

Роль триметиламин-N-оксида в развитии цереброваскулярных заболеваний (краткий обзор)

Кутлубаев М.А., Рахматуллин А.Р., Кутлубаева Р.Ф.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа
Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

Триметиламин-N-оксид (ТМО) является одним из наиболее изученных метаболитов кишечной микрофлоры. Он повышает риск развития инсульта и дисциркуляторной энцефалопатии вне зависимости от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Механизмы негативного влияния ТМО на сердечно-сосудистую систему связаны с увеличением скорости прогрессирования атеросклероза, активацией тромбоцитов и развитием асептического воспаления. В настоящее время повышение уровня ТМО является показанием для соблюдения строгой диеты с ограничением продуктов, богатых предшественниками ТМО. Будущие исследования должны уточнить роль ТМО в развитии цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ). Необходимо продолжить изучение новых соединений для снижения уровня ТМО у пациентов с высоким риском развития ЦВЗ.

Ключевые слова: триметиламин-N-оксид; инсульт; кишечная микробиота; метаболиты; атеросклероз.

Контакты: Мансур Амирович Кутлубаев; mansur.kutlubaev@yahoo.com

Для ссылки: Кутлубаев МА, Рахматуллин АР, Кутлубаева РФ. Роль триметиламин-N-оксида в развитии цереброваскулярных заболеваний (краткий обзор). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(4):100–104. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-100-104

The role of trimethylamine-N-oxide in the development of cerebrovascular disease (brief review)

Kutlubaev M.A., Rakhmatullin A.R., Kutlubaeva R.F.

*Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa
3, Lenin St., Ufa 450008, Russia*

Trimethylamine-N-oxide (TMO) is one of the best studied metabolites of the gut microbiota. It increases the risk of stroke and dyscirculatory encephalopathy, independent of traditional cardiovascular risk factors. The mechanisms of the negative effects of TMO on the cardiovascular system are related to the acceleration of atherosclerosis progression, platelet activation, and the development of aseptic inflammation. Currently, elevated TMO levels are an indication for a strict diet with restriction of foods rich in TMO precursors. Future research should clarify the role of TMO in the development of cerebrovascular disease (CVD). It is necessary to continue the investigation of new compounds that can reduce TMO levels in patients at high risk for developing CVD.

Keywords: trimethylamine-N-oxide; stroke; gut microbiota; metabolites; atherosclerosis.

Contacts: Mansur Amirovich Kutlubaev; mansur.kutlubaev@yahoo.com

For reference: Kutlubaev MA, Rakhmatullin AR, Kutlubaeva RF. The role of trimethylamine-N-oxide in the development of cerebrovascular disease (brief review). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(4):100–104. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-100-104

Кишечная микробиота представляет собой сообщество триллионов микроорганизмов, принадлежащих к более чем 1000 видов, населяющих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Они формируют особую экосистему, функционирование которой играет важную роль в поддержании здоровья человека. Состав микробиоты зависит от целого ряда внешних и внутренних факторов [1].

Долгое время считалось, что роль кишечной микробиоты в основном связана с процессами пищеварения, однако исследования последних десятилетий убедительно показали, что она оказывает существенное влияние и на другие органы и системы. В частности, двусторонняя связь между кишечной микробиотой и центральной нервной системой (ЦНС) обозначается как ось «мозг–кишечник» и реализуется за счет иммунных, метаболических, эндокринных

и невралных механизмов [2]. В частности, ЦНС осуществляет регуляцию деятельности кишечника и состава микробиоты посредством вегетативной и энтеральной нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, а также иммунных механизмов. Влияние кишечной микробиоты на ЦНС происходит за счет невралных и неневралных механизмов. Первые включают в себя стимуляцию афферентных волокон блуждающего нерва метаболитами кишечной микробиоты и кишечными гормонами, продуцируемыми энтероэндокринными клетками. Вторые связаны с прямым и опосредованным (через механизмы нейровоспаления) влиянием кишечных метаболитов и компонентов бактериальной клетки (липополисахариды, коротко- и длинноцепочечные жирные кислоты, полисахарид А, триптофан и др.) на головной мозг [1, 2].

Кишечная микробиота и ее метаболиты играют существенную роль в развитии аутоиммунных, дегенеративных, сосудистых и других болезней головного мозга [3]. Из числа метаболитов кишечной микробиоты наиболее значимая роль в развитии сосудистой патологии принадлежит триметиламин-N-оксиду (ТМО) [4].

