



УДК:612.39, 616-008.9, 616-084, 616.1

ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ НА СИНТЕЗ N-ОКСИД ТРИМЕТИЛАМИНА В ОРГАНИЗМЕ

*Синюкова Т.А., Коваленко Л.В., Кавушевская Н.С., Ложкин Д.А., Шестакова В.А.

Сургутский государственный университет
ул. Ленина 1, г. Сургут, 628408, Ханты-Мансийский автономный округ - Югра, Россия
[*proles@bk.ru](mailto:proles@bk.ru)

АБСТРАКТ

В последние годы растет интерес к выяснению взаимосвязей между метаболизмом кишечной микробиоты и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Определенные метаболиты кишечного микробиома - некоторые желчные кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты и N- оксид триметиламина - могут способствовать развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. Было доказано, что N-оксид триметиламина может обострять сердечно-сосудистые заболевания путем прогрессирования атеросклероза и тромботических рисков, а также показана корреляция с другими кардиометаболическими заболеваниями, такими как неалкогольная жировая болезнь печени и хроническая почечная болезнь. Одним из множества факторов, влияющих на уровень образования N-оксид триметиламина в организме человека, является питание. Данная статья посвящена изучению влияния пищевых продуктов на выработку N-оксид триметиламина. Анализ данных показал, что на повышение синтеза N-оксид триметиламина могут влиять продукты с повышенным содержанием первичных субстратов, состав кишечного микробиома человека, способ кулинарной обработки продуктов. Следует отметить что, уровень концентрации окисленной формы триметиламина может быть снижен некоторыми биологически активными соединениями содержащими полифенолы. Исследования в этой области малочисленны и противоречивы, что вызывает необходимость проведения дальнейших исследований по влиянию пищевых продуктов на метаболизм триметиламина и его окисленной формы.

Ключевые слова: триметиламин, N-оксид триметиламин, влияние диеты на N-оксид триметиламин, метаболизм N-оксид триметиламина, источники триметиламина

ВВЕДЕНИЕ

N-оксид триметиламина (ТМАО) – это органическое вещество, которое относится к классу оксидов аминов с формулой $(\text{CH}_3)_3\text{NO}$. ТМАО представляет собой окисленную форму триметиламина (ТМА) [1,2]. В настоящее время детальное изучение и понимание роли кишечной микробиоты человека привело к идентификации большого количества метаболитов, которые вырабатываются в кишечнике. Эти метаболиты могут играть роль, как в здоровье человека, так и в возможных заболеваниях. В последние годы растет интерес к выяснению взаимосвязей между метаболизмом кишечной микробиоты и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Определенные метаболиты кишечного микробиома, такие как некоторые желчные кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты и N- оксид триметиламина, могут способствовать развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. В начале 2010 года ряд исследований были посвящены связыванию ТМАО с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний. Было доказано, что ТМАО может обострять сердечно-сосудистые заболевания путем прогрессирования атеросклероза и тромботических рисков, а также показана корреляция с другими

кардиометаболическими заболеваниями, такими как неалкогольная жировая болезнь печени и хроническая почечная болезнь [3].

Известно, что на уровень концентрации N-оксид триметиламина в организме человека влияет множество факторов. К таким факторам относятся пол, состав кишечного микробиома, лекарственные препараты, активность ферментов печени и функция почек. Ответ на вопрос: «Может ли пол влиять на концентрацию ТМАО?», пока не получен. Некоторые исследования отмечают взаимосвязь между полом и концентрацией метаболитов в здоровой исследуемой группе [3-6], в то время как другие это опровергают [7,8]. Еще один очень важный фактор, влияющий на уровень ТМАО в организме - это диета. Диета, богатая продуктами, содержащими большое количество предшественников триметиламина, связана с более высоким уровнем N-оксид триметиламина в организме человека. Процесс образования ТМА из пищевых продуктов зависит от присутствия кишечных микробов, которые способны метаболизировать предшественников триметиламина [1,9-12].

