямая корреляционная связь между уровнем С-реактивного белка и семейством *Desulfovibrionaceae* (тип *Proteobacteria*, класс *Deltraproteobacteria*), значимость которой требует уточнения (семейство было выявлено у небольшого числа пациентов). Изменения микробного состава у пациентов ХСН и высоким уровнем системного воспаления в данном случае могут иметь приспособительный характер.

Содержание фибриногена обратно коррелировало с пропорцией семейства *Eubacteriaceae* (представлено у небольшого числа пациентов, тип *Firmicutes*) ( $r=-0,302$ ,  $p=0,020$ ), представители данного семейства являются продуцентами масляной кислоты. Уровень лейкоцитов и нейтрофилов также был ассоциирован с пропорцией семейств типа *Firmicutes*: выявлена прямая корреляционная связь с семействами *Eubacteriaceae* (продуценты масляной кислоты) и *Ruminococcaceae* (продуценты уксусной кислоты); обратная корреляционная связь с численностью *Catabacteriaceae*. Также выявлена обратная корреляционная связь числа лейкоцитов с пропорцией бактерий семейства *Clostridiaceae*, в котором представлены бактерии-продуценты масляной кислоты, а также продуценты триметиламина. Показатели индекса отношения нейтрофилов к лимфоцитам было связано с пропорцией семейств *Eubacteriaceae* (продуценты масляной кислоты, прямая корреляционная связь) и *Veillonellaceae* (продуценты пропионовой кислоты, обратная корреляционная связь), относящихся к типу *Firmicutes*, а также семейства *Prevotellaceae* (обратная корреляционная связь) (тип *Bacteroidetes*). Последнее семейство представлено у единичных пациентов и, вероятно, может не иметь клинического значения.

Таким образом, показатели воспалительных маркеров у больных ХСН в нашем исследовании были ассоциированы с изменением соотношения между различными семействами преимущественно в пределах типа *Firmicutes*, что, однако, может быть обусловлено большей представленностью данного бактериального типа в составе кишечной микробиоты. Интерес представляют выявленные разнонаправленные изменения содержания семейств, в составе которых представлены бактерии, продуцирующие короткоцепочечные жирные кислоты, в частности, масляную, пропионовую и уксусную кислоты. Выборка в данном исследовании не позволяет четко проследить изменения содержания конкретных бактериальных штаммов и точнее оценить характер изменений со стороны продукции короткоцепочечных жирных кислот, что может служить предпосылкой для более крупных исследований. Кроме того, в настоящее время не представляется возможным определить, влияет ли микробиота на воспалительный фон или, наоборот, воспаление меняет микробый состав кишки.

В нашем исследовании получены корреляции ряда бактериальных таксонов с размерами камер сердца, толщиной стенок левого желудочка.

Интерес представляет роль микробиоты в модуляции сократительной функции миокарда при ХСН.

На фракцию выброса левого желудочка влияло соотношение некоторых семейств типа *Firmicutes*. У пациентов с более низкой фракцией выброса левого желудочка отмечались более высокие пропорции семейства *Clostridiaceae* ( $r=-0,335350$ ,  $p=0,009420$ ), в состав которого входят продуценты масляной кислоты, *Peptostreptococcaceae* ( $r=-0,387095$ ,  $p=0,002456$ ), *Streptococcaceae* ( $r=-0,278101$ ,  $p=0,032950$ ). Некоторые бактерии семейств *Clostridiaceae* и *Peptostreptococcaceae* участвуют в образовании ТМА. Значимой корреляции ФВ ЛЖ с общей численностью типа *Firmicutes* не получено.

При низких значениях ударного объема отмечено уменьшение содержания типа *Euryarchaeota* ( $r= 0,271$ ,  $p=0,037$ ). На уровне семейств отмечено повышение пропорции семейств *Catabacteriaceae* ( $r=-0,340$ ,  $p=0,008$ ), *Streptococcaceae* ( $r=-0,290$ ,  $p=0,026$ , семейство представлено у небольшого числа пациентов) (тип *Firmicutes*), *Enterobacteriaceae* ( $r=-0,351$ ,  $p=0,033$ ), в составе которого продуценты ТМА, *Pseudomonadaceae* ( $r=-0,281$ ,  $p= 0,031$ , таксон встречался у небольшого числа пациентов) (тип *Proteobacteria*), повышение пропорции семейств *Desulfovibrionaceae* (тип *Firmicutes*) ( $r=0,285$ ,  $p=0,029$ ) и *Methanobacteriaceae* (тип *Euryarchaeota*) ( $r=-0,268$ ,  $p=0,037$ , таксон представлен мозаично).

Интерес также представляет изменение пропорции таксонов, применяемых в составе пробиотиков (семейства *Enterococcaceae*, *Lactobacillaceae*, *Streptococcaceae* в составе типа *Firmicutes*, семейство *Bifidobacteriaceae* типа *Actinobacteria*). Получена обратная корреляционная связь между семейством *Lactobacillaceae* и размерами правого предсердия ( $r=0,260$ ,  $p=0,047$ ), конечным диастолическим размером левого желудочка ( $r=0,281$ ,  $p=0,030$ ), конечным систолическим размером левого желудочка ( $r=0,324$ ,  $p=0,012$ ). Представители данного семейства продуцируют уксусную кислоту, которая служит энергетическим субстратом сердца [123, 1]. В экспериментальной животной модели введение ацетата предотвращало развитие прогрессирующего ремоделирования сердца [145]. Обратная корреляционная связь между пропорцией семейства *Streptococcaceae* и толщиной межжелудочковой перегородки ( $r=-0,379$ ,  $p=0,003$ ), ударным объемом ( $r=-0,290$ ,  $p=0,026$ ); обратная корреляционная связь *Bifidobacteriaceae* с размерами левого предсердия ( $r=-0,400$ ,  $p=0,002$ ), правого желудочка ( $r=-0,260$ ,  $p=0,047$ ), толщиной межжелудочковой перегородки ( $r=-0,398$ ,  $p=0,012$ ), задней стенки левого желудочка ( $r=-0,326$ ,  $p=0,002$ ). Представители *Bifidobacteriaceae*, как и *Lactobacillaceae*, являются продуцентами уксусной кислоты.

По результатам нашего исследования нельзя судить влияют ли вышеуказанные микробные таксоны на толщину стенок сердца, размеры сердечных камер и сократительную функцию или, наоборот, ремоделирование сердца и изменение его сократительной функции вызывают определенные изменения в микробном составе кишки. Таким образом, требует уточнения какие представители бактериального сообщества могут применяться в составе пробиотических препаратов у пациентов с ХСН.

У пациентов с пробежками желудочковой тахикардии отмечено увеличение пропорции семейства *Micrococcaceae* ( $p=0,05$ ) (тип *Actinobacteria*), в состав которого входят грамположительные кокки. Представители данного семейства являются облигатными аэробами, продуцируют уксусную кислоту. Данное семейство представлено у небольшого числа пациентов, что затрудняет оценку значимости выявленной корреляции.

Увеличение числа желудочковых экстрасистол ( $r=-0.29$ ,  $p=0.04$ ) и наджелудочковых экстрасистол ( $r=-0.34$ ,  $p=0.04$ ) было ассоциировано со снижением пропорции семейства *Desulfovibrionaceae* (тип *Proteobacteria*), сульфатредуцирующих грамотрицательных облигатных анаэробов. С большим числом наджелудочковых экстрасистол связано увеличение пропорции семейства *Streptococcaceae* ( $r=0.35$ ,  $p=0.03$ ). Кроме того, выявлена положительная корреляционная связь числа наджелудочковых экстрасистол с представленностью семейств *Defluviitaleaceae* ( $r=0.41$ ,  $p=0.01$ ) (тип *Firmicutes*).

У пациентов с фибрилляцией предсердий наблюдалось уменьшение пропорции типа *Synergistetes* ( $p=0,008$ ), в частности, семейства *Synergistaceae* ( $p=0,008$ ); типа *Euryarchaeota* ( $p=0,04$ ), в частности семейства *Methanobacteriaceae* ( $p=0,04$ ). Выявлено увеличение пропорции семейств *Lachnospiraceae* ( $p=0,01$ ) (участвуют в образовании масляной кислоты), *Streptococcaceae* (таксон встречался у небольшого числа пациентов) ( $p=0,02$ ), *Catabacteriaceae* ( $p=0,03$ ) (тип *Firmicutes*), *Enterobacteriaceae* ( $p=0,04$ ) (продуценты ТМА, тип *Proteobacteria*).

Выявлена взаимосвязь между наличием пауз сердечного ритма и увеличением пропорции бактерий семейства *Ruminococcaceae* ( $r=0.30$ ,  $p=0.02$ ) (тип *Firmicutes*), в составе которого- ключевые продуценты уксусной кислоты. Менее значимым было увеличение пропорции слабо представленного семейства *Erysipelotrichaceae* ( $r=0.25$ ,  $p= 0.04$ ), также относящегося к типу *Firmicutes*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе диссертационного исследования выявлены изменения кишечной микробиоты у пациентов с ХСН, в том числе получены данные о большей распространенности синдрома избыточного бактериального роста при ХСН, который является «зеркалом» измененной микробиоты кишечника, также отмечены изменения относительного содержания некоторых бактериальных таксонов. В исследовании определена роль СИБР в повышенном уровне воспаления при ХСН и повышенном риске развития нарушений ритма сердца (пробежек желудочковой тахикардии) у данной группы пациентов. Особый интерес представляет снижение у больных с ХСН и СИБР пропорции бактерий, обладающих противовоспалительными свойствами. Выявлены разнонаправленные связи между клиническими, лабораторными и инструментальными данными и изменениями кишечной микробиоты, в том числе в составе таксонов, внутри которых встречаются продуценты короткоцепочечных жирных кислот и триметиламина. В частности, выявлены корреляции между содержанием продуцентов КЦЖК, воспалительными маркерами, данными эхокардиографии и нарушениями ритма сердца. Повышение относительного содержания семейств- продуцентов ТМАО характеризовалось более низкими значениями ударного объема и фракции выброса левого желудочка, а также большей распространенностью фибрилляции предсердий. Ограничением данного исследования является небольшой размер выборки, не позволяющий точнее определить роль конкретных бактериальных штаммов в патогенезе ХСН и оценить характер изменений пропорции определенных бактерий-продуцентов короткоцепочечных жирных кислот и ТМА. Определенные затруднения в интерпретацию результатов данного исследования вносит коморбидность пациентов, а также невозможность дифференцировать полостную и пристеночную микробиоту при исследовании образцов кала. Кроме того, в настоящее время не представляется возможным определить, влияет ли микробиота на течение ХСН или изменения микробного состава носят приспособительный, в том числе, компенсаторный характер, что может служить направлением для дальнейших научных изысканий, посвященных поиску возможных мишеней в лечении сердечной недостаточности.

