

УДК 616.379-008.64:616.13-004.6:616-053.2:616.34

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.4.2022.1177>Шишкань-Шишова К.О. , Зінич О.В. 

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Продукт метаболічної активності кишкового мікробіому триметиламін-N-оксид (ТМАО) — біомаркер прогресування атеросклерозу й серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2-го типу

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022;18(4):231-238. doi: 10.22141/2224-0721.18.4.2022.1177

Резюме. Проаналізовані дані літератури про значення кишкової мікробіоти як ендокринного органа — продуцента біологічно активних метаболітів, які виконують ключові функції для підтримки метаболічного гомеостазу всього організму, зокрема стану серцево-судинної системи. Клінічними та експериментальними дослідженнями з використанням метаболомічного підходу встановлено, що розвиток атеросклеротичних серцево-судинних захворювань часто асоціюється з підвищеним рівнем одного з мікробіальних метаболітів — триметиламін-N-оксиду (ТМАО). ТМАО може бути чутливим прогностичним біомаркером розвитку ускладнень цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), зокрема атеросклерозу та серцево-судинних захворювань. Попередником ТМАО є триметиламін (ТМА), утворюваний кишковими бактеріями з харчового фосфатидилхоліну та L-карнітину. У печінці триметиламін перетворюється на триметиламін-N-оксид під впливом печінкової флавіномоноксигенази 3. До механізмів проатерогенного ефекту підвищених рівнів ТМАО належать вплив на метаболізм жовчних кислот і холестерину, гіперактивація тромбоцитів, стимуляція запальних процесів та оксидативного стресу, що викликає ендотеліальну дисфункцію, кальцифікацію судин, сприяє піноутворенню макрофагів, а також індукує стрес ендоплазматичного ретикулуму. Встановлено, що ТМАО, за умов хронічного підвищення рівня, може сприяти кардіометаболічним захворюванням. Припускають, що підвищення рівня ТМАО при дисметаболічних станах (ожирінні, ЦД2, атеросклерозі або ішемічній хворобі серця) значною мірою пов'язане з профілем мікробіоти кишечника. Тому регулювання співвідношення кишкових мікроорганізмів або їх здатності до утворення попередника ТМАО — ТМА може бути шляхом до розробки нових засобів профілактики та лікування атеросклерозу та запобігання прогресуванню серцево-судинних ускладнень, у тому числі у хворих на ЦД2. Дослідження продемонстрували, що інгібування різних етапів продукції ТМАО може знизити рівень ТМАО та сприяти лікуванню атеросклерозу та цукрового діабету.

Ключові слова: метаболіти кишкової мікробіоти; триметиламін-N-оксид (ТМАО); механізми атерогенної дії; біомаркер кардіометаболічних ускладнень цукрового діабету 2-го типу; огляд

Кишковий мікробіом є найбільшою мікроекологічною системою людського організму, яка бере активну участь у підтриманні гомеостазу та енергетичному обміні, тісно взаємодіючи з усіма іншими системами організму: травною, ендокринною, імунною, серцево-судинною, нервовою тощо [1, 2]. Наприклад, коменсальна мікробіота впливає на діяльність імунних клітин у слизовій оболонці кишечника, відіграє значну роль у протидії

інвазії екзогенних збудників шляхом безпосереднього пригнічення патогенних бактерій, а також стимулювання імунної системи. Такі продукти мікробного метаболізму, як коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), прискорюють метаболізм, ріст та диференціацію кишкових клітин, забезпечують енергією епітеліальні та м'язові клітини кишечника, нирок, серця, мозку, а також беруть участь у ліпогенезі та синтезі гормонів [3, 4].



© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Шишкань-Шишова К.О., молодший науковий співробітник, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: katerina7337916@gmail.com

For correspondence: K. Shyshkan-Shyshova, Junior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: katerina7337916@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

Як відомо, зміни якісного і кількісного складу кишкового мікробіому мають виражений вплив на всі системи організму. Типовим виявом такого впливу є так звані некомунікативні захворювання (НКЗ), які визначаються як група неінфекційних хронічних станів, що призводять до довгострокових наслідків для здоров'я і часто викликають потребу в довготривалому лікуванні та догляді [5]. За даними ВООЗ, ця група хвороб спричиняє до 70 % смертей у світі [6]. До найбільш поширених НКЗ на сьогодні відносять метаболічні захворювання, такі як атеросклероз, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) та серцево-судинні захворювання (ССЗ).

Згідно з даними Міжнародної діабетичної федерації, станом на 2022 рік у світі зареєстровані близько 537 млн хворих на цукровий діабет, за прогностичними оцінками експертів, до 2045 року кількість людей із даним захворюванням у світі збільшиться до 783 млн, 85–90 % із яких становитимуть особи з ЦД2 [7].

ЦД2 є хронічним метаболічним захворюванням, для якого характерний високий рівень глюкози в крові за умов інсулінорезистентності (ІР) та відносної недостатності інсуліну. Захворювання пов'язане з поступовим розвитком дисфункції β -клітин підшлункової залози та їх нечутливості до інсуліну та підвищеного рівня глюкози, а основним тригером даного захворювання є хронічне запалення, спричинене дисбалансом прозапальних та протизапальних регуляторних факторів у жировій тканині [2, 8].

Відомо, що ожиріння є вагомим фактором ризику для розвитку ЦД2, що призводить до ІР. Остання пов'язана зі збільшенням концентрації вільних жирних кислот, що сприяє діабетичній дисліпідемії — одному з основних факторів ризику ССЗ у хворих на ЦД2.

Зміни складу кишкової мікробіоти при дисметаболічних станах

Останнім часом набули надзвичайної актуальності дослідження змін кишкової мікробіоти та їх значення у виникненні НКЗ, зокрема ожиріння, ЦД2, ССЗ [9]. Результати низки досліджень дозволили виявити такі відмінності кишкової мікробіоти між пацієнтами з ЦД2 і здоровими особами, як менша кількість бутират-продукуючих *Clostridiales* (*Roseburia* і *F.prausnitzii*) і більш висока — бутират-непродукуючих *Clostridiales* та *Clostridium clostridioforme* [9, 10]; встановлено значне зменшення кількості *Bifidobacteria*, *Clostridium* та *Firmicutes*, збільшення *Bacteroides* [11]. В інших роботах в осіб із ЦД2 відзначали зменшену кількість *Verrucomicrobium* та збільшення *Bacteroides*, *E.coli* та *Desulfovibrio* [12, 13].