Таким образом, мы видим, что синтез и концентрация ТМАО в организме может быть управляемым процессом. Как минимум питание (диета) может играть огромную роль в скорости образования ТМАО в печени. Учитывая актуальность превентивных, персонализированных подходов в медицине, для лиц с отягощенным кардиологическим анамнезом и с уже имеющимися заболеваниями сердечно-сосудистой системы, важно подобрать помимо медикаментозного лечения, правильное питание. Это поможет предотвратить их развитие и не усугубить течение. Как правило, при назначении лечения, пациенты соблюдают лишь лечение лекарственными препаратами и меньше или вовсе игнорируют такие рекомендации как диета, физические нагрузки, режим труда и отдыха и другие. Другой проблемой может быть недостаточная компетентность врача в области правильно подобранной диеты с учетом индивидуальных особенностей пациента и его состояния. Таким образом, существует необходимость изучения вопроса регуляции синтеза ТМАО с учетом пищевого поведения.

Влияние пищевых продуктов на выработку N-оксид триметиламина.

Проводился литературный обзор в базах данных MedlinePlus, PubMed, NHS Choices, BioMed Central по ключевым словам: N-оксид триметиламин, питание, влияние диеты на N-оксид триметиламин, синтез ТМАО. Глубина поиска – 8 лет.

Для того чтобы понимать как диета может повлиять на синтез и концентрацию ТМАО в организме, необходимо ясно представлять процесс образования триметиламина и его окисленной формы.

Триметиламин образуется из пищевых соединений, присутствующих в пище [3,13]. Он в основном образуется из пищевых субстратов в результате метаболизма фосфатидилхолина / холина, карнитина, бетаина, диметилглицина и эрготионеина кишечной микрофлорой в толстой кишке. Родственные карнитину метаболиты такие как: γ -бутиробетин и кротонобетин, также являются одними из важных предшественников бетаина, который является продуктом окисления холина. В зависимости от кишечной микробиоты некоторые из этих соединений могут участвовать в образовании ТМА и ТМАО [3].

После абсорбции триметиламина в кишечнике он транспортируется в печень через портальную систему кровообращения, где превращается в N-оксид триметиламин под действием флавиномоноксигеназ печени (ФМО1 и ФМО3), но он также может расщепляться до метиламина, диметиламина (ДМА), и аммиака в толстой кишке [1,2,14,15].

Основным предшественником образования ТМА у вегетарианцев, веганов и всеядных животных является фосфатидилхолин. Он является основным пищевым источником холина. Красное мясо богато карнитином, а говядина, птица, печень, рыба и

яичные желтки богаты холином. Другими пищевыми источниками холина являются соя, овощи (цветная и белокочанная капуста) и цельнозерновые продукты. Кроме того, холин в высоких концентрациях присутствует в пищевых добавках и лекарствах в форме фосфатидохолина. Фосфатидохолин может быть преобразован в холин с помощью фермента фосфолипазы, и, наоборот, холин может быть преобразован в фосфатидохолин, катализируемый холинкиназой. Холин превращается в ТМА ферментом холин-ТМА-лиазой [16]. Два фермента (холиндегидрогеназа и бетаинальдегиддегидрогеназа) позволяют превращать холин в бетаин [17].

Одним из основных предшественников ТМА также является L-карнитин. Превращение L-карнитина в ТМА ферментируется карнитин-оксидоредуктазой или может быть преобразовано в два других предшественника, таких как бетаин (L-карнитиндегидрогеназой) и γ -бутиробетаин (ферментом γ -бутиробетанил-КоА: карнитин-КоА трансферазой) [16,17]. Эрготионеин может быть еще одним источником ТМА, полученным из пищевых источников, таких как некоторые виды фасоли, мясные продукты (печень и почки) или грибы. Эрготионеин превращается в ТМА ферментом эрготионазой [16].

