

Показники артеріального тиску та склад кишкового мікробіому у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією

В. П. Шипулін, В. А. Товстига

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Мета дослідження: визначення особливостей складу кишкового мікробіому у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією (ЕАГ) порівняно зі здоровими особами.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 55 пацієнтів з ЕАГ, які сформували основну групу (ОГ). До контрольної групи (КГ) увійшли 20 здорових осіб. Стан кишкового мікробіому оцінювали методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з визначенням вмісту *Firmicutes*, *Bacteroides* spp., *Acinetobacter* spp., *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Roseburia inulinivorans*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* та співвідношення *Firmicutes*/*Bacteroidetes* (F/B).

Результати. Встановлено, що у пацієнтів ОГ вміст *Firmicutes* був статистично значуще вищим в 1,8 раза порівняно з КГ ($p < 0,001$), тоді як вміст *Bacteroides* spp. – майже у 2,5 раза нижчим ($p < 0,001$), а співвідношення F/B – у 4,4 раза вищим ($p < 0,001$).

Частка пацієнтів ОГ зі зниженим вмістом *Lactobacillus* spp. ($< 10^7$ КУО/г) була більш ніж у 4 рази більшою, ніж у КГ ($p < 0,001$). Також частка пацієнтів зі зниженим вмістом *Bifidobacterium* spp. ($< 10^9$ КУО/г) у 4 рази перевищувала відповідний показник у КГ ($p = 0,003$). Аналогічно, частка пацієнтів зі зниженим вмістом *Prevotella* spp. ($< 10^{11}$ КУО/г) в ОГ була у 2,6 раза більшою, ніж у КГ ($p = 0,02$), а зі зниженим вмістом *Roseburia inulinivorans* ($< 10^{10}$ КУО/г) – у 4,8 раза ($p < 0,001$). Зниження вмісту *Faecalibacterium prausnitzii* ($< 10^8$ КУО/г) в ОГ також спостерігалось більш ніж у 4,8 раза частіше, ніж у КГ ($p < 0,001$).

Натомість статистично значущої різниці у частці пацієнтів зі зниженим вмістом *Acinetobacter* spp. ($p = 0,873$) та *Akkermansia muciniphila* ($p = 0,404$) між двома групами не виявлено.

Висновки. Кишковий мікробіом пацієнтів з ЕАГ суттєво відрізняється від мікробіому здорових осіб за складом основних груп бактерій, зокрема *Bacteroides* spp. та *Firmicutes*, та F/B співвідношенням. У таких пацієнтів зафіксовано знижений вміст *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Roseburia inulinivorans*, *Faecalibacterium prausnitzii*, тоді як у рівні *Akkermansia muciniphila* не виявлено значущих змін. Для підтвердження отриманих результатів необхідні додаткові дослідження з більшими вибірками.

Ключові слова: кишковий мікробіом, есенціальна артеріальна гіпертензія, бактерії.

Indicators of blood pressure and composition of gut microbiome in patients with essential arterial hypertension

V. A. Tovstyha, V. P. Shipulin

The objective: to identify the specific features of gut microbiome composition in patients with essential arterial hypertension (EAH) compared to healthy individuals.

Materials and methods. The study involved 55 patients with EAH who formed the study group (SG). The control group (CG) included 20 healthy individuals. The state of the gut microbiome was analyzed using real-time polymerase chain reaction to determine the content of *Firmicutes*, *Bacteroides* spp., *Acinetobacter* spp., *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Roseburia inulinivorans*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* and *Firmicutes*/*Bacteroidetes* (F/B) ratio.