За даними досліджень, у пацієнтів з атеросклерозом та ССЗ можуть відзначатися такі зміни складу кишкової мікробіоти, як зменшення кількості *Roseburia* та *Eubacterium*, збільшення чисельності *Collinsella* порівняно із здоровими пацієнтами [14–17]. Крім того, було виявлено, що *A.muciniphila* покращує бар'єрну функцію кишечника та чинить протиатеросклеротичну дію [18, 19].

У пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) спостерігають порушення співвідношення *Firmicutes/Bac-*

teroidetes, зменшення чисельності бактерій типу *Bacteroidetes* та збільшення чисельності бактерій порядку *Lactobacillales*, збільшення чисельності *Enterobacteriaceae* та *Streptococcus* spp. у поєднанні зі зниженням чисельності *Bacteroides* spp. та *F.prausnitzii*, який виявляє протизапальну дію [20–22]. Негативну кореляцію між *Streptococcus* spp. та *Bacteroides* spp. спостерігали лише в пацієнтів з ІХС, тоді як позитивна кореляція між *Bacteroides* spp. та *Erysipelotrichaceae* визначалась лише у здорових осіб. Також відомо, що в пацієнтів із серцевою недостатністю спостерігається збільшення чисельності *Ruminococcus*, *Acinetobacter* та *Veillonella*, а також зменшення кількості *Alistipes*, *Faecalibacterium* та *Oscillibacter* [23].

Молекулярні механізми метаболічних ефектів кишкової мікробіоти

Згідно з даними літератури сьогодення, розглядають три головні механізми, які опосередковують участь мікробіальних метаболітів у патогенезі ЦД2: теорія КЛЖК, теорія жовчних кислот та теорія ендотоксинів.

КЛЖК (ацетат, пропіонат, бутират та ін.) здатні підкислювати середовище в товстій кишці, інгібувати ріст умовно-патогенних бактерій, підтримувати баланс води та електролітів, покращувати перистальтику кишечника. Було продемонстровано, що КЛЖК можуть інгібувати продукцію протизапальних факторів, тому зниження продукції КЛЖК за умов дисбалансу кишкової мікробіоти асоціюється зі зниженням протизапальних властивостей кишкового тракту і виникненням запалення кишечника [2]. Зниження рівня бутирату призводить до зменшення стимуляції секреції підшлункової залози, внаслідок чого знижується рівень глюкагону, інсуліну та чутливості до інсуліну [24]. Високий рівень оцтової кислоти, через активацію парасимпатичної нервової системи, стимулює інсуліно-секреторну функцію β -клітин підшлункової залози, що призводить до посилення споживання їжі та розвитку метаболічного синдрому і ЦД2 [25].

Жовчні кислоти є продуктом метаболічного розпаду холестерину в печінці. Як компонент жовчі, вони відіграють важливу роль у поглинанні, транспортуванні та розподілі жиру та жиророзчинних вітамінів. Крім того, жовчні кислоти виступають в ролі сигнальної молекули в регуляції енергетичного обміну та в забезпеченні супресії надмірної проліферації кишкової мікробіоти. Також жовчні кислоти підтримують бар'єрну функцію кишечника, а відтак порушення кишкової мікробіоти призводить до зниження генерування вторинних жовчних кислот, що в подальшому призводить до порушення обміну глюкози та виникнення ЦД2 [26].

Ендотоксини є ліпополісахаридним (ЛПС) компонентом зовнішнього шару клітинної стінки грамнегативних бактерій. Дієта з високим вмістом жиру призводить до розвитку дисбіозу, зокрема до зниження біфідобактерій і лактобактерій та збільшення грамнегативних бактерій. Проникнення ЛПС через кишковий бар'єр зумовлює виникнення метаболічної ендотоксемії та сприяє запаленню й розвитку ІР [27, 28].

Триметиламін-N-оксид: мікробіальний метаболіт — біомаркер ризику ССЗ

У сучасній літературі активно обговорюється потенційна участь триметиламіну-N-оксиду (ТМАО) як сполучної ланки між дієтою, мікробіотою кишечника та ССЗ. Утворений переважно з харчового холіну та карнітину кишковими бактеріями за участю печінкової флавінвмісної монооксигенази (ФМО), ТМАО за умов хронічного підвищення його рівня може сприяти кардіометаболічним захворюванням (рис. 1).

Проте механізми, що визначають контроль над циркулюючим ТМАО, зараз недостатньо вивчені. Такі чинники, як дієта, вік, маса тіла, статеві гормони, нирковий кліренс, експресія ФМО3 та генетичний фон, можуть пояснити лише 25 % дисперсії ТМАО. Припускають, що підвищення рівня ТМАО при дисметаболических станах (ожирінні, ЦД2, атеросклерозі або ІХС) значною мірою пов'язане з профілем мікробіоти кишечника [29, 30].

Метаболізм ТМАО

У результаті мікробного метаболізму з кишечника харчового фосфатидилхоліну та L-карнітину виробляється триметиламін (ТМА), який потім транспортується до печінки та перетворюється на триметиламін-N-оксид за участю одного з членів родини печінкових ферментів ФМО [17, 31–35] (рис. 2).

Споживання червоного м'яса та молочних продуктів, багатих холіном, бетаїном, карнітином та триметиллізином, призводить до вироблення триметиламіну певною кишковою мікробіотою [37].