## ВЫВОДЫ

1. Частота выявления СИБР в тонкой кишке у пациентов с ХСН (42 %) значительно превышает таковую в контрольной группе (9 %) ( $p=0,0034$ ). У 60 % пациентов с ХСН СИБР протекает без клинических симптомов. Пациенты с наличием систолической дисфункции левого желудочка, независимо от наличия СИБР, чаще отмечают вздутие живота (38,3%), по сравнению с пациентами без ХСН (10,0%) ( $p=0,025$ ).
2. СИБР при ХСН не влияет на функциональный класс сердечной недостаточности, показатели клинического и биохимического анализов крови, данные эхокардиографии, но ассоциирован с повышением уровня СРБ и служит фактором риска развития желудочковой тахикардии.
3. Уровень воспалительных маркеров (лейкоцитов, нейтрофилов лимфоцитов, индекса отношения нейтрофилов к лимфоцитам, С-реактивного белка) у пациентов с ХСН вне зависимости от наличия или отсутствия СИБР коррелирует с функциональным статусом пациентов, уровнем маркера сердечной недостаточности NT-proBNP; у пациентов с ХСН и наличием СИБР имеется ассоциация уровня воспалительных маркеров с величинами ударного объема, конечного систолического и конечного диастолического объемов левого желудочка и показателями холтеровского мониторирования ЭКГ (пробежки желудочковой тахикардии).
4. У пациентов с ХСН в сравнении с лицами контрольной группы выявлено повышение относительного содержания домена *Archea* ( $p=0,03$ ); на уровне бактериальных типов отмечено увеличение относительного содержания *Euryarchaeota* ( $p=0,02$ ), *Firmicutes* ( $p=0,03$ ); на уровне обнаружено повышение относительного содержания *Methanobacteriaceae* ( $p=0,03$ ) (тип *Euryarchaeota*), уменьшение относительного содержания *Pseudomonadaceae* ( $p=0,01$ ), *Moraxellaceae* ( $p=0,01$ ) (тип *Proteobacteria*); у пациентов с ХСН выявлено снижение микробного разнообразия на уровне бактериальных типов ( $p=0,05$ ) и семейств ( $p>0,05$ ).
5. У пациентов с ХСН и наличием СИБР отмечено уменьшение в составе толстокишечной микробиоты пропорции типа *Verrucomicrobia* ( $p=0,05$ ), в частности, семейства *Verrucomicrobiaceae* ( $p=0,05$ ), представители которого участвуют в восстановлении барьерной функции стенки кишки и в снижении уровня системного воспаления.
6. У пациентов с ХСН выявлена ассоциация между наличием гастроинтестинальных жалоб и представленностью ряда бактериальных таксонов: отмечена связь диареи с повышением относительного содержания семейства *Brachyspiraceae* (тип *Spirochaetes*), абдоминальной боли- с уменьшением относительного содержания семейства *Prevotellaceae* (тип *Bacteroidetes*) и увеличением относительного содержания семейств *Marinilabiliaceae* (тип *Bacteroidetes*) и *Victivallaceae* (тип *Lenrisphaerae*), метеоризма- со снижением относительного содержания типа



*Actinobacteria*, а также изменением относительного содержания ряда семейств внутри типов *Firmicutes* (снижение относительного содержания *Veillonellaceae*), *Actinobacteria* (увеличение относительного содержания семейства *Coriobacteriaceae*), *Proteobacteria* (снижение относительного содержания *Rhodospirillaceae*, *Pasteurellaceae*) и *Bacteroidetes* (снижение относительного содержания *Prevotellaceae*, *Porphyromonadaceae*).

7. Не получено достоверных данных о прямом влиянии микробного состава на функциональный класс ХСН, но выявлены разнохарактерные корреляционные связи между повышенными показателями NT-proBNP, уровнем воспалительных маркеров (СРБ, содержание лейкоцитов и нейтрофилов), параметрами нарушения сократительной функции миокарда по данным эхокардиографии (фракция выброса ЛЖ, ударный объем), нарушениями сердечного ритма (желудочковая тахикардия, экстрасистолия, фибрилляция предсердий) и количественными изменениями в составе кишечной микробиоты на уровне типов, классов, порядков и семейств, в том числе, выявлена корреляционная связь между относительным содержанием продуцентов ТМА и показателями сократительной функции левого желудочка и частотой выявления фибрилляции предсердий.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ХСН и выявленными при ХМ ЭКГ пробежками желудочковой тахикардии целесообразно проведение дыхательного теста для выявления СИБР.
2. Учитывая высокую распространенность СИБР у пациентов с ХСН проведение данного теста может быть рекомендовано в качестве скрининга. Возможность воздействия на нарушения ритма и прогноз пациентов путем коррекции данного синдрома требует уточнения.
3. Изменения в составе кишечной микробиоты при ХСН и СИБР ассоциированы с особенностями клинического течения заболевания. Изучение различных направлений коррекции микробного состава с целью влияния на течение ХСН может служить перспективой для дальнейших исследований.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

NT-proBNP (N-terminal proatrial natriuretic peptide)- N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

АЛТ- аланинаминотрансфераза

АСТ- аспаратаминотрансфераза

ЖТ- желудочковая тахикардия

ЖЭ- желудочковые экстрасистолы

ЗС ЛЖ- задняя стенка левого желудочка

ИЛ- интерлейкин

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

КЦЖК- короткоцепочечные жирные кислоты

ЛП- левое предсердие

МЖП- межжелудочковая перегородка

НЖЭ- наджелудочковые экстрасистолы

ПЖ- правый желудочек

ПП- правое предсердие

СДЛА- систолическое давление в легочной артерии

СИБР- синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке

СРБ- С-реактивный белок

ТМА- триметиламин

ТМАО- триметиламин N-оксид

УО- ударный объем

ФВ ЛЖ- фракция выброса левого желудочка

ФНО- фактор некроза опухоли

ФП- фибрилляция предсердий

ХМ ЭКГ- холтеровское мониторирование ЭКГ

ХСН- хроническая сердечная недостаточность

ЭХО КГ- эхокардиография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардатская, М. Д. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции / М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин // Гастроэнтерология, приложение к журналу Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8. – №2– с.4-17
2. Власов, А.А. Применение метода газовой хроматографии-масс-спектрометрии для оценки микробного пейзажа кишки при экспериментальной сердечной недостаточности. / А.А. Власов, С.П. Саликова // Материалы всероссийской научнопрактической конференции «Новые методы экспресс-диагностики микроорганизмов в медицине, фармации, ветеринарии и экологии» – СПб. – 2015. – с. 205-206
3. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени. / Р. В. Масленников, М. А. Татаркина, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов, М. С. Жаркова, В. Т. Ивашкин. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – № 4 – с. 52–61.
4. Егорова, Е. Н. Микробиоценоз толстого кишечника и уровень бактериального эндотоксина у больных хронической сердечной недостаточностью. / Е. Н. Егорова, М. Н. Калинин, Е. С. Мазур // Проблемы медицинской микологии. — 2012 — Т. 14. – № 2 — С. 82
5. Жаркова, М. С. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозом печени. / М. С. Жаркова, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22. – № 5. – С. 56–63.
6. Кардымон, О. Л. Молекулярно-генетические методы для исследования микробиома кишечника. / О.Л. Кардымон, А.В. Кудрявцева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – № 4- с.4–13
7. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах хронической сердечной недостаточности. / Г.П. Арутюнов, Л.И. Кафарская, Н.А. Былова и др. // Журнал сердечная недостаточность. – 2005. – № 5. – с. 176-80.
8. Кишечная микробиота у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией. / М. В. Фадеева, А. В. Кудрявцева, Г. С. Краснов, М. Р. Схиртладзе, В. Т. Ивашкин. / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. // –2020. – Т. 30. – № 2. – с. 35-44.
9. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2017. – Т. 18. – № 1. – с. 3–40.

10. Крайф де, П. Охотники за микробами. / Поль де Крайф. // – М.: Молодая гвардия. – 1957. – 488 с.
11. Маев, И. В. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке. / И. В. Маев, А. А. Самсонов. // Consilium Medicum. – 2007. – № 7. – С. 44–50.
12. Межрегиональная общественная организация «Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://mcrbm.com/about/>
13. Мечников, И. И. Основатели современной медицины. Луи Пастер. Джозеф Листер. Роберт Кох. Выпуск №15. / И. И. Мечников. – М.: КД Либроком, –2019. – 152 с.
14. Микробиота пищевода и желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и здоровых добровольцев. / Д. Е. Румянцева, А. С. Трухманов, А. В. Кудрявцева, Г. С. Краснов, А. В. Параскевова, О. А. Сторонова, А. Б. Пономарев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. –2018. – Т. 28. – № 4. – с. 36–46.
15. Микробиоценоз толстого кишечника и активность системного воспаления у больных хронической сердечной недостаточностью. / Е. Н. Егорова, В. В. Мазур, М. Н. Калинин, Е. С. Мазур. // Клиническая медицина. – 2012. – № 7 – С. 46– 48.
16. Микробные маркеры грамотрицательных бактерий в крови и функциональный статус пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. / А.А. Власов, С.П. Саликова, В.Б. Гриневич и др. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации». – СПб. – 2017. – С. 482.
17. Перетц, Л. Г. Значение нормальной микрофлоры для организма человека / Л. Г. Перетц. – М.: Медгиз, 1955. - 436 с.
18. Пиневиц, А.В. Микробиология. Биология прокариотов: в 3 т. / А.В. Пиневиц– СПб.: издательство С-петербургского университета. – 2006. – 1362 с.
19. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению синдрома избыточного бактериального роста у взрослых / Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Зольникова О.Ю., Корочанская Н.В., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Симаненков В.И., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Ивашкин К.В., Лапина Т.Л., Масленников Р.В., Фадеева М.В., Ульянин А.И. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32. – № 3. – с. 68-85.
20. Проект Метагеном [Электронный ресурс]. ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, 2011-2017. - Режим доступа: <http://metagenome.ru/> (дата обращения: 11.01.2023).

21. Роль синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления в патогенезе гемодинамических изменений у больных циррозом печени. / Р. В. Масленников, А. А. Дрига, К. В. Ивашкин, М. С. Жаркова, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов, М. Г. Арсланян, Н. П. Мусина, Е. Н. Березина, В. Т. Ивашкин. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. –2017. – Т. 27. – № 3. – с. 45-56.
22. Сократительная функция миокарда у пациентов с циррозом печени и синдромом избыточного бактериального роста. / К. В. Ивашкин, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин, С. В. Плюснин, М. С. Жаркова, Р. В. Масленников, М. Р. Схиртладзе, М. В. Маевская. // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 4. – с.67-73.
23. Фадеева, М.В. Микробиота кишечника в патогенезе хронической сердечной недостаточности / М. В. Фадеева, М. Р. Схиртладзе, О. Ю. Зольникова, В. Т. Ивашкин // Молекулярная медицина. – 2022. – Т. 20. – № 2. – с. 11–18.
24. Фадеева, М. В. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке как фактор риска развития желудочковой тахикардии при хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка. / М. В. Фадеева, М. Р. Схиртладзе, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. –2019. – Т. 29. – № 3. – с. 38-48.
25. Фомин, И. В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? / И. В. Фомин // Сердце. – 2007. – Т. 6. – № 3. – с.1–6.
26. Фомин, И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. в кн.: Хроническая сердечная недостаточность [Ф. Т. Агеев и соавт.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – с. 7–77.
27. Хроническая Сердечная Недостаточность: структурные и микробиологические изменения в толстой кишке. / Г.П. Арутюнов, Л.И. Кафарская, Н.А. Савелов и др. // Терапевтический архив. – 2007. – №2. – с. 31-37
28. Ценковский, Л. С. Микроорганизмы: Бактериальные образования. / Л. С. Ценковский - Харьков: В.А. Сыхра, 1882. - 28 с.: ил.; 25.
29. Шлегель, Г. Г. История микробиологии. / Г. Г. Шлегель– М: изд-во УРСС, 2002. – 304 с.
30. NGS: высокопроизводительное секвенирование. / Д. В. Ребриков, Д. О. Коростин, Е. С. Шубина, В. В. Ильинский; под общей редакцией Д. В. Ребрикова. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. — 232 с.
31. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA)

- of the ESC. / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.]; ESC Scientific Document Group. // *European Heart Journal*. –2016. – V. 37. – № 27. – P. 2129-2200.
32. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. J. W. Mason, J. B. O'Connell, A. Herskowitz, N. R. Rose, B. M. McManus, M. E. Billingham, T. E. Moon. // *The New England Journal of Medicine*. – 1995. – V. 333. –№ 5. – P. 269–275.
33. A gene -targeted approach to investigate the intestinal butyrate producing bacterial community. / M. Vital, C. R. Penton, Q. Wang, V. B. Young, D. A. Antonopoulos, M. L. Sogin, H. G. Morrison, L. Raffals, E. B. Chang, G. B. Huffnagle, T. M. Schmidt, J. R. Cole, J. M. Tiedje. // *Microbiome*. – 2013. – V. 1. – № 1. – P. 8.
34. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. / J. Qin, R. Li, J. Raes [et al.]; MetaHIT Consortium; P. Bork, S. D. Ehrlich, J. Wang. // *Nature*. –2010. – V. 464. – № 7285. – P. 59-65.
35. A predator unmasked: life cycle of *Bdellovibrio bacteriovorus* from a genomic perspective. S. Rendulic, P. Jagtap, A. Rosinus [et al.] // *Science*. –2004. – V. 303. – № 5658. – P. 689–692.
36. Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children. / M. C. Goffau, S. Fuentes, B. Bogert, H. Honkanen, W. M. de Vos, G. W. Welling, H. Hyöty, H. J. Harmsen. // *Diabetologia*. – 2014– V. 57. – № 8. – P. 1569–1577.
37. Activation of intrinsic and extrinsic proapoptotic signaling pathways in interleukin-18-mediated human cardiac endothelial cell death. / B. Chandrasekar, K. Vemula, R. M. Surabhi, M. Li-Weber, L. B. Owen-Schaub, L. E. Jensen, S. Mummidi. // *Journal of Biological Chemistry*. –2004. – v. 279. – № 19. – p. 20221–33.
38. Adalimumab Therapy Improves Intestinal Dysbiosis in Crohn's Disease. / D. G. Ribaldone, G. P. Caviglia, A. Abdulle, R. Pellicano, M. C. Ditto, M. Morino, E. Fusaro, G. M. Saracco, E. Bugianesi, M. Astegiano. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – V. 8. – № 10. – P. 1646.
39. Adlerberth, I. Establishment of the gut microbiota in Western infants. / I. Adlerberth, A. E. Wold. // *Acta Paediatrica* – 2009.– v. 98. – № 2. –P.229–238
40. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. / D. L. Mann, R. L. Kent, B. Parsons, G. Cooper 4th. // *Circulation*. – 1992. – V. 85. – № 2. – P.790-804.
41. *Akkermansia muciniphila* can reduce the damage of gluco/lipotoxicity, oxidative stress and inflammation, and normalize intestine microbiota in streptozotocin-induced diabetic rats. / L. Zhang, Q. Qin, M. Liu, X. Zhang, F. He, G. Wang. // *Pathogens and Disease*. – 2018. – V. 76. – № 4. – fty028.