Results. It was found that in patients in the SG, the amount of *Firmicutes* was 1.8 times higher compared to CG ($p < 0.001$), whereas the content of *Bacteroides* spp. was almost 2.5 times lower ($p < 0.001$), and the F/B ratio – 4.4 times higher ($p < 0.001$). The rate of patients in the SG with reduced *Lactobacillus* spp. level ($< 10^7$ CFU/g) was over 4 times higher than in the CG ($p < 0.001$). Similarly, the proportion of patients with reduced *Bifidobacterium* spp. level ($< 10^9$ CFU/g) was 4 times higher than in the CG ($p = 0.003$). Likewise, the proportion of patients with reduced *Prevotella* spp. level ($< 10^{11}$ CFU/g) in the SG was 2.6 times higher than in the CG ($p = 0.02$), and with reduced *Roseburia inulinivorans* level ($< 10^{10}$ CFU/g) – 4.8 times higher ($p < 0.001$). The reduction in *Faecalibacterium prausnitzii* level ($< 10^8$ CFU/g) in the SG was also 4.8 times more frequent than in the CG ($p < 0.001$). However, no statistically significant difference was found in the proportion of patients with reduced *Acinetobacter* spp. ($p = 0.873$) and *Akkermansia muciniphila* ($p = 0.404$) levels between the two groups.

Conclusions. The gut microbiome of patients with EAH significantly differs from that of healthy individuals in the composition of major bacterial groups, such as *Bacteroides* spp., *Firmicutes* spp., and the F/B ratio. Patients demonstrated reduced levels of *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Roseburia inulinivorans*, and *Faecalibacterium prausnitzii*, whereas *Akkermansia muciniphila* showed no significant changes. Additional studies with larger samples are needed to confirm the findings.

Keywords: gut microbiome, essential arterial hypertension, bacteria.

Есенціальна артеріальна гіпертензія (ЕАГ) є не лише глобальною проблемою охорони здоров'я, а й найважливішим фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань, що несе значний економічний тягар для суспільства. Епідеміологічні дані щодо ЕАГ характеризуються високим рівнем захворюваності, інвалідності та смертності й низьким рівнем обізнаності, особливо у країнах із низьким і середнім доходом [1–3].

Останніми роками накопичується багато знань про вплив кишкового мікробіому та його метаболітів на перебіг численних процесів в організмі. Кишковий мікробіом може визначати взаємодію організму з навколишнім середовищем. Його склад передусім пов'язаний із дієтою та харчовими звичками, оскільки вони визначають набір поживних речовин, що забезпечують стан еубіозу – оптимальний якісний та кількісний склад кишкового мікробіому. Натомість спостерігається прямий зв'язок порушення складу та різноманітності кишкової мікробіоти з виникненням і прогресуванням таких хвороб, як цукровий діабет 2-го типу, метаболічний синдром, запальні захворювання кишечника, психіатричні розлади, а також серцево-судинні захворювання [4–10].

Артеріальний тиск (АТ) – один із найбільш важливих параметрів гомеостазу організму. ЕАГ, тобто стійке підвищення систолічного АТ (САТ) ≥ 140 мм рт. ст. та/або діастолічного АТ (ДАТ) ≥ 90 мм рт. ст., має мультифакторну природу, що включає генетично детерміновані чинники та складові способу життя [2].

Хоча первинні тригери виникнення ЕАГ залишаються невідомими, загальноприйнятим є переконання, що більшість механізмів підвищення АТ є такими, що модифікуються. Існує достатньо даних щодо кишкової мікробіоти, які свідчать про багатогранний та багатфакторний вплив на показники АТ [11–16]. Дієта, фактори довкілля, кишкові інфекції, прийом лікарських засобів – це ті чинники, що зумовлюють стан кишкового дисбіозу й лежать в основі метаболічних порушень і системного запалення, які, своєю чергою, призводять до виникнення артеріальної гіпертензії [17–25].

Мета дослідження: визначення особливостей складу кишкового мікробіому у пацієнтів з ЕАГ порівняно зі здоровими особами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічне дослідження проведено відповідно до вимог Закону України «Про лікарські засоби», Належної клінічної практики (Good Clinical Practice) та етичних принципів Гельсінської декларації. Дослідження схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця (протокол № 167 від 21.11.2022 р.) і виконано на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини № 1 із 2022 по 2024 рр. Письмову інформовану згоду на участь у дослідженні отримано від усіх пацієнтів перед початком дослідження.