После абсорбции большая часть триметиламина (почти 95%) окисляется до N-оксид триметиламина, который транспортируется в ткани для накопления в виде осмолита или выводится почками [14], потом, фекалиями (4%), выдыхаемым воздухом (менее 1%) [15]. Метаногенные бактерии кишечника, содержащие фермент деметилазу ТМАО, могут метаболизировать N-оксид триметиламина до диметиламина, формальдегида, аммиака и метана [18].

Кроме того, было показано, что N-оксид триметиламин из пищевых продуктов может непосредственно всасываться в кишечнике [9]. Следовательно, на уровни ТМАО в плазме влияют образование триметиламина и его деградация, а также скорость секреции триметиламина, диметиламина и N-оксид триметиламина [1].

В исследовании Van Неске и соавт. было показано влияние употребления красного и белого мяса на окислительный стресс, воспаление и концентрацию ТМА у крыс. Диета, богатая красным мясом, привела к более высокой концентрации ТМА и ТМАО в моче по сравнению с диетой, богатой белым мясом (курица) [19]. Множество других исследований также [1,3,9,19- 26] показали, что уровни N-оксид триметиламина и / или триметиламина в моче или плазме в значительной степени связаны с потреблением мяса. В большинстве этих исследований различия между белым мясом, красным мясом и мясными консервами не оценивались. Yu et al. показали, что ТМАО четко ассоциируется с жареным во фритюре мясом. В одном исследовании сравнивали влияние на образование N-оксид триметиламина мяса и рыбы. Было показано, что рыба вызывает двукратное увеличение ТМАО в моче по сравнению с мясом [21]. Некоторые исследования [25-28] продемонстрировали, что употребление мяса не оказывает заметного воздействия на ТМАО в плазме или моче.

В настоящее время в рационе популярным становится употребление «дичи», не только коренными малочисленными народами, но и в общей популяции. Мясо диких животных, таких как медведь, лось, олень, кабан, косуля и других видов всегда считалось здоровой пищей, обладая диетическими, питательными, высококалорийными свойствами. Данных по изучению влияния такого мяса на образование триметиламина и его окисленной формы в литературе нет. Поэтому этот вопрос является весьма перспективным в изучении.

Исследования Koeth et al. [29] показали, что у вегетарианцев и веганов наблюдалось снижение уровней ТМАО из-за меньшего количества L-карнитина и холина, потребляемого вместе с пищей.

В декабре 2020 года в одной из статей была продемонстрирована сильная корреляция между N-оксид триметиламином и потреблением рыбы, причем в основном морской рыбы и моллюсков, а не пресноводной. Почти все исследования, посвящённые

возможной связи между потреблением рыбы и ТМАО, показали статистически значимую зависимость между уровнем ТМАО и / или ТМА в моче или плазме и потреблением рыбы [1,9,20-23,27,28,30].

Одно из самых первых исследований по оценке пищевых продуктов показало, что только рыба и другие морепродукты значительно повышают уровень ТМАО в моче [31]. В других исследованиях связь между потреблением рыбы и моллюсков с концентрацией ТМАО в плазме была ограничена только мужчинами [22]. Другие два исследования показали отсутствие таковой связи. Rohrmann et al. [7] показали, что потребление мяса, яиц или рыбы не связано с концентрацией ТМАО, холина или бетаина. Однако есть исследования, в которых конкретно оценивалось влияние употребления в пищу различных видов рыбы на уровень триметиламина и N-оксид триметиламина. Как уже сообщалось ранее, уровень ТМАО был выше у тех, кто употреблял морскую рыбу и моллюсков [21]. Эти данные были подтверждены в другом исследовании, свидетельствовавшем о более высоких значениях ТМАО в группе, потреблявшей моллюсков и темную мясную рыбу (стейк из тунца, скумбрию, лосось, сардины, голубую рыбу и рыбу-меч) [25]. Другая работа показала, что потребление трески сильнее влияет на концентрацию N-оксид триметиламина в плазме и моче, чем потребление лосося [27]. Другое исследование оценивало методы приготовления и показало, что значения ТМАО сильно связаны с потреблением жареной рыбы.