Холін розщеплюється холінтриметиламін-ліазною системою (CutC/D) кишкової флори з утворенням ТМА, фосфатидилхоліну та гліцерофосфорилхоліну. Бетаїн може відновлюватися до ТМА за допомогою бетаїнредуктази. L-карнітин може бути безпосередньо перетворений в ТМА через CntA/CntB, отриманий із кишкової флори, а також в γ -бутиробетаїн і бетаїн, а потім перетворюється на ТМА через ферментну систему *ueaW/ueaX* кишкової флори. ТМА може окиснюватися до ТМАО через печінку і кишечник і потрапляти в кровообіг.

ТМА перетворюється в печінці на ТМАО за допомогою ключового ферменту флавінмонооксигенази 3 (ФМО3). В експериментальному дослідженні виявлено, що зниження вмісту ФМО3 у інсулінорезистентних мишей може зменшувати вироблення ТМАО і повністю запобігати розвитку гіперглікемії, гіперліпідемії та атеросклерозу у тварин [32]. Ці дослідження свідчать про те, що шлях ТМАО, керований кишковою флорою, тісно пов'язаний із мікробним метаболізмом стеролів і жовчних кислот. Таким чином, ТМАО може стимулювати розвиток атеросклерозу, впливаючи на метаболізм жовчних кислот і холестерину.

Підвищений ТМАО може сприяти ССЗ через запалення, окиснювальний стрес, активізацію рецепторів-поглиначів, інгібування зворотного транспорту холестерину (RCT) та серцево-судинну дисфункцію.

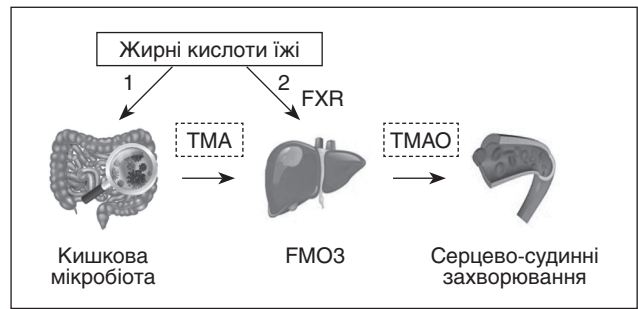


Рисунок 1. Взаємозв'язок між харчовими жирними кислотами, мікробіотою кишечника та серцево-судинними захворюваннями: 1 — вплив на продукцію триметиламіну (ТМА) кишковою мікробіотою; 2 — вплив на активність та експресію ФМО через фарнезоїдний рецептор X (FXR) (адаптовано з He M. et al., 2020)

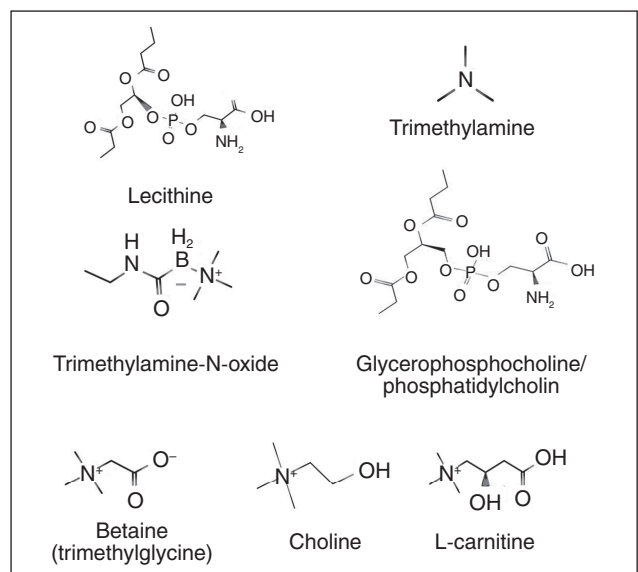


Рисунок 2. Молекулярна будова триметиламін-N-оксиду та його попередників [36]

Однак концентрації, що впливають на запалення, рецептори-поглиначі та RCT (≥ 100 мкМ), досягаються лише при розвиненій серцевій недостатності або хронічній хворобі нирок і значно перевищують рівень патогенності $< 1\text{--}5$ мкМ.

Існують докази того, що ризик ССЗ нечутливий до дисперсії ТМАО за межами цих рівнів у всеїдних і вегетаріанців і що основні джерела ТМАО є кардіопротекторними. Оцінка наявних даних свідчить про те, що помірне підвищення ТМАО (≤ 10 мкМ) є непатогенним наслідком різноманітних факторів ризику (старіння, ожиріння, дисліпідемія, інсулінорезистентність/ЦД, дисфункція нирок), опосередковано відображаючи ризик ССЗ. Тим не менше ТМАО може перевищити патогенний поріг за умов ССЗ/ХХН, вторинно сприяючи прогресуванню захворювання. Таким чином, ТМАО може відображати ранній ризик ССЗ, забезпечуючи прогностичний біомаркер або вторинну мішень при встановленій хворобі, хоча внесок у ССЗ очікує на підтвердження.

Біомаркери та чинники розвитку ССЗ, пов'язані з мікробіальними метаболітами

Атеросклероз — системне захворювання великих і середніх артерій та одна з провідних причин ССЗ та смертності в усьому світі. Атеросклероз характеризується дисфункцією ендотелію, запаленням судин і накопиченням ліпідів, холестерину, кальцію та клітинного детриту в інтимі судинної стінки, що сприяє утворенню атеросклеротичних бляшок. Це хронічне запальне захворювання включає складні взаємодії між ліпідами, ендотеліальними клітинами судин, імунними клітинами, а також клітинами гладкої мускулатури. Найпоширенішими наслідками атеросклеротичного процесу є гострий коронарний склероз, ІХС та інші серцево-судинні розлади [19, 20, 22].

