

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-125-1-39-44>

Оригинальная статья

Комплексный анализ кишечной микробиоты при хронической сердечной недостаточности: Интеграция метагеномных данных и метаболических путей в контексте патофизиологии заболевания

Бекбосынова М.¹, Сайлыбаева А.², Джетыбаева С.³, Тауекелова А.⁴, Лайсканов И.⁵, Аипов Б.⁶,
Нурлан К.⁷, Алданыш Ж.⁸, Муханбетжанов Н.⁹, Жармуханов Ж.¹⁰, Кожакметов С.¹¹,
Кушугулова А.¹²

¹ Заместитель Председателя Правления, Корпоративный фонд «University Medical Center»,
Астана, Казахстан. E-mail: m.bekbosynova@umc.org.kz

² Директор департамента науки, Корпоративный фонд «University Medical Center», Астана, Казахстан.
E-mail: s.aliya@umc.org.kz

³ Врач-кардиолог, Корпоративный фонд «University Medical Center», Астана, Казахстан. E-mail: s.jetybayeva@umc.org.kz

⁴ Кардиолог, Корпоративный фонд «University Medical Center», Астана, Казахстан. E-mail: a.tauekelova@umc.org.kz

⁵ Кардиолог, Корпоративный фонд «University Medical Center», Астана, Казахстан. E-mail: i.laiskanov@umc.org.kz

⁶ Резидент-кардиолог, Корпоративный фонд «University Medical Center», Астана, Казахстан. E-mail: b.aipov@umc.org.kz

⁷ Резидент-кардиолог, Корпоративный фонд «University Medical Center», Астана, Казахстан. E-mail: kasiet.nurlan@umc.org.kz

⁸ Резидент-кардиолог, Корпоративный фонд «University Medical Center», Астана, Казахстан.
E-mail: zhumazhan_alday@mail.ru

⁹ Научный сотрудник, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет,
Астана, Казахстан. E-mail: nurislam.mukhanbetzhanov@nu.edu.kz

¹⁰ Научный сотрудник, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет,
Астана, Казахстан. E-mail: zharkyn.jarmukhanov@nu.edu.kz

¹¹ Ведущий научный сотрудник, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет,
Астана, Казахстан. E-mail: skozhakhmetov@nu.edu.kz

¹² Ведущий научный сотрудник, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет,
Астана, Казахстан. E-mail: akushugulova@nu.edu.kz

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является глобальной проблемой здравоохранения, связанной со значительной заболеваемостью и смертностью. Недавние исследования указывают на потенциальную роль кишечной микробиоты в здоровье сердца.

Целью данного исследования было изучение связей между микробными процессами в кишечнике и клиническими проявлениями ХСН.

Методы. В проспективном обсервационном когортном исследовании участвовали пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом ХСН. Пациенты были стратифицированы на основе эхокардиографических данных. Анализ кишечного микробиома проводился с использованием высокопроизводительного секвенирования и биоинформатических инструментов.

Результаты выявили значительные изменения в составе кишечной микрофлоры у пациентов с ХСН по сравнению со здоровым контролем. Наблюдалось снижение альфа-разнообразия и изменения в бета-разнообразии, указывающие на нарушение баланса микрофлоры. У пациентов с ХСН отмечалось значительное снижение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes. На уровне семейств и родов были обнаружены значимые изменения, включая увеличение относительной численности Sutterellaceae, Synergistaceae и ряда условно-патогенных бактерий. Наблюдалось уменьшение относительной численности Bifidobacteriaceae и Coriobacteriaceae, известных своими потенциальными кардиопротективными свойствами.

Выводы. Анализ метаболических путей показал увеличение активности бактерий, связанных с расщеплением белков, и уменьшение активности бактерий, участвующих в переработке углеводов. Это может приводить к образованию потенциально вредных веществ в кишечнике. Результаты исследования открывают новые перспективы для диагностики и лечения ХСН. Анализ состава кишечных бактерий может стать дополнительным инструментом в оценке состояния пациентов с ХСН, а коррекция состава кишечной микрофлоры может быть рассмотрена как часть комплексного лечения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, метагеномика, микробиом, метаболиты.