Предполагается, что повышение образования ТМАО в организме человека связано с тем, что в рыбе очень много натурального предварительно синтезированного ТМАО, который может непосредственно абсорбироваться после употребления, а затем выводиться с мочой [32]. Есть данные о том, что N-оксид триметиламина у морских ракообразных и морских рыб выполняет защитную функцию от давления воды, температуры, солености и мочевины и увеличение его концентрации в тканях рыб, по-видимому, связано с глубиной обитания, позволяющее выдерживать гидростатическое давление [14,33]. Поэтому этот вопрос остается открытым и требует тщательного изучения.

Достаточное количество исследований посвящено оценке корреляции между потреблением яиц и повышенным уровнем ТМАО. Pignanelli et al. [32] описали, что потребление яичного желтка значительно влияет на уровень ТМАО в плазме. Фосфатидилхолин в яичном желтке благодаря действию кишечного микробиома может вносить существенный вклад в синтез окисленного триметиламина. Увеличение ТМАО, вызванное потреблением яиц, также связано с риском сердечно-сосудистых заболеваний. Tang et al. [35] изучили влияние яиц на ТМАО. После тестовой дозы двух сваренных вкрутую яиц обнаружили, что у пациентов с наивысшим квартилем по N-оксид триметиламину трехлетний риск инфаркта миокарда или инсульта увеличился в 2,5 раза. Эти же данные подтвердили другие ученые [36]. В другом исследовании потребление 3 яиц в день в течение 4 недель привело к снижению отношения холестерина и липопротеинов низкой плотности, к увеличению холестерина и липопротеидов высокой плотности и повышению концентрации холина в плазме, без изменения концентрации ТМАО в плазме [37]. Исследования Chenghao Zhu et al., по употреблению цельных яиц также показали увеличение холина и бетаина в плазме, без изменения уровня N-оксид триметиламина или микробиома кишечника у женщин с избыточным весом в постменопаузе [38].

Не так много исследований посвящены оценке корреляции между потреблением ферментированных и неферментированных молочных продуктов и повышенным ТМАО. Некоторые из них [7,39] показали положительную связь между потреблением молочной пищи и концентрацией ТМАО в плазме. Употребление ферментированных молочных продуктов в сравнении с неферментированными молочными продуктами показало более низкое содержание циркулирующего и мочевого N-оксид триметиламина [39].

Очень мало исследований посвящено изучению влияния продуктов растительного происхождения [36,40]. Различные продукты были оценены Yu et al. [21]. Они показали, что потребление соевых продуктов или бобовых не влияет на значения ТМАО в моче или плазме. Употребление фруктов, овощей, злаков [31] и клетчатки [24] не оказало значительного влияния на концентрацию ТМАО.

Диета с высоким содержанием соли увеличивает у крыс уровень концентрации N-оксид триметиламина в плазме, что связано со снижением экскреции его с мочой. Кроме того чрезмерное потребление соли влияет на состав кишечных бактерий. Возможно, потребление соли оказывает прямое влияние на взаимодействие между кишечными бактериями и гомеостазом их хозяина [41].

Laura E. Griffin et al. [42] изучали, может ли средиземноморская диета снизить концентрацию ТМАО. Они измерили уровни N-оксид триметиламина до и после диетического вмешательства у 115 здоровых людей с повышенным риском рака толстой кишки. Диета была основана на повышенном потреблении клетчатки и изменении потребления многих других диетических продуктов, содержащих жиры, для увеличения потребления мононенасыщенных жиров в рационе. Они не наблюдали значительных изменений в уровнях ТМАО в плазме или в соотношении соединений-предшественников ТМАО, но средиземноморская диета может противодействовать провоспалительным эффектам увеличения образования ТМАО.