42. Akkermansia muciniphila gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. / M. Derrien, E. E. Vaughan, C. M. Plugge, W. M. de Vos. // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. – 2004. – v. 54. –Pt. 5. – p. 1469-1476.
43. Akkermansia muciniphila protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in ApoE<sup>-/-</sup> mice. / J. Li, S. Lin, P. M. Vanhoutte, C. W. Woo, A. Xu. // *Circulation*. – 2016. – V. 133. – № 24. – P. 2434–2446.
44. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. / E. S. Chung, M. Packer, K. H. Lo, A. A. Fasanmade, J. T. Willerson; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. // *Circulation*. –2003. – v. 107. – № 25. – p. 3133– 3140.
45. Apoptosis detected in the amygdala following myocardial infarction in the rat. / B. P. Wann, M. Boucher, S. Kaloustian, S. Nim, R. Godbout, G. Rousseau. // *Biological Psychiatry*. – 2006. – V. 59. – № 5. – P. 430–3.
46. Application of probiotics for acute respiratory tract infections. / Zolnikova O., I. Komkova, N. Potskherashvili, A. Trukhmanov, V. Ivashkin. // *Italian Journal of Medicine*. – 2018. – V. 12. –P. 32–8.
47. Arber, W. – Werner Arber. Biographical. NobelPrize.org [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1978/arber/biographical/> (дата обращения: 11.01.2023).
48. Arterial baroreflex abnormalities in heart failure: reversal after orthotopic cardiac transplantation. / K. A. Ellenbogen, P. K. Mohnaty, S. Szentpetery, M. D. Thames. // *Circulation*. – 1989. – V. 79. –№ 1. – P. 51-58.
49. Assessment and significance of bacterial overgrowth in the small bowel. / J. D. Hamilton, N. H. Dyer, A. M. Dawson, F. W. O'Grady, A. Vince, J. C. Fenton, D. L. Mollin. // *Quarterly Journal of Medicine*. – 1970. – V. 39. – № 154. – P. 265–285.
50. Association Between Depression and Elevated C-Reactive Protein. / M. Danner, S. V. Kasl, J. L. Abramson, V. Vaccarino. // *Psychosomatic Medicine*. – 2003. – v. 65. – № 3. – p. 347–356.
51. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients: plasma levels and renal, hormonal, and hemodynamic responses to peptide infusion. / R. J. Cody, S. A. Atlas, J. H. Laragh [et al.]. // *Journal of Clinical Investigation*. –1986. – v. 78. – № 5. – p. 1362-74.
52. Attenuated forearm vasodilative response to intra-arterial atrial natriuretic peptide in heart failure. / Y. Hirooka, A. Takeshita, T. Imaizumi, S. Suzuki, M. Yoshida, S. Ando, M. Nakamura. // *Circulation*. – 1990. – V. 82. – № 1. – P. 147-53.



53. Avery, O. T. Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types: Induction of Transformation by a Desoxyribonucleic Acid Fraction Isolated from Pneumococcus Type III / O. T. Avery, C. M. MacLeod, M. McCarty // *Journal of Experimental Medicine*. – 1944. – v. 79– № 2. – p. 137-158.
54. Behavioural signs of depression and apoptosis in the limbic system following myocardial infarction: effects of sertraline. / B. P. Wann, T. M. Bah, S. Kaloustian, M. Boucher, A. M. Dufort, N. Le Marec, R. Godbout, G. Rousseau. // *Journal of Psychopharmacology*. – 2009. – V. 23. – № 4. – P. 451–9.
55. Better Adherence to Treatment Recommendations in Heart Failure Predicts Improved Cognitive Function at a One Year Follow Up. / M. L. Alosco, M. B. Spitznagel, R. Cohen, L. H. Sweet, R. Josephson, J. Hughes, J. Rosneck, J. Gunstad. // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. – 2014. – V. 36. – № 9. – P. 956–966.
56. Bolger, A.M. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. / A. M. Bolger, M. Lohse, B. Usadel. // *Bioinformatics*. –2014. – v. 30 – № 15. – p. 2114–20.
57. Bozkurt, B. Biomarkers of inflammation in heart failure. / Bozkurt B., Mann D. L., Deswal A. // *Heart Failure Reviews*. –2010. – v.15. – № 4. – p. 331–341.
58. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. / S. Kruger, J. Graf, D. Kunz, T. Stickel, P. Hanrath, U. Janssens. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – V. — № 40. — P. 718-722.
59. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. / J. R. Kelly, P. J. Kennedy, J. F. Cryan, T. G. Dinan, G. Clarke, N. P. Hyland. // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2015. – V. 9. – № 392.
60. Bui, T. P. *Anaerostipes rhamno sivorans* sp. nov., a human intestinal, butyrate forming bacterium. / T. P. Bui, W. M. de Vos, C. M. Plugge. // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. –2014. – v. 64. –Pt 3. – p. 787–93.
61. Bures, J. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. / J. Bures, J. Cyraný, D. Kohoutová. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2010. – v. 16. – № 24. – p. 2978-90.
62. Capasso, J. M. Ventricular remodelling induced severe myocardial dysfunction in the aging rat heart. / J. M. Capasso, T. Palakal, P. Anversa. // *American Journal of Physiology*. –1990. – v. 259. – №: 4. – p. 1086-96.
63. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. / L. B. Tan, J. E. Jalil, R. Pick, J. S. Janicki, K. T. Weber. // *Circulation Research*. – 1991. – V. 69. – № 5. – P. 1185-95.
64. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the adult mammalian heart. / T. Yokoyama, L. Vaca, R. D. Rossen, W. Durante, P. Hazarika, D. L. Mann. // *Journal of Clinical Investigation*. – 1993. – V. 92. – P. 2303–12.

65. Cerdá, B. Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health? / B. Cerdá, M. Pérez, J. Pérez-Santiago // *Frontiers in Physiology*. – 2016. – v. 18. – № 7. – p. 51.
66. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. / P. D. Cani, R. Bibiloni, C. Knauf, A. Waget, A. M. Neyrinck, N. M. Delzenne, R. Burcelin. // *Diabetes*. – 2008. – v. 57. – № 6. – p. 1470-81.
67. Characterization of heart failure patients with preserved ejection fraction: a comparison between ADHERE-US registry and ADHERE-International registry. R. West, L. Liang, G. C. Fonarow, R. Kociol, R. M. Mills, C. M. O'Connor, A. F. Hernandez. // *European Journal of Heart Failure*. – 2011. – V. 13. – P. 945–952.
68. Choline Diet and Its Gut Microbe-Derived Metabolite, Trimethylamine N-Oxide, Exacerbate Pressure Overload-Induced Heart Failure. C. L. Organ, H. Otsuka, S. Bhushan, Z. Wang, J. Bradley, R. Trivedi, D. J. Polhemus, W. H. Tang, Y. Wu, S. L. Hazen, D. J. Lefer. // *Circulation: Heart Failure*. 2016. – V. 9. – № 1. – e002314. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002314.
69. Chronic, low-dose TMAO treatment reduces diastolic dysfunction and heart fibrosis in hypertensive rats. / T. Huc, A. Drapala, M. Gawrys [et al.]. // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2018. – V. 315. – № 6. – P. H1805-H1820.
70. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. / K. Yamamoto, Jr J. C. Burnett, E. A. Bermudez, M. Jougasaki, K. R. Bailey, M. M. Redfield. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2000. – V. 6. – № 3. – P. 194-200.
71. Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock. / O. Court, A. Kumar, J. E. Parrillo, A. Kumar. // *Critical Care*. – 2002. – v. 6. – № 6. – p. 500-508
72. Cognitive deficits in chronic heart failure. / S. J. Pressler, U. Subramanian, D. Kareken, S. M. Perkins, I. Gradus-Pizlo, M. J. Sauvé, Y. Ding, J. Kim, R. Sloan, H. Jaynes, R. M. Shaw. // *Journal of Nursing Research*. – 2010. – V. 59. – № 2. – P. 127-39.
73. Collins, S. M. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. / S. M. Collins, M. Surette, P. Bercik. // *Nature Reviews Microbiology*. – 2012. – v. 10. – № 11. – p. 735–742.
74. Colonic spirochetes: an infrequent cause of adult diarrhea. / Villegas I. A., E. B. Aguilar, R. B. Perez // *Gastroenterology Hepatol (in Spanish)*. – 2004. – v. 27. – № 1. – p. 21–3.
75. Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. / J. Arseneault-Breard, I. Rondeau, K. Gilbert, S. A. Girard, T. A. Tompkins, R. Godbout, G. Rousseau. // *British Journal of Nutrition*. – 2012. – v.107– № 12. – p. 1793–9.
76. Contribution of vasopressin to vasoconstriction in patients with congestive heart failure: comparison with the renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system. / M. A. Creager,

- D. P. Faxon, S. S. Cutler, O. Kohlmann, T. J. Ryan, H. Gavras. // *Journal of the American College of Cardiology*. –1986. – v. 7. – p. 758-65.
77. Corticosteroids for viral myocarditis. / H. S. Chen, W. Wang, S. Wu, J. P. Liu. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. –2013. – Issue 10. Art. №: CD004471. DOI: 10.1002/14651858.CD004471.pub3.
78. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. / P. M. Ridker, C. H. Hennekens, J. E. Buring, N. Rifai. // *The New England Journal of Medicine*. – 2000. – V. 342. – № 12. – P. 836–843.
79. C-reactive protein in dilated cardiomyopathy. / K. Kaneko, T. Kanda, Y. Yamauchi, A. Hasegawa, T. Iwasaki, M. Arai, T. Suzuki, I. Kobayashi, R. Nagai. // *Cardiology*. – 1999. – V. 91. – № 4. – P. 215–9.
80. C-reactive protein may be a marker of bacterial translocation in experimental intestinal obstruction. / M. H. Cevikel, H. Ozgun, S. Boylu, A. E. Demirkiran, N. Aydin, C. Sari, M. Erkus. // *ANZ Journal of Surgery*. – 2004. – v. 74. – № 10. – p. 900–904.
81. C-reactive protein, fibrinogen, and incident heart failure in the Strong Heart Study population. / A. Barac, H. Wang, N. M. Shara, G. de Simone, R. B. Devereux, B. V. Howard, J. A. Panza. // *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. – 2013. – v. 15– № 4. – p. 299.
82. Crohn's disease patients have more IgGbinding fecal bacteria than controls. / H. J. Harmsen, S. D. Pouwels, A. Funke, N. A. Bos, G. Dijkstra. // *Clinical and Vaccine Immunology*. – 2012. – V. 19. – № 4. – P. 515–521
83. Crowther, R. The Leeuwenhoek lecture 2006. Microscopy goes cold: frozen viruses reveal their structural secrets. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. – 2008. – v. 363. – № 1502. – p. 2441-2451.
84. Cryan, J. F. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. / J. F. Cryan, T. G. Dinan. // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2012. – v. 13. – № 10. – p. 701–712.
85. Cultivation-independent assessment of the bacterial diversity of breast milk among healthy women. / R. Martín, H. G. Heilig, E. G. Zoetendal, E. Jiménez, L. Fernández, H. Smidt, J. M. Rodríguez. // *Research in Microbiology*. – 2007. – V. 158. – № 1. – P. 31–37.
86. De Vrieze, J. Gut instinct. / J. De Vrieze. // *Science (New York, NY)*. – 2014. – v. 343. – № 6168. – p. 241–243.
87. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. / J. Jünger, D. Schellberg, T. Müller-Tasch, G. Raupp, C. Zugck, A. Haunstetter, S. Zipfel, W. Herzog, M. Haass. // *European Journal of Heart Failure*. – 2005. – V. 7. – № 2. – P. 261-7.

88. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. / V. Vaccarino, S. V. Kasl, J. Abramson, H. M. Krumholz. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2001. – V. 38. – № 1. – P. 199-205.
89. Dhiman, RK. Gut microbiota and hepatic encephalopathy. / R. K. Dhiman // *Metabolic Brain Disease*. – 2013. – v. 28. – № 2. – p. 321-326.
90. Diagnosis of bacterial overgrowth after culturing proximal small-bowel aspirate obtained during routine upper gastrointestinal endoscopy. / P. K. Bardhan, K. Gyr, C. Beglinger, J. Vöggtlin, R. Frey, W. Vischer. // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 1992. – v. 27– № 3. – p. 253–256.
91. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. / F. Gustafsson, F. Steensgaard-Hansen, J. Badskjaer, A. H. Poulsen, P. Corell, P. Hildebrandt. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2005– V. 11. – 5 Suppl. – P. S15–20.
92. Dibaise, J. K. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome. / J. K. Dibaise, R. J. Young, J. A. Vanderhoof. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2006.–V. 4. – P. 11 - 20.
93. Dick, S. A. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? / S. A. Dick, S. Epelman. // *Circulation Research*. – 2016. –V. 119. – № 1. – P. 159-76.
94. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. / L. A. David, C. F. Maurice, R. N. Carmody [et al.]. // *Nature*. –2013. – v. 505. – № 7484. – p. 559–563.
95. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. / A. W. Walker, J. Ince, S. H. Duncan, L. M. Webster, G. Holtrop, X. Ze, D. Brown, M. D. Stares, P. Scott, A. Bergerat, P. Louis, F. McIntosh, A. M. Johnstone, G. E. Lobley, J. Parkhill, H. J. Flint. // *The ISME Journal*. – 2010. – V. 5. – № 2. – P. 220–230.
96. Dong, M. Association between acute infections and risk of acute coronary syndrome: a meta-analysis. / M. Dong, T. Liu, G. Li. // *International Journal of Cardiology*. – 2011.–V. 147. – № 3. – P. 479-482.
97. Dubos, R. The microbiota of the gastrointestinal tract. / R. Dubos // *Gastroenterology*. –V. 51. – № 5. – P. 868–874
98. Dukowicz, A. C. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. / A. C. Dukowicz, B. E. Lacy, G. M. Levine. // *Gastroenterology & Hepatology*. – 2007. – V. 3. – № 2. – P. 112-22.
99. Dwidar, M. The dual probiotic and antibiotic nature of *Bdellovibrio bacteriovorus*. / M. Dwidar, A. K. Monnappa, R. J. Mitchell // *BMB Reports*. – 2012. –V. 45. – № 2. – P. 71–78.
100. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. / T. Kamo, H. Akazawa, W. Suda [et al.]. // *PLoS ONE*. – 2017. – V. 12. – № 3. – e0174099. doi: 10.1371/journal.pone.0174099. eCollection 2017.

101. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. / X. C. Morgan, T. L. Tickle, H. Sokol, D. Gevers, K. L. Devaney, D. V. Ward, J. A. Reyes, S. A. Shah, N. LeLeiko, S. B. Snapper, A. Bousvaros, J. Korzenik, B. E. Sands, R. J. Xavier, C. Huttenhower. // *Genome Biology*. – 2012. – V. 13. – № 9. – P. R79.
102. Effect of interleukin-18 on viral myocarditis: enhancement of interferon- gamma and natural killer cell activity. / T. Kanda, T. Tanaka, K. Sekiguchi, Y. Seta, M. Kurimoto, J. E. Wilson McManus, R. Nagai, D. Yang, B. M. McManus, I. Kobayashi. // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2000. – V. 32. – № 12. – P. 2163–2171.
103. Effects of atrial natriuretic peptide on renal arterioles: morphologic analysis using microvascular cells. K. Kimura, Y. Hirata, S. Nanba, A. Tojo, H. Matsuoka, T. Sugimoto. // *American Journal of Physiology*. – 1990. – V.; 259. – № 6. – Pt 2. – P. F936-44.
104. Effects of Orally Administered *Bdellovibrio bacteriovorus* on the Well-Being and Salmonella Colonization of Young Chicks. / R. J. Atterbury, L. Hobley, R. Till [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2011.– v. 77– № 16. – p. 5794–5803.
105. Eisner, R. M. Case report and brief review: IL-2-induced myocarditis. / R. M. Eisner, A. Husain, J. I. Clark. // *Cancer Investig.* – 2004. – V. 22. – № 3. – P. 401–404
106. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. / S. H. Kubo, T. S. Rector, A. J. Bank, R. E. Williams, S. M. Heifetz. // *Circulation*. – 1991. – V. 84. – № 4. – P. 1589-96.
107. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. / J. Niebauer, H. Volk, M. Kemp, M. Dominguez, R. R. Schumann, M. Rauchhaus, P. A. Poole-Wilson, A. J. Coats, S. D. Anker. // *Lancet*. – 1999. – V. 353. – № 9167. – P. 1838 –42.
108. Endotoxin-induced cardiac depression is associated with decreased cardiac dihydropyridine receptors in rabbits. / W. Y. Lew, S. Yasuda, T. Yuan, H. K. Hammond. // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 1996. – V. 28. – № 6. – P. 1367-1371.
109. Enterotypes of the human gut microbiome. / M. Arumugam, J. Raes, E. Pelletier [et al.] // *Nature*. – 2011.– v. 473– № 7346. – p. 174–180.
110. Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid. I. Preparation of substrates and partial purification of an enzyme from *Escherichia coli*. / I. R. Lehman, M. J. Bessman, E. S. Simms, A. Kornberg. // *Journal of Biological Chemistry*. – 1958. – V. 233. – № 1. – P.163—170.
111. Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid. II. General properties of the reaction. / M. J. Bessman, I. R. Lehman, E. S. Simms, A. Kornberg. // *Journal of Biological Chemistry*. – 1958. – v. 233– № 1. – p. 171—177.

112. Epelman, S. Role of innate and adaptive immune mechanisms in cardiac injury and repair. / S. Epelman, P. P. Liu, D. L. Mann. // *Nature Reviews Immunology*. – 2015. – V. 15. – № 2. – P. 117–129.
113. Evaluation of the “breath test” in the detection of bacterial colonisation of the upper gastrointestinal tract. / D. M. Parkin, R. R. O’Moore, D. J. Cussons, R. R. Warwick, P. Rooney, I. W. Percy-Robb, D. J. Shearman. // *Lancet*. – 1972. – V. 2. – № 7781. – P. 777–780.
114. Evolution of mammals and their gut microbes. / R. E. Ley, M. Hamady, C. Lozupone, P. J. Turnbaugh, R. R. Ramey, J. S. Bircher, M. L. Schlegel, T. A. Tucker, M. D. Schrenzel, R. Knight, J. I. Gordon. // *Science*. – 2008. – V. 320. – № 5883. – P. 1647–1651.
115. Expression of cytokine genes and presence of enteroviral genomic RNA in endomyocardial biopsy tissues of myocarditis and dilated cardiomyopathy. / M. Satoh, G. Tamura, I. Segawa, A. Tashiro, K. Hiramori, R. Satodate. // *Virchows Archiv*. – 1996. – V. 427. – № 5. – P. 503–509.
116. Extensive set of 16S rRNA-based probes for detection of bacteria in human feces. H. J. Harmsen, G. C. Raangs, T. He, J. E. Degener, G. W. Welling. // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2002. – V. 68. – № 6. – P. 2982–2990.
117. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. / S. Miquel, R. Martin, O. Rossi, L. G. Bermúdez-Humarán, J. M. Chatel, H. Sokol, M. Thomas, J. M. Wells, P. Langella. // *Current Opinion in Microbiology*. – 2013. – V. 16. – № 3. – P. 255–261.
118. Fibroblast-specific TGF- $\beta$ -Smad2/3 signaling underlies cardiac fibrosis. / H. Khalil, O. Kanisicak, V. Prasad, R. N. Correll, X. Fu, T. Schips, R. J. Vagnozzi, R. Liu, T. Huynh, S. J. Lee, J. Karch, J. D. Molkentin. // *Journal of Clinical Investigation*. – 2017. – V. 127. – № 10. – P. 3770–3783.
119. Fibrosis-induced reduction of endomyocardium in the rat after isoproterenol treatment. / J. E. Jalil, J. S. Janicki, R. Pick, C. Abrahams, K. T. Weber. // *Circulation Research*. – 1989. – V. 65. – № 2. – P.: 258-64.
120. Floras, J. S. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. / J. S. Floras. // *Circulation*. – 1990. – V. 81. – № 6. – P. 1860-73.
121. Frasure-Smith, N. Depression and other psychological risks following myocardial infarction. / N. Frasure-Smith, F. Lesperance. // *Archives Of General Psychiatry*. – 2003. – V. 60. – № 6. – P. 627– 36.
122. Full-length mRNA-seq from single-cell levels of RNA and individual circulating tumor cells. / D. Ramskold, S. Luo, Y. C. Wang, R. Li, Q. Deng, O. R. Faridani, G. A. Daniels, I. Khrebtukova, J. F. Loring, L. C. Laurent, G. P. Schroth, R. Sandberg. // *Nature Biotechnology*. – 2012. – V. 30. – № 8. – P. 777–82.

123. Ganapathy, V. Transporters and receptors for short-chain fatty acids as the molecular link between colonic bacteria and the host. V. Ganapathy, M. Thangaraju, N. Singh. // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2013. – V. 13. – № 6. – P. 869–74.
124. Genomic and metabolic adaptations of *Methanobrevibacter smithii* to the human gut. / B. S. Samuel, E. E. Hansen, J. K. Manchester, P. M. Coutinho, B. Henrissat, R. Fulton, P. Latreille, K. Kim, R. K. Wilson, J. I. Gordon. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2007. – V. 104. – № 25. – P. 10643–10648.
125. Goetz, A. Patent № 2,521,713. Method for producing a microbicidal composition of matter. / A. Goetz. // *Google Patents*, 1950.
126. Goldstein, S. Benefits of beta-blocker therapy for heart failure: weighing the evidence. / S. Goldstein. // *Archives of Internal Medicine*. – 2002– V. 162. – № 6. – P. 641–648.
127. Gut dysbiosis is associated with poorer long-term prognosis in cirrhosis. / R. Maslennikov, V. Ivashkin, I. Efremova, A. Alieva, E. Kashuh, E. Tsvetaeva, E. Poluektova, E. Shirokova, K. Ivashkin. // *World journal of hepatology*. – 2021. – V. 13. – № 5. – P. 557-570.
128. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. / Z. Wang, E. Klipfell, B. J. Bennett, R. Koeth, B. S. Levison, B. Dugar, A. E. Feldstein, E. B. Britt, X. Fu, Y. M. Chung, Y. Wu, P. Schauer, J. D. Smith, H. Allayee, W. H. Tang, J. A. DiDonato, A. J. Lusis, S. L. Hazen. // *Nature*. – 2011. – V. 472. – № 7341. – P. 57-63.
129. Gut flora metabolite trimethylamine N-oxide predicts incident cardiovascular risks in both stable nondiabetics and diabetic subjects. / W. H. Tang, Z. Wang, Yu. Wu, Y. Fan, R. A. Koeth, S. L. Hazen. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – V. 61. – № 10. – E1398.
130. Gut microbial metabolites fuel host antibody responses. / M. Kim, Y. Qie, J. Park, C. H. Kim // *Cell Host & Microbe*. - 2016. – V. 20. – № 2. – P. 202 – 214.
131. Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. / A. Nallu, S. Sharma, A. Ramezani, J. Muralidharan, D. Raj. // *Translational Research*. – 2017. – V. 179. – P. 24–37.
132. Gut microbiota and metabolic syndrome. F. D'Aversa, A. Tortora, G. Ianiro, F. R. Ponziani, B. E. Annicchiarico, A. Gasbarrini. // *Internal and Emergency Medicine*. – 2013. – v. 8. – p. 11-15.
133. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. / J. Aron-Wisniewsky, Gaborit B, Dutour A, Clement K. // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2013. – v. 19. – p. 338–348.
134. Gut microbiota dysbiosis is linked to hypertension. / T. Yang, M. M. Santisteban, V. Rodriguez, E. Li, N. Ahmari, J. M. Carvajal, M. Zadeh, M. Gong, Y. Qi, J. Zubcevic, B. Sahay, C. J. Pepine, M. K. Raizada, M. Mohamadzadeh. // *Hypertension*. – 2015. – V. 65. – № 6. – P. 1331-1340.
135. Gut microbiota in health and disease. / I. Sekirov, S. L. Russell, L. C. Antunes, B. B. Finlay. // *Physiological Reviews*. – 2010. – V. 90. – № 3. – P. 859-904.

136. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. / A. Trompette, E. S. Gollwitzer, K. Yadava, A. K. Sichelstiel, N. Sprenger, C. Ngom-Bru, C. Blanchard, T. Junt, L. P. Nicod, N. L. Harris, B. J. Marsland. // *Nature Medicine*. – 2014. – V. 20. – № 2. – P. 159–66.
137. Gut Microbiota Promote Angiotensin II-Induced Arterial Hypertension and Vascular Dysfunction. / S. H. Karbach, T. Schönfelder, I. Brandão [et al.]. // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – V. 5. – № 9. – e003698. doi: 10.1161/JAHA.116.003698.
138. Gut Microbiota Signature in Heart Failure Defined from Profiling of 2 Independent Cohorts. / M. Kummen, C. C. K. Mayerhofer, B. Vestad, K. Broch, A. Awoyemi, C. Storm-Larsen, T. Ueland, A. Yndestad, J. R. Hov, M. Trøseid. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – V. 71. – № 10. – P.1184-1186.
139. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both developments of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. / W. H. Tang, Z. Wang, D. J. Kennedy, Y. Wu, J. A. Buffa, B. Agatista-Boyle, X. S. Li, B. S. Levison, S. L. Hazen. // *Circulation Research*. – 2015. – V. 116. – № 3. – P. 448-55.
140. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. / M. Luedde, T. Winkler, F. A. Heinsen, M. C. Rühlemann, M. E. Spehlmann, A. Bajrovic, W. Lieb, A. Franke, S. J. Ott, N. Frey. // *ESC Heart Failure*. – 2017. – V. 4. – № 3. – P. 282-290.
141. Heat Killed *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 Reduces Fibrosis Effects on the Liver and Heart in High Fat Diet-Hamsters via TGF- $\beta$  Suppression. / W. J. Ting, W. W. Kuo, D. J. Hsieh, Y. L. Yeh, C. H. Day, Y. H. Chen, R. J. Chen, V. V. Padma, Y. H. Chen, C. Y. Huang. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2015. – V. 16. – № 10. – P. 25881-96.
142. Hershey, A. D. Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. / A. D. Hershey, M. Chase. // *Journal of General Physiology*. –1952. – V. 36. – № 1. – P. 39-56.
143. High-density lipoproteins reduce endothelial-to-mesenchymal transition. / F. Spillmann, K. Miteva, B. Pieske, C. Tschöpe, S. Van Linthout. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2015. – V. 35. – № 8. – P. 1774–7.
144. Higher prevalence and abundance of *Bdellovibrio bacteriovorus* in the human gut of healthy subjects. / V. Iebba, F. Santangelo, V. Totino, M. Nicoletti, A. Gagliardi, R. V. De Biase, S. Cucchiara, L. Nencioni, M. P. Conte, S. Schippa. // *PLoS One*. – 2013 – V. 8. – № 4. – e61608. doi: 10.1371/journal.pone.0061608. Print 2013.
145. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. F. Z. Marques, E. Nelson, P.



- Y. Chu, D. Horlock, A. Fiedler, M. Ziemann, J. K. Tan, S. Kuruppu, N. W. Rajapakse, A. El-Osta, C. R. Mackay, D. M. Kaye. // *Circulation*. – 2017. – V. 135. – № 10. – P. 964–977.
146. Hirsch, A. T. Baroreceptor function in congestive heart failure: effect on neurohormonal activation and regional vascular resistance. / A. T. Hirsch, V. J. Dzau, M. A. Creager. // *Circulation*. – 1987. – V. 75. – № 2. – Pt 2. – P. IV 36-48.
147. Holzer, P. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. / Holzer P., Reichmann F., Farzi A. // *Neuropeptides*. – 2012. – V. 46. – № 6. – P. 261–274.
148. Holzer, P. Neuropeptides and the Microbiota-Gut-Brain Axis. / P. Holzer, A. Farzi. // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2014. – V. 817. – P. 195–219.
149. Human gut microbiome viewed across age and geography. / T. Yatsunencko, F. E. Rey, M. J. Manary [et al.]. // *Nature*. – 2012. – V. 486. – № 7402. – P. 222–227
150. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. – 2012. – V. 486. – P. 207–214.
151. Human Microbiome Project. // *Home NIH Common Fund*. -2018. V. 04. –P. 15.
152. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. / A. M. Zivkovic, J. B. German, C. B. Lebrilla, D. A. Mills. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2011. – V. 108. – Suppl 1. – P.4653–4658
153. Hydrogen- and Methane-Based Breath Testing and Outcomes in Patients with Heart Failure. / A. Mollar, M. P. Villanueva, E. NÚÑez, A. CarratalÁ, F. Mora, A. BayÉs-GenÍs, M. MÍnguez, V. G. Marrachelli, D. Monleon, D. Navarro, J. Sanchis, J. NÚÑez. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2019. – V. 25 – № 5. – P. 319-327.
154. IL-12 receptor beta 1 and Toll-like receptor 4 increase IL-1 beta- and IL-18-associated myocarditis and coxsackievirus replication. D. Fairweather, S. Yusung, S. Frisancho, M. Barrett, S. Gatewood, R. Steele, N. R. Rose. // *Journal of Immunology*. 2003. – V. 170. – № 9. – P. 4731–4737
155. IL-1beta and TNF-alpha upregulate angiotensin II type 1 (AT1) receptors on cardiac fibroblasts and are associated with increased AT1 density in the post-MI heart. / D. Gurantz, R. T. Cowling, N. Varki, E. Frikovsky, C. D. Moore, B. H. Greenberg // *ournal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2005– V. 38. – № 4. – P. 505–15.
156. Immune cell repertoire and their mediators in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris. / W. Yan, Y. Song, L. Zhou, J. Jiang, F. Yang, Q. Duan, L. Che, Y. Shen, H. Song, L. Wang. // *International Journal of Medical Sciences*. – 2017. – V. 14. – № 2. – P. 181–190.
157. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. / C. Filippo, D. Cavalieri, M. Paola [et al.]. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2010– V. 107. – № 33– P. 14691–14696.

158. Impact of heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction. / H. Tsujioka, T. Imanishi, H. Ikejima [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – V. 54. – № 2. – P. 130–138.
159. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. / A. Matsumori, T. Yamada, H. Suzuki, Y. Matoba, S. Sasayama. // *British heart journal*. – 1994. – V. 72. – № 6. – P. 561–566.
160. Increased endothelin in experienced heart failure. / K. B. Margulies, F. L. Hildebrand, A. Lerman, M. A. Perrella, J. C. Jr Burnett. // *Circulation*. – 1990. – V. 82. – № 6. – P. 2226–30.
161. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. / W.-H. Yin, J. W. Chen, H. L. Jen, M. C. Chiang, W. P. Huang, A. N. Feng, M. S. Young, S. J. Lin. // *American Heart Journal*. – 2004. – V. 147. – № 5. – P. 931–938.
162. Inflammatory biomarkers are not predictive of intermediate-term risk of ventricular tachyarrhythmias in stable CHF patients. / Y. Konstantino, J. Kusniec, T. Reshef, O. David-Zadeh, A. Mazur, B. Strasberg, A. Battler, M. Haim. // *Clinical Cardiology*. – 2007. – V. 30. – № 8. – P.408–413.
163. Insight into the Possible Use of the Predator *Bdellovibrio bacteriovorus* as a Probiotic. / G. Bonfiglio, B. Neroni, G. Radocchia, M. Marazzato, F. Pantanella, S. Schippa. // *Nutrients*. 2020. – v.12– №8. – p. 2252.
164. Interleukin-18 reduces expression of cardiac tumor necrosis factor-alpha and atrial natriuretic peptide in a murine model of viral myocarditis. A. Yoshida, T. Kand, T. Tanaka, T. Yokoyama, M. Kurimoto, J. Tamura, I. Kobayashi. // *Life Sciences*. – 2002. – V. 70. – № 11. – P. 1225–1234.
165. Interleukin-4 and cardiac fibrosis in patients with heart failure. E. Roselló-Lletí, M. Rivera, V. Bertomeu, R. Cortés, A. Jordán, A. González-Molina. // *Revista Española de Cardiología (English edition)*. – 2007. – V. 60. – №. 7– P. 777–780.
166. Interleukin-8 gene induction in the myocardium after ischemia and reperfusion in vivo. / G. L. Kukielka, C. W. Smith, G. J. LaRosa, A. M. Manning, L. H. Mendoza, T. J. Daly, B. J. Hughes, K. A. Youker, H. K. Hawkins, L. H. Michael, A. Rot, M. L. Entman. // *Journal of Clinical Investigation*. – 1995. – V. 95. – № 1. – P. 89–103.
167. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. / W. H. Tang, Z. Wang, B. S. Levison, R. A. Koeth, E. B. Britt, X. Fu, Y. Wu, S. L. Hazen. // *The New England Journal of Medicine*. – 2013. – V. 368. – № 17. – P. 1575–84.
168. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. K. A. Romano, E. I. Vivas, D. Amador-Noguez, F. E. Rey. // *mBio*. – 2015. – V. 6. – № 2. –e02481.

169. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. / M. Simren, G. Barbara, H. J. Flint, B. M. Spiegel, R. C. Spiller, S. Vanner, E. F. Verdu, P. J. Whorwell, E. G. Zoetendal; Rome Foundation Committee. // *Gut*. – 2013. – V. 62. – № 1. – P. 159-176.
170. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. / R.A. Koeth, Z. Wang, B. S. Levison, J. A. Buffa, E. Org, B. T. Sheehy, E. B. Britt, X. Fu, Y. Wu, L. Li, J. D. Smith, J. A. DiDonato, J. Chen, H. Li, G. D. Wu, J. D. Lewis, M. Warriar, J. M. Brown, R. M. Krauss, W. H. Tang, F. D. Bushman, A. J. Lusis, S. L. Hazen. // *Nature Medicine*. – 2013. – V. 19. – № 5. – P. 576-85.
171. Intestinal permeability- a new target for disease prevention and therapy. / S. C. Bischoff, G. Barbara, W. Buurman, T. Ockhuizen, J. D. Schulzke, M. Serino, H. Tilg, A. Watson, J. M. Wells. // *BMC Gastroenterology*. – 2014. – v. 14– p. 189.
172. Is There a Role for Gut Microbiota in Type 1 Diabetes Pathogenesis? / S. Bibbo, Dore M. P., Pes G. M., G. Delitala, A. P. Delitala. // *Annals of Medicine*. – 2016. – v. 49 – № 1. – p. 1-25.
173. Izumi, T. Diagnostic and prognostic biomarkers in acute myocarditis. Interleukin-10. / T. Izumi, M. Nishii. // *Herz*. –2012. – V. 37. – № 6. – P. 627–631
174. Kährström, C.T. Intestinal microbiota in health and disease. / C. T. Kährström, N. Pariente, U. Weiss. // *Nature*. – 2016. – V. 535. – № 7610. – P. 47.
175. Kernbauer, E. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. / E. Kernbauer, Y. Ding, K. Cadwell // *Nature*. – 2014. – V. 516. – № 7529. – P. 94–98
176. *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* taken in combination reduce the apoptosis propensity in the limbic system after myocardial infarction in a rat model. / S. A. Girard, T. M. Bah, S. Kaloustian, L Lada-Moldovan, I. Rondeau, T. A. Tompkins, R. Godbout, G. Rousseau. // *British Journal of Nutrition*. – 2009. – V. 102. – № 10. – P. 1420–5.
177. Lee, N. Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases. / N. Lee, W. Kim. // *Experimental & Molecular Medicine*. – 2017. - Vol. 49. – № 5. – P. e340. doi: 10.1038/emm.2017.36.
178. Levin, E. R. Natriuretic peptides. / E. R. Levin, D. G. Gardner, W. K. Samson. // *The New England Journal of Medicine*. – 1998. – V. 339. – № 5. – P. 321-8.
179. Li, Q. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. / Q. Li, J. M. Zhou. // *Neuroscience*. – 2016. – V. 324. – P.131–139.
180. Libby, P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. / P. Libby. // *Circulation*. – 2001. – V. 104. – № 3. – P. 365-372.
181. Lijnen, P. J. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta(1). / P. J. Lijnen, V. V. Petrov, R. H. Fagard. // *Molecular Genetics and Metabolism*. – 2000. – V. 71. – № 1-2. – P. 418–435.

182. Linkages Between Anxiety and Outcomes in Heart Failure. / M. J. De Jong, M. L. Chung, J. R. Wu, B. Riegel, M. K. Rayens, D. K. Moser. // *Heart Lung*. – 2011. – V. 40. – № 5. – P. 393–404.
183. Lipopolysaccharide induces atrial arrhythmogenesis via down-regulation of L-type Ca<sup>2+</sup>-channel genes in rats. / R. Okazaki, Y. K. Iwasaki, Y. Miyauchi, Y. Hirayama, Y. Kobayashi, T. Katoh, K. Mizuno, A. Sekiguchi, T. Yamashita. // *International Heart Journal*. 2009. – V. 50. – № 3. – P. 353-363.
184. Logue, J. B. Progress in the ecological genetics and biodiversity of freshwater bacteria. J. B. Logue, H. Burgmann, C. T. Robinson. *BioScience*. – 2008. – V. 58. – № 2. – P. 103-113.
185. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. H. Sokol, P. Seksik, J. P. Furet, O. Firmesse, I. Nion-Larmurier, L. Beaugerie, J. Cosnes, G. Corthier, P. Marteau, J. Doré. // *Inflammatory bowel disease*. – 2009. – V. 15. – № 8. – P. 1183–1189.
186. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. / T. R. Abrahamsson, H. E. Jakobsson, A.F. Andersson, B. Björkstén, L. Engstrand, M. C. Jenmalm. // *Clinical & Experimental Allergy* – 2014.– v. 44. – № 6. –P. 842–50.
187. Lung-microbiome in healthy and diseased individuals. / Y. Evsyutina, I. Komkova, O. Zolnikova, P. Tkachenko, V. Ivashkin. // *World Journal of Respiriology*. –2017. – V. 7. – № 2. – P. 39–47.
188. Maisel, A. S. Cardiac Biomarkers. Case Studies and Clinical Correlations. Siu-Hin Wan and Horng H. Chen. Chapter 13. Natriuretic Peptides: Physiology for the Clinician) A. S. Maisel, A. S. Jaffe. Springer International Publishing Switzerland 2016. pp 161-162
189. Manichanh, C. The gut microbiota in IBD. / C. Manichanh, N. Borrueal, F. Casellas, F. Guarner. // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2012. – V. 9. – № 10. – P. 599-608.
190. Mann, D. L. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. / D. L. Mann. // *Circulation Research*. – 2015. – V. 116. –№ 7. – P. 1254–1268.
191. Markers of inflammation and cardiovascular disease-application to clinical and public health practice. / T. A. Pearson, G. A. Mensah, R. W. Alexander, J. L. Anderson, R. O. Cannon 3rd, M. Criqui, Y. Y. Fadl, S. P. Fortmann, Y. Hong, G. L. Myers, N. Rifai, S. C. Jr Smith, K. Taubert, R. P. Tracy, F. Vinicor; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. // *Circulation*. – 2003. – V. 107. – № 3. – P. 499–511.
192. Markers of inflammation, metabolic risk factors, and incident heart failure in American Indians: The Strong Heart Study. / A. Barac, H. Wang, N. M. Shara [et al.] // *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. – 2012. – v. 14– № 1. – p. 13-9.
193. Markers of intestinal ischaemia relate to proinflammatory cytokines in patients with congestive heart failure. / V. Koloczek, M. Rauchhaus, M. Kemp [et al.]. // *European Heart Journal*. – 2000. – V. 21. – № 662. – № . – P.

194. Maxam, A. M. A new method for sequencing DNA. / A. M. Maxam, W. Gilbert. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1977. – V. 74. – № 2. – P. 560–564.
195. MeFiT: merging and filtering tool for illumina paired-end reads for 16S rRNA amplicon sequencing. H. I. Parikh, V. N. Koparde, S. P. Bradley, G. A. Buck, N. U. Sheth. // *BMC Bioinformatics*. – 2016. – V. 17. – № 1. – P. 491.
196. Meta-analyses of studies of the human microbiota. / C. A. Lozupone, J. Stombaugh, A. Gonzalez, G. Ackermann, D. Wendel, Y. Vázquez-Baeza, J. K. Jansson, J. I. Gordon, R. Knight. // *Genome Research*. – 2013. – V. 23. – № 10. – P. 1704–1714.
197. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. / N. Arpaia, C. Campbell, X. Fan [et al.] // *Nature*. – 2013. – v. 504. – № 7480. – p. 451–5.
198. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. / S. R. Gill, M. Pop, R. T. Deboy [et al.]. // *Science*. – 2006. – V. 312. – № 5778. – P. 1355–1359.
199. Metaproteomics: a new approach for studying functional microbial ecology. / P. A. Maron, L. Ranjard, C. Mougel, P. Lemanceau. // *Microbial Ecology*. – 2007. – V. 53. – № 3. – P. 486–493.
200. Methodology and indications of H<sub>2</sub> breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. / A. Gasbarrini, G. R. Corazza, G. Gasbarrini [et al.]. // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2009. – V. 29. – suppl. 1. – P. 1–49.
201. Mezzasoma, L. Atrial natriuretic peptide down-regulates LPS/ATP-mediated IL-1 $\beta$  release by inhibiting NF- $\kappa$ B, NLRP3 inflammasome and caspase-1 activation in THP-1 cells. / L. Mezzasoma, C. Antognelli, V. N. Talesa. // *Immunologic Research*. – 2016. – V. 64. – № 1. – P. 303–12.
202. Microbiota conservation and BMI signatures in adult monozygotic twins. / S. Tims, C. Derom, D. M. Jonkers, R. Vlietinck, W. H. Saris, M. Kleerebezem, W. M. de Vos, E. G. Zoetendal. // *The ISME Journal*. – 2012. – V. 7. – № 4. – P. 707–71.
203. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. F. A. Van Nimwegen, J. Penders, E. E. Stobberingh [et al.]. // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – V. 128. – № 5. – P. 948–955, e3.
204. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. / C. F. Favier, E. E. Vaughan, W. M. De Vos, A. D. Akkermans. // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2002. – V. 68. – № 1. – P. 219–226.
205. mRNA-seq whole-transcriptome analysis of a single cell. / F. Tang, C. Barbacioru, Y. Wang, E. Nordman, C. Lee, N. Xu, X. Wang, J. Bodeau, B. B. Tuch, A. Siddiqui, K. Lao, M. A. Surani. // *Nature Methods*. – 2009. – V. 6. – № 5. – P. 377–82.

206. Multi-Strain Probiotics Inhibit Cardiac Myopathies and Autophagy to Prevent Heart Injury in High-Fat Diet-Fed Rats. / C. H. Lai, C. C. Tsai, W. W. Kuo [et al.] // *International Journal of Medical Sciences*. – 2016. – V. 13. – № 4. – P. 277-285.
207. Mutations of the flavin-containing monooxygenase gene (FMO3) cause trimethylaminuria, a defect in detoxication. / E. P. Treacy, B. R. Akerman, L. M. Chow, R. Youil, C. Bibeau, J. Lin, A. G. Bruce, M. Knight, D. M. Danks, J. R. Cashman, S. M. Forrest. // *Human molecular genetics*. – 1998. – V. 7. – № 5. – P. 839–845.
208. Myocardial dysfunction in the critically ill patient: is it really reversible? / M. Ruiz-Baile'n, F. J. Romero-Bermejo, L. Rucabado-Aguilar, J. Pérez-Valenzuela, Á. Ferrezuelo-Mata, M. Ramírez-Sánchez, J. Á. Ramos Cuadra, M. J. Martínez Ramírez. // *International Journal of Cardiology*. – 2010. – V. 145. – № 3. – P. 615-616.
209. Myocardial ischaemia and the inflammatory response: release of heat shock protein 70 after myocardial infarction. / B. Dybdahl, S. A. Slørdahl, A. Waage, P. Kierulf, T. Espevik, A. Sundan. // *Heart*. – 2005. – V. 91. – № 3. – P. 299–304.
210. Myocarditis or acute myocardial infarction associated with interleukin-2 therapy for cancer. / A. H. Kragel, W. D. Travis, R. G. Steis, S. A. Rosenberg, W. C. Roberts. // *Cancer*. – 1990. – V. 66. – № 7. – P. 1513–1516.
211. Nadal-Ginard, B. Molecular basis of cardiac performance: plasticity of the myocardium generated through protein isoform switches. / B. Nadal-Ginard, V. Mahdavi. // *Journal of Clinical Investigation*. – 1989. – V. 84. – № 6. – P. 1693-700.
212. Nakamura, M. Alteration of Shigella pathogenicity by other bacteria. / M. Nakamura. // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1972. – V. 25. – № 12. – P.1441–1451.
213. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. O. W. Nielsen, V. Rasmussen, N. J. Christensen, J. F. Hansen. // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 2004. – V. 64. – № 7. – P. 619-28.
214. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor functional capacity in patients with heart failure. / M. Çakıcı, M. Cetin, A. Doğan, M. Oylumlu, E. Aktürk, M. Polat, A. Suner, S. Abuş. // *Archives of the Turkish Society of Cardiology*. – 2014. – V. 42. – № 7. – P. 612–620.
215. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: a community-based study. A. M. Arruda-Olson, G. S. Reeder, M. R. Bell, S. A. Weston, V. L. Roger. // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2009. – v. 2. – № 6.– p. 656–62.
216. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. [Article in English, Portuguese]. / E. Durmus, T. Kivrak, F. Gerin, M. Sunbul, I. Sari, O. Erdogan. // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2015. – V. 105. – № 6. – P. 606-13.