Це зумовлює особливу актуальність розробки чутливих діагностичних біомаркерів для контролю прогресування захворювання та його терапевтичної стратифікації. Дослідження проявів атеросклеротичного захворювання з використанням метаболомічного підходу допомогло ідентифікувати та кількісно оцінити кілька метаболітів, які відіграють вирішальну роль для діагностики та досягнення терапевтичних цілей. Було виявлено, що залежний від кишкової флори низькомолекулярний метаболіт, який циркулює в плазмі крові — ТМАО, є незалежним фактором ризику, який підвищує ризик ІХС. ТМАО може посилити процес атерогенезу через новий метаорганізменний метаболічний шлях, зокрема посилюючи запалення судин, погіршуючи функції судин і порушуючи гомеостаз холестерину на різних рівнях [38, 39]. Клінічними та експериментальними дослідженнями доведено, що рівні кишкових мікробіальних метаболітів фосфатидилхоліну та ТМАО, попередниками яких є споріднені молекули (L-карнітин та γ -бутиробетайн), пов'язані з ризиком ССЗ [40–42]. Вищий рівень ТМАО у плазмі корелював із розвитком атеросклерозу та розміром ділянки атеросклеротичної бляшки [43, 44]. Іншим попередником ТМАО, який також може синтезуватись бактеріями, є бетайн. Бетайн головним чином діє як осмоліт, тобто захищає клітини та білки від осмотичного стресу.

Клінічні дослідження висвітлили зв'язок між концентрацією ТМАО в плазмі та ризиком смерті, інфаркту міокарда (ІМ) та інсульту в пацієнтів зі стабільною ІХС або гострим коронарним синдромом. Клінічні і популяційні дослідження демонструють, що чим вища концентрація ТМАО у плазмі, тим більша ймовірність тяжких серцево-судинних та цереброваскулярних подій [43, 45–49].

Наприклад, дослідження концентрації ТМАО та його попередників серед 1726 пацієнтів з функціональною ішемічною хворобою серця (фІХС) продемонструвало, що рівні бетайну, холіну і карнітину проявляли значну асоціацію з фІХС, але мали обмежену діагностичну цінність. ТМАО був сильним предиктором смерті від всіх причин і ССЗ протягом 5-річного спостереження в пацієнтів із підозрою на фІХС. У прогностичних аналізах ТМАО, холін і карнітин залишались значущими предикторами смерті та ССЗ після проведення корекції функції нирок [37].

Інше дослідження, проведене в Таїланді, включило 134 пацієнтів із субклінічним ураженням міокарда, у яких оцінювали рівень ТМАО та високочутливого серцевого тропоніну Т (hs-cTnT) (специфічного біомаркера ураження міокарда при ІМ та коронарному синдромі) в плазмі крові. Виявлено, що пацієнти похилого віку та пацієнти з ЦД або артеріальною гіпертензією частіше мали підвищені рівні ТМАО, які були значно більшими в пацієнтів із субклінічним ураженням міокарда і значимо корелювали з показниками hs-cTnT, навіть після коригування традиційних факторів ризику ССЗ. Це дослідження продемонструвало, що рівень ТМАО у плазмі був незалежним предиктором субклінічного ураження міокарда в цій популяції [50].

Молекулярні механізми атерогенних ефектів ТМАО

Ідентифікована низка механізмів, за допомогою яких ТМАО сприяє розвитку атерогенезу, наприклад пригнічення реверсивного транспорту холестерину, блокування шляхів синтезу і трансмембранного транспорту жовчних кислот, надмірна активація тромбоцитів [19].

Судинна дисфункція: ТМАО сприяє окиснювальному стресу та запаленню в ендотеліальних клітинах.

Як відомо, ендотеліальні клітини відіграють центральну роль у підтримці гомеостазу функції кровоносних судин [51]. Патофізіологічною основою ендотеліальної дисфункції є модуляція ендотеліальної синтази оксиду азоту та активація ендотелію після стимуляції медіаторами запалення, такими як окиснені ліпопротеїни та цитокіни. У дослідженнях продемонстровано, що ТМАО може сприяти активації сигнального шляху запалення через активацію інфламасомного NOD-подібного рецепторного білка 3 (Nlrp3), що призводить до посилення окисного стресу і, у свою чергу, розвитку ендотеліальної дисфункції [52].

ТМАО впливає не лише на класичні запальні сигнальні шляхи та інфламасоми, але й на імунні цитокіни. Експерименти *in vivo* та *in vitro* підтвердили, що ТМАО може викликати запалення ендотеліальних клітин, і подібні результати можна спостерігати в людей. В експериментах на мишах виявлено, що збільшення циркулюючого ТМАО знижує секрецію IL-10 і спричиняє запалення судин, сприяючи ендотеліальній дисфункції. Таким чином, накопичення ТМАО не тільки посилює окиснювальний стрес і пошкодження ендотеліальних клітин та їх проникність, але й призводить до збільшення експресії ендотеліальної NOS, тим самим посилюючи прогресування захворювання [53, 54].

Судинна кальцифікація (СК) — це явище дисемінованого відкладення мінерального вмісту в медіальному шарі артерій. СК вважається активним остеогенним процесом, подібним до утворення остеоластів, вона включає стадії остеогенної диференціації, дозрівання матриксу та мінералізації матриксу [55]. Існує припущення, що ТМАО сприяє остеогенній диференціації гладком'язових клітин та кальцифікації судин через активування інфламасоми Nlrp3 і сигнального шляху. Крім того, дослідження *in vitro* виявило, що ТМАО може посилювати сигнальний шлях NF- κ B, стимулю-

вати адипогенну диференціацію та інгібувати остеогенну диференціацію мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку [56].

Піноутворення макрофагів: ТМАО сприяє перетворенню макрофагів у пінисті клітини.

Макрофаги відіграють вирішальну роль у розвитку атеросклерозу, центральною ознакою якого є проникнення макрофагів у судинну стінку та їх трансформація в пінисті клітини через неконтрольоване накопичення ліпопротеїнів [57]. ТМАО може впливати на розвиток та прогресування атеросклерозу шляхом активізації рецепторів-поглиначів, таких як кластер диференціювання 36 (CD36) і рецептор-поглинач класу А типу 1 (SR-A1) [43]. ТМАО, подібно до окиснених ліпопротеїнів низької щільності (oxLDL), може сприяти диференціації моноцитів у макрофаги, які поглинають oxLDL і перетворюються на пінисті клітини [58].

