

РОЛЬ ТРИМЕТИЛАМИНА N-ОКСИДА В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ВОЗМОЖНЫЕ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ

Наталья Сергеевна Кавушевская^{1✉}, Татьяна Александровна Синюкова²,
Людмила Васильевна Коваленко³, Луиза Грайровна Тер-Аветикян⁴,
Валерия Андреевна Шестакова⁵

^{1,2,3,4,5}Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

¹kavushevskaya_ns@surgu.ru✉, <https://orcid.org/0000-0002-9356-2349>

²proles@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6079-8841>

³kovalenko_lv@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>

⁴<https://orcid.org/0000-0001-9937-9767>

⁵<https://orcid.org/000-0001-7486-6411>

Аннотация. Цель – анализ и систематизация актуальных сведений из научных изданий о роли триметиламина N-оксида в развитии сердечной недостаточности, а также прогнозирование возможности коррекции кишечного микробиома с помощью растительных полифенолов в контексте концепции взаимодействия «кишечник – сердце». **Материалы и методы.** Информационный поиск проведен по ключевым словам, объединенным в блоки для выявления различных аспектов изучаемой темы. Проанализированы научные публикации в отечественных и зарубежных базах данных eLIBRARY.RU, Web of Science, Scopus, Springer. Глубина поиска – 10 лет. **Результаты.** Показана высокая прогностическая значимость уровня триметиламина N-оксида в развитии сердечной недостаточности, что позволяет рассматривать растительные полифенолы как перспективные биологически активные соединения, терапевтический потенциал влияния которых на сердечную недостаточность требует дальнейших экспериментальных исследований.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, микробиом, микробиота кишечника, полифенолы, полифенолы растений семейства Вересковые, ТМАО, триметиламина N-оксид, триметиламиндioxid

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Кавушевская Н. С., Синюкова Т. А., Коваленко Л. В., Тер-Аветикян Л. Г., Шестакова В. А. Роль триметиламина N-оксида в развитии сердечной недостаточности: возможные стратегии терапии и профилактики // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 1 (51). С. 67–72. DOI 10.34822/2304-9448-2022-1-67-72.

ВВЕДЕНИЕ

Пожизненный относительный риск развития сердечной недостаточности (СН) у людей в возрасте старше 45 лет оценивается не менее чем в 20 % [1], и динамика проявления этого синдрома в популяции, по прогнозам, удвоится в течение ближайших двух десятилетий [2].

Современные методы лечения СН, такие как имплантируемые дефибрилляторы, ресинхронизирующая терапия, операции по пересадке сердца и базисная фармакотерапия, положительно влияют на прогноз и обеспечивают снижение смертности, связанной с СН. Однако, несмотря на перечисленные успехи, этот синдром остается основной причиной смертности и низкого качества жизни пациентов [3].

Интенсивный поиск альтернативных или дополнительных технологий и средств терапии СН привел к рассмотрению кишечного микробиома в качестве новой терапевтической мишени для профилактики и лечения СН, а триметиламиндioxid (trimethylamine N-oxide) (ТМАО) – в качестве биомаркера СН, опосредованного микробиомом. Также возникла необходи-

мость разработки стратегий направленного ремоделирования микробиома [4]. Поиск доказательств возможности коррекции микробиома кишечника на фоне СН с помощью растительных полифенолов и стал задачей при изучении результатов опубликованных исследований.

Цель – анализ и систематизация актуальных сведений из научных изданий о роли триметиламина N-оксида в развитии сердечной недостаточности, а также прогнозирование возможности коррекции кишечного микробиома с помощью растительных полифенолов в контексте концепции взаимодействия «кишечник – сердце».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Информационный поиск проведен по ключевым словам, объединенным в блоки для выявления различных аспектов изучаемой темы. Проанализированы научные публикации, включая обзоры рандомизированных контролируемых и клинических исследований, в отечественных и зарубежных базах данных

eLIBRARY.RU, Web of Science, Scopus, Springer. Глубина поиска – 10 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика триметиламина N-оксида. Влияние диеты на концентрацию триметиламина N-оксида в крови. Триметиламина N-оксид – это органическое вещество, которое относится к классу оксидов аминов с формулой $(\text{CH}_3)_3\text{NO}$ и представляет собой окисленную форму триметиламина (ТМА) [5–6].