217. Non-Ischemic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Is Associated with Altered Intestinal Microbiota. / T. Katsimichas, T. Ohtani, D. Motooka [et al.] // *Circulation Journal*. – 2018. – V. 82. – № 6. – P. 1640-1650.
218. NT-proBNP as a biomarker for hyperdynamic circulation in decompensated cirrhosis. / R. Maslennikov, A. Driga, K. Ivashkin, V. Ivashkin. // *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*. – 2018. – V. 11. – № 4. – P. 325-332.
219. Nucleotide sequence of 5S-ribosomal RNA from *Escherichia coli*. / G. G. Brownlee, F. Sanger, B. G. Barrell. // *Nature*. – 1967. – v. 215. – № 5102. – p. 735–736.
220. Nucleotide sequence of bacteriophage  $\phi$ X174 DNA. / F. Sanger, G. M. Air, B. G. Barrell, G. M. Air, B. G. Barrell, N. L. Brown, J. C. Fiddes, C. A. Hutchison 3rd, P. M. Slocombe, M. Smith. // *Nature*. – 1977. – V. 265. – № 5596. – P. 687–695.
221. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. P. J. Turnbaugh, C. Quince, J. J. Faith [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2010. – V. 107. – № 16. – P. 7503–7508.
222. OS 05-10 The microbial metabolite, butyrate attenuates angiotensin ii-induced hypertension and dysbiosis. / S. Kim, G. Wang, G. Lobaton, E. Li, T. Yang, M. Raizada. // *Journal of Hypertension*. – 2016. – V. 34. – Suppl 1. – P. e60-e61.
223. Packer, M. Pathophysiology of chronic heart failure. / M. Packer. // *The Lancet*. – 1992. – V. 340. – № 8812. – P. 88-92.
224. Parfrey, L. W. Microbial eukaryotes in the human microbiome: ecology, evolution, and future directions. / L. W. Parfrey, W. A. Walters, R. Knight. // *Frontiers in Microbiology*. – 2011. – V. 2. – P. 153.
225. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. / E. Pasini, R. Aquilani, C. Testa, P. Baiardi, S. Angioletti, F. Boschi, M. Verri, F. Dioguardi. // *Journal of the American College of Cardiology (JACC): Heart Failure*. – 2016. – V. 3. – № 7781. – P. 220–7.
226. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. / B. Bozkurt, S. B. Kribbs, F. J. Jr Clubb, L. H. Michael. // *Circulation*. – 1998. – v. 97– № 14. – p. 1382–1391.
227. Persistent expression of cytokines in the chronic stage of CVB3-induced myocarditis in NMRI mice. / B. Glück, M. Schmidtke, I. Merkle A. Stelzner, D. Gemsa. // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2001– V. 33. – № 9. – P. 1615–1626
228. Pfeffer, M. A. Heart Failure and Hypertension: Importance of Prevention. / Pfeffer M. A. // *Medical Clinics of North America*. – 2017. – V. 101. – № 1. – P. 19-28.

229. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. / M. Rauchhaus, W. Doehner, D. P. Francis, C. Davos, M. Kemp, C. Liebenthal, J. Niebauer, J. Hooper, H. D. Volk, A. J. Coats, S. D. Anker. // *Circulation*. – 2000. – V. 102. – № 25. – P. 3060–3067.
230. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. S. R. Ommen, D. O. Hodge, R. J. Rodeheffer, C. G. McGregor, S. P. Thomson, R. J. Gibbons. // *Circulation*. – 1998. – V. 97. – № 1. – P. 19–22.
231. Predictors of elevated NT-pro-BNP in cardiovascular patients without acute heart failure. / R. Pfister, D. Tan, J. Thekkanal, M. Hellmich, C. A. Schneider. // *International Journal of Cardiology*. – 2009. – V. 131. – № 2. – P. 277–80.
232. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. X. T. Gan, G. Ettinger, C. X. Huang [et al.]. *Circulation: Heart Failure*. – 2014. – V. 7. – № 3. – P. 491–9.
233. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models. / M. Takada, K. Nishida, A. Kataoka-Kato, Y. Gondo, H. Ishikawa, K. Suda, M. Kawai, R. Hoshi, O. Watanabe, T. Igarashi, Y. Kuwano, K. Miyazaki, K. Rokutan. // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2016. – V. 28. – № 7. – P. 1027–36.
234. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. / A. C. Costanza, S. D. Moscovitch, H. C.C. Faria Neto, E. T. Mesquita. // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – v. 179. – p. 348–350.
235. Profibrotic role for interleukin-4 in cardiac remodeling and dysfunction. / H. Peng, Z. Sarwar, X. P. Yang, E. L. Peterson, J. Xu, B. Janic, N. Rhaleb, O. A. Carretero, N. E. Rhaleb. // *Hypertension*. – 2015. – V. 66. – № 3. – P. 582–589.
236. Prognostic Value of Elevated Levels of Intestinal Microbe-Generated Metabolite Trimethylamine-N-oxide in Patients with Heart Failure: Refining the Gut Hypothesis. / W. H. W. Tang, Z. Wang, Y. Fan, B. Levison, J. E. Hazen, L. M. Donahue, Y. Wu, S. L. Hazen. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – V. 64. – № 18. – P. 1908–1914.
237. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure patients. / X. Wang, X. Fan, S. Ji, A. Ma, T. Wang. // *Clinica Chimica Acta*. – 2018. – V. 485. – P. 44–49.
238. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in patients with ischemic and nonischemic heart failure. / J. Wasilewski, Ł. Pyka, M. Hawranek, T. Osadnik, A. Kurek, M. Skrzypek, J. Niedziela, P. Desperak, Z. Kułaczowska, M. Brzezina, M. Krawczyk, M. Gąsior. // *Polish Archives of Internal Medicine*. – 2016. – V. 126. – № 3. – P. 166–73.
239. Prospective study of interleukin-6 and the risk of malignant ventricular tachyarrhythmia in ICD-recipients — a pilot studies. / F. Streitner, J. Kuschyk, C. Veltmann [et al.] // *Cytokine*. – 2007. – V. 40. – № 1. – P. 30–34.



240. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. J. C. Kelder, M. R. Cowie, T. A. McDonagh, S. M. Hardman, D. E. Grobbee, B. Cost, A. W. Hoes. // *Heart*. – 2011. – V. 97. – № 12. – P. 959–63.
241. Quantitative Analysis of Urine Vapor and Breath by Gas-Liquid Partition Chromatography. / L. Pauling, A. B. Robinson, P. Teranishi, P. Cary. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1971. – V. 68. – № 10. – P. 2374-2376.
242. Rajilic-Stojanovic, M. Function of the microbiota. / M. Rajilic-Stojanovic. // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. –2013. – V. 27. – № 1. – P. 5-16.
243. Rajilić-Stojanović, M. The First 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. / M. Rajilić-Stojanović, W. M. Vos. // *FEMS Microbiology Reviews*. –2014. – V. 38. – № 5. – P. 996–1047.
244. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year followup results. / R. Wojnicz, E. Nowalany-Kozielska, C. Wojciechowska, G. Glanowska, P. Wilczewski, T. Niklewski, M. Zembala, L. Polonski, M. M. Rozek, J. Wodniecki. // *Circulation*. – 2001. – V. 104. – № 1. – P. 39–45.
245. Reduced L-type calcium current in ventricular myocytes from endotoxemic guinea pigs. / J. Zhong, T. C. Hwang, H. R. Adams, L. J. Rubin. // *American Journal of Physiology*. –1997. – V. 273. – № 5. – Pt. 2. – P. H2312-H2324.
246. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. / W. Jiang, J. Alexander, E. Christopher, M Kuchibhatla, L. H. Gaulden, M. S. Cuffe, M. A. Blazing, C. Davenport, R. M. Califf, R. R. Krishnan, C. M. O'Connor. // *Archives of Internal Medicine*. – 2001. – V. 161. – № 15. –P. 1849-56.
247. Report of the ad hoc committee on reconciliation of approaches to bacterial systematics. / L. G. Wayne, D. J. Brenner, R. R. Colwell, P. A. D. Grimont, O. Kandler, M. I. Krichevsky, L. Moore, E. Moore, R. Murray, E. Stackebrandt, M. P. Starr, H. G. Truper. // *International Journal of Systematic Bacteriology*. – 1987. – V. 37. – № 1. –P. 463–464.
248. Response of atrial natriuretic factor to acute and chronic increases of atrial pressure in experimental heart failure in dogs: role of changes in heart rate, atrial dimensions, and cardiac tissue concentration. / G. W. Moe, E. A. Grima, C. Angus, N. L. Wong, D. C. Hu, R. J. Howard, P. W. Armstrong. // *Circulation*. – 1991. – V. 83. – № 5. – P. 1780-87.
249. Reversible and irreversible elongation of ischemic, infarcted, and healed myocardium in response to increases in preload and afterload. / C. M. Connelly, R. J. McLaughlin, W. M. Vogel, C. S. Apstein. // *Circulation*. –1991. – v. 84. – № 1. – p. 387-99.

250. Rhodes, J. M. The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small-bowel bacterial overgrowth. / J. M. Rhodes, P. Middleton, D. P. Jewell. // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 1979. – V. 14. – № 3. – P. 333–336.
251. Ridker, P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. / P. M. Ridker. // *Circulation*. – 2003. – V. 107. – № 3. – P. 363-9.
252. Sanger, F. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. / F. Sanger, A. R. Coulson. // *Journal of Molecular Biology*. – 1975. – V. 94. – № 3. – P. 441–8.
253. Schrier, R. W. Hormones and hemodynamics in heart failure. / R. W. Schrier, W. T. Abraham. // *The New England Journal of Medicine*. – 1999. – V. 241. – № 8. – P. 577-85.
254. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial. / V. M. Conraadsa, P. G. Jorensb, L. S. De Clerckc [et al.]. // *The European Journal of Heart Failure*. – 2004. – v. 6. – № 4. – p. 483–491.
255. Singh, R. K. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. / R. K. Singh, H. W. Chang, D. Yan. // *Journal of Translational Medicine*. – 2017. – V. 15. – № 1. – P. 73.
256. Small intestinal bacterial overgrowth and intestinal permeability. E. C. Lauritano, V. Valenza, L. Sparano, E. Scarpellini, M. Gabrielli, A. Cazzato, P. M. Ferraro, A. Gasbarrini. // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2010. – V. 45. – № 9. – P. 1131-2.
257. Socransky, S. S. The microbiota of the gingival crevice area of man. I. Total microscopic and viable counts of specific microorganisms. / S. S. Socransky, R. J. Gibbons, A. C. Dale // *Archives of Oral Biology*. – 1963. – V. 8. – P. 275–280.
258. Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review. / J. Zhao, X. Ning, B. Liu, R. Dong, M. Bai, S. Sun. // *Renal Failure*. – 2021. – V. 43. – № 1. – P. 102-112.
259. Structure of a Ribonucleic Acid. / R. W. Holley, J. Apgar, G. A. Everett, J. T. Madison, M. Marquisee, S. H. Merrill, J. R. Penswick, A. Zamir. // *Science*. – 1965. – V. 147. – № 3664. – P. 1462–1465.
260. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. / A. Sandek, I. Bjarnason, H. D. Volk, R. Crane, J. B. Meddings, J. Niebauer, P. R. Kalra, S. Buhner, R. Herrmann, J. Springer, W. Doehner, S. von Haehling, S. D. Anker, M. Rauchhaus. // *International Journal of Cardiology*. – 2012. – V. 157. – № 1. – P. 80-85.
261. Studies on polynucleotides. XCVI. Repair replications of short synthetic DNA's as catalyzed by DNA polymerases. / K. Kleppe, E. Ohtsuka, R. Kleppe, I. Molineux, H. G. Khorana. // *Journal of Molecular Biology*. – 1971. – V. 56. – № 2. – P. 341—361.

262. Subclinical abnormalities in sarcoplasmic reticulum Ca(2+) release promote eccentric myocardial remodeling and pump failure death in response to pressure overload. / S. Sedej, A. Schmidt, M. Denegri [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – V. 63. – № 15. – P. 1569–79.
263. Supplementary heat-killed *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 a meliorates hyperlipidaemic and cardiac apoptosis in high-fat diet-fed hamsters to maintain cardiovascular function. / W. J. Ting, W. W. Kuo [et al.] // *British Journal of Nutrition*. – 2015. – V. 114. – № 5. – P. 706-12.
264. Supplementation with omega-3 acids after myocardial infarction and modification of inflammatory markers in light of the patients' diet: a preliminary study. / M. Makarewicz-Wujec, G. Parol, A. Parzonko, M. Kozłowska-Wojciechowska. // *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. – 2017. – V. 75. – № 7. – P. 674–81
265. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. / M. A. Pfeffer, J. M. Pfeffer, C. Steinberg, P. Finn. // *Circulation*. – 1985. – V. 72. – № 2. – P. 406-12.
266. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. / M. Gheorghiu, W. T. Abraham, N. M. Albert [et al.]. // *Journal of the American Medical Association*. – 2006. – V. 296. – № 18. – P. 2217–2226.
267. Tang, J. Microbial metabolomics. / J. Tang. // *Current Genomics*. – 2011. – V. 12. – № 6. – P. 391-403.
268. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). D. L. Mann, J. J. McMurray, M. Packer, K. Swedberg, J. S. Borer, W. S. Colucci, J. Djian, H. Drexler, A. Feldman, L. Kober, H. Krum, P. Liu, M. Nieminen, L. Tavazzi, D. J. van Veldhuisen, A. Waldenstrom, M. Warren, A. Westheim, F. Zannad, T. Fleming. // *Circulation*. – 2004. – V. 109. – № 13. – P. 1594–1602.
269. The Alteration in Composition and Function of Gut Microbiome in Patients with Type 2 Diabetes. / X. Zhao, Y. Zhang, R. Guo, W. Yu, F. Zhang, F. Wu, J. Shang. // *Journal of Diabetes Research*. – 2020. – V. 2020. – ID 8842651.
270. The association between NT-proBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure. / A. Karabulut, A. Kaplan, C. Aslan, K. Iltumur, G. Toprak, N. Toprak. // *Acta Cardiologica*. – 2005. – V. 60. – № 6. – P. 631-638.
271. The duodenal microbiome is altered in small intestinal bacterial overgrowth. / G. Leite, W. Morales, S. Weitsman [et al.] // *PloS one*. – 2020. – V. 15. – № 7. – e0234906.
272. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. / K. K. Ho, J. L. Pinsky, W. B. Kannel, D. Levy // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1993. – V. 22. – № 4. – P. 6A - 13A.

273. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. / J. G. Cleland, K. Swedberg, F. Follath [et al.]. // *European Heart Journal*. –2003. – v. 24. – № 5. – p. 442–463.
274. The Gut Microbiota and Its Relevance to Peripheral Lymphocyte Subpopulations and Cytokines in Patients with Rheumatoid Arthritis. Y. Li, S. X. Zhang, X. F. Yin [et al.] // *Journal of Immunology Research*. – 2021. – V. 2021. – № 6665563. doi: 10.1155/2021/6665563. eCollection 2021.
275. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. / E. Zoetendal, A. Akkermans, W. Akkermans-van Vliet, J. A. de Visser, W. de Vos. // *Microbial Ecology in Health and Disease*. – 2001. – V. 13. – № 3. – P. 129–134.
276. The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. / G. Ettinger, K. MacDonald, G. Reid, J. P. Burton // *Gut Microbes*. – 2014. – V. 5. – № 6. – P. 719-28.
277. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. / G. Cammarota, G. Ianiro, R. Cianci, S Bibbò, A. Gasbarrini, D. Currò. // *Pharmacology & Therapeutics*. –2015. – v. 149. – p. 191-212.
278. The microbiology of butyrate formation in the human colon. / S. E. Pryde, S. H. Duncan, G. L. Hold, C. S. Stewart, H. J. Flint. // *FEMS Microbiology Letters*. –2002. – V. 217. – № 2. – P. 133 –9.
279. The ratio of the neutrophil leucocytes to the lymphocytes predicts the outcome after cardiac resynchronization therapy. / A. M. Boros, Széplaki G., Perge P., Jenei Z. // *Europace*. – 2016. – v. 18– № 5. – p. 747-754.
280. The role of Interleukin-6, its -174 G>C polymorphism and C-reactive protein in idiopathic cardiac arrhythmias in children. / L. Szydłowski, A. Skierska, G. Markiewicz-Loskot, B. Mazurek, A. Morka, A. Undas. // *Advances in Medical Sciences*. – 2013. – V. 58. – № 2. – P. 320-325.
281. The role of intestinal microbiota and the immune system. / F. Purchiaroni, A. Tortora, M. Gabrielli, F. Bertucci, G. Gigante, G. Ianiro, V. Ojetti, E. Scarpellini, A. Gasbarrini. // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. –2013. – V. 17. – № 3. – P. 323-333.
282. The role of the gut microbiota in nutrition and health. / H. J. Flint, K. P. Scott, P. Louis, S. H. Duncan // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2012.– V. 9. – № 10. – P. 577–589.
283. TNF- $\alpha$  receptor 1 knockdown in the subforminal organ ameliorates sympathetic excitation and cardiac hemodynamics in heart failure rats. / Y. Yu, S. G. Wei, R. M. Weiss, R. B. Felder. // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2017. – V. 313. – № 4. – P. H744-H756.
284. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. / J. Tap, S. Mondot, F. Levenez [et al.] // *Environmental Microbiology*. – 2009. – V. 11. – № 10. – P. 2574–2584.
285. Transient rise in serum interleukin-8 concentration during acute myocardial infarction. / Y. Abe, M. Kawakami, M. Kuroki [et al.] // *British Heart Journal*. – 1993.– v. 70. – № 2. – p. 132–134

286. Translocation of bacterial NOD2 agonist and its link with inflammation. / O. Kim, A. Monsel, M. Bertrand, J. M. Cavaillon, P. Coriat, M. Adib-Conquy. // *Critical Care*. – 2009. – V. 13. – № 4. – P. R124.
287. Trimethylamine-N-Oxide Induces Vascular Inflammation by Activating the NLRP3 Inflammasome Through the SIRT3-SOD2-mtROS Signaling Pathway. M. L. Chen, X. H. Zhu, L. Ran, H. D. Lang, L. Yi, M. T. Mi. // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – v. 6. – № 9. – p. 20221-33.
288. Trimethylamine-N-Oxide Instigates NLRP3 Inflammasome Activation and Endothelial Dysfunction. / K. M. Boini, T. Hussain, P. L. Li, S. Koka. // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2017. – v. 44 – № 1. – p. 152-162.
289. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. / B. J. Bennett, T. Q. de Aguiar Vallim, Z. Wang [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2013. – v. 17– № 1. – p. 49-60.
290. Tumor necrosis factor receptor-associated factor 2 mediates mitochondrial autophagy. / K. C. Yang, X. Ma, H. Liu, J. Murphy, P. M. Barger, D. L. Mann, A. Diwan. // *Circulation: Heart Failure*. – 2015. – V. 8. – P. 175–187.
291. Tumor necrosis factor- $\alpha$  is toxic via receptor 1 and protective via receptor 2 in a murine model of myocardial infarction. / Y. Monden, T. Kubota, T. Inoue, T. Tsutsumi, S. Kawano, T. Ide, H. Tsutsui, K. Sunagawa. // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2007. – V. 293. – № 1. – P. H743–H753.
292. Tumor necrosis factor- $\alpha$  confers cardioprotection through ectopic expression of keratins K8 and K18. / S. Papathanasiou, S. Rickelt, M. E. Soriano, T. G. Schips, H. J. Maier, C. H. Davos, A. Varela, L. Kaklamanis, D. L. Mann, Y. Capetanaki. // *Nature Medicine*. – 2015. – V. 21. – № 9. – P. 1076–1084.
293. Twin studies reveal specific imbalances in the mucosa-associated microbiota of patients with ileal Crohn's disease. / B. Willing, J. Halfvarson, J. Dicksved, M. Rosenquist, G. Järnerot, L. Engstrand, C. Tysk, J. K. Jansson. // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2009. – V. 15. – № 5. – P. 653–660.
294. Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Adverse Events in Elderly Patients with Chronic Heart Failure. / W. Yan, C. Liu, R. Li, Y. Mu, Q. Jia, K. He. // *International Heart Journal*. – 2016. – V. 57. – № 5. – P. 615-21.
295. Vagotomy prevents the effect of probiotics on caspase activity in a model of postmyocardial infarction depression. / M. Malick, K. Gilbert, J. Daniel, J. Arseneault-Breard, T. A. Tompkins, R. Godbout, G. Rousseau. // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2015. – V. 27. – № 5. – P. 663-71.

296. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. M. R. Cowie, A. D. Struthers, D. A. Wood, A. J. Coats, S. G. Thompson, P. A. Poole-Wilson, G. C. Sutton. // *The Lancet*. –1997. – v. 350. – № 9088. – p. 1349–53.
297. Virgin, H. W. The virome in mammalian physiology and disease. / H. W. Virgin // *Cell*. – 2014. – V. 157. – № 1. – P. 142–150.
298. Vulnerability for apoptosis in the limbic system after myocardial infarction in rats: a possible model for human postinfarct major depression. / B. P. Wann, T. M. Bah, M. Boucher, J. Courtemanche, N. Le Marec, G. Rousseau, R. Godbout. // *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. – 2007. – V. 32. – № 1. – P. 11–6.
299. Walker, A. Single-cell genomics. / A. Walker, J. Parkhill. // *Nature Reviews Microbiology*. – 2008. – V. 6. – № 3. – P. 176–177.
300. Walker, A.W. Studying the Human Microbiota. / Walker A. W. // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2016. – V. 902. – P. 5-32.
301. Warren-Gash, C. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. / C. Warren-Gash, L. Smeeth, A. C. Hayward // *Lancet Infectious Diseases*. – 2009. – V. 9. – № 10. – P. 601-610.
302. Watkins, H. Inherited cardiomyopathies. / H. Watkins, H. Ashrafian, C. Redwood. // *The New England Journal of Medicine*. – 2011. – V. 364. – P. 1643–1656.
303. Watson, J. D. A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. / J. D. Watson, F. H. C. Crick. // *Nature*. – 1953. – V. 171. – № 4356. – P. 737–738.
304. White blood cell count and mortality in patients with ischemic and nonischemic left ventricular systolic dysfunction (an analysis of the Studies Of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD]). / H. A. Cooper, D. V. Exner, M. A. Waclawiw, M. J. Domanski. // *American Journal of Cardiology*. –1999. – v. 84. – № 3. – p. 252–7.
305. Whitman, W.B. Systematic bacteriology. / W. B. Whitman, A. C. Parte. // New York: Springer. – 2009. – 1445 p.
306. Xiao, H. Tumor necrosis factor-alpha: a new mechanism of ischemic ventricular fibrillation? / H. Xiao, Y. H. Liao, Z. J. Chen. // *Chinese Medical Journal (English edition)*. – 2008. – V. 121. – № 18. – P. 1848-1851.
307. Yalta, K. Acute coronary syndromes in the setting of acute infections: is there an overdiagnosis with overtreatment? / K. Yalta, N. Sivri, E. Yetkin // *International Journal of Cardiology*. – 2011. – V. 149. – № 3. – P. 383.
308. Zinder, N. D. Genetic exchange in Salmonella. / N. D. Zinder, J. Lederberg. // *Journal Of Bacteriology*. – 1952. – V. 64. – № 5. – P. 679—699.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1- Шкала оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС) (в модификации Мареева В.Ю.)

Симптом/ признак	Выраженность	Количество баллов
Одышка	0 – нет 1 – при нагрузке 2 – в покое	
Изменился ли за последнюю неделю вес	0 – нет 1 – увеличился	
Жалобы на перебои в работе сердца	0 – нет 1 – есть	
В каком положении находится в постели	0 – горизонтально 1 – с приподнятым головным концом (две и более подушек) 2 – плюс просыпается от удушья 3 – сидя	
Набухшие шейные вены	0 – нет 1 – лежа 2 – стоя	
Хрипы в легких	0 – нет 1 – нижние отделы (до $\frac{1}{3}$ ) 2 – до лопаток (до $\frac{2}{3}$ ) 3 – над всей поверхностью легких	
Наличие ритма галопа	0 – нет 1 – есть	
Печень	0 – не увеличена 1 – до 5 см 2 – более 5 см	
Отеки	0 – нет 1 – пастозность 2 – отеки 3 – анасарка	

Продолжение таблицы А.1

<b>Симптом/ признак</b>	<b>Выраженность</b>	<b>Количество баллов</b>
Уровень САД	0 – более 120 мм рт. ст. 1–100–120 мм рт. ст. 2 – менее 100 мм рт. ст.	
<p>Итого:</p> <p>0 баллов – отсутствие клинических признаков СН.</p> <p>I ФК – меньше или равно 3 баллам;</p> <p>II ФК – от 4 до 6 баллов;</p> <p>III ФК – от 7 до 9 баллов;</p> <p>IV ФК – больше 9 баллов</p>		

Таблица А.2- Критерии установки функционального класса ХСН с применением теста 6-минутной ходьбы

<b>Функциональный класс ХСН</b>	<b>Расстояние, пройденное в течение 6 мин, м</b>
I	426–550
II	301–425
III	151–300
IV	<150