До дослідження залучено 55 пацієнтів з ЕАГ у віці від 40 до 67 років, які сформували основну групу (ОГ).

Критерії включення:

- чоловіки та жінки віком 40–75 років, яким встановлено ЕАГ II стадії 1–2-го ступеня;

- пацієнти, що раніше не отримували антигіпертензивну терапію;
- для жінок репродуктивного віку – негативний результат тесту на вагітність;
- інформована письмова згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- ЕАГ III ст., хронічна хвороба нирок III–V ст. (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²);
- ендокринна патологія;
- офісні САТ < 115 мм рт. ст. або ДАТ < 55 мм рт. ст.;
- фібриляції та тріпотіння передсердь;
- атріовентрикулярна блокада II–III ступ. при проведенні електрокардіограми;
- хронічна серцева недостатність III–IV функціонального класу за класифікацією NYHA (New York Heart Association);
- активний запальний процес (С-реактивний білок > 10 мг/л);
- гострий або хронічний коронарний синдром в анамнезі;
- інфекційні захворювання;
- онкологічні та гематологічні захворювання;
- психічні розлади;
- алкоголізм або наркоманія;
- активні фази хвороб шлунково-кишкового тракту та печінки;
- запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт);
- синдром подразненого кишечника;
- стеноз ниркових артерій;
- саркоїдоз;
- сечокам'яна хвороба;
- туберкульоз;
- вагітність та лактація.

Упродовж дослідження заборонявся прийом антибіотиків, пребіотиків, пробіотиків і проносних засобів. Учасникам дослідження надали інструкції щодо дотримання стандартної дієти без істотних змін протягом усього періоду дослідження.

До контрольної групи (КГ) увійшли 20 здорових осіб без артеріальної гіпертензії, серцево-судинних захворювань, цукрового діабету та інших метаболічних порушень в анамнезі, які не приймали антигіпертензивні препарати.

Середній вік учасників ОГ становив $51,18 \pm 7,12$ року, КГ – $47,00 \pm 5,06$ року, показники САТ – 155 (148–159) мм рт. ст. та 128 (118–131) мм рт. ст., ДАТ – 95 (92–96) мм рт. ст. й 79 (68–82) мм рт. ст. відповідно.

Таблиця 1

Загальна характеристика досліджуваних груп пацієнтів

Показники		ОГ	КГ	p
Вік, роки		$51,18 \pm 7,12$	$47,00 \pm 5,06$	0,018
Стать, n (%)	Чоловіча	28 (51)	9 (45)	0,850
	Жіноча	27 (49)	11 (55)	–
САТ, мм рт. ст.		155 (148–159)	128 (118–131)	$< 0,001$
ДАТ, мм рт. ст.		95 (92–96)	79 (68–82)	$< 0,001$

Примітки: САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

Особливості складу кишкового мікробіому пацієнтів досліджуваних груп

Показники	ОГ	КГ	p
F/B співвідношення	6,6 (5,2–7,9)	1,5 (1,1–2,7)	< 0,001
Firmicutes, %	70 (62–74)	40 (36–53)	< 0,001
Bacteroides spp., %	10,9 (8,6–13,9)	27 (20–33)	< 0,001
Частка пацієнтів зі зниженим вмістом <i>Lactobacillus</i> spp. (< 10 ⁷ КУО/г), %	61,8 (95% ДІ [48,4–74,4])	15,0 (95% ДІ [2,7–34,9])	< 0,001
Частка пацієнтів зі зниженим вмістом <i>Bifidobacterium</i> spp. (< 10 ⁹ КУО/г), %	56,4 (95% ДІ [42,9–69,4])	15,0 (95% ДІ [2,7–34,9])	0,01
Частка пацієнтів зі зниженим вмістом <i>Prevotella</i> spp. (< 10 ¹¹ КУО/г), %	52,7 (95% ДІ [39,3–66])	20 (95% ДІ [5,2–41,3])	0,02
Частка пацієнтів зі зниженим вмістом <i>Acinetobacter</i> spp. (< 10 ⁶ КУО/г), %	20 (95% ДІ [10,4–31,8])	15,0 (95% ДІ [2,7–34,9])	0,873
Частка пацієнтів зі зниженим вмістом <i>Roseburia inulinivorans</i> (< 10 ¹⁰ КУО/г), %	72,7 (95% ДІ [60,0–83,8])	15,0 (95% ДІ [2,7–34,9])	< 0,001
Частка пацієнтів зі зниженим вмістом <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (< 10 ⁸ КУО/г)	72,7 (95% ДІ [60,0–83,8])	15,0 (95% ДІ [2,7–34,9])	< 0,001
Частка пацієнтів зі зниженим вмістом <i>Akkermansia muciniphila</i> (< 10 ¹¹ КУО/г)	78,2 (95% ДІ [66,1–88,2])	65 (95% ДІ [41,9–84,9])	0,404