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) представлены острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения и являются одной из основных причин длительной инвалидизации и смертности в развитых странах мира. Современные подходы к профилактике ЦВЗ доказали свою эффективность, однако нередко даже оптимальная коррекция известных факторов сердечно-сосудистого риска не позволяет избежать развития инсульта или прогрессирования дисциркуляторной энцефалопатии. В связи с этим актуален поиск новых факторов риска, коррекция которых позволит повысить эффективность подходов к профилактике ЦВЗ.

Цель данного обзора — проанализировать данные литературы о роли ТМО в развитии различных форм ЦВЗ.

Причины повышения уровня ТМО и его биологические эффекты

ТМО является наиболее изученным и значимым биологически активным метаболитом кишечной микробиоты. Повышение концентрации ТМО повышает риск развития сердечно-сосудистых болезней. Микробиота кишечника расщепляет поступающие с пищей холин, карнитин и другие сходные соединения до триметиламина, который впоследствии под действием флавоноид-содержащей монооксигеназы-3 в печени окисляется до ТМО [5]. Физиологическая роль ТМО заключается в стабилизации белковых молекул и нуклеиновых кислот [6].

Уровень ТМО зависит от пола, возраста, особенностей питания, состава микробиоты, функции почек и активности печеночных ферментов. В настоящее время повышение содержания ТМО в крови связывают с особенностями питания: повышенным потреблением красного мяса, рыбы и молочных продуктов. Повышение уровня ТМО вследствие потребления красного мяса может быть связано с высоким содержанием в нем предшественника ТМО — триметиламина, L-карнитина, а также снижением выделения ТМО почками [7, 8].

Биологические эффекты ТМО зависят от его происхождения. Например, после употребления в пищу рыбы уровень ТМО выше, чем после употребления красного мяса. Однако именно потребление красного мяса оказывает негативный эффект на состояние сердечно-сосудистой системы, в то время как потребление морской рыбы — напротив, кардиопротективный эффект. Вероятно, это связано с тем, что в красном мясе в основном содержатся предшественники триметиламина, который синтезируется микрофлорой кишечника и затем окисляется до ТМО в печени, а в морской рыбе содержится сам ТМО, поэтому он лучше выводится с мочой [9].

В основе негативного влияния ТМО на сосудистую систему лежит ряд эффектов, в частности, он повышает активность тромбоцитов, усиливает окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию; он также снижает уровень оксида азота и нарушает синтез белков, обеспечивающих межклеточный контакт эндотелия, тем самым по-

вышая проницаемость гематоэнцефалического барьера [10–12]. ТМО также усиливает образование из макрофагов пенистых клеток, приводит к нарушению регуляции метаболизма и транспорта холестерина [13]. ТМО может усиливать атерогенез за счет нарушения транспорта холестерина и снижения его выведения из организма [7]. Негативное влияние ТМО на сердечно-сосудистую систему обусловлено также усилением свободнорадикального окисления. В частности, было показано, что потребление красного мяса приводит, наряду с повышением уровня ТМО, к активации окислительного стресса, что подтверждается повышением в плазме уровня метилмалонического диальдегида и 4-гидрокси-ноненала. ТМО также может оказывать провоспалительный эффект. Потребление красного мяса приводит к повышению уровня С-реактивного белка в плазме [8].

Роль ТМО в негативном влиянии кишечной микробиоты на сердечно-сосудистую систему была убедительно продемонстрирована в ряде экспериментальных работ. Трансплантация фекальной микробиоты от пациентов с высоким уровнем ТМО стерильным лабораторным животным приводила к развитию у последних активации тромбоцитов и повышенному тромбообразованию при повреждении артериальной стенки [14]. Трансплантация фекальной микробиоты от пациентов с высоким уровнем ТМО стерильным животным с экспериментальной моделью инсульта приводила к развитию более тяжелой неврологической симптоматики и формированию ишемии мозга большего объема по сравнению с группой животных, которым вводили фекальную микробиоту людей с низким уровнем ТМО [15].

В некоторых работах были высказаны суждения о положительном влиянии ТМО в отношении ЦВЗ. Такая двойственная природа этого соединения, вероятно, связана с тем, что в малых концентрациях он может оказывать протективный эффект на церебральное сосудистое русло, а в больших — однозначно негативный [16].