Corresponding author: Almagul Kushugulova, leading researcher, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan
Postal code: Z05H0P9
Address: Kazakhstan, Astana, ave. Kabanbay Batyr 53
Phone: +7 7777727813
E-mail: akushugulova@nu.edu.kz

2025; 1 (125): 39-44
Received: 15-11-2024
Accepted: 27-12-2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является глобальной проблемой здравоохранения, связанной со значительной заболеваемостью и смертностью [1-4]. В то время как традиционные факторы риска, такие как гипертония, диабет и ожирение, способствуют развитию и прогрессированию сердечной недостаточности, недавние исследования пролили свет на потенциальное участие кишечной микробиоты в здоровье сердца [5]. Вопреки прогрессу, достигнутому в современных подходах к лечению ХСН, мы сталкиваемся с увеличением частоты госпитализаций и летальности. За последние десятилетия открытия в области патофизиологии, фармакотерапии и метаболомики позволили улучшить показатели выживаемости и смертности от сердечной недостаточности.

Материалы и методы

Дизайн исследования представляет собой проспективное обсервационное когортное исследование. В исследование включаются пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом ХСН согласно критериям Европейского общества кардиологов и группу здорового контроля (CNTRL).

Для анализа кишечного микробиома фекальные образцы были собраны в пробирки Zymo Research R1101 и хранились при температуре +4°C до момента выделения ДНК. Экстракцию тотальной микробной ДНК проводили с использованием набора ZymoBIOMICS DNA Miniprep Kit (Zymo Research, D4300). Качество выделенной ДНК оценивали спектрофотометрически (соотношение OD260/280) с помощью Nanodrop и электрофоретически в 1% агарозном геле. Концентрацию и чистоту образцов ДНК определяли флуориметрически на приборе Invitrogen Qubit 3.0 (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния, США). Высокопроизводительное секвенирование выполняли на платформе Illumina NovaSeq 6000 согласно стандартным протоколам производителя.

Анализ данных секвенирования проводили с использованием комплекса биоинформатических инструментов bioBakery 3, включающего методы таксономического, деформационного, функционального и филогенетического профилирования метагеномов. Относительная

Результаты

Наше исследование выявило важные изменения в составе кишечной микрофлоры у пациентов с ХСН по сравнению со здоровым контролем.

Во-первых, мы обнаружили значительное снижение разнообразия бактерий (альфа-разнообразие), что указывает на нарушение баланса микрофлоры (Рисунок 1). Кроме того, мы наблюдали существенные изменения в структуре микробного сообщества (бета-разнообразие) у пациентов с ХСН. Это свидетельствует о том, что ХСН связана не только с уменьшением разнообразия бактерий, но и с изменением их соотношения.

Интересно отметить, что у пациентов с ХСН наблюдалось значительное снижение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes (F/B ratio), двух основных типов бактерий в кишечнике (Рисунок 1). При этом представители типа Firmicutes преобладали в группе ХСН.

Недавние исследования убедительно демонстрируют, что изменения в микробиоме кишечника могут играть роль в развитии сердечно-сосудистых патологий, включая ХСН [5-7]. Микробиом взаимодействует с организмом через продуцируемые метаболиты, которые оказывают влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель настоящего исследования: изучить связи между микробными процессами в кишечнике и клиническими проявлениями ХСН.

Численность микробных таксонов оценивали с помощью алгоритма MetaPhlAn 4. Профилирование генов, метаболических путей и модулей осуществляли с использованием HUMAnN 3 на основе аннотаций UniRef90.

Для межгруппового сравнения применяли U-критерий Манна-Уитни. Бета-разнообразие оценивали с использованием индексов Брея-Кертиса (количественный) и Жаккара (качественный). Ординацию выполняли методом анализа главных координат (PCoA) с последующим применением тестов ANOSIM и PERMANOVA (999 пермутаций).