При этом, в литературе имеются данные о том, что уровни ТМАО могут быть снижены некоторыми биологически активными соединениями. Это касается фенольных соединений присутствующие в пищевых продуктах [43].

В настоящее время известно, что концентрация N-оксид триметиламина в организме положительно коррелирует с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у людей. Исследования Zouyan He et al. показали, что плоды боярышника, содержащие фенольные антиоксиданты, могут уменьшить атерогенез, облегчить воспаление, улучшить способность к антиоксидантной защите и частично снизить повышение содержания холестерина в печени у мышей вызванное триметиламин- N-оксидом [44].

Giuseppe Annunziata et al. показали эффект новой нутрицевтической рецептуры на основе полифенольного экстракта виноградных выжимок в снижении уровней ТМАО в сыворотке крови у здоровых людей [45].

Chen M.L. et al. также подтверждают этот эффект. Они обнаружили, что ресвератрол ослабляет атеросклероз, индуцированный триметиламин- N- оксидом у мышей и снижает уровни ТМАО, подавляя продукцию комменсальных микробов триметиламина посредством ремоделирования кишечной микробиоты. Ресвератрол ослабляет атеросклероз, вызванный триметиламин- N- оксидом, регулируя синтез ТМАО и метаболизм желчных кислот посредством ремоделирования кишечной микробиоты [46]. Учитывая единичные исследования в этой области необходимо продолжить изучение влияния полифенолов на триметиламин- N- оксид, что может быть весьма актуальным в лечении и профилактике сердечной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая вышесказанное можно прийти к выводу о том, что на повышение синтеза N-оксид триметиламина могут влиять несколько процессов. Во-первых, продукты с повышенным содержанием фосфатидилхолина / холина, карнитина, бетаина способствуют выработке ТМА/ТМАО, поскольку являются субстратами для их синтеза.

Во-вторых, диета напрямую влияет на состав кишечного микробиома человека. Исследования David L.A. et al. подтверждают, что даже кратковременные изменения в диете приводят к изменению состава микробного сообщества человека [47]. Уменьшая

или увеличивая количество штаммов, продуцирующих ТМА в микробиоме, дисбиоз может изменять уровни ТМАО [48]. Как известно, дисбактериоз вызывается неправильным питанием с высоким содержанием животных жиров. Изменения кишечной микробиоты могут влиять на уровни ТМА, регулируя синтез ТМАО в кишечнике [49].

В-третьих, способ кулинарной обработки продуктов также может влиять на уровень синтеза N-оксид триметиламина в организме. Особенно это касается жареной и соленой пищи.

