Профилактическая медицина
2022, Т. 25, №5, с. 110-114
https://doi.org/10.17116/profmed202225051110

The Russian Journal of Preventive Medicine
2022, vol. 25, no 5, pp. 110-114
https://doi.org/10.17116/profmed202225051110

Фибрилляция предсердий и микробиота кишечника: есть ли связь?

© М.А. ЗОРЬКИНА, Ю.П. СКИРДЕНКО, А.В. ГОРБЕНКО, Н.А. НИКОЛАЕВ, К.А. АНДРЕЕВ

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией и встречается у 0,1—18% взрослых. Несмотря на большое количество исследований до сих пор остаются нерешенными вопросы относительно механизмов развития ФП. В обзоре представлены данные о наличии связи между нарушениями кишечной микробиоты и различными формами ФП. Триллионы микроорганизмов, населяющих желудочно-кишечный тракт, превращают питательные вещества в активные метаболиты (триметиламин-N-оксид, короткоцепочечные жирные кислоты и др.), которые обеспечивают взаимодействие с макроорганизмом. В работе рассмотрены новейшие данные об эффективности диеты (воспалительный индекс (dietary inflammatory index, DII), значение функциональных связей между диетой, кишечной микробиотой, ее метаболитами и макроорганизмом. Несмотря на существенный прогресс в изучении ФП, необходимы дальнейшие исследования для уточнения связи микробиоты кишечника и механизмов ФП, создания прогностических биологических и вычислительных моделей, определения надежных биомаркеров риска развития данной патологии.

Ключевые слова: *фибрилляция предсердий, микробиота кишечника, триметиламин-N-оксид, DII.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Зорькина М.А. — https://orcid.org/0000-0003-3939-1451
Скирденко Ю.П. — https://orcid.org/0000-0002-6225-2444
Горбенко А.В. — https://orcid.org/0000-0001-9703-9371
Николаев Н.А. — https://orcid.org/0000-0002-3758-4930
Андреев К.А. — https://orcid.org/0000-0001-9976-573X
Автор, ответственный за переписку: Зорькина М.А. — e-mail: zorkina210400@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Зорькина М.А., Скирденко Ю.П., Горбенко А.В., Николаев Н.А., Андреев К.А. Фибрилляция предсердий и микробиота кишечника: есть ли связь? *Профилактическая медицина*. 2022;25(5):110–114. https://doi.org/10.17116/profmed202225051110

Atrial fibrillation and the gut microbiota: is there a link?

© M.A. ZOR'KINA, YU.P. SKIRDENKO, A.V. GORBENKO, N.A. NIKOLAEV, K.A. ANDREEV

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia and occurs in 0.1—18% of adults. The review presents data on studies of the relationship between disorders of the intestinal microbiota and the mechanisms of development of various forms of AF. It is known that microorganisms inhabiting the gastrointestinal tract convert nutrients into active metabolites (trimethylamine-N-oxide, short-chain fatty acids, etc.), which provide interaction with the macroorganism. The latest data on the effectiveness of the diet (dietary inflammatory index, DII) in AF, the significance of functional relationships between diet, intestinal microbiota, its metabolites and macroorganism are considered. Despite significant progress in the study of AF, further research is needed to clarify the role of the intestinal microbiota in pathogenesis and course of AF, as well as to create predictive biological and computational models, to determine reliable biomarkers of the risk of developing this pathology.

Keywords: *atrial fibrillation, gut microbiota, trimethylamine-N-oxide, DII.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Zor'kina M.A. — https://orcid.org/0000-0003-3939-1451
Skirdenko Yu.P. — https://orcid.org/0000-0002-6225-2444
Gorbenko A.V. — https://orcid.org/0000-0001-9703-9371
Nikolaev N.A. — https://orcid.org/0000-0002-3758-4930
Andreev K.A. — https://orcid.org/0000-0001-9976-573X
Corresponding author: Zor'kina M.A. — e-mail: zorkina210400@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Zor'kina MA, Skirdenko YuP, Gorbenko AV, Nikolaev NA, Andreev KA. Atrial fibrillation and the gut microbiota: is there a link? *The Russian Journal of Preventive medicine*. 2022;25(5):110–114. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/profmed202225051110

Введение

Одна из ключевых целей медицины — снижение смертности. Наибольший вклад в естественную убыль населения России в 2021 г. внесли сердечно-сосудистые заболевания, а именно инфаркты и инсульты. Известно, что каждый пятый инсульт развивается из-за тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий (ФП).