Анализ разнообразия, ординацию и статистические тесты реализованы на Python 3 с использованием пакетов Scikit-Bio 0.5.6, Scikit-Learn 1.2.0 и SciPy 1.7.0. Для визуализации применяли библиотеку Matplotlib 3.7.0. Выявление значимых функциональных особенностей между группами осуществляли с помощью STAMP 2.1.3. Дифференциальный анализ таксономического состава проводили методом LEfSe.

На уровне семейств и родов бактерий мы обнаружили ряд значимых изменений. Так, мы наблюдаем увеличение относительной численности бактерий семейств Sutterellaceae ($q < 0.009$); Synergistaceae ($q < 0.03$), важно отметить увеличение относительной численности представителей условно-патогенной флоры Anaerotruncus ($q < 0.006$); Dysosmobacter ($q < 0.011$); Enterocloster ($q < 0.002$); Flavonifractor ($q < 0.01$); Hungatella ($q < 0.009$); Parasutterella ($q < 0.001$).

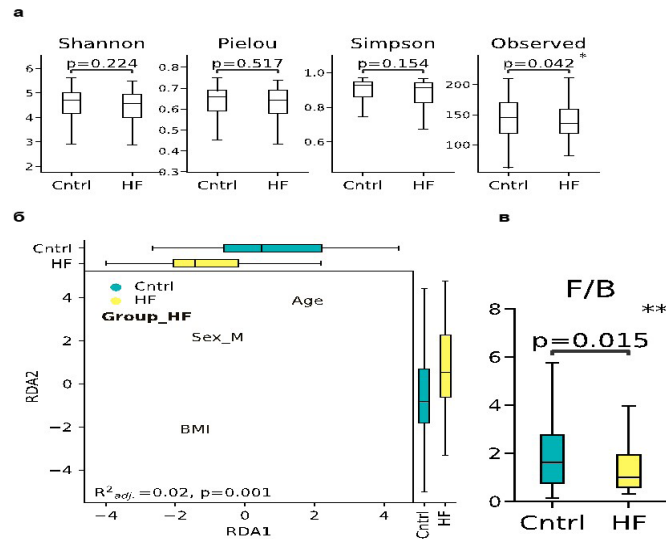


Рисунок 1 - Микробное разнообразие и композиционный анализ; а) alpha -разнообразие для индексов Shannon, Pielou, Simpson, and Observed; б) Redundancy Analysis (RDA); в) соотношение Firmicutes/Bacteroidetes между двумя группами HF и контроль