Однако, за счет диеты, богатой клетчаткой, и вегетарианской диеты можно снизить потребление общего холина, что приведет к уменьшению синтеза ТМАО в печени. Также уровень концентрации окисленной формы триметиламина может быть снижен некоторыми биологически активными соединениями содержащими полифенолы. Тем не менее, нужно отметить, что изложенные данные противоречивы и требуют проведения дальнейших клинических исследований для оценки их эффективности, дозировки этих биологически активных компонентов на уровни ТМАО и его предшественников, а также необходимо продолжить изучение влияния пищевых продуктов на синтез ТМА/ ТМАО на микробиом человека ввиду противоречивых и недостаточных данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gessner A., di Giuseppe R., Koch K., Fromm M.F., Lieb W., Maas R. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) determined by LC-MS/MS: distribution and correlates in the population-based PopGen cohort// *Clin Chem Lab Med.*- 2020.- Vol. 58.- P.733-740.
2. Subramaniam S., Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: Breathe new life// *Br J Pharmacol.*- 2018.- Vol.175. - P.1344-1353.
3. Al-Rubaye H., Perfetti G., Kaski J.C. The role of microbiota in cardiovascular risk: Focus on trimethylamine oxide// *Curr Probl Cardiol.*-2019.- Vol. 44. -P.182-196.
4. Obeid R., Awwad H.M., Rabagny Y., Graeber S., Herrmann W., Geisel J. Plasma trimethylamine N-oxide concentration is associated with choline, phospholipids, and methyl metabolism// *Am J Clin Nutr.* - 2016. - Vol. 103. -P.703-711.
5. Manor O., Zubair N., Conomos M.P., Xu X., Rohwer J.E., Krafft C.E., et al. A multi-omic association study of trimethylamine N-oxide // *Cell Rep.* - 2018. - Vol.24. -P.935-946.
6. Barrea L., Annunziata G., Muscogiuri G., Laudisio D., Somma C.D., Maisto M., et al. Trimethylamine N-oxide, mediterranean diet, and nutrition in healthy, normal-weight adults: Also a matter of sex? //*Nutrition.*- 2019.-Vol.62. -P.7-17.
7. Rohrmann S., Linseisen J., Allenspach M., von Eckardstein A., Müller D. Plasma concentrations of trimethylamine-N-oxide are directly associated with dairy food consumption and low-grade inflammation in a german adult population// *J Nutr.*- 2016. - Vol.146. -P. 283-289.
8. Wang Z., Levison B.S., Hazen J.E., Donahue L., Li X.M., Hazen S.L. Measurement of trimethylamine-N-oxide by stable isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry// *Anal Biochem.* - 2014. - Vol. 455.- P. 35-40.
9. Cho C.E., Taesuwan S., Malysheva O.V., Bender E., Tulchinsky N.F., Yan J., et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: A randomized controlled trial// *Mol Nutr Food Res.* -2017.-Vol. 61, №1.- P. 256-259.
10. Miller M.J. Risk factors for cardiovascular disease: A cautionary tale of diet-microbiome interactions// *J Am Coll Nutr.*- 2013.-Vol. 32.-P. 75-82.
11. Roberts A.B., Gu X., Buffa J.A., Hurd A.G., Wang Z., Zhu W., et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential// *Nat Med.*- 2018.- Vol. 24, №9. -P.1407-1417.