У відповідь на подразники навколишнього середовища макрофаги можуть бути активовані на декілька підтипів, включаючи два протилежних фенотипових стани з прозапальними M1 і протизапальними M2 клітинами. ТМАО індукує поляризацію M1 макрофагів шляхом зв'язування нуклеотидів з білком 3 рецептора, подібним до домену олігомеризації (Nlrp3), що посилює реакцію трансплантата проти організму. Таким чином, ТМАО посилює утворення атеросклеротичних бляшок, стимулюючи запальну імунну відповідь макрофагів та їх перехід в пінисті клітини.

Стрес ендоплазматичного ретикулуму

Ендоплазматичний ретикулум (ЕР), поєднаний із зовнішньою мембраною ядерної оболонки, відіграє ключову роль як центральна еукаріотична мембранна органела і відповідає за синтез, згортання та дозрівання мембранних і секретованих білків, біосинтез ліпідів і зберігання кальцію. Стрес ЕР — це стан, що відіграє важливу роль у розвитку різних ССЗ, при цьому накопичення розгорнутих/неправильно згорнутих білків пов'язано з розладами ЕР, викликаними різними фізіологічними та патологічними станами [59].

Виявлено, що ТМАО у фізіологічних концентраціях захищає структурні та функціональні білки клітин від пошкодження денатуруючими агентами, такими як високий осмотичний тиск, гідростатичний тиск, хлорид натрію, сечовина або висока температура. Зокрема, ТМАО діє як хімічний молекулярний шаперон, виявляє захисну дію на пацієнтів з астоєю на ранніх стадіях, зменшуючи експресію гомологічного білка С/ЕВР (СНОР) [60].

ТМАО може викликати дефекти синаптичної пластичності через сигнальний шлях PERK (protein kinase-like ER kinase), опосередкований стресом ЕР. У дослідженні *in vitro* виявлено, що ТМАО індукує остеогенні реакції в інтерстиціальних клітинах аортального клапана людини через ЕР-мітохондріальний стрес і посилює ураження аортального клапана [61]. Отже, стрес ЕР посилює прогресування атеросклерозу, оскільки ТМАО може селективно зв'язуватися з рецептором PERK. Існує припущення, що ТМАО може посилити утворення атеросклеротичної бляшки, активуючи шлях PERK і активуючи стрес ЕР.

Тромбоутворення: ТМАО сприяє реактивності тромбоцитів.

Активізація, агрегація тромбоцитів і подальший внутрішньоартеріальний тромбоз є стадіями атеросклеротичного тромбозу, при цьому посилена реактивність тромбоцитів пов'язана з імовірністю виникнення емболії та поганим прогнозом. Установлено, що ТМАО здатний стимулювати реактивність тромбоцитів, а підвищений рівень ТМАО може прогнозувати ризик тромботичних подій у людей. Вплив ТМАО на тромбоцити посилює залежну від стимулу активізацію тромбоцитів за рахунок збільшення вивільнення внутрішньоклітинного Ca^{2+} і в межах фізіологічного діапазону концентрації ТМАО, його вплив на функцію тромбоцитів залежить від дози [62]. Дієтичний холін, ТМАО та дисбіоз кишкових мікроорганізмів *in vivo* потенційно можуть призвести до тромбозу. Також припускають, що підвищення ТМАО сприяє тромбозу шляхом стимулювання експресії тканинного фактора в ендотелії судин [63]. Дослідження ефектів харчового холіну або ТМАО на тваринних моделях, з використанням мишей без мікробів і трансплантації мікробіоти підтвердили, що продукція ТМАО, залежна від мікробіоти кишечника, відіграє роль у модуляції гіперчутливості тромбоцитів і тромботичного потенціалу [64].

Метаболізм холестерину: ТМАО гальмує транспортування холестерину та пригнічує синтез жовчних кислот.

Відкладення ліпопротеїнів, багатих холестерином, на стінках кровоносних судин, є частою ознакою атеросклерозу. Реверсивний транспорт холестерину (RCT) — це процес, за допомогою якого макрофаги протидіють накопиченню надлишкового холестерину, поглинаючи холестерин та транспортуючи його до печінки [65]. RCT опосередковує відтік холестерину з пінистих клітин, накопичених в атеросклеротичній інтимі, і має антиатеросклеротичний ефект на ранній стадії атеросклерозу. У дослідженні виявлено, що ТМАО може пригнічувати процес RCT і впливати на метаболізм холестерину [43]. В експерименті на мишах ApoE^{-/-} було продемонстровано, що ТМАО може змінювати спектр жовчних кислот, прискорювати утворення аортальних уражень і додатково активувати деякі ядерні рецептори, зменшуючи експресію холестерин-7 α -гідроксилази (Cyp7a1), що призводить до пригнічення синтезу жовчних кислот та прискорює розвиток атеросклерозу [66].

Сучасні дослідження продемонстрували, що інгібування різних етапів продукції ТМАО може знизити рівень ТМАО та сприяти лікуванню атеросклерозу [67, 68].

Останніми роками зросли знання про флору кишечника, яка виконує роль великого ендокринного органа. На додаток до різноманітних резидентних бактерій, які виконують різні функції, активні метаболіти кишкової флори також виконують складні функції. Метаболіти, отримані з кишкових мікробів, все частіше пропонуються як ключові фактори, необхідні для дослідження серцево-судинного здоров'я, отже, кишкова флора може надати нові ідеї та підходи до лікування та здорового харчування пацієнтів із хронічними ССЗ. ТМАО є класичною хімічно активною молекулою, отриманою з кишкової флори, і її роль *in vivo* відносно складна. До-

слідження виявили, що у фізіологічних концентраціях ТМАО нетоксичний і навіть має кардіопротекторні властивості, можливо, завдяки його здатності стабілізувати структуру білка та осмотичний тиск у клітинах. Однак підвищений рівень ТМАО може виявляти потенційну пряму кардіотоксичність та відігравати роль у розвитку атеросклерозу та пов'язаних з ним ССЗ [69]. Розкриття механізмів, за допомогою яких ТМАО викликає атеросклероз, регулювання співвідношення кишкових мікроорганізмів або їх здатності до утворення попередника ТМАО — ТМА, це шлях до розробки нових засобів профілактики та лікування атеросклерозу та запобігання серцево-судинним ускладненням у хворих на ЦД2.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок кожного з авторів в роботу над статтею. Шишкань-Шишова К.О. — концепція та дизайн дослідження, обробка матеріалу, написання статті, редагування тексту; Зінич О.В. — концепція та дизайн дослідження.