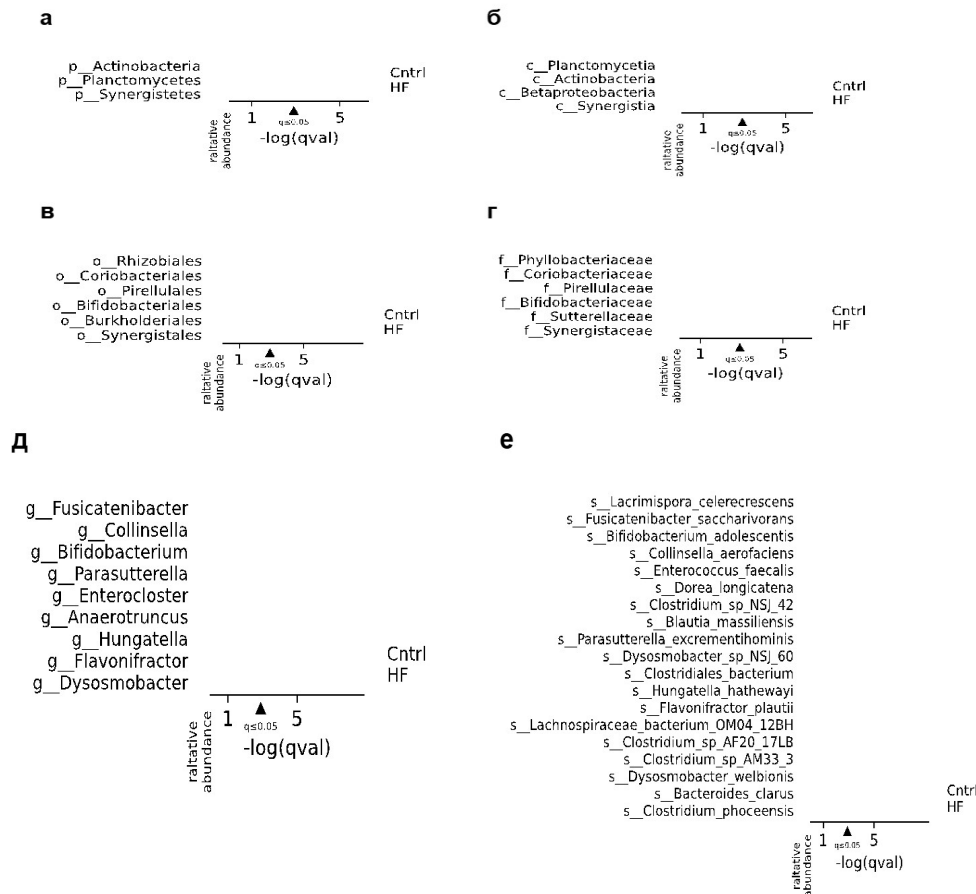


Рисунок 2 - Дифференциальный анализ бактериальных таксонов в контрольной группе и группе с ХСН методом LefSe. а) на уровне типов; б) на уровне классов; в) на уровне порядков; г) на уровне семейств; д) на уровне родов; е) на уровне видов

Также следует отметить уменьшение относительной численности представителей семейств Bifidobacteriaceae ($q < 0.012$), Coriobacteriaceae ($q < 0.006$). Известно, что некоторые штаммы Bifidobacterium могут производить γ -аминомасляную кислоту (ГАМК), которая обладает гипотензивным эффектом [6]. Представители Bifidobacteria могут снижать уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови, потенциально уменьшая риск атеросклероза. Bifidobacteria способствуют производству противовоспалительных цитокинов,

что может снижать системное воспаление, связанное с сердечно-сосудистыми заболеваниями [7]. Исследования показывают, что некоторые штаммы Bifidobacterium могут улучшать функцию эндотелия, что важно для здоровья сосудов [8]. Coriobacteriaceae участвуют в метаболизме желчных кислот, которые играют роль в регуляции уровня холестерина и триглицеридов [9].

Комплексный анализ композиционного состава кишечного микробиома на разных таксономических уровнях демонстрирует увеличение количества

бактерий, связанных с расщеплением белков, и уменьшение бактерий, участвующих в переработке углеводов. Это может приводить к образованию потенциально вредных веществ в кишечнике, таких как аммиак, фенолы и сульфиды. В частности, наблюдалось снижение активности путей, отвечающих за накопление и расщепление гликогена; образование сахарозы;

Обсуждение

Настоящее исследование выявило значительные изменения в составе кишечной микробиоты у пациентов с ХСН по сравнению со здоровым контролем. Полученные результаты согласуются с растущим объемом доказательств, указывающих на важную роль кишечного микробиома в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Luedde et al. (2017) отмечали снижение микробного разнообразия при ХСН [11], что приводит к нарушению важных функций кишечной микробиоты, включая метаболизм питательных веществ и поддержание барьерной функции кишечника [12]. Данные изменения могут способствовать транслокации бактерий и их метаболитов в кровоток, вызывая системное воспаление и оксидативный стресс, что, в свою очередь, может усугублять течение ХСН [11].

Значительное снижение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes у пациентов с ХСН представляет особый интерес, влияя на метаболизм короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), играющих важную роль в регуляции воспаления и функции кардиомиоцитов [13]. Изменения метаболизма КЦЖК, желчных кислот и других метаболитов, что может приводить к дислипидемии и нарушению энергетического обмена в миокарде. Cui et al. (2018) также наблюдали снижение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes при ХСН [14], однако Kamo et al. (2017),

расщепление сложных сахаров (стахиозы) и синтез аминокислоты орнитина. Такие представители, как *Blautia massiliensis*, *Dorea longicatena* и *Fusicatenibacter saccharivorans*, показали сильную связь со всеми изученными метаболическими путями. Это указывает на их потенциально важную роль в изменении обмена веществ при ХСН.