12. Wang Z., Bergeron N., Levison B.S., Li X.S., Chiu S., Jia X., et al. Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women// *Eur Heart J.*- 2019.- Vol. 40.-P. 583-594.
13. Zeisel S.H., Warrier M. Trimethylamine N-oxide, the microbiome, and heart and kidney disease// *Annu Rev Nutr.*- 2017.- Vol. 37. -P.157-181.
14. Velasquez M.T., Ramezani A., Manal A., Raj D.S. Trimethylamine N-oxide: The good, the bad and the unknown// *Toxins.*- 2016.- Vol.8, №11.-P. 326.
15. Papandreou C., Moré M., Bellamine A. Trimethylamine N-oxide in relation to cardiometabolic health - cause or effect? // *Nutrients.*- 2020.- Vol.12, №. 5. - P.1330.
16. Janeiro M.H., Ramírez M.J., Milagro F.I., Martínez J.A., Solas M. Implication of trimethylamine N-oxide (TMAO) in disease: Potential biomarker or new therapeutic target// *Nutrients.*- 2018.- Vol.10, №10.-P.1398.
17. Fennema D., Phillips I.R., Shephard E.A. Trimethylamine and trimethylamine N-oxide, a flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3)-mediated host-microbiome metabolic axis implicated in health and disease// *Drug Metab Dispos.*- 2016.- Vol. 44.-P. 1839-1850.
18. Chhibber-Goel J., Gaur A., Singhal V., Parakh N., Bhargava B., Sharma A. The complex metabolism of trimethylamine in humans: Endogenous and exogenous sources// *Expert Rev Mol Med.*- 2016.- Vol.18.- e8. <https://doi: 10.1017/erm.2016.6>.
19. Van Hecke T., Jakobsen L.M., Vossen E., Gueraud F., De Vos F., Pierre F., et al. Short-term beef consumption promotes systemic oxidative stress, TMAO formation and inflammation in rats, and dietary fat content modulates these effects// *Food Funct.*- 2016.- Vol. 7. -P. 3760-3771.
20. Krüger R., Merz B., Rist M.J., Ferrario P.G., Bub A., Kulling S.E., Watzl B. Associations of current diet with plasma and urine TMAO in the KarMeN study: Direct and indirect contributions// *Mol. Nutr. Food Res.*- 2017.- Vol. 61, №11. <https://doi: 10.1002/mnfr.201700363>.
21. Yu D., Shu X., Rivera E.S., Zhang X., Cai Q., Calcutt M.W., Xiang Y., Li H., Gao Y., Wang T.J. et al. Urinary Levels of Trimethylamine-N-Oxide and Incident Coronary Heart Disease: A Prospective Investigation Among Urban Chinese Adults// *J. Am. Hear. Assoc.*- 2019.- Vol.8, №1.- e010606. <https://doi: 10.1161/JAHA.118.010606>.
22. Andraos S., Lange K., Clifford S., Jones B., Thorstensen E.B., Kerr J., Wake M., Saffery R., Burgner D.P., O'Sullivan J.M. Plasma Trimethylamine N-Oxide and Its Precursors: Population Epidemiology, Parent-Child Concordance, and Associations with Reported Dietary Intake in 11- to 12-Year-Old Children and Their Parents// *Curr. Dev. Nutr.*- 2020.- Vol.4, № 7.- e:nzaa103. <https://doi: 10.1093/cdn/nzaa103>.
23. De Souza R.J., Shanmuganathan M., Lamri A., Atkinson S., Becker A., Desai D., Gupta M., Mandhane P.J., Moraes T.J., Morrison K.M. et al. Maternal Diet and the Serum Metabolome in Pregnancy: Robust Dietary Biomarkers Generalizable to a Multiethnic Birth Cohort// *Curr. Dev. Nutr.*- 2020.- Vol.4, №10.- e:nzaa144. <https://doi: 10.1093/cdn/nzaa144>.
24. Hamaya R., Ivey K.L., Lee D.H., Wang M., Li J., Franke A., Sun Q., Rimm E.B. Association of diet with circulating trimethylamine-N-oxide concentration// *Am. J. Clin. Nutr.*- 2020.- Vol. 112.- P.1448-1455.
25. MacPherson M.E., Hov J.R., Ueland T., Dahl T.B., Kummen M., Otterdal K., Holm K., Berge R.K., Mollnes T.E., Trøseid M. et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-Oxide Associates with Inflammation in Common Variable Immunodeficiency// *Front. Immunol.*- 2020.- Vol.11.-P.2217.
26. Yin X., Gibbons H., Rundle M., Frost G., McNulty B.A., Nugent A.P., Walton J., Flynn A., Brennan L. The Relationship between Fish Intake and Urinary Trimethylamine-N-Oxide// *Mol. Nutr. Food Res.*- 2020.- Vol. 64,. №3.- e:1900799. <https://doi: 10.1002/mnfr.201900799>.