Примітки: ДІ – довірчий інтервал, F/B – співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes.

Групи були зіставні за середнім віком ($p = 0,018$) і співвідношенням статей ($p = 0,850$). Дані наведені в табл. 1.

У всіх пацієнтів ОГ та КГ проведено аналіз основних типів кишкового мікробіому: *Bacteroides* spp., *Firmicutes*; визначено частку пацієнтів зі зниженим вмістом *Lactobacillus* spp. (< 10⁷ КУО/г), *Bifidobacterium* spp. (< 10⁹ КУО/г), *Prevotella* spp. (< 10¹¹ КУО/г), *Acinetobacter* spp. (< 10⁶ КУО/г), *Roseburia inulinivorans* (< 10¹⁰ КУО/г), *Faecalibacterium prausnitzii* (< 10⁸ КУО/г); оцінено співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B). Збір матеріалу для аналізу здійснено до початку антигіпертензивної терапії для уникнення медикаментозного впливу на кишковий мікробіом.

Збір та зберігання матеріалу проводилися за інструкцією лабораторії «Діаген». Полімеразну ланцюгову реакцію в реальному часі виконано в лабораторії «Діаген» на термоциклері Rotor-Gene 6000 (Qiagen, Німеччина). Статистичну обробку результатів проведено за допомогою програмного пакета EZR версії 2.8 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Японія), який є графічним інтерфейсом користувача програмного пакета R (The R Foundation for Statistical Computing, Австрія). Для порівняння кількісних даних використано W-критерій Вілкоксона, для якісних даних (частот відхилень показників від лабораторної норми) – тест Фішера з урахуванням поправки Йейтса.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнтів ОГ вміст *Firmicutes* був в 1,8 раза вищим порівняно з КГ ($p < 0,001$), вміст *Bacteroides* spp. – майже у 2,5 раза нижчим ($p < 0,001$), F/B співвідношення – у 4,4 раза вищим, $p < 0,001$ (табл. 2, рис. 1, 2).

Частка пацієнтів ОГ зі зниженим вмістом *Lactobacillus* spp. (< 10⁷ КУО/г) більш ніж у 4 рази перевищувала таку в КГ ($p < 0,001$). Частка пацієнтів ОГ зі зниженим вмістом *Bifidobacterium* spp. (< 10⁹ КУО/г) майже в 4 рази

перевищувала таку в КГ ($p = 0,01$). Частка пацієнтів ОГ зі зниженим вмістом *Prevotella* spp. (< 10¹¹ КУО/г) у 2,6 рази перевищувала таку в КГ ($p = 0,02$). Частка пацієнтів ОГ зі зниженим вмістом *Roseburia inulinivorans* (< 10¹⁰ КУО/г) у 4,8 рази перевищувала таку в КГ ($p < 0,001$). Частка пацієнтів ОГ зі зниженим вмістом *Faecalibacterium prausnitzii* (< 10⁸ КУО/г) у 4,8 рази перевищувала таку в КГ ($p < 0,001$). Натомість в обох групах не виявлено статистично значущої різниці між частками пацієнтів зі зниженим вмістом *Acinetobacter* spp. ($p = 0,873$) та *Akkermansia muciniphila* ($p = 0,404$) (табл. 2).