References

- Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, Larraufie P, Lapaque N. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc.* 2021 Feb;80(1):37-49. doi:10.1017/S0029665120006916.
- Ma Q, Li Y, Li P, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora. *Biomed Pharmacother.* 2019 Sep;117:109138. doi:10.1016/j.biopha.2019.109138.
- Ma Q, Xing C, Long W, Wang HY, Liu Q, Wang RF. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *J Neuroinflammation.* 2019 Mar 1;16(1):53. doi:10.1186/s12974-019-1434-3.
- Di Marzo V, Silvestri C. Lifestyle and Metabolic Syndrome: Contribution of the Endocannabinoidome. *Nutrients.* 2019 Aug 20;11(8):1956. doi:10.3390/nu11081956.
- Noce A, Marrone G, Di Daniele F, et al. Impact of Gut Microbiota Composition on Onset and Progression of Chronic Non-Communicable Diseases. *Nutrients.* 2019 May 14;11(5):1073. doi:10.3390/nu11051073.
- World Health Organization (WHO). *Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020.* Geneva, Switzerland: WHO-press; 2013. 103 p.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045.* *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119.
- O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016 Aug 20;388(10046):761-775. doi:10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
- Larin OS, Tkach SM, Timoshenko OS, Yuzvenko TYu. Pathogenetic role of intestinal dysbiosis in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2016;(55):82-90. doi:10.24026/1818-1384.3(55).2016.77658. (in Ukrainian).
- Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature.* 2013 Jun 6;498(7452):99-103. doi:10.1038/nature12198.
- Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One.* 2010 Feb 5;5(2):e9085. doi:10.1371/journal.pone.0009085.
- Zhang X, Shen D, Fang Z, et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One.* 2013 Aug 27;8(8):e71108. doi:10.1371/journal.pone.0071108.
- Masenga SK, Hamooya B, Hangoma J, et al. Recent advances in modulation of cardiovascular diseases by the gut microbiota. *J Hum Hypertens.* 2022 Apr 25. doi:10.1038/s41371-022-00698-6.
- Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun.* 2012;3:1245. doi:10.1038/ncomms2266.
- Van den Munckhof ICL, Kurilshikov A, Ter Horst R, et al. Role of gut microbiota in chronic low-grade inflammation as potential driver for atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review of human studies. *Obes Rev.* 2018 Dec;19(12):1719-1734. doi:10.1111/obr.12750.
- Zhang X, Gérard P. Diet-gut microbiota interactions on cardiovascular disease. *Comput Struct Biotechnol J.* 2022 Mar 29;20:1528-1540. doi:10.1016/j.csbj.2022.03.028.
- Bergeron N, Williams PT, Lamendella R, et al. Diets high in resistant starch increase plasma levels of trimethylamine-N-oxide, a gut microbiome metabolite associated with CVD risk. *Br J Nutr.* 2016 Dec;116(12):2020-2029. doi:10.1017/S0007114516004165.
- Li J, Lin S, Vanhoutte PM, Woo CW, Xu A. Akkermansia Muciniphila Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in Apoe^{-/-} Mice. *Circulation.* 2016 Jun 14;133(24):2434-2446. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645.
- Ma J, Li H. The Role of Gut Microbiota in Atherosclerosis and Hypertension. *Front Pharmacol.* 2018 Sep 25;9:1082. doi:10.3389/fphar.2018.01082.
- Falalyeyeva T, Mamula Y, Scarpellini E, et al. Probiotics and obesity associated disease: an extended view beyond traditional strains. *Minerva Gastroenterol (Torino).* 2021 Dec;67(4):348-356. doi:10.23736/S2724-5985.21.02909-0.
- Wexler AG, Goodman AL. An insider's perspective: Bacteroides as a window into the microbiome. *Nat Microbiol.* 2017 Apr 25;2:17026. doi:10.1038/nmicrobiol.2017.26.
- Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun.* 2017 Oct 10;8(1):845. doi:10.1038/s41467-017-00900-1.
- Cui X, Ye L, Li J, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Sci Rep.* 2018 Jan 12;8(1):635. doi:10.1038/s41598-017-18756-2.
- Kasubuchi M, Hasegawa S, Hiramatsu T, Ichimura A, Kimura I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients.* 2015 Apr 14;7(4):2839-2849. doi:10.3390/nu7042839.
- Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome-brain-β-cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature.* 2016 Jun 9;534(7606):213-217. doi:10.1038/nature18309.
- Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Feb;15(2):111-128. doi:10.1038/nrgastro.2017.119.