ФП является наиболее распространенной аритмией и встречается у 0,1—18% взрослых [1]. ФП связана со многими неблагоприятными исходами, такими как инсульт, прогрессирование сердечной недостаточности, кровотечения на фоне антитромботической терапии и прочее, влияющими как на смертность, так и на продолжительность активной жизни. Несмотря на значительный прорыв в отношении тромбопрофилактики, остается нерешенным вопрос механизмов развития ФП и степени влияния на них, что отражается на статистике смертности пациентов с этим видом тахиаритмии. Так, 35—50% пациентов с ФП умирают от возникших осложнений в течение 5 лет после установления диагноза. В среднем частота развития ишемического инсульта составляет 5% в год у пациентов с ФП, что в 2—7 раз выше, чем у людей без нее. Показатели летальности пациентов с синусовым ритмом приблизительно в 2 раза ниже, чем больных с ФП.

Цель работы — проанализировать современные представления о связи ФП и микробиоты кишечника для формирования теоретической базы дальнейшего научного исследования этой проблемы.

Методологические подходы. Использованы материалы из баз данных PubMed, Embase, Web of Science и eLibrary, опубликованные с 1 января 2016 г., с использованием ключевых слов: фибрилляция предсердий, микробиота кишечника, триметиламин-N-оксид (ТМАО), Dietary Inflammatory Index (DII). Дополнительные статьи получены путем просмотра списков литературы, ранее включенных публикаций. Предпочтение отдано систематическим обзорам и метаанализам.

Предпосылки возможной связи фибрилляции предсердий и кишечной микробиоты

Этиология ФП до конца не установлена, однако на данный момент выделены группы клинических состояний, являющихся маркерами повышенного риска развития нарушения ритма сердца, такие как хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, заболевания клапанного аппарата, миокарда, перикарда, крупных сосудов, сахарный диабет, ожирение, обструктивное апноэ сна, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек и прочее [2—4]. Однако значительная доля ФП не может быть объяснена традиционными факторами риска [5]. В связи с этим продолжается активное изучение клеточных, молекулярных и электрофизиологических механизмов, лежащих в основе ФП.

По современным представлениям, в патогенезе ФП одним из ключевых звеньев является ремоделирование миокарда предсердий (фиброз) и электрическая диссоциация мышечных волокон с неоднородностью проведения потенциала действия по миокарду [6]. Ряд исследований указывает на наличие ассоциации между хроническим системным воспалением низкой интенсивности и ремоделированием миокарда предсердий, электрической диссоциацией его мышечных волокон, что, как известно, создает условия для формирования волн ре-энтри [7]. ФП часто ассоциирована с выраженной воспалительной реакцией [8]. Данные исследований E. Zacharia и соавт. и E. Oikonomouv и соавт. [9, 10] свидетельствуют о повышении содержания в сыворотке крови у пациентов с ФП медиаторов воспаления, таких как как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли α, трансформирующий фактор роста β (TGF-β) и моноцитарный хемотаксический фактор 1-го типа.

Метаболиты кишечной микробиоты и фибрилляция предсердий

Продолжается накопление данных, свидетельствующих о том, что микробиота кишечника и ее метаболиты также играют роль в возникновении и развитии сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию, сердечную недостаточность, фиброз миокарда, ФП и др. [11].

Хорошо известно о наличии определенной связи между нарушениями кишечной микробиоты и различными формами ФП [12, 13]. Триллионы бактерий, обитающих в желудочно-кишечном тракте, превращают питательные вещества в активные метаболиты (ТМАО, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и др.), обеспечивающие взаимодействие с макроорганизмом [14]. При этом бактериальные метаболиты, продуцируемые кишечной микробиотой, действуют как связующее звено между кишечной микробиотой и ее хозяином.