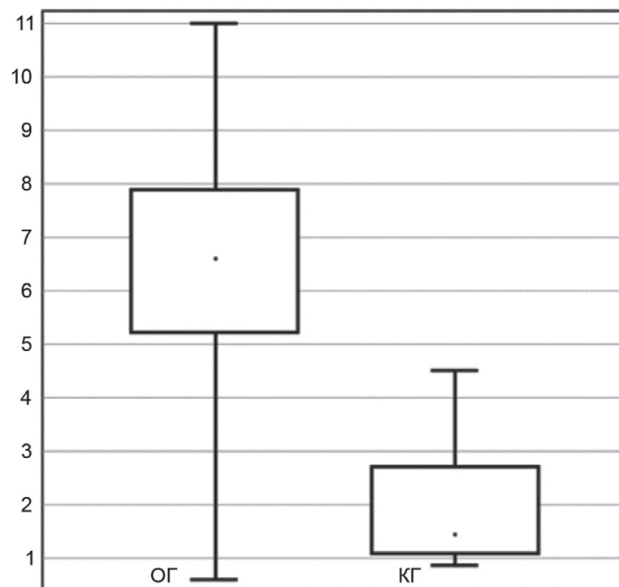


Рис. 1. Інтервальна оцінка F/B співвідношення у пацієнтів з ЕАГ (ОГ) та здорових осіб (КГ)

Примітки: подано медіану (точка), похибку медіани (прямокутник) та 95% довірчий інтервал.

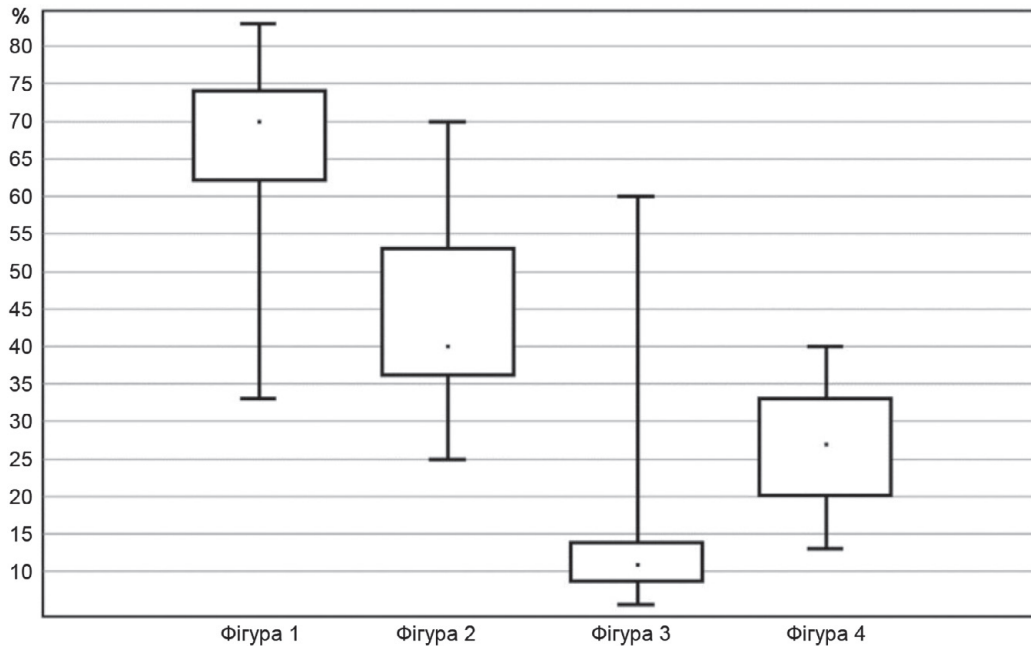


Рис. 2. Інтервальна оцінка частки *Firmicutes* у пацієнтів з ЕАГ (фігура 1) та здорових осіб (фігура 2); *Bacteroides* spp. у пацієнтів з ЕАГ (фігура 3) та здорових осіб (фігура 4)

Примітки: наведено медіану (точка), похибку медіани (прямокутник) та 95% довірчий інтервал.