27. Boutagy NE, McMillan RP, Frisard MI, Hulver MW. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie*. 2016 May;124:11-20. doi:10.1016/j.biochi.2015.06.020.
28. Potrykus M, Szymański M, Kaska Ł, Janczy A. Intestinal barrier disorders and metabolic endotoxemia in obesity: Current knowledge. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*. 2022;76(1):71-80. doi:10.2478/ahem-2022-0008.
29. Naghipour S, Cox AJ, Peart JN, Du Toit EF, Headrick JP. Trimethylamine N-oxide: heart of the microbiota-CVD nexus? *Nutr Res Rev*. 2021 Jun;34(1):125-146. doi:10.1017/S0954422420000177.
30. He M, Tan CP, Xu YJ, Liu Y. Gut microbiota-derived trimethylamine-N-oxide: A bridge between dietary fatty acid and cardiovascular disease? *Food Res Int*. 2020 Dec;138(Pt B):109812. doi:10.1016/j.foodres.2020.109812.
31. Wang Z, Tang WH, Buffa JA, et al. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur Heart J*. 2014 Apr;35(14):904-910. doi:10.1093/eurheartj/ehu002.
32. Miao J, Ling AV, Manthena PV, et al. Flavin-containing monooxygenase 3 as a potential player in diabetes-associated atherosclerosis. *Nat Commun*. 2015 Apr 7;6:6498. doi:10.1038/ncomms7498.
33. Shih DM, Wang Z, Lee R, et al. Flavin containing monooxygenase 3 exerts broad effects on glucose and lipid metabolism and atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2015 Jan;56(1):22-37. doi:10.1194/jlr.M051680.
34. Brown JM, Hazen SL. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annu Rev Med*. 2015;66:343-359. doi:10.1146/annurev-med-060513-093205.
35. Wang Q, Guo M, Liu Y, et al. *Bifidobacterium breve* and *Bifidobacterium longum* Attenuate Choline-Induced Plasma Trimethylamine N-Oxide Production by Modulating Gut Microbiota in Mice. *Nutrients*. 2022 Mar 14;14(6):1222. doi:10.3390/nu14061222.
36. Wang B, Qiu J, Lian J, Yang X, Zhou J. Gut Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Atherosclerosis: From Mechanism to Therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Nov 23;8:723886. doi:10.3389/fcvm.2021.723886.
37. Amrein M, Li XS, Walter J, et al. Gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) and cardiovascular risk in patients with suspected functionally relevant coronary artery disease (fCAD). *Clin Res Cardiol*. 2022 Jun;111(6):692-704. doi:10.1007/s00392-022-01992-6.
38. Mohan V, George M. A Review of The Contribution of Gut-Dependent Microbiota Derived Marker, Trimethylamine N-oxide (TMAO), in Coronary Artery Disease. *Curr Res Nutr Food Sci*. 2021;9(3):712-721. doi:10.12944/CRNFSJ.9.3.01.
39. Tr seid M, Ueland T, Hov JR, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J Intern Med*. 2015 Jun;277(6):717-726. doi:10.1111/joim.12328.
40. Koeth RA, Levison BS, Culley MK, et al. γ -Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. *Cell Metab*. 2014 Nov 4;20(5):799-812. doi:10.1016/j.cmet.2014.10.006.
41. Chen K, Zheng X, Feng M, Li D, Zhang H. Gut Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide Contributes to Cardiac Dysfunction in Western Diet-Induced Obese Mice. *Front Physiol*. 2017 Mar 21;8:139. doi:10.3389/fphys.2017.00139.
42. Guasch-Ferr M, Hu FB, Ruiz-Canela M, et al. Plasma Metabolites From Choline Pathway and Risk of Cardiovascular Disease in the PREDIMED (Prevention With Mediterranean Diet) Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Oct 28;6(11):e006524. doi:10.1161/JAHA.117.006524.
43. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011 Apr 7;472(7341):57-63. doi:10.1038/nature09922.
44. Lee Y, Nemet I, Wang Z, et al. Longitudinal Plasma Measures of Trimethylamine N-Oxide and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events in Community-Based Older Adults. *J Am Heart Assoc*. 2021 Sep 7;10(17):e020646. doi:10.1161/JAHA.120.020646.
45. Li XS, Obeid S, Wang Z, et al. Trimethyllysine, a trimethylamine N-oxide precursor, provides near- and long-term prognostic value in patients presenting with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019 Aug 21;40(32):2700-2709. doi:10.1093/eurheartj/ehz259.
46. Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017 Oct 14;38(39):2948-2956. doi:10.1093/eurheartj/ehx342.
47. Farhangi MA, Vajdi M, Asghari-Jafarabadi M. Gut microbiota-associated metabolite trimethylamine N-Oxide and the risk of stroke: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr J*. 2020 Jul 30;19(1):76. doi:10.1186/s12937-020-00592-2.
48. Farhangi MA. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide and all-cause mortality: Findings from an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2020 Oct;78:110856. doi:10.1016/j.nut.2020.110856.
49. Heianza Y, Ma W, DiDonato JA, et al. Long-Term Changes in Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Coronary Heart Disease Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb 25;75(7):763-772. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.060.
50. Senthong V, Kiatchoosakun S, Wongvipaporn C, et al. Gut microbiota-generated metabolite, trimethylamine-N-oxide, and subclinical myocardial damage: a multicenter study from Thailand. *Sci Rep*. 2021 Jul 22;11(1):14963. doi:10.1038/s41598-021-93803-7.
51. Amarasekera AT, Chang D. Buddhist meditation for vascular function: A narrative review. *Integr Med Res*. 2019 Dec;8(4):252-256. doi:10.1016/j.imr.2019.11.002.
52. Hoevenaars F, van der Kamp JW, van den Brink W, Wopereis S. Next Generation Health Claims Based on Resilience: The Example of Whole-Grain Wheat. *Nutrients*. 2020 Sep 25;12(10):2945. doi:10.3390/nu12102945.
53. Chen H, Li J, Li N, Liu H, Tang J. Increased circulating trimethylamine N-oxide plays a contributory role in the development of endothelial dysfunction and hypertension in the RUPP rat model of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2019 May;38(2):96-104. doi:10.1080/10641955.2019.1584630.
54. Mills S, Stanton C, Lane JA, Smith GJ, Ross RP. Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science. *Nutrients*. 2019 Apr 24;11(4):923. doi:10.3390/nu11040923.
55. Abbasian N. Vascular Calcification Mechanisms: Updates and Renewed Insight into Signaling Pathways Involved in High Phosphate-Mediated Vascular Smooth Muscle Cell Calcification. *Biomedicines*. 2021 Jul 12;9(7):804. doi:10.3390/biomedicines9070804.
56. Lin H, Liu T, Li X, Gao X, Wu T, Li P. The role of gut microbiota metabolite trimethylamine N-oxide in functional impairment of bone marrow mesenchymal stem cells in osteoporosis disease. *Ann Transl Med*. 2020 Aug;8(16):1009. doi:10.21037/atm-20-5307.