Патологические эффекты ТМО на церебральное кровообращение

По данным целого ряда работ, ТМО является одним из факторов риска развития ишемического инсульта (ИИ) и транзиторной ишемической атаки за счет механизмов, связанных с повышением артериального давления, атеросклерозом, хронической сердечной недостаточностью и др. [3]. В частности, повышение уровня ТМО у пациентов с артериальной гипертензией связано с более высоким риском развития первого инсульта. Эта связь была еще более выраженной у пациентов с дефицитом фолиевой кислоты [17]. Риск повторного инсульта также связан с повышением уровня ТМО, вне зависимости от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Один из возможных механизмов такой взаимосвязи — провоспалительный эффект ТМО. Последний подтверждается корреляцией между концентрацией уровня ТМО и числом активированных моноцитов в периферической крови [13].

Уровень ТМО коррелирует с толщиной комплекса интима—медиа у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа вне зависимости от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Нормализация образа жизни приводила к значительному уменьшению толщины комплекса инти-

ма—медиа наряду со снижением уровня ТМО [18]. В связи с этим особенный интерес представляет исследование ТМО у пациентов с инсультом вследствие атеросклероза брахиоцефальных артерий. По данным D. Xu и соавт. [19], у пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ отмечается повышение уровней ТМО и аполипопротеина В, а также снижение уровня аполипопротеина А1, его отношения к аполипопротеину В, а также холестерина липопротеидов низкой плотности по сравнению с контрольной группой здоровых людей.

Метаанализ восьми исследований (n=6150) продемонстрировал прямую корреляционную связь между концентрацией ТМО и риском развития инсульта. У пациентов с высоким уровнем ТМО риск развития инсульта повышался на 68%. У пациентов с инсультом уровень ТМО был на 2,2 мкмоль/л выше, чем у пациентов из группы контроля [20].

Изучение концентрации ТМО у пациентов с острым ИИ и СД 2-го типа продемонстрировало, что концентрация данного метаболита коррелирует со степенью вариабельности гликемии [21]. В целом роль ТМО при СД 2-го типа неоднозначна. С одной стороны, повышение уровня ТМО может приводить к инсулинорезистентности за счет повышения активности флавоноид-содержащей монооксигеназы-3 и увеличения содержания нитрозосоединений в плазме. Однако экспериментальные работы показали, что ТМО может иметь и положительный эффект, нормализуя фолдинг белков и препятствуя стрессу эндоплазматического ретикула, который заключается в накоплении не сложенных и неправильно сложенных белков в клетке [22].

Роль ТМО в повышении риска развития инсульта может варьировать в зависимости от его патогенетического подтипа. Исследование 10 756 пациентов показало, что риск повторного ИИ был в наибольшей степени связан с повышенным уровнем ТМО у пациентов с лакунарными инсультами, в то время как при других подтипах такая связь отсутствовала [23]. В то же время Y. Chen и соавт. [24], изучая связь между МРТ-признаками хронической ишемии мозга у пациентов с инсультом и уровнем ТМО, не выявили связи между уровнем ТМО и числом очагов лакунарной ишемии, а также числом микрокровоизлияний. При этом уровень ТМО коррелировал с выраженностью гиперинтенсивных очагов в белом веществе, больше перивентрикулярных, чем глубинных [24]. Вероятно, это связано с гетерогенностью патогенетических механизмов развития различных проявлений хронической ишемии мозга.

Роль ТМО в развитии цереброваскулярной патологии отчасти может быть опосредована формированием хронической сердечной недостаточности. Результаты экспериментальных работ показали, что ТМО может вызывать ремоделирование миокарда и увеличивать размер кардиомиоцитов. Ряд крупных клинических работ подтвердили, что высокий уровень ТМО связан с повышением риска осложнений ишемической болезни сердца и более тяжелым течением хронической сердечной недостаточности. Систематический обзор и метаанализ данных от более чем 13 тыс. пациентов убедительно показал, что высокий уровень ТМО является независимым предиктором неблагоприятного исхода хронической сердечной недостаточности, и это лишь отчасти связано со снижением функции почек [25].