Некоторые из анаэробных кишечных микробов обладают способностью превращать пищевые углеводы в органические кислоты, включая лактат и КЦЖК (ацетат, пропионат и бутират) [15]. В кишечнике человека бактерии типа *Bacteroidetes* выделяют высокие уровни ацетата и пропионата, тогда как бактерии типа *Firmicutes* вырабатывают большое количество бутирата. Системную активность КЦЖК можно объяснить их быстрым всасыванием, при этом только 5% выводится с побочными продуктами пищеварения. Появляется все больше доказательств того, что КЦЖК являются важными метаболическими и иммунными медиаторами [15], так, бутират известен своей противовоспалительной активностью, главным образом, благодаря подавлению ядерного фактора «каппа-би» TGF-β.

Провоспалительная активность кишечной микробиоты в состоянии дисбиоза приводит к активации макрофагов собственной пластинки кишечника в интимальном слое артериальной стенки. Активация макрофагов происходит посредством приема нескольких типов сигналов от кишечной микробиоты, включая транслоцированные живые бактерии, их структурные компоненты (например, липополисахариды (ЛПС), пептидогликан, флагеллин и бактериальную ДНК) и функциональные метаболиты микробного происхождения (например, КЦЖК, желчные кислоты и ТМАО) [16].

ТМАО — это низкомолекулярное соединение, относящееся к классу оксидов аминов, которое образуется в процессе окисления триметиламина (ТМА) монооксигеназами флавина печени (FMO1 и FMO3) в основном из питательных субстратов в результате метаболизма фосфатидилхолина/холина, карнитина, бетаина, диметилглицина

и эрготионеина кишечной микрофлорой в толстой кишке [17]. Во многих исследованиях сообщается о взаимосвязи между концентрацией ТМАО и развитием сердечно-сосудистых заболеваний [17—21]. Рост уровня ТМАО в сыворотке крови может отражать прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний у людей [22—24], в том числе повышенный риск развития тромбоза [25]. В эксперименте показано, что ТМАО увеличивает электрическую нестабильность миокарда предсердий собак, т.е. обладает проаритмогенным эффектом [26]. ТМАО может активировать вегетативную нервную систему, которая играет важную роль в инициации и поддержании ФП.

Функциональные метаболиты (ТМАО, КЦЖК) являются небольшими молекулами и могут перемещаться из просвета кишечника в системный кровоток через межклеточные или параклеточные пути, в то время как более крупные молекулы, такие как ЛПС, могут перемещаться только при нарушении кишечного барьера. Изменение проницаемости кишечника, запуск иммунитета ЛПС клеточной стенки — это один из механизмов провоспалительного действия кишечной микробиоты, способствующий развитию системного воспаления [27, 28].

В исследовании, выполненном D. Pastori и соавт., показана связь уровня ЛПС крови и активации предсердной NLRP3-инфламмасомы сначала на модели крыс, а далее подтверждена у пациентов с ФП. На модели крыс продемонстрировано, что колонизация нормальной микробиотой приводила к восстановлению активности NLRP3-инфламмасомы в предсердиях. В когорте пациентов с ФП повышенный уровень ЛПС ассоциирован с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом, вероятно за счет увеличения активации тромбоцитов [29].

Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и фибрилляция предсердий

Известно, что у пациентов с ФП определяется избыточный рост *Ruminococcus*, *Streptococcus* и *Enterococcus*, а также снижение содержания *Faecalibacterium*, *Alistipes*, *Oscillibacter* и *Bilophila* [30]. Показана взаимосвязь между изменениями структуры и функции кишечной флоры и прогрессированием фиброза миокарда у пациентов с персистирующей ФП [31]. Воспалительные заболевания кишечника могут играть определенную роль в патофизиологии ФП [32, 33], иногда даже в связи с возрастными изменениями [34, 35]. Следовательно, метаболический потенциал кишечной микробиоты определяет не только ее значение для здоровья макроорганизма, но и возможности для поиска новых терапевтических мишеней. Целенаправленное воздействие на микроорганизмы и соответствующие метаболические пути при ФП может способствовать снижению бремени заболевания.