57. Cai J, Zhang M, Liu Y, et al. Iron accumulation in macrophages promotes the formation of foam cells and development of atherosclerosis. *Cell Biosci.* 2020 Nov 26;10(1):137. doi:10.1186/s13578-020-00500-5.
58. Holme SAN, Sigsgaard T, Holme JA, Holst GJ. Effects of particulate matter on atherosclerosis: a link via high-density lipoprotein (HDL) functionality? *Part Fibre Toxicol.* 2020 Aug 4;17(1):36. doi:10.1186/s12989-020-00367-x.
59. Mazur OO, Plaksvyyi OH, Pashkovska NV, Bilooka IO. State of the large intestine microbiota in patients with type 1 diabetes mellitus depending on the severity of clinical course. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal.* 2016;(77):61-66. doi:10.22141/2224-0721.5.77.2016.78756. (in Ukrainian).
60. Jaworska K, Hering D, Mosieniak G, et al. TMA, A Forgotten Uremic Toxin, but Not TMAO, Is Involved in Cardiovascular Pathology. *Toxins (Basel).* 2019 Aug 26;11(9):490. doi:10.3390/toxins11090490.
61. Li J, Zeng Q, Xiong Z, et al. Trimethylamine N-oxide induces osteogenic responses in human aortic valve interstitial cells in vitro and aggravates aortic valve lesions in mice. *Cardiovasc Res.* 2021 Aug 5;cvab243. doi:10.1093/cvr/cvab243.
62. Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperactivity and Thrombosis Risk. *Cell.* 2016 Mar 24;165(1):111-124. doi:10.1016/j.cell.2016.02.011.
63. Witkowski M, Witkowski M, Friebe J, et al. Vascular endothelial Tissue Factor contributes to trimethylamine N-oxide-enhanced arterial thrombosis. *Cardiovasc Res.* 2021 Aug 5;cvab263. doi:10.1093/cvr/cvab263.
64. Vinchi F. *Thrombosis Prevention: Let's Drug the Microbiome!* *Hemasphere.* 2019 Feb 1;3(1):e165. doi:10.1097/HS9.000000000000165.
65. Li Y, Xu Y, Jadhav K, Zhu Y, Yin L, Zhang Y. Hepatic Forkhead Box Protein A3 Regulates ApoA-I (Apolipoprotein A-I) Expression, Cholesterol Efflux, and Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Aug;39(8):1574-1587. doi:10.1161/ATVBAHA.119.312610.
66. Ding L, Chang M, Guo Y, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism. *Lipids Health Dis.* 2018 Dec 19;17(1):286. doi:10.1186/s12944-018-0939-6.
67. He Z, Hao W, Kwek E, et al. Fish Oil Is More Potent than Flaxseed Oil in Modulating Gut Microbiota and Reducing Trimethylamine-N-oxide-Exacerbated Atherogenesis. *J Agric Food Chem.* 2019 Dec 11;67(49):13635-13647. doi:10.1021/acs.jafc.9b06753.
68. Lim T, Ryu J, Lee K, Park SY, Hwang KT. Protective Effects of Black Raspberry (*Rubus occidentalis*) Extract against Hypercholesterolemia and Hepatic Inflammation in Rats Fed High-Fat and High-Choline Diets. *Nutrients.* 2020 Aug 14;12(8):2448. doi:10.3390/nu12082448.
69. Yang JJ, Shu XO, Herrington DM, et al. Circulating trimethylamine N-oxide in association with diet and cardiometabolic biomarkers: an international pooled analysis. *Am J Clin Nutr.* 2021 May 8;113(5):1145-1156. doi:10.1093/ajcn/nqaa430.

Отримано/Received 11.05.2022

Рецензовано/Revised 07.06.2022

Прийнято до друку/Accepted 09.06.2022 ■

Information about authors

K. Shyshkan-Shyshova, Junior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: katerina7337916@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>

O. Zynych, MD, PhD, Head of the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Authors contributions. K. Shyshkan-Shyshova — concept and design of the study, analysis of data, writing and editing of the article; O.V. Zynych — concept and design of the study.

K.O. Shyshkan-Shyshova, O.V. Zynych

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Product of metabolic activity of intestinal microbium trimethylamine-N-oxide (TMAO) — biomarker of progression of atherosclerosis-copy in the heart of the heart

Abstract. The literature data on the importance of intestinal microbiota as an endocrine organ — producer of biologically active metabolites, which perform key functions to maintain metabolic homeostasis of the whole organism, in particular the condition of the cardiovascular system, are analyzed. Clinical and experimental studies using a metabolomic approach have shown that the development of atherosclerotic CVD is often associated with elevated levels of one of the microbial metabolites, trimethylamine N-oxide (TMAO). TMAO may be a sensitive prognostic biomarker of complications of type 2 diabetes, including atherosclerosis and cardiovascular disease. The precursor of TMAO is trimethylamine (TMA), formed by intestinal bacteria from food phosphatidylcholine and L-carnitine. In the liver, TMA is converted to TMAO under the influence of hepatic flavin monooxygenase 3. The mechanisms of the proatherogenic effect of elevated levels of TMAO include effects on bile acid and cholesterol metabolism, platelet hyperactivation, stimulation of inflammatory processes

and oxidative stress, induction of endothelial dysfunction and endoplasmic reticulum stress. It has been established that TMAO, in conditions of chronic elevation, can contribute to cardiometabolic diseases. Elevated levels of TMAO in dysmetabolic conditions (obesity, type 2 diabetes, atherosclerosis, or coronary heart disease) have been suggested to be largely associated with the gut microbiota profile. Therefore, regulating the ratio of intestinal microorganisms or their ability to form a precursor of TMAO — TMA, may be a way to develop new tools for the prevention and treatment of atherosclerosis and prevent the progression of cardiovascular complications, including in patients with type 2 diabetes. Studies have shown that inhibiting various stages of TMAO production can reduce TMAO levels and help treat atherosclerosis and diabetes.

Keywords: intestinal microbiota metabolites; trimethylamine-N-oxide (TMAO); mechanisms of atherogenic action; biomarker of cardiometabolic complications of type 2 diabetes mellitus; review