ТМО как новая мишень для профилактики ЦВЗ

ТМО может рассматриваться как потенциальная мишень для профилактики инсульта [26]. В частности, воздействие на ферменты метаболизма холина, кодируемые генами *CutC/D*, которые выявляются у целого ряда микроорганизмов кишечной микробиоты, позволяет значительно снизить уровень ТМО. A.B. Roberts и соавт. [27] исследовали в эксперименте на крысах с генетической склонностью к атеросклерозу (генотип $АРОЕ^{-/-}$) соединения, снижающие концентрацию ТМО за счет ингибирования триметиламин-формальдегид лиазы, относящиеся к структурным аналогам холина: 3,3-диметил-1-бутанол, йодметилхолин и фторметилхолин. Они снижали концентрацию ТМО, а также реактивность тромбоцитов и их склонность к тромбообразованию. Ингибирование ферментов, участвующих в синтезе ТМО, — потенциально эффективный метод профилактики тромбообразования, не приводящий к повышению риска кровоточивости. Z. Wang и соавт. [28] продемонстрировали, что 3,3-диметил-1-бутанол также ингибирует процесс атерогенеза за счет угнетения образования пенистых клеток из макрофагов. Другой способ снижения уровня ТМО — ингибирование ферментов печени, участвующих в окислении триметиламина, в частности флавоноид-содержащей монооксигеназы-3. Однако эти соединения менее предпочтительны, так как они характеризуются гепатотоксичностью [29].

Некоторые препараты, используемые в настоящее время в клинической практике, могут снижать уровень ТМО. В эксперименте на мышах было показано, что введение эналаприла снижает уровень триметиламина и ТМО [30]. Клинические наблюдения продемонстрировали, что низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, которые широко применяются в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, могут снижать уровень ТМО, вероятно, за счет влияния на состав кишечной микробиоты. Имеются данные о наличии сходного эффекта у мелодония, который конкурирует с L-карнитином в микрофлоре кишечника, а также у антиоксиданта — ресвератрола [31, 32]. Данные по препарату метформин неоднозначны [33].

Предпринимались попытки использования мультиштаммового пробиотика для нормализации кишечной микрофлоры, уровня ТМО и холестерина обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца. Изолированное применение пробиотика не дало положительных результатов, в то время как использование пробиотика после курса применения полостного антибиотика рифаксимила улучшило показатели холестерина обмена, но не повлияло на другие изучаемые показатели [34].

В литературе имеются данные, что в снижении уровня ТМО могут быть эффективны немедикаментозные методы. Речь идет о физической активности и диете. Физическая активность снижала уровень ТМО у экспериментальных животных с моделью ожирения [35]. Средиземноморская и вегетарианская диета также могут дать положительный эффект в отношении концентрации ТМО в крови [28]. Эффективность всех упомянутых в данном обзоре методов снижения уровня ТМО требует подтверждения в крупных многоцентровых исследованиях с длительным наблюдением за пациентами.

Процесс образования ТМО в организме человека и его церебральные эффекты
Process of trimethylamine-N-oxide formation in the human body and its cerebral effects

Показатель	Поступление в ЖКТ с пищей →	Толстый кишечник →	Печень →	Системный кровоток →	Головной мозг
Процесс образования ТМО и его биологические эффекты	Фосфатидилхолин, холин, L-карнитин и подобные соединения	Расщепление в кишечнике до триметиламина под действием микрофлоры	Окисление до ТМО под действием флавоноид-содержащей монооксигеназы-3	Эндотелиальная дисфункция, усиление атерогенеза, повышение содержания Ca ²⁺ в тромбоцитах; агрегация тромбоцитов — тромбоз	ИИ, хроническая ишемия мозга
Факторы, влияющие на уровень ТМО	<i>Повышают:</i> красное мясо, молочные продукты, яичный желток и др. <i>Снижают:</i> растительные продукты, содержащие неперевариваемый крахмал, пищевые волокна	<i>Повышают:</i> <i>Escherihia/Shigella</i> , <i>Streptococcus</i> , микроорганизмы с генами <i>CutC/D</i> , <i>YeaW/X</i> , <i>Cnt A/B</i>	<i>Повышает:</i> высокая вариабельность гликемии при СД	<i>Возможно снижают:</i> вегетарианская и средиземноморская диета, физическая активность, прием эналаприла, ацетилсалициловой кислоты в малых дозах*	

Примечание. * — по данным экспериментальных исследований на животных или клинических наблюдений.