За результатами дослідження встановлено, що кишковий мікробіом у пацієнтів з ЕАГ відрізняється від кишкового мікробіому здорових осіб. Виявлено статистично значущу різницю у частках двох основних груп бактерій кишкового мікробіому – *Bacteroides* spp. та *Firmicutes*, а також у *F/B* співвідношенні. Ці показники вважаються одними з найважливіших для оцінки стану кишкового мікробіому. Якщо у пацієнтів з ЕАГ рівні *Firmicutes* та *F/B* співвідношення були підвищеними, то вміст *Bacteroides* spp. – знижений.

Також продемонстровано, що частка пацієнтів зі зниженим вмістом *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. та *Prevotella* spp. є більшою в ОГ порівняно з КГ. Ці таксони вважаються значущими як за своєю часткою в загальному різноманітті кишкового мікробіому, так і за впливом на організм хазяїна. Цікаво, що частка пацієнтів зі зниженим вмістом *Acinetobacter* spp. між двома досліджуваними групами не відрізнялася, що, ймовірно, пов'язано з невеликою вибіркою дослідження.

Опрацьовано також дані щодо окремих представників кишкового мікробіому: частка пацієнтів зі зниженим вмістом *Roseburia inulinivorans*, *Faecalibacterium prausnitzii* була більшою, натомість різниці між групами щодо *Akkermansia muciniphila* не виявлено. *Roseburia inulinivorans* та *Faecalibacterium prausnitzii* є важливими мікро-

організмами, що синтезують коротколанцюгові жирні кислоти – метаболіти, які підтримують стан еубіозу та знижують рівень системного запалення.

Обмеженням дослідження є відносно невелика кількість спостережень, що не дозволяє побудувати повноцінну багатофакторну регресійну модель для оцінки впливу віку, статі й коморбідної патології. Водночас проведено базову оцінку асоціацій між віком та *F/B* співвідношенням, яка не виявила статистично значущої залежності ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

Кишковий мікробіом пацієнтів з ЕАГ суттєво відрізняється від мікробіому здорових осіб за складом основних груп бактерій, зокрема *Bacteroides* spp., *Firmicutes*, та *F/B* співвідношенням. У таких пацієнтів зафіксовано знижений вміст *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Roseburia inulinivorans*, *Faecalibacterium prausnitzii*, тоді як у рівні *Akkermansia muciniphila* не виявлено значущих змін.

Отримані результати свідчать про наявність змін у кишкового мікробіому при ЕАГ, однак потребують підтвердження в дослідженнях із більшим обсягом вибірки та застосуванням багатофакторного аналізу, що дозволить врахувати вплив віку, статі, індексу маси тіла, харчових звичок і коморбідної патології.

Відомості про авторів

Шипулін Вадим Петрович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (093) 543-10-92. E-mail: shypulin@me.com

ORCID: 0000-0002-6780-130X

Товстига Владислав Анатолійович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. E-mail: vlad.tovstiga@gmail.com

ORCID: 0009-0005-4680-1625

Information about the authors

Shypulin Vadym P. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (093) 543-10-92. E-mail: shypulin@me.com
ORCID: 0000-0002-6780-130X

Tovstyha Vladyslav A. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: vlad.tovstyha@gmail.com
ORCID: 0009-0005-4680-1625