Терапевтический потенциал

В исследованиях, выполненных N. Shivappa и соавт. и A. Kotemori и соавт., показано, что питание человека обладает как провоспалительным (если употребление продукта ассоциировано с повышением уровня СРБ, экспрессии ИЛ-1β, ИЛ-6, TGF-β), так и противовоспалительным (если употребление продукта ассоциировано с повышением экспрессии ИЛ-4 и ИЛ-10) потенциалом [36, 37]. Для оценки воспалительного потенциала диеты в 2009 г. разработан воспалительный индекс (Dietary Inflammatory Index, DII) [38], который в настоящее время является одним из подтвержденных и воспроизводимых инструментов.

Исследования показывают изменение микробного состава кишечника на фоне коррекции диеты [39, 40]. Так, доказана роль средиземноморской диеты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, развития сердечной недостаточности [41]. Диета, обогащенная жирами (оливковым маслом, рыбьим жиром), существенно снижает частоту развития ФП [42, 43]. Кроме того, исследовано значение этой диеты в послеоперационной профилактике ФП [44].

У взрослого населения с высоким сердечно-сосудистым риском средиземноморская модель потребления алкоголя (красное вино в объеме от низкого до умеренного) не связана с увеличением частоты развития ФП [45].

Проанализирована роль кофе в риске развития ФП, показано, что промежуточные уровни потребления кофе с кофеином (1—7 чашек в неделю) связаны со снижением риска развития ФП [46, 47]. Противоположные данные получены о влиянии низкоуглеводных диет. В исследовании, проведенном S. Zhang и соавт., отмечено, что такие диеты связаны с повышенным риском развития ФП независимо от типа белка или жира, используемых для замены углеводов [48].

Таким образом, продемонстрированы функциональные связи между диетой, кишечной микробиотой, ее метаболитами и макроорганизмом.

Заключение

Распространенность и последствия фибрилляции предсердий во всем мире требуют увеличения инвестиций в трансляционные и фундаментальные исследования. Необходима разработка новых подходов для уточнения связи микробиоты кишечника и механизмов фибрилляции предсердий, выявления и валидации целевых показателей, создания прогностических биологических и вычислительных моделей, определения надежных биомаркеров риска развития этой патологии.

В последнее время продолжается накопление данных, свидетельствующих о том, что микробиота кишечника играет роль в возникновении и развитии сердечно-сосудистых заболеваний, а также хорошо известно о наличии определенной связи между нарушениями микробиоты кишечника и различными формами фибрилляции предсердий. Однако обращает на себя внимание недостаток информации о клиническом значении описанных выше взаимодействий. Не изучено влияние кишечной микробиоты, и прежде всего ее метаболитов, на возникновение и тяжесть течения фибрилляции предсердий, а также на риск развития тромбоэмболических осложнений. Вместе с тем, накопленные данные свидетельствуют, что такое влияние должно быть практически значимым.

Не изучена эффективность влияния на кишечную микробиоту диеты с низким воспалительным индексом, пребиотиков и пробиотиков с точки зрения улучшения прогноза при фибрилляции предсердий.

Таким образом, разработка технологии здоровьесбережения на основе выявления и контроля факторов риска развития фибрилляции предсердий, ассоциированных

с состоянием кишечной микробиоты, представляется научно обоснованной и клинически перспективной.