Заключение

ТМО может рассматриваться как новый маркер повышенного риска развития ЦВЗ (см. таблицу). Он способствует прогрессированию атеросклероза, активации тромбоцитов и развитию асептического воспаления. В настоящее время повышение уровня ТМО является показанием для

соблюдения строгой диеты с ограничением продуктов, богатых фосфатидилхолином и подобными соединениями. Будущие исследования должны уточнить роль ТМО в развитии ЦВЗ, а также продолжить изучение различных методов снижения его концентрации в крови в рамках сосудистой профилактики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mitrea L, Nemes SA, Szabo K, et al. Guts Imbalance Imbalances the Brain: A Review of Gut Microbiota Association With Neurological and Psychiatric Disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 31;9:813204. doi: 10.3389/fmed.2022.813204
- Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 2018 Jun 13;361:k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179
- Peh A, O'Donnell JA, Broughton BRS, Marques FZ. Gut Microbiota and Their Metabolites in Stroke: A Double-Edged Sword. *Stroke*. 2022 May;53(5):1788-801. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036800. Epub 2022 Feb 9.
- Konieczny RA, Kuliczowski W. Trimethylamine N-oxide in cardiovascular disease. *Adv Clin Exp Med*. 2022 Aug;31(8):913-25. doi: 10.17219/acem/147666
- Obeid R, Awwad HM, Rabagny Y, et al. Plasma trimethylamine N-oxide concentration is associated with choline, phospholipids, and methyl metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2016 Mar;103(3):703-11. doi: 10.3945/ajcn.115.121269. Epub 2016 Feb 10.
- Gatarek P, Kaluzna-Czaplinska J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health. *EXCLI J*. 2021 Feb 11;20:301-19. doi: 10.17179/excli2020-3239
- Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z, et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab*. 2013 Jan 8;17(1):49-60. doi: 10.1016/j.cmet.2012.12.011
- Mendelsohn AR, Larrick JW. Dietary modification of the microbiome affects risk for cardiovascular disease. *Rejuvenation Res*. 2013 Jun;16(3):241-4. doi: 10.1089/rej.2013.1447
- Canyelles M, Tondo M, Cedo L, et al. Trimethylamine N-Oxide: A Link among Diet, Gut Microbiota, Gene Regulation of Liver and Intestine Cholesterol Homeostasis and HDL Function. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 19;19(10):3228. doi: 10.3390/ijms19103228
- Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016 Mar 24;165(1):111-24. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.011. Epub 2016 Mar 10.
- Sun X, Jiao X, Ma Y, et al. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Dec 2;481(1-2):63-70. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.11.017. Epub 2016 Nov 8.
- Singh GB, Zhang Y, Boini KM, Koka S. High Mobility Group Box 1 Mediates TMAO-Induced Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 22;20(14):3570. doi: 10.3390/ijms20143570
- Komaroff AL. The Microbiome and Risk for Atherosclerosis. *JAMA*. 2018 Jun 19;319(23):2381-2. doi: 10.1001/jama.2018.5240
- Skye SM, Zhu W, Romano KA, et al. Microbial Transplantation With Human Gut Commensals Containing CutC Is Sufficient to Transmit Enhanced Platelet Reactivity and Thrombosis Potential. *Circ Res*. 2018 Oct 26;123(10):1164-76. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.118.313142
- Zhu W, Romano KA, Li L, et al. Gut microbes impact stroke severity via the trimethylamine N-oxide pathway. *Cell Host Microbe*. 2021 Jul 14;29(7):1199-208.e5. doi: 10.1016/j.chom.2021.05.002. Epub 2021 Jun 16.
- Swanepoel I, Roberts A, Brauns C, et al. Trimethylamine N-oxide (TMAO): a new attractive target to decrease cardiovascular risk. *Postgrad Med J*. 2022 Sep;98(1163):723-7. doi: 10.1136/postgradmedj-2021-139839. Epub 2021 Mar 31.
- Nie J, Xie L, Zhao BX, et al. Serum Trimethylamine N-Oxide Concentration Is Positively Associated With First Stroke in Hypertensive Patients. *Stroke*. 2018 Sep;49(9):2021-8. doi: 10.1161/STROKEA-HA.118.021997. Erratum in: *Stroke*. 2019 Jun;50(6):e175.
- Tang WH, Wang Z, Li XS, et al. Increased Trimethylamine N-Oxide Portends High Mortality Risk Independent of Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Chem*. 2017 Jan;63(1):297-306. doi: 10.1373/clinchem.2016.263640. Epub 2016 Nov 18.