обнаружили противоположный результат [12]. Эти различия могут быть связаны с особенностями популяции пациентов или стадией заболевания.

Рядом авторов показан сдвиг кишечной флоры в сторону условно-патогенной, что способствует продукции триметиламин (ТМА), который в печени превращается в триметиламин-N-оксид (ТМАО) [15,16]. ТМАО связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и может способствовать прогрессированию ХСН через усиление воспаления и фиброза миокарда [16].

Наблюдаемое увеличение активности бактерий, связанных с расщеплением белков, и уменьшение активности бактерий, участвующих в переработке углеводов, согласуется с концепцией "уремического миллионера", предполагающей накопление токсичных метаболитов при ХСН [17]. Данные изменения могут способствовать накоплению уремических токсинов, таких как p-крезил сульфат и индоксил сульфат, может усиливать оксидативный стресс, способствуя повреждению кардиомиоцитов и эндотелиальной дисфункции [18].

Эти потенциальные механизмы могут образовывать порочный круг, где изменения в микробиоте способствуют прогрессированию ХСН. ХСН, в свою очередь, влияет на состав кишечной микробиоты.

Выводы

Эти результаты открывают новые перспективы для диагностики и лечения ХСН. В будущем анализ состава кишечных бактерий может стать дополнительным инструментом в оценке состояния пациентов с ХСН. Возможно, коррекция состава кишечной микрофлоры может стать частью комплексного лечения ХСН. Необходимы дальнейшие исследования для разработки конкретных рекомендаций по модификации кишечной микрофлоры у пациентов с ХСН.

Эти результаты подчеркивают важность комплексного подхода к лечению ХСН, учитывающего не только состояние сердечно-сосудистой системы, но и особенности кишечной микрофлоры пациента.

Литература

1. Savarese, G., Becher, P. M., Lund, L. H., Seferovic, P., Rosano, G. M., Coats, A. J. (2022). Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular research*, 118(17), 3272-3287. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
2. Sapna, F. N. U., Raveena, F. N. U., Chandio, M., Bai, K., Sayyar, M., Varrassi, G., Mohamad, T. (2023). Advancements in heart failure management: a comprehensive narrative review of emerging therapies. *Cureus*, 15(10). <https://doi.org/10.7759/cureus.46486>
3. Almeida, C., Gonçalves-Nobre, J. G., Alpuim Costa, D., Barata, P. (2023). The potential links between human gut microbiota and cardiovascular health and disease-is there a gut-cardiovascular axis?. *Frontiers in Gastroenterology*, 2, 1235126. <https://doi.org/10.3389/fgstr.2023.1235126>
4. Desai, D., Desai, A., Jamil, A., Csendes, D., Gutlapalli, S. D., Prakash, K., Khan, S. (2023). Re-defining the Gut Heart Axis: A Systematic Review of the Literature on the Role of Gut Microbial Dysbiosis in Patients With Heart Failure. *Cureus*, 15(2). <https://doi.org/10.7759/cureus.34902>
5. Petruzzello, C., Saviano, A., Manetti, L. L., Macerola, N., Ojetti, V. (2024). The Role of Gut Microbiota and the Potential

Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование. Это исследование выполнено в рамках грантового финансирования Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (гранты №AP23488818 и №BR21882152).

Вклад авторов. Концептуализация - М.Б., А.К.; методология - Д.С., Т.А., Л.И., А.Б., Н.К., А.Ж., Н.М., Ж.Д.; проверка - С.К., А.С.; формальный анализ - С.К., А.С. и М.Б.; написание (оригинальная черновая подготовка) - А.К.; написание (обзор и редактирование) - М.Б., А.К.