ПОСИЛАННЯ

1. Yang Z, Wang Q, Liu Y, Wang L, Ge Z, Li Z, et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clin Exp Hypertens*. 2023;45(1):2195135. doi: 10.1080/10641963.2023.2195135.
2. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.
3. Souders CL 2nd, Zubcevic J, Martyniuk CJ. Tumor Necrosis Factor Alpha and the Gastrointestinal Epithelium: Implications for the Gut-Brain Axis and Hypertension. *Cell Mol Neurobiol*. 2022;42(2):419-37. doi: 10.1007/s10571-021-01044-z.
4. Watanabe K, Igarashi M, Li X, Nakatani A, Miyamoto J, Inaba Y, et al. Dietary soybean protein ameliorates high-fat diet-induced obesity by modifying the gut microbiota-dependent biotransformation of bile acids. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202083. doi: 10.1371/journal.pone.0202083.
5. Nikolova VL, Smith MRB, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH. Perturbations in gut microbiota composition in psychiatric disorders: A review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(12):1343-54. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.2573.
6. Iatcu CO, Steen A, Covasa M. Gut Microbiota and Complications of Type-2 Diabetes. *Nutrients*. 2021;14(1):166. doi: 10.3390/nu14010166.
7. Verhaar BJH, Prodan A, Nieuw-dorp M, Muller M. Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. *Nutrients*. 2020;12(10):2982. doi: 10.3390/nu12102982.
8. Mentella MC, Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*. 2020;12(4):944. doi: 10.3390/nu12040944.
9. Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, Soleimanpour S. A comprehensive review on the role of the gut microbiome in human neurological disorders. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(1):e0033820. doi: 10.1128/CMR.00338-20.
10. Manor O, Dai CL, Kornilov SA, Smith B, Price ND, Lovejoy JC, et al. Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. *Nat Commun*. 2020;11(1):5206. doi: 10.1038/s41467-020-18871-1.
11. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017;5(1):14. doi: 10.1186/s40168-016-0222-x.
12. Eliyovich F, Laffer CL, Sahinoz M, Pitzer A, Ferguson JF, Kirabo A. The Gut Microbiome, Inflammation, and Salt-Sensitive Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(10):79. doi: 10.1007/s11906-020-01091-9.
13. Grylls A, Seidler K, Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111334. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111334.
14. Vallianou NG, Geladari E, Kounatidis D. Microbiome and hypertension: where are we now? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020;21(2):83-8. doi: 10.2459/JCM.0000000000000900.
15. Rahman MM, Islam F, -Or-Rashid MH, Mamun AA, Rahaman MS, Islam MM, et al. The Gut Microbiota (Microbiome) in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Regulation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:903570. doi: 10.3389/fcimb.2022.903570.
16. Duttaroy AK. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: a review. *Nutrients*. 2021;13(1):144. doi: 10.3390/nu13010144.
17. Zhang P. Influence of foods and nutrition on the gut microbiome and implications for intestinal health. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9588. doi: 10.3390/ijms23179588.
18. Campbell C, Kandalgaonkar MR, Golonka RM, Yeoh BS, Vijay-Kumar M, Saha P. Crosstalk between gut microbiota and host immunity: Impact on inflammation and immunotherapy. *Biomedicines*. 2023;11(2):294. doi: 10.3390/biomedicines11020294.
19. Mehaffey E, Majid DSA. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;313(4):F1005-08. doi: 10.1152/ajprenal.00535.2016.
20. Mell B, Jala VR, Mathew AV, Byun J, Waghulde H, Zhang Y, et al. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiol Genomics*. 2015;47(6):187-97. doi: 10.1152/physiolgenomics.00136.2014.
21. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomeus H, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*. 2017;551(7682):585-9. doi: 10.1038/nature24628.
22. Yan Q, Gu Y, Li X, Yang W, Jia L, Chen C, et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:381. doi: 10.3389/fcimb.2017.00381.
23. Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(6):701-18. doi: 10.1042/CS20180087.
24. Lau K, Srivatsav V, Rizwan A, Nashed A, Liu R, Shen R, et al. Bridging the gap between gut microbial dysbiosis and cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2017;9(8):859. doi: 10.3390/nu9080859.
25. Robles-Vera I, Toral M, Romero M, Jiménez R, Sánchez M, Pérez-Vizcaino F, et al. Antihypertensive Effects of Probiotics. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(4):26. doi: 10.1007/s11906-017-0723-4.

Стаття надійшла до редакції 03.03.2025. – Дата першого рішення 06.03.2025. – Стаття подана до друку 10.04.2025