Участие авторов: концепция и дизайн — Ю.П. Скирденко; сбор материала — М.А. Зорькина; обработка материала — К.А. Андреев; подготовка текста — А.В. Горбенко; формирование выводов — Н.А. Николаев.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Calvo D, Filgueiras-Rama D, Jalife J. Mechanisms and Drug Development in Atrial Fibrillation. *Pharmacological Reviews.* 2018;70(3):505-525. https://doi.org/10.1124/PR.117.014183
2. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2017;24(14):1555-1566. https://doi.org/10.1177/2047487317715769
3. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Фибрилляция предсердий и сахарный диабет: контроль риска тромбоэмболии. *Кардиология*. 2020;60(7):108-114. Obrezan AG, Kulikov VD. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: the Control of Thromboembolic Risk. *Kardiologiia*. 2020;60(7):108-114. (In Russ.). https://doi.org/10.18087/CARDIO.2020.7.N1146
4. Blum S, Meyre P, Aeschbacher S, Berger S, Auberson C, Briel M, Osswald S, Conen D. Incidence and predictors of atrial fibrillation progression: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2019;16(4):502-510. https://doi.org/10.1016/J.HRTHM.2018.10.022
5. Thomas V, Schulein S, Scott Millar RN, Mayosi BM. Clinical characteristics and outcome of lone atrial fibrillation at a tertiary referral centre: the Groote Schuur Hospital experience. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2018; 29(5):268-272. https://doi.org/10.5830/CVJA-2018-005
6. Reese-Petersen AL, Olesen MS, Karsdal MA, Svendsen JH, Genovese F. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis: A review on the potential of extracellular matrix proteins as biomarkers. *Matrix Biology.* 2020;91-92:188-203. https://doi.org/10.1016/J.MATBIO.2020.03.005
7. Abe I, Teshima Y, Kondo H, Kaku H, Kira S, Ikebe Y, Saito S, Fukui A, Shinohar T, Yufu K, Nakagawa M, Hijiya N, Moriyama M, Shimada T, Miyamoto S, Takahashi N. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018;15(11):1717-1727. https://doi.org/10.1016/J.HRTHM.2018.06.025
8. Scott L, Li N, Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology.* 2019;287:195-200. https://doi.org/10.1016/J.IJCARD.2018.10.020
9. Zacharia E, Papageorgiou N, Ioannou A, Siasos G, Papaioannou S, Vavuranakis M, Latsios G, Vlachopoulos C, Toutouzas K, Deftereos S, Providência R, Tousoulis D. Inflammatory Biomarkers in Atrial Fibrillation. *Current Medicinal Chemistry.* 2019;26(5):837-854. https://doi.org/10.2174/0929867324666170727103357
10. Oikonomouv E, Zografos T, Papamikroulis G, Siasos G, Vogiatzi G, Theofilis P, Briasoulis A, Papaioannou S, Vavuranakis M, Gennimata V, Tousoulis D. Biomarkers in Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Current Medicinal Chemistry.* 2019;26(5):873-887. https://doi.org/10.2174/0929867324666170830100424
11. Svinarich JT. The functional medicine approach to atrial fibrillation: can a cure for atrial fibrillation be found in the gut? *Current Opinion in Cardiology.* 2021;36(1):44-50. https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000819
12. Zuo K, Yin X, Li K, Zhang J,Wang P, Jiao J, Liu Z, Liu X, Liu J, Li J, Yang X. Different Types of Atrial Fibrillation Share Patterns of Gut Microbiota Dysbiosis. *mSphere*. 2020;5(2):e00071-20. https://doi.org/10.1128/mSphere.00071-20
13. Li J, Zuo K, Zhang J, Hu C, Wang P, Jiao J, Liu Z, Yin X, Liu X, Li K, Yang X. Shifts in gut microbiome and metabolome are associated with riskof recurrent atrial fibrillation. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2020;24(22):13356-13369. https://doi.org/10.1111/jcmm.15959
14. Peng J, Xiao X, Hu M, Zhang X. Interaction between gut microbiome and cardiovascular disease. *Life Science.* 2018;214:153-157. https://doi.org/10.1016/J.LFS.2018.10.063