Effects of Probiotics in Heart Failure. *Medicina*, 60(2), 271. <https://doi.org/10.3390/medicina60020271>

6. Diez-Gutiérrez, L., San Vicente, L., Barrón, L. J. R., del Carmen Villarín, M., Chávarri, M. (2020). Gamma-aminobutyric acid and probiotics: Multiple health benefits and their future in the global functional food and nutraceuticals market. *Journal of Functional Foods*, 64, 103669. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103669>

7. Tang, J., Wei, Y., Pi, C., Zheng, W., Zuo, Y., Shi, P., Zhao, L. (2023). The therapeutic value of bifidobacteria in cardiovascular disease. *npj Biofilms and Microbiomes*, 9(1), 82. <https://doi.org/10.1038/s41522-023-00448-7>

8. Azuma, N., Saito, Y., Nishijima, T., Aoki, R., Nishihira, J. (2024). Effect of daily ingestion of Bifidobacterium and dietary fiber on vascular endothelial function: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison study. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 88(1), 86-96. <https://doi.org/10.1093/bbb/zbad148>

9. Zhang, Y. L., Li, Z. J., Gou, H. Z., Song, X. J., Zhang, L. (2022). The gut microbiota–bile acid axis: A potential therapeutic target for liver fibrosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 945368. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.945368>

10. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 2017 Mar 31;120(7):1183-1196. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.309715>

11. Luedde, M., Winkler, T., Heinsen, F. A., Rühlmann, M. C., Spehlmann, M. E., Bajrovic, A., Frey, N. (2017). Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart failure*, 4(3), 282-290. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12155>

12. Kamo, T., Akazawa, H., Suda, W., Saga-Kamo, A., Shimizu, Y., Yagi, H., Komuro, I. (2017). Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PloS one*, 12(3), e0174099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174099>

13. Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B. J., Koeth, R., Levison, B. S., DuGar, B., Hazen, S. L. (2011). Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *nature*, 472(7341), 57-63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>

14. Cui, X., Ye, L., Li, J., Jin, L., Wang, W., Li, S., Cai, J. (2018). Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Scientific reports*, 8(1), 635. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18756-2>

15. Kummén, M., Holm, K., Anmarkrud, J. A., Nygård, S., Vesterhus, M., Høivik, M. L., Hov, J. R. (2017). The gut microbial profile in patients with primary sclerosing cholangitis is distinct from patients with ulcerative colitis without biliary disease and healthy controls. *Gut*, 66(4), 611-619. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310500>

16. Tang, W. W., Wang, Z., Kennedy, D. J., Wu, Y., Buffa, J. A., Agatista-Boyle, B., Hazen, S. L. (2015). Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circulation research*, 116(3), 448-455. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305360>

17. Falconi, C. A., Junho, C. V. D. C., Fogaça-Ruiz, F., Vernier, I. C. S., Da Cunha, R. S., Stinghen, A. E. M., Carneiro-Ramos, M. S. (2021). Uremic toxins: an alarming danger concerning the cardiovascular system. *Frontiers in physiology*, 12, 686249. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.686249>

18. Lin, C. J., Wu, V., Wu, P. C., Wu, C. J. (2015). Meta-analysis of the associations of p-cresyl sulfate (PCS) and indoxyl sulfate (IS) with cardiovascular events and all-cause mortality in patients with chronic renal failure. *PloS one*, 10(7), e0132589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132589>

Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі кезіндегі ішек микробиотасының кешенді талдауы: Аурудың патофизиологиясы контекстіндегі метабеномдық деректер мен метабаликалық жолдардың интеграциясы

Бекбосынова М.¹, Сайлыбаева Ә.², Жетібаева С.³, Тәуекелова А.⁴, Лайсканов И.⁵, Аипов Б.⁶, Нұрлан Қ.⁷, Алданыш Ж.⁸, Мұханбетжанов Н.⁹, Жармұханов Ж.¹⁰, Қожахметов С.¹¹, Қушугулова А.¹²