27. Iannotti L.L., Lutter C.K., Waters W.F., Riofrío C.A.G., Malo C., Reinhart G., Palacios A., Karp C., Chapnick M., Cox K. et al. Eggs early in complementary feeding increase choline pathway biomarkers and DHA: A randomized controlled trial in Ecuador// *Am. J. Clin. Nutr.*- 2017.- Vol. 106.-P.1482-1489.
28. Hagen I.V., Helland A., Bratlie M., Midttun O., McCann A., Sveier H., Rosenlund G., Mellgren G., Ueland P.M., Gudbrandsen O.A. TMAO, creatine and 1-methylhistidine in serum and urine are potential biomarkers of cod and salmon intake: A randomised clinical trial in adults with overweight or obesity// *Eur. J. Nutr.*- 2019.- Vol.59. - P.2249-2259.
29. Gibson R., Lau C.-H.E., Loo R.L., Ebbels T.M.D., Chekmeneva E., Dyer A.R., Miura K., Ueshima H., Zhao L., Daviglius M.L. et al. The association of fish consumption and its urinary metabolites with cardiovascular risk factors: The International Study of Macro-/Micronutrients and Blood Pressure (INTERMAP)// *Am. J. Clin. Nutr.*- 2019.- Vol.11. P.280-290.
30. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., Sheehy B.T. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis// *Nat Med*, 2013, no.19, pp.576-585.
31. Schmedes M., Balderas C., Aadland E.K., Jacques H., Lavigne C., Graff I.E., Eng O., Holthe A., Mellgren G., Young J.F. et al. The Effect of Lean-Seafood and Non-Seafood Diets on Fasting and Postprandial Serum Metabolites and Lipid Species: Results from a Randomized Crossover Intervention Study in Healthy Adults// *Nutrients.*- 2018.- Vol.10.- P.598.
32. Zhang A., Mitchell S., Smith R. Dietary Precursors of Trimethylamine in Man: A Pilot Study// *Food Chem. Toxicol.* -1999.-Vol.37.- P. 515-520.
33. Landfald B., Valeur J., Berstad A., Raa J. Microbial trimethylamine-N-oxide as a disease marker: something fishy? // *Microb Ecol. Health Dis.*- Vol. 28, №1.- P. 1327309. <https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1327309>
34. Yancey P.H., Geringer M.E., Drazen J.C., Rowden A.A., Jamieson A. Marine fish may be biochemically constrained from inhabiting the deepest ocean depths// *PNAS.* – 2014.- Vol. 111, № 12.-P. 4461-4465. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322003111>
35. Pignatelli M., Bogiatzi C., Gloor G., Allen-Vercoe E., Reid G., Urquhart B.L., Ruetz K.N., Velenosi T.J., Spence J.D. Moderate Renal Impairment and Toxic Metabolites Produced by the Intestinal Microbiome: Dietary Implications// *J. Ren. Nutr.*- 2019.- Vol. 29. -P. 55-64.
36. Tang W. H., Wang Z., Fan Y., Levison B., Hazen J. E., Donahue L. M. (2014). Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis// *J. Am. Coll. Cardiol.* - Vol. 64, №18.-P. 1908-1914. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.617>
37. Miller C.A., Corbin K.D., da Costa K.A., Zhang S., Zhao X., Galanko J.A. et al. Effect of egg ingestion on trimethylamine-N-oxide production in humans: A randomized, controlled, dose-response study// *Am J Clin Nutr.*- 2014.- Vol.100.-P. 778-786.
38. Bergeron N., Williams P.T., Lamendella R., Faghihnia N., Grube A., Li X., Wang Z. et al. Diets high in resistant starch increase plasma levels of trimethylamine-N-oxide, a gut microbiome metabolite associated with CVD risk// *Br J Nutr.*- 2016.-Vol. 116. -P. 2020-2029.
39. Zhu Ch., Sawrey-Kubicek L., Bardagjy A.S, Houts H., Xinyu Tang, Sacchi R., Randolph J.M., Steinberg F.M., Zivkovi A. M. Whole egg consumption increases plasma choline and betaine without affecting TMAO levels or gut microbiome in overweight postmenopausal women// *Nutr Res.*- 2020.- Vol.78.-P.36-41.
40. Burton K.J., Krüger R., Scherz V., Münger L.H., Picone G., Vionnet N., Bertelli C., Greub G., Capozzi F., Vergères G. Trimethylamine-N-Oxide Postprandial Response in Plasma and Urine Is Lower After Fermented Compared to Non-Fermented Dairy Consumption in Healthy Adults// *Nutrients.*- 2020.- Vol.12.- P