15. Zhang J, Zuo K, Fang C, Yin X, Liu X, Zhong J, Li K, Li J, Xu L, Yang X. Altered synthesis of genes associated with short-chain fatty acids in the gut of patients with atrial fibrillation. *BMC Genomics*. 2021;22(1):634. https://doi.org/10.1186/s12864-021-07944-0
16. Zuo K, Liu X, Wang P, Jiao J, Han C, Liu Z Yin X, Li J, Yang X. Metagenomic data-mining reveals enrichment of trimethylamine-N-oxide synthesis in gut microbiome in atrial fibrillation patients. *BMC Genomics*. 2020; 21(1):526. https://doi.org/10.1186/S12864-020-06944-W
17. Qiu L, Yang D, Tao X, Yu J, Xiong H, Wei H. Enterobacter aerogenes ZDY01 Attenuates Choline-Induced Trimethylamine N-Oxide Levels by Remodeling Gut Microbiota in Mice. *Journal of Microbiology and Biotechnology.* 2017;27(8):1491-1499. https://doi.org/10.4014/JMB.1703.03039
18. Jia J, Dou P, Gao M, Kong X, Li C, Liu Z, Huang T. Assessment of Causal Direction Between Gut Microbiota-Dependent Metabolites and Cardiometabolic Health: A Bidirectional Mendelian Randomization Analysis. *Diabetes*. 2019;68(9):1747-1755. https://doi.org/10.2337/DB19-0153
19. Jameson E, Doxey AC, Airs R, Purdy KJ, Murrell JC, Chen Y. Metagenomic data-mining reveals contrasting microbial populations responsible for trimethylamine formation in human gut and marine ecosystems. *Microbial Genomics.* 2016;2(9):e000080. https://doi.org/10.1099/MGEN.0.000080
20. Zhou X, Jin M, Liu L, Yu Z, Lu X, Zhang H. Trimethylamine N-oxide and cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *ESC Heart Failure.* 2020;7(1):188-193. https://doi.org/10.1002/EHF2.12552
21. Svingen GFT, Zuo H, Ueland PM, Seifert R, Løland KH, Pedersen ER, Schuster PM, Karlsson T, Tell GS, Schartum-Hansen H, Olset H, Svenningsson M, Strand E, Nilsen DW, Nordrehaug JE, Dhar I, Nygård O. Increased plasma trimethylamine-N-oxide is associated with incident atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology.* 2018;267:100-106. https://doi.org/10.1016/J.IJCARD.2018.04.128
22. Nguyen BO, Meems LMG, van Faassen M, Crijns HJGM, van Gelder IC, Kuipers F, Rienstra M. Gut-microbe derived TMAO and its association with more progressed forms of AF: Results from the AF-RISK study. *International Journal of Cardiology. Heart and Vessels*. 2021;34:100798. https://doi.org/10.1016/J.IJCHA.2021.100798
23. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;1(10):57-65. Livzan MA, Gaus OV, Nikolaev NA, Krolevetz TS. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019;1(10):57-65. (In Russ.). https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65
24. Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Куценко В.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Максимов С.А., Карамнова Н.С., Яровая Е.Б., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25—64 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2600. Balanova YuA, Imaeva AE, Kutsenko VA, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SE, Maksimov SA, Karamnova NS, Yarovaya EB, Shalnova SA, Drapkina OM. Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25—64 years. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020;19(4):2600. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2600
25. Gong D, Zhang L, Zhang Y, Wang F, Zhao Z, Zhou X. Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide Is Related to Thrombus Formation in Atrial Fibrillation Patients. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2019;358(6):422-428. https://doi.org/10.1016/J.AMJMS.2019.09.002
26. Yu L, Meng G, Huang B, Zhou X, Stavrakis S, Wang M, Li X, Zhou L, Wang Y, Wang M, Wang Z, Deng J, Po SS, Jiang H. A potential relationship between gut microbes and atrial fibrillation: Trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derived metabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2018;255:92-98. https://doi.org/10.1016/J.IJCARD.2017.11.071