¹ Басқарма төрағасының орынбасары, "University Medical Center" корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан. E-mail: m.bekbosynova@umc.org.kz

² Ғылым департаментінің директоры, "University Medical Center" корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан. E-mail: s.aliya@umc.org.kz

³ Дәрігер-кардиолог, "University Medical Center" корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан. E-mail: s.jetybayeva@umc.org.kz

⁴ Дәрігер-кардиолог, "University Medical Center" корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан. E-mail: a.tauekelova@umc.org.kz

⁵ Дәрігер-кардиолог, "University Medical Center" корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан. E-mail: i.laiskanov@umc.org.kz

⁶ Резидент-кардиолог, "University Medical Center" корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан. E-mail: b.aipov@umc.org.kz

⁷ Резидент-кардиолог, "University Medical Center" корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан. E-mail: kasiet.nurlan@umc.org.kz

⁸ Резидент-кардиолог, "University Medical Center" корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан. E-mail: zhuzmazhan_alday@mail.ru

⁹ Ғылыми қызметкер, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: nurislam.mukhanbetzhanov@nu.edu.kz

¹⁰ Ғылыми қызметкер, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: zharkyn.jarmukhanov@nu.edu.kz

¹¹ Жетекші ғылыми қызметкер, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: skozhakhmetov@nu.edu.kz

¹² Жетекші ғылыми қызметкер, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: akushugulova@nu.edu.kz

Түйіндеме

Созылмалы жүрек жетіспеушілігі (СЖЖ) айтарлықтай аурушаңдық пен өлім-жітімге байланысты жаһандық денсаулық сақтау мәселесі болып табылады. Соңғы зерттеулер ішек микробиотасының жүрек денсаулығында әлеуетті рөлін көрсетеді.

Бұл зерттеудің мақсаты ішектегі микробтық процестер мен созылмалы жүрек жетіспеушілігінің клиникалық көріністері арасындағы байланысты зерттеу болды.

Әдістері. Бұл проспективті бақылау когорттық зерттеуге СЖЖ диагнозы расталған 18 жасан асқан науқастар қатысты. Науқастар эхокардиографиялық деректер негізінде стратификацияланды. Ішек микробиомын талдау жоғары өнімді секвенирлеу және биоинформатикалық құралдарды қолдану арқылы жүргізілді.

Нәтижелер. СЖЖ бар науқастарда дені сау бақылау тобымен салыстырғанда ішек микрофлорасының құрамында айтарлықтай өзгерістерді анықтады. Альфа әртүрлілігінің төмендеуі және бета әртүрлілігінің өзгеруі байқалды, бұл микробтық тепе-теңдіктің бұзылуын көрсетеді. СЖЖ бар науқастарда Firmicutes/Bacteroidetes қатынасының айтарлықтай төмендеуі байқалды. Тұқымдас және туыс деңгейінде айтарлықтай өзгерістер, соның ішінде Sutterellaceae, Synergistaceae және бірнеше оппортунистік бактериялардың салыстырмалы мөлшерінің артуы анықталды. Әлеуетті кардиопротекторлық қасиеттері бар Bifidobacteriaceae және Coriobacteriaceae-нің салыстырмалы мөлшерінің азаюы байқалды.

Қорытынды. Метаболикалық жолдарды талдау ауыздардың ыдырауымен байланысты бактериялардың белсенділігінің жоғарылауын және көмірсулардың метаболизміне қатысатын бактериялардың белсенділігінің төмендеуін көрсетті. Бұл ішекте әлеуетті зиянды заттардың түзілуіне әкелуі мүмкін. Зерттеу нәтижелері СЖЖ-ін диагностикалау мен емдеудің жаңа перспективаларын ашады. Ішек бактерияларының құрамын талдау СЖЖ бар науқастардың жағдайын бағалаудың қосымша құралына айналуы мүмкін, ал ішек микрофлорасының құрамын түзету кешенді емдеудің бір бөлігі ретінде қарастырылуы мүмкін.