В организме ТМА и ТМАО образуются из пищевых субстратов в результате метаболизма фосфатидилхолина, холина, карнитина, бетаина, диметилглицина и эрготионеина за счет активности кишечной микрофлоры в толстой кишке. Родственные карнитину метаболиты, такие как γ -бутиробетаин и кротонобетаин, также являются одними из важных предшественников бетаина – продукта окисления холина. Холин и фосфатидилхолин метаболизируются бактериями кишечника до ТМА, который по порտальной системе достигает печени и метаболизируется флавиновыми монооксидазами с образованием ТМАО. Известен также альтернативный путь образования ТМАО через две последовательные реакции: превращение L-карнитина в γ -бутиробетаин – промежуточный метаболит, из которого далее образуется ТМАО. Проведено множество исследований, доказывающих причастность бактерий кишечника к образованию ТМАО, однако наиболее показательны работы, в которых применение антибиотиков широкого спектра действия

выразилось в снижении уровня данного метаболита [7–8].

Одним из основных предшественников ТМА является фосфатидилхолин, образующийся из холина, который поступает с пищей, а также L-карнитин. Превращение L-карнитина в ТМА ферментируется карнитин-оксидоредуктазой или может быть преобразовано в два других предшественника, таких как бетаин (L-карнитиндегидрогеназой) и γ -бутиробетаин (ферментом γ -бутиробетаинил-КоА: карнитин-КоА трансферазой) [9–10]. Эрготионеин может быть еще одним источником ТМА, полученным с пищей (из некоторых видов фасоли, мясных продуктов (печени и почек) или грибов). Эрготионеин превращается в ТМА ферментом эрготионазой [11]. После абсорбции большая часть триметиламина (почти 95 %) окисляется до ТМАО, который транспортируется в ткани для накопления в виде осмолита или выводится почками [12], фекалиями (4 %), выдыхаемым воздухом (менее 1 %) [13]. Метаногенные бактерии кишечника, содержащие фермент деметилазу ТМАО, могут метаболизировать ТМАО до диметиламина, формальдегида, аммиака и метана [14].

Кроме того, было показано, что ТМАО из пищевых продуктов может непосредственно всасываться в кишечнике [11]. Следовательно, на уровень ТМАО в плазме влияет образование триметиламина и его деградация, а также скорость секреции триметиламина, диметиламина и ТМАО [5].

В исследовании T. Van Hecke и соавт. [15] показано влияние употребления красного и белого мяса на

Review article

THE ROLE OF TRIMETHYLAMINE N-OXIDE IN HEART FAILURE DEVELOPMENT: POSSIBLE THERAPY AND PREVENTION STRATEGIES

Natalya S. Kavushevskaya^{1✉}, **Tatyana A. Sinyukova**², **Lyudmila V. Kovalenko**³,
Luiza G. Ter-Avetikyan⁴, **Valeriya A. Shestakova**⁵

^{1, 2, 3, 4, 5}Surgut State University, Surgut, Russia

¹kavushevskaya_ns@surgu.ru✉, <https://orcid.org/0000-0002-9356-2349>

²proles@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6079-8841>

³kovalenko_lv@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>

⁴<https://orcid.org/0000-0001-9937-9767>

⁵<https://orcid.org/000-0001-7486-6411>

Abstract. The study aims to analyze and systemize current information obtained from the scientific literature on the role of trimethylamine N-oxide in the development of heart failure, and to predict the possibilities of gut microbiome correction using plant polyphenols in the concept of “bowel – heart” relation. **Materials and methods.** The information search was carried out using keywords combined into groups to detect various aspects of the topic under study. The scientific literature for the past 10 years was analyzed from such Russian and foreign databases as eLIBRARY.RU, Web of Science, Scopus, Springer. **Results.** Consideration of plant polyphenols as high-potential biological active compounds is possible due to the high predictive value of trimethylamine N-oxide level in the development of heart failure. The therapeutic potential of these compounds affecting the heart failure requires further experimental research.

Keywords: heart failure, microbiome, gut microbiota, polyphenols, vacciniaceous plants polyphenols, ТМАО, trimethylamine N-oxide, trimethylamine oxide

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Kavushevskaya N. S., Sinyukova T. A., Kovalenko L. V., Ter-Avetikyan L. G., Shestakova V. A. The Role of Trimethylamine N-Oxide in Heart Failure Development: Possible Therapy and Prevention Strategies // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 1 (51). P. 67–72. DOI 10.34822/2304-9448-2022-1-67-72.