27. Gasmi A, Mujawdiya PK, Pivina L, Doşa A, Semenova Y, Benahmed AG, Bjørklund G. Relationship between Gut Microbiota, Gut Hyperpermeability and Obesity. *Current Medicinal Chemistry*. 2021;28(4):827-839. https://doi.org/10.2174/0929867327666200721160313

28. Seethaler B, Basrai M, Neyrinck AM, Nazare JA, Walter J, Delzenne NM, Bischoff SC. Biomarkers for assessment of intestinal permeability in clinical practice. *The American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2021;321(1);11-17. https://doi.org/10.1152/AJPGI.00113.2021

29. Pastori D, Carnevale R, Nocella C, Novo M, Santulli M, Cammisotto V, Menichelli D, Pignatelli P, Violi F. Gut-Derived Serum Lipopolysaccharide is Associated With Enhanced Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation: Effect of Adherence to Mediterranean Diet. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(6):e005784. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005784

30. Zuo K, Li J, Li K, Hu C, Gao Y, Chen M, Hu R, Liu Y, Chi H, Wang H, Qin Y, Liu X, Li S, Cai J, Zhong J, Yang X. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation. *Gigascience*. 2019;8(6):giz058. https://doi.org/10.1093/GIGASCIENCE/GIZ058

31. Kucukseymen S, Cekin AH, Bayar N, Arslan S, Uygur Kucukseymen E, Mercan T, Ozdemir S. A novel biomarker for prediction of atrial fibrillation susceptibility in patients with celiac disease. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190382. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0190382

32. Choi YJ, Choi EK, Han KD, Park J, Moon I, Lee E, Choe WS, Lee SR, Cha MJ, Lim WH, Oh S. Increased risk of atrial fibrillation in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population-based study. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(22):2788-2798. https://doi.org/10.3748/WJG.V25.I22.2788

33. Hu WS, Lin CL. Association of irritable bowel syndrome in patients with atrial fibrillation: a nationwide population-based investigation. *Perfusion*. 2020;35(8):847-852. https://doi.org/10.1177/0267659120912363

34. Zhang Y, Zhang S, Li B, Luo Y, Gong Y, Jin X, Zhang J, Zhou Y, Zhuo X, Wang Z, Zhao X, Han X, Gao Y, Yu H, Liang D, Zhao S, Sun D, Wang D, Xu W, Qu G, Bo W, Li D, Wu Y, Li Y. Gut microbiota dysbiosis promotes age-related atrial fibrillation by lipopolysaccharide and glucose-induced activation of NLRP3-inflammasome. *Cardiovascular Research*. 2022;118(3): 785-797. https://doi.org/10.1093/CVR/CVAB114

35. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao JZ, Abe F, Osawa R. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiology*. 2016;16:90. https://doi.org/10.1186/S12866-016-0708-5

36. Shivappa N, Hebert, JR, Marcos A, Diaz LE, Gomez S, Nova E, Michels N, Arouca A, González-Gil E, Frederic G, González-Gross M, Castillo MJ, Manios Y, Kersting M, Gunter MJ, De Henauw S, Antonios K, Widhalm K, Molnar D, Moreno L, Huybrechts I. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2017;61(6):10.1002/mnfr.201600707. https://doi.org/10.1002/MNFR.201600707

37. Kotemori A, Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, Shivappa N, Hebert JR, Ishihara J, Inoue M, Tsugane S; JPHC FFQ Validation Study Group. Validating the dietary inflammatory index using inflammatory biomarkers in a Japanese population: A cross-sectional study of the JPHC-FFQ validation study. *Nutrition*. 2020;69:110569. https://doi.org/10.1016/J.NUT.2019.110569

38. Hébert JR, Shivappa N, Wirth MD, Hussey JR, Hurley TG. Perspective: The Dietary Inflammatory Index (DII)-Lessons Learned, Improvements Made, and Future Directions. *Advances in Nutrition*. 2019;10(2):185-195. https://doi.org/10.1093/ADVANCES/NMY071

39. Singh RK, Chang, HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, Abrouk M, Farahnik B, Nakamura M, Zhu TH, Bhutani T, Liao W. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*. 2017;15(1):73. https://doi.org/10.1186/S12967-017-1175-Y