Түінді сөздер: созылмалы жүрек жетіспеушілігі, метагеномика, микробиом, метаболиттер.

Comprehensive Analysis of Gut Microbiota in Chronic Heart Failure: Integration of Metagenomic Data and Metabolic Pathways in the Context of Disease Pathophysiology

Makhabbat Bekbosynova¹, Aliya Sailybayeva², Saltanat Jetybayeva³, Ainur Tauekelova⁴, Islambek Laiskanov⁵, Baurzhan Aipov⁶, Kassiyet Nurlan⁷, Zhumazhan Aldanysh⁸, Nurislam Mukhanbetzhanov⁹, Zharkyn Jarmukhanov¹⁰, Samat Kozhakhmetov¹¹, Almagul Kushugulova¹²

¹ Deputy Chairman, Corporate fund «University Medical Center», Astana, Kazakhstan. E-mail: m.bekbosynova@umc.org.kz

² Director of Research Department, Corporate fund «University Medical Center», Astana, Kazakhstan.

E-mail: s.aliya@umc.org.kz

³ Cardiologist, Corporate fund «University Medical Center», Astana, Kazakhstan. E-mail: s.jetybayeva@umc.org.kz

⁴ Cardiologist, Corporate fund «University Medical Center», Astana, Kazakhstan. E-mail: a.tauekelova@umc.org.kz

⁵ Cardiologist, Corporate fund «University Medical Center», Astana, Kazakhstan. E-mail: i.laiskanov@umc.org.kz

⁶ Resident cardiologist, Corporate fund «University Medical Center», Astana, Kazakhstan. E-mail: b.aipov@umc.org.kz

⁷ Resident cardiologist, Corporate fund «University Medical Center», Heart center, Astana, Kazakhstan.

E-mail: kasiet.nurlan@umc.org.kz

⁸ Resident cardiologist, Corporate fund «University Medical Center», Astana, Kazakhstan. E-mail: zhumazhan_alday@mail.ru

⁹ Researcher, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan.

E-mail: nurislam.mukhanbetzhanov@nu.edu.kz

¹⁰ Researcher, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan.

E-mail: zharkyn.jarmukhanov@nu.edu.kz

¹¹ Leading researcher, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan.

E-mail: skozhakhmetov@nu.edu.kz

¹² Leading researcher, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan.

E-mail: akushugulova@nu.edu.kz

Abstract

Chronic Heart Failure (CHF) represents a global health concern associated with significant morbidity and mortality. Recent studies suggest a potential role of the gut microbiota in cardiac health.

The objective of this investigation was to examine the associations between microbial processes in the intestine and the clinical manifestations of CHF.

Methods. This prospective observational cohort study included patients over 18 years of age with a verified diagnosis of CHF. Patients were stratified based on echocardiographic data. Gut microbiome analysis was conducted using high-throughput sequencing and bioinformatic tools.

The results revealed significant alterations in the composition of the intestinal microflora in patients with CHF compared to healthy controls. A reduction in alpha diversity and changes in beta diversity were observed, indicating a disruption in the microbial balance. Patients with CHF exhibited a significant decrease in the Firmicutes/Bacteroidetes ratio. At the family and genus levels, significant changes were detected, including an increase in the relative abundance of Sutterellaceae, Synergistaceae, and several opportunistic bacteria. A decrease in the relative abundance of Bifidobacteriaceae and Coriobacteriaceae, known for their potential cardioprotective properties, was observed.

Conclusions. Analysis of metabolic pathways demonstrated an increase in the activity of bacteria associated with protein degradation and a decrease in the activity of bacteria involved in carbohydrate metabolism. This may lead to the formation of potentially harmful substances in the intestine. The study results open new perspectives for the diagnosis and treatment of CHF. Analysis of the intestinal bacterial composition may become an additional tool in assessing the condition of patients with CHF, and modulation of the gut microflora composition may be considered as part of a comprehensive treatment approach.

Keywords: chronic heart failure, metagenomics, microbiome, metabolites.