окислительный стресс, воспаление и концентрацию ТМА у крыс. Диета, богатая красным мясом, привела к более высокой концентрации ТМА и ТМАО в моче по сравнению с диетой, богатой белым куриным мясом. Множество других исследований [5, 3, 11, 15] также показало, что уровни ТМАО и/или ТМА в моче или плазме в значительной степени связаны с потреблением мяса. Исследования R. A. Koeth и соавт. [16] выявили, что у вегетарианцев и веганов наблюдалось снижение уровней ТМАО из-за меньшего количества L-карнитина и холина, потребляемого с пищей.

Исследования показывают, что существует корреляция между употреблением яиц, повышенным уровнем ТМАО и риском сердечно-сосудистых заболеваний. Так, M. Pignanelli и соавт. [17] выяснили, что употребление яичного желтка значительно влияет на уровень ТМАО в плазме, а фосфатидилхолин в яичном желтке, благодаря действию кишечного микробиома, может вносить существенный вклад в синтез окисленного триметиламина.

Не так много исследований посвящено оценке корреляции между потреблением ферментированных и неферментированных молочных продуктов и повышенным ТМАО. Некоторые из них [18–19] показали положительную связь между потреблением молочных продуктов и концентрацией ТМАО в плазме, причем при употреблении ферментированных молочных продуктов в сравнении с неферментированными установлено более низкое содержание ТМАО, циркулирующего в крови и моче [19].

Исследования, посвященные изучению влияния продуктов растительного происхождения на синтез и накопление ТМАО в плазме крови [20–21], показали, что употребление бобовых и соевых продуктов, фруктов, овощей, злаков [22], а также клетчатки [23] не влияет на значения и концентрацию ТМАО в моче или плазме.

Роль триметиламина N-оксида в развитии сердечной недостаточности (сердечно-сосудистой патологии). СН принято считать финальным патофизиологическим синдромом, который возникает в результате разнообразных органических поражений сердечно-сосудистой системы и последующего дисбаланса между компенсаторными механизмами и патологическими процессами [24].

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН), по данным федеральных регистров, среди населения в различных регионах Российской Федерации варьируется в пределах 7–10 %. Доля больных СН высоких функциональных классов увеличилась с 4,9 % в 1998 г. до 8,7 % в 2021 г. При этом смертность в течение года как негативный исход ишемической болезни сердца у больных с клинически выраженной ХСН достигает 12 % – до 612 тыс. больных ХСН. Прогнозы ученых показывают, что через 10–20 лет 30–50 % пациентов, обратившихся на амбулаторный прием, будут иметь диагноз ХСН [25].

Известно, что СН связана с нарушением функции кишечника [26]. Несмотря на то что «гипотеза значимости кишечника» при СН превалировала на протяжении многих лет, внимание акцентировалось в основном на усилении транслокации кишечных бактерий и, как следствие, усилении воспалительных реакций и окислительного стресса. И только в последние годы стали интенсивно исследовать роль питания и диеты в причинно-следственной связи, профилактике и лечении СН. Не так давно установлено,

что ТМАО, являющийся производным метаболитом кишечной микробиоты, следует рассматривать как один из биомаркеров риска смертности при СН, а также как маркер, опосредующий связь микробиома и сердечно-сосудистой системы [27]. В целом кишечный микробиом рассматривается как новая терапевтическая мишень в профилактике и лечении СН, разрабатываются возможные стратегии его позитивного ремоделирования.

Получены интересные данные по результатам 5-летнего наблюдательного исследования 720 пациентов со стабильной ХСН в клинике Кливленда [28]. Главной находкой стала высокая прогностическая значимость уровня ТМАО в отношении смертельных исходов (увеличение в 1,8 раза) независимо от традиционных факторов риска, уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), скорости клубочковой фильтрации, а также маркеров системного воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка). Примечательно, что сочетание повышенного уровня BNP, отражающего выраженную степень дисфункции миокарда и низких значений ТМАО, ассоциировалось со значительно более низким риском смерти в сравнении с группой, имеющей одновременное повышение обоих маркеров. Эти результаты дополнительно подтверждают вклад особенностей метаболизма микробиоты в прогноз при ХСН [29].

Терапевтический потенциал растительных полифенолов. Эффект диетической модуляции кишечной микробиоты до настоящего времени был сфокусирован на пробиотиках и пребиотиках [30]. Но появляются доказательства того, что непитательные диетические компоненты (полифенолы), могут существенно влиять на состав и статус кишечной микробиоты [31].

Предполагается, что именно кишечный микробиом опосредует эффект полифенолов и определяет их метаболизм [32], а полифенолы, в свою очередь, модулируют микробиоту. Таким образом, полифенолы потенциально могут вносить вклад в процессы течения СН посредством модуляции кишечной микробиоты и рассматриваться как обнадеживающие модуляторы уровня ТМАО в плазме крови.

Судя по преобладанию экспериментальных работ, исследование взаимосвязи между растительными полифенолами и кишечной микробиотой при СН находится на начальном этапе [33]. Опубликованные результаты позволяют рассматривать полифенолы как перспективные биологически активные соединения, а их терапевтический потенциал в управлении СН требует дальнейшего изучения.

В качестве источников пищевых полифенолов особый интерес представляют дикорастущие ягодники семейства Вересковые, произрастающие в северных регионах (особенно плоды черники обыкновенной и голубики обыкновенной) [34].

Однако до перехода к исследованию клинической эффективности полифенолов в терапии СН неизбежно возникают три взаимосвязанных вопроса:

Как полифенолы северных ягод при их употреблении влияют на состояние кишечного микробиома?

Как проявляется эпигенетическое воздействие полифенолов (по уровню метилирования ДНК) у пациентов с СН?

Как изменяется биомаркер течения СН ТМАО в зависимости от состояния микробиома на фоне потребления растительных полифенолов?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, накопление триметиламина/триметиламина N-оксида может быть связано с повышенным содержанием в пище фосфатидилхолина, холина, карнитина, бетаина, поскольку это субстраты их синтеза. Скорость продукции и концентрация триметиламина N-оксида может быть управляемым процессом, и диета играет ведущую роль.

Результат анализа научных публикаций доказывает высокую прогностическую значимость уровня триметиламина N-оксида в развитии сердечной недостаточности и позволяет рассматривать полифенолы

семейства Вересковые, полученные из плодов черники обыкновенной и голубики обыкновенной, как перспективные биологически активные соединения, чей терапевтический потенциал при сердечной недостаточности требует дальнейшего изучения и экспериментальных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Ziaeeian B., Fonarow G. C. Epidemiology and Aetiology of Heart Failure // *Nat Rev Cardiol.* 2016. Vol. 13, Is. 6. P. 368–378. DOI 10.1038/nrcardio.2016.25.
- Andersson C., Hansen P. W., Steffensen I. E. et al. Mortality Associated with Cardiovascular Drugs in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Right-Sided Heart Failure – A Danish Nationwide Registry-Based Study // *Eur J Intern Med.* 2019. Vol. 63. P. 56–61. DOI 10.1016/j.ejim.2019.02.014.
- Tomasoni D., Adamo M., Lombardi C. M., Metra M. Highlights in Heart Failure // *ESC Heart Fail.* 2019. Vol. 6, Is. 6. P. 1105–1127. DOI 10.1002/ehf2.12555.
- Salzano A., Cassambai S., Yazaki Y. et al. The Gut Axis Involvement in Heart Failure Focus on Trimethylamine N-Oxide // *Heart Fail Clin.* 2020. Vol. 16, Is. 1. P. 23–31. DOI 10.1016/j.hfc.2019.08.001.
- Gessner A., di Giuseppe R., Koch K., Fromm M. F., Lieb W., Maas R. Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) Determined by LC-MS/MS: Distribution and Correlates in the Population-Based Popgen Cohort // *Clin Chem Lab Med.* 2020. Vol. 58, No. 5. P. 733–740.
- Subramaniam S., Fletcher C. Trimethylamine N-Oxide: Breathe New Life // *Br J Pharmacol.* 2018. Vol. 175, Is. 8. P. 1344–1353.
- Gibson R., Lau C.-H. E., Loo R. L. et al. The Association of Fish Consumption and Its Urinary Metabolites with Cardiovascular Risk Factors: The International Study of Macro-/Micronutrients and Blood Pressure (INTERMAP) // *Am J Clin Nutr.* 2019. Vol. 11, Is. 2. P. 280–290.
- Al-Rubaye H., Perfetti G., Kaski J.-C. The Role of Microbiota in Cardiovascular Risk: Focus on Trimethylamine Oxide // *Curr Probl Cardiol.* 2019. Vol. 44, Is. 6. P. 182–196.
- Janeiro M. H., Ramirez M. J., Milagro F. I., Martinez J. A., Solas M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target // *Nutrients.* 2018. Vol. 10, Is. 10. P. 1398.
- Fennema D., Phillips I. R., Shephard E. A. Trimethylamine and Trimethylamine N-Oxide, a Flavin-Containing Monooxygenase 3 (FMO3)-Mediated Host-Microbiome Metabolic Axis Implicated in Health and Disease // *Drug Metab Dispos.* 2016. Vol. 44, Is. 11. P. 1839–1850.
- Cho C. E., Taesuwan S., Malysheva O. V. et al. Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) Response to Animal Source Foods Varies among Healthy Young Men and Is Influenced by Their Gut Microbiota Composition: A Randomized Controlled Trial // *Mol Nutr Food Res.* 2017. Vol. 61, Is. 1. P. 256–259.
- Velasquez M. T., Ramezani A., Manal A., Raj D. S. Trimethylamine N-Oxide: The Good, the Bad and the Unknown // *Toxins (Basel).* 2016. Vol. 8, Is. 11. P. 326.
- Papandreou C., Moré M., Bellamine A. Trimethylamine N-Oxide in Relation to Cardiometabolic Health-Cause or Effect? // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, Is. 5. P. 1330.
- Chhibber-Goel J., Gaur A., Singhal V., Parakh N., Bhargava B., Sharma A. The Complex Metabolism of Trimethylamine in Humans: Endogenous and Exogenous Sources // *Expert Rev Mol Med.* 2016. Vol. 18. P. e8. DOI 10.1017/erm.2016.6.
- Van Hecke T., Jakobsen L. M., Vossen E. et al. Short-Term Beef Consumption Promotes Systemic Oxidative Stress, TMAO Formation

REFERENCES

- Ziaeeian B., Fonarow G. C. Epidemiology and Aetiology of Heart Failure // *Nat Rev Cardiol.* 2016. Vol. 13, Is. 6. P. 368–378. DOI 10.1038/nrcardio.2016.25.
- Andersson C., Hansen P. W., Steffensen I. E. et al. Mortality Associated with Cardiovascular Drugs in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Right-Sided Heart Failure – A Danish Nationwide Registry-Based Study // *Eur J Intern Med.* 2019. Vol. 63. P. 56–61. DOI 10.1016/j.ejim.2019.02.014.
- Tomasoni D., Adamo M., Lombardi C. M., Metra M. Highlights in Heart Failure // *ESC Heart Fail.* 2019. Vol. 6, Is. 6. P. 1105–1127. DOI 10.1002/ehf2.12555.
- Salzano A., Cassambai S., Yazaki Y. et al. The Gut Axis Involvement in Heart Failure Focus on Trimethylamine N-Oxide // *Heart Fail Clin.* 2020. Vol. 16, Is. 1. P. 23–31. DOI 10.1016/j.hfc.2019.08.001.
- Gessner A., di Giuseppe R., Koch K., Fromm M. F., Lieb W., Maas R. Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) Determined by LC-MS/MS: Distribution and Correlates in the Population-Based Popgen Cohort // *Clin Chem Lab Med.* 2020. Vol. 58, No. 5. P. 733–740.
- Subramaniam S., Fletcher C. Trimethylamine N-Oxide: Breathe New Life // *Br J Pharmacol.* 2018. Vol. 175, Is. 8. P. 1344–1353.
- Gibson R., Lau C.-H. E., Loo R. L. et al. The Association of Fish Consumption and Its Urinary Metabolites with Cardiovascular Risk Factors: The International Study of Macro-/Micronutrients and Blood Pressure (INTERMAP) // *Am J Clin Nutr.* 2019. Vol. 11, Is. 2. P. 280–290.
- Al-Rubaye H., Perfetti G., Kaski J.-C. The Role of Microbiota in Cardiovascular Risk: Focus on Trimethylamine Oxide // *Curr Probl Cardiol.* 2019. Vol. 44, Is. 6. P. 182–196.
- Janeiro M. H., Ramirez M. J., Milagro F. I., Martinez J. A., Solas M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target // *Nutrients.* 2018. Vol. 10, Is. 10. P. 1398.
- Fennema D., Phillips I. R., Shephard E. A. Trimethylamine and Trimethylamine N-Oxide, a Flavin-Containing Monooxygenase 3 (FMO3)-Mediated Host-Microbiome Metabolic Axis Implicated in Health and Disease // *Drug Metab Dispos.* 2016. Vol. 44, Is. 11. P. 1839–1850.
- Cho C. E., Taesuwan S., Malysheva O. V. et al. Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) Response to Animal Source Foods Varies among Healthy Young Men and Is Influenced by Their Gut Microbiota Composition: A Randomized Controlled Trial // *Mol Nutr Food Res.* 2017. Vol. 61, Is. 1. P. 256–259.
- Velasquez M. T., Ramezani A., Manal A., Raj D. S. Trimethylamine N-Oxide: The Good, the Bad and the Unknown // *Toxins (Basel).* 2016. Vol. 8, Is. 11. P. 326.
- Papandreou C., Moré M., Bellamine A. Trimethylamine N-Oxide in Relation to Cardiometabolic Health-Cause or Effect? // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, Is. 5. P. 1330.
- Chhibber-Goel J., Gaur A., Singhal V., Parakh N., Bhargava B., Sharma A. The Complex Metabolism of Trimethylamine in Humans: Endogenous and Exogenous Sources // *Expert Rev Mol Med.* 2016. Vol. 18. P. e8. DOI 10.1017/erm.2016.6.
- Van Hecke T., Jakobsen L. M., Vossen E. et al. Short-Term Beef Consumption Promotes Systemic Oxidative Stress, TMAO

- and Inflammation in Rats, and Dietary Fat Content Modulates These Effects // *Food Funct.* 2016. Vol. 7, Is. 9. P. 3760–3771.
16. Koeth R. A., Wang Z., Levison B. S. et al. Intestinal Microbiota Metabolism of L-Carnitine, a Nutrient in Red Meat, Promotes Atherosclerosis // *Nat Med.* 2013. Vol. 19, Is. 5. P. 576–585. DOI 10.1038/nm.3145.
 17. Pignanelli M., Bogiatzi C., Gloor G. et al. Moderate Renal Impairment and Toxic Metabolites Produced by the Intestinal Microbiome: Dietary Implications // *J Ren Nutr.* 2019. Vol. 29. P. 55–64.
 18. Rohrmann S., Linseisen J., Allenspach M., von Eckardstein A., Müller D. Plasma Concentrations of Trimethylamine-N-Oxide Are Directly Associated with Dairy Food Consumption and Low-Grade Inflammation in a German Adult Population // *J Nutr.* 2016. Vol. 146, Is. 2. P. 283–289.
 19. Zhu Ch., Sawrey-Kubicek L., Bardagjy A. S. et al. Whole Egg Consumption Increases Plasma Choline and Betaine without Affecting TMAO Levels or Gut Microbiome in Overweight Postmenopausal Women // *Nutr Res.* 2020. Vol. 78. P. 36–41.
 20. Tang W. H., Wang Z., Fan Y. et al. Prognostic Value of Elevated Levels of Intestinal Microbe-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Patients with Heart Failure: Refining the Gut Hypothesis // *J Am Coll Cardiol.* 2014. Vol. 64, Is. 18. P. 1908–1914. DOI 10.1016/j.jacc.2014.02.617.
 21. Burton K. J., Krüger R., Scherz V. et al. Trimethylamine-N-Oxide Postprandial Response in Plasma and Urine Is Lower after Fermented Compared to Non-Fermented Dairy Consumption in Healthy Adults // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, Is. 1. P. 234.
 22. Schmedes M., Balderas C., Aadland E. K. et al. The Effect of Lean-Seafood and Non-Seafood Diets on Fasting and Postprandial Serum Metabolites and Lipid Species: Results from a Randomized Crossover Intervention Study in Healthy Adults // *Nutrients.* 2018. Vol. 10, Is. 5. P. 598.
 23. Hamaya R., Ivey K. L., Lee D. H. et al. Association of Diet with Circulating Trimethylamine-N-Oxide Concentration // *Am J Clin Nutr.* 2020. Vol. 112, Is. 6. P. 1448–1455.
 24. Mutharasan R. K., Kansal P., Jackson H. A. et al. Heart Failure Care Transitions: Queuing Theory-Based Cost-Effectiveness Analysis of Outpatient Clinic Capacity Sizing // *J Am Coll Cardiol.* 2017. Vol. 69, Is. 11. P. 2508. DOI 10.1016/S0735-1097(17)35897-7.
 25. Шляхто Е. В., Звартау Н. Э., Виллевалде С. В. и др. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками // *Рос. кардиолог. журн.* 2020. Т. 25, № 4. С. 9–18. DOI 10.15829/1560-4071-2020-4-3792.
 26. Krack A., Sharma R., Figulla H. R., Anker S. D. The Importance of the Gastrointestinal System in the Pathogenesis of Heart Failure // *European Heart Journal.* 2005. Vol. 26, Is. 22. P. 2368–2374. DOI 10.1093/eurheartj/ehi389.
 27. Zhou X., Jin M. C., Liu L. et al. Trimethylamine N-Oxide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure after Myocardial Infarction // *ESC Heart Failure.* 2020. Vol. 7, Is. 1. P. 189–194. DOI 10.1002/ehf2.12552.
 28. Драпкина О. М., Кабурова А. Н. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2020 Т. 16, № 2. С. 277–285. DOI 10.20996/1819-6446-2020-04-02.
 29. Tang W. H., Wang Z., Fan Y. et al. Prognostic Value of Elevated Levels of Intestinal Microbe-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Patients with Heart Failure: Refining the Gut Hypothesis // *J Am Coll Cardiol.* 2014. Vol. 64, Is. 18. P. 1908–1914. DOI 10.1016/j.jacc.2014.02.617.
 30. Healey G. R., Murphy R., Brough L. et al. Interindividual Variability in Gut Microbiota and Host Response to Dietary Interventions // *Nutr Rev.* 2017. Vol. 75, Is. 12. P. 1059–1080. DOI 10.1093/nutrit/nux062.
 31. Duda-Chodak A. The Inhibitory Effect of Polyphenols on Human Gut // *J Physiol Pharmacol.* 2012. Vol. 63, Is. 5. P. 497–503.
 32. Kawabata K., Yoshioka Y., Terao J. Role of Intestinal Microbiota in the Bioavailability and Physiological Functions of Dietary Polyphenols // *Molecules.* 2019. Vol. 24, Is. 2. DOI 10.3390/molecules24020370.
 33. Formation and Inflammation in Rats, and Dietary Fat Content Modulates These Effects // *Food Funct.* 2016. Vol. 7, Is. 9. P. 3760–3771.
 34. Koeth R. A., Wang Z., Levison B. S. et al. Intestinal Microbiota Metabolism of L-Carnitine, a Nutrient in Red Meat, Promotes Atherosclerosis // *Nat Med.* 2013. Vol. 19, Is. 5. P. 576–585. DOI 10.1038/nm.3145.
 35. Pignanelli M., Bogiatzi C., Gloor G. et al. Moderate Renal Impairment and Toxic Metabolites Produced by the Intestinal Microbiome: Dietary Implications // *J Ren Nutr.* 2019. Vol. 29. P. 55–64.
 36. Rohrmann S., Linseisen J., Allenspach M., von Eckardstein A., Müller D. Plasma Concentrations of Trimethylamine-N-Oxide Are Directly Associated with Dairy Food Consumption and Low-Grade Inflammation in a German Adult Population // *J Nutr.* 2016. Vol. 146, Is. 2. P. 283–289.
 37. Zhu Ch., Sawrey-Kubicek L., Bardagjy A. S. et al. Whole Egg Consumption Increases Plasma Choline and Betaine without Affecting TMAO Levels or Gut Microbiome in Overweight Postmenopausal Women // *Nutr Res.* 2020. Vol. 78. P. 36–41.
 38. Tang W. H., Wang Z., Fan Y. et al. Prognostic Value of Elevated Levels of Intestinal Microbe-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Patients with Heart Failure: Refining the Gut Hypothesis // *J Am Coll Cardiol.* 2014. Vol. 64, Is. 18. P. 1908–1914. DOI 10.1016/j.jacc.2014.02.617.
 39. Burton K. J., Krüger R., Scherz V. et al. Trimethylamine-N-Oxide Postprandial Response in Plasma and Urine Is Lower after Fermented Compared to Non-Fermented Dairy Consumption in Healthy Adults // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, Is. 1. P. 234.
 40. Schmedes M., Balderas C., Aadland E. K. et al. The Effect of Lean-Seafood and Non-Seafood Diets on Fasting and Postprandial Serum Metabolites and Lipid Species: Results from a Randomized Crossover Intervention Study in Healthy Adults // *Nutrients.* 2018. Vol. 10, Is. 5. P. 598.
 41. Hamaya R., Ivey K. L., Lee D. H. et al. Association of Diet with Circulating Trimethylamine-N-Oxide Concentration // *Am J Clin Nutr.* 2020. Vol. 112, Is. 6. P. 1448–1455.
 42. Mutharasan R. K., Kansal P., Jackson H. A. et al. Heart Failure Care Transitions: Queuing Theory-Based Cost-Effectiveness Analysis of Outpatient Clinic Capacity Sizing // *J Am Coll Cardiol.* 2017. Vol. 69, Is. 11. P. 2508. DOI 10.1016/S0735-1097(17)35897-7.
 43. Шляхто Е. В., Звартау Н. Э., Виллевалде С. В. et al. Implemented Models and Elements for Heart Failure Care in the Regions of the Russian Federation: Prospects for Transformation into Regional Cardiovascular Risk Management Systems // *Russian Journal of Cardiology.* 2020. Vol. 25, No. 4. P. 9–18. DOI 10.15829/1560-4071-2020-4-3792. (In Russian).
 44. Krack A., Sharma R., Figulla H. R., Anker S. D. The Importance of the Gastrointestinal System in the Pathogenesis of Heart Failure // *European Heart Journal.* 2005. Vol. 26, Is. 22. P. 2368–2374. DOI 10.1093/eurheartj/ehi389.
 45. Zhou X., Jin M. C., Liu L. et al. Trimethylamine N-Oxide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure after Myocardial Infarction // *ESC Heart Failure.* 2020. Vol. 7, Is. 1. P. 189–194. DOI 10.1002/ehf2.12552.
 46. Драпкина О. М., Кабурова А. Н. Gut Microbiota Composition and Metabolites as the New Determinants of Cardiovascular Pathology Development // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020. Vol. 16, No. 2. P. 277–285. DOI 10.20996/1819-6446-2020-04-02. (In Russian).
 47. Tang W. H., Wang Z., Fan Y. et al. Prognostic Value of Elevated Levels of Intestinal Microbe-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Patients with Heart Failure: Refining the Gut Hypothesis // *J Am Coll Cardiol.* 2014. Vol. 64, Is. 18. P. 1908–1914. DOI 10.1016/j.jacc.2014.02.617.
 48. Healey G. R., Murphy R., Brough L. et al. Interindividual Variability in Gut Microbiota and Host Response to Dietary Interventions // *Nutr Rev.* 2017. Vol. 75, Is. 12. P. 1059–1080. DOI 10.1093/nutrit/nux062.
 49. Duda-Chodak A. The Inhibitory Effect of Polyphenols on Human Gut // *J Physiol Pharmacol.* 2012. Vol. 63, Is. 5. P. 497–503.
 50. Kawabata K., Yoshioka Y., Terao J. Role of Intestinal Microbiota in the Bioavailability and Physiological Functions of Dietary Polyphenols // *Molecules.* 2019. Vol. 24, Is. 2. DOI 10.3390/molecules24020370.

33. Sreng N., Champion S., Martin J. C. et al. Resveratrol-Mediated Glycemic Regulation Is Blunted by Curcumin and Is Associated to Modulation of Gut Microbiota // J Nutr Biochem. 2019. Vol. 72. P. 108218. DOI 10.1016/j.jnutbio.2019.108218.
34. Wood E., Hein S., Heiss C. et al. Blueberries and Cardiovascular Disease Prevention // Food Funct. 2019. Vol. 10, Is. 12. P. 7621–7633. DOI 10.1039/c9fo02291k.
33. Sreng N., Champion S., Martin J. C. et al. Resveratrol-Mediated Glycemic Regulation Is Blunted by Curcumin and Is Associated to Modulation of Gut Microbiota // J Nutr Biochem. 2019. Vol. 72. P. 108218. DOI 10.1016/j.jnutbio.2019.108218.
34. Wood E., Hein S., Heiss C. et al. Blueberries and Cardiovascular Disease Prevention // Food Funct. 2019. Vol. 10, Is. 12. P. 7621–7633. DOI 10.1039/c9fo02291k.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Н. С. Кавушевская – кандидат биологических наук.
Т. А. Синюкова – преподаватель.
Л. В. Коваленко – доктор медицинских наук, профессор.
Л. Г. Тер-Аветикян – аспирант.
В. А. Шестакова – студент.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

N. S. Kavushevskaya – Candidate of Sciences (Biology).
T. A. Sinyukova – Lecturer.
L. V. Kovalenko – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.
L. G. Ter-Avetikyan – Postgraduate.
V. A. Shestakova – Student.