40. Ливзан М.А., Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Федорин М.М., Горбенко А.В., Андреев К.А., Андреева Е.К., Иванов А.И., Ивахненко А.Т. Пищевое поведение в студенческой среде. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019;2:13-16.
Livzan MA, Nikolaev NA, Skirdenko YuP, Fedorin MM, Gorbenko AV, Andreev KA, Andreeva EK, Ivanov AI, Ivahnenko A.T. Nutritional behavior of students. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskiy vestnik*. 2019;2:13-16. https://doi.org/10.26269/TVS8-BY34

41. Razquin C, Ruiz-Canela M, Toledo E, Hernández-Alonso P, Clish CB, Guasch-Ferré M, Li J, Wittenbecher C, Dennis C, Alonso-Gómez A, Fitó M, Liang L, Corella D, Gómez-Gracia E, Estruch R, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Ros E, Aros F, Salas-Salvadó J, Hu FB, Martínez-González MA. Metabolomics of the tryptophan-kynurenine degradation pathway and risk of atrial fibrillation and heart failure: potential modification effect of Mediterranean diet. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021;114(5): 1646-1654. https://doi.org/10.1093/AJCN/NQAB238

42. Barrio-Lopez MT, Ruiz-Canela M, Ramos P, Tercedor L, Ibañez Criado JL, Ortiz M, Goni L, Ibañez Criado, Macías-Ruiz R, García-Bolao I, Martínez-González MA, Almendral J. PREvention of recurrent arrhythmias with Mediterranean diet (PREDIMAR) study in patients with atrial fibrillation: Rationale, design and methods. *American Heart Journal*. 2020;220:127-136. https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2019.10.009

43. Bazal P, Gea A, de la Fuente-Arrillaga C, Barrio-López MT, Martinez-González MA, Ruiz-Canela M. Olive oil intake and risk of atrial fibrillation in the SUN cohort. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019; 29(5):450-457. https://doi.org/10.1016/J.NUMECD.2019.02.002

44. Vasheghani Farahani A, Yousefi Azar A, Goodarzynejad HR, Khorrami E, Hosseinzadeh-Attar MJ, Oshnouei S, Alizadeh Ghavidel A, Golfeshan E, Ghourban Pour F. Fish oil supplementation for primary prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: A randomized clinical trial. *International Journal of Surgery*. 2017;42:41-48. https://doi.org/10.1016/J.IJSU.2017.04.025

45. Bazal P, Gea A, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Asensio EM, Muñoz-Bravo C, Fiol M, Muñoz MA, Lapetra J, Serra-Majem LL, Pintó X, González JI, Becerra-Tomás N, Fitó M, Ros E, Alonso-Gómez A, Ruiz-Canela. M. Mediterranean alcohol-drinking pattern, low to moderate alcohol intake and risk of atrial fibrillation in the PREDIMED study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019;29(7):676-683. https://doi.org/10.1016/J.NUMECD.2019.03.007

46. Bazal P, Gea A, Navarro AM, Salas-Salvadó J, Corella D, Alonso-Gómez A, Fitó M, Muñoz-Bravo C, Estruch R, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Ros E, Rekondo J, Muñoz MA, Basora J, Sorlí JV, Toledo E, Martínez-González MA, Ruiz-Canela M. Caffeinated coffee consumption and risk of atrial fibrillation in two Spanish cohorts. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28(6):648-657. https://doi.org/10.1177/2047487320909065

47. Федорин М.М., Гаус О.В., Ливзан М.А., Суханова С.А. Лица с избыточной массой тела и СРК имеют характерные пищевые привычки и повышенный уровень кишечной проницаемости. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(6):50-56.
Fedorin MM, Gaus OV, Livzan MA, Sukhanova SA. Typical dietary habits and elevated intestinal permeability in people with excess body weight and IBS. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021;1(6):50-56. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ECG-190-6-50-56

48. Zhang S, Zhuang X, Lin X, Zhong X, Zhou H, Sun X, Xiong Z, Huang Y, Fan Y, Guo Z, Du Y, Liao X. Low-Carbohydrate Diets and Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Prospective Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(9):e011955. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.011955

Поступила 26.02.2022
Received 26.02.2022
Принята к печати 26.03.2022
Accepted 26.03.2022