19. Xu D, Zhao W, Song J, et al. The Relationship of Large-Artery Atherothrombotic Stroke with Plasma Trimethylamine N-Oxide Level and Blood Lipid-Related Indices: A Cross-Sectional Comparative Study. *Biomed Res Int*. 2021 Apr 22;2021:5549796. doi: 10.1155/2021/5549796
20. 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
21. Li Z, Hui J, Li S, et al. Trimethylamine N-oxide predicts stroke severity in diabetic patients with acute ischaemic stroke and is related to glycemic variability. *Eur J Neurol*. 2022 Jan 12. doi: 10.1111/ene.15249. Epub ahead of print.
22. Xia F, Wen LP, Ge BC, et al. Gut microbiota as a target for prevention and treatment of type 2 diabetes: Mechanisms and dietary natural products. *World J Diabetes*. 2021 Aug 15;12(8):1146-63. doi: 10.4239/wjd.v12.i8.1146
23. Xu J, Cheng A, Song B, et al. Trimethylamine N-Oxide and Stroke Recurrence Depends on Ischemic Stroke Subtypes. *Stroke*. 2022 Apr;53(4):1207-15. doi: 10.1161/STROKEA-HA.120.031443. Epub 2021 Nov 19.
24. Chen Y, Xu J, Pan Y, et al. Association of Trimethylamine N-Oxide and Its Precursor With Cerebral Small Vessel Imaging Markers. *Front Neurol*. 2021 Apr 1;12:648702. doi: 10.3389/fneur.2021.648702
25. Li X, Fan Z, Cui J, et al. Trimethylamine N-Oxide in Heart Failure: A Meta-Analysis of Prognostic Value. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Feb 16;9:817396. doi: 10.3389/fcvm.2022.817396
26. Koszewicz M, Jaroch J, Brzecka A, et al. Dysbiosis is one of the risk factor for stroke and cognitive impairment and potential target for treatment. *Pharmacol Res*. 2021 Feb;164:105277. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105277. Epub 2020 Nov 7.
27. Roberts AB, Gu X, Buffa JA, et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. *Nat Med*. 2018 Sep;24(9):1407-17. doi: 10.1038/s41591-018-0128-1. Epub 2018 Aug 6.
28. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell*. 2015 Dec 17;163(7):1585-95. doi: 10.1016/j.cell.2015.11.055
29. Nam HS. Gut Microbiota and Ischemic Stroke: The Role of Trimethylamine N-Oxide. *J Stroke*. 2019 May;21(2):151-9. doi: 10.5853/jos.2019.00472. Epub 2019 May 31.
30. Konop M, Radkowski M, Grochowska M, et al. Enalapril decreases rat plasma concentration of TMAO, a gut bacteria-derived cardiovascular marker. *Biomarkers*. 2018 May-Jun;23(4):380-5. doi: 10.1080/1354750X.2018.1432689. Epub 2018 Feb 7.
31. Chen ML, Yi L, Zhang Y, et al. Resveratrol Attenuates Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis by Regulating TMAO Synthesis and Bile Acid Metabolism via Remodeling of the Gut Microbiota. *mBio*. 2016 Apr 5;7(2):e02210-15. doi: 10.1128/mBio.02210-15
32. Dambrova M, Skapare-Makarova E, Konrade I, et al. Meldonium decreases the diet-increased plasma levels of trimethylamine N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis. *J Clin Pharmacol*. 2013 Oct;53(10):1095-8. doi: 10.1002/jcph.135. Epub 2013 Jul 25.
33. McEntyre CJ, Lever M, Chambers ST, et al. Variation of betaine, N,N-dimethylglycine, choline, glycerophosphorylcholine, taurine and trimethylamine-N-oxide in the plasma and urine of overweight people with type 2 diabetes over a two-year period. *Ann Clin Biochem*. 2015 May;52(Pt 3):352-60. doi: 10.1177/0004563214545346. Epub 2014 Jul 10.
34. Кашух ЕА, Полуэктова ЕА, Кудрявцева АВ и др. Влияние рифаксимины и мультиштаммового пробиотика на кишечный микробиом и показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(4):38-49. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-4-38-49 [Kashukh EA, Poluektova EA, Kudryavtseva AV, et al. Effect of Rifaximin and a Multi-Strain Probiotic on the Intestinal Microbiome and Cardiovascular Risk Indicators in Patients with Coronary Heart Disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(4):38-49. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-4-38-49 (In Russ.)].
35. Zhang H, Meng J, Yu H. Trimethylamine N-oxide Supplementation Abolishes the Cardioprotective Effects of Voluntary Exercise in Mice Fed a Western Diet. *Front Physiol*. 2017 Nov 23;8:944. doi: 10.3389/fphys.2017.00944

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

08.12.2023/12.04.2023/13.04.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кутлубаев М.А. <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Рахматуллин А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-8342-3943>

Кутлубаева Р.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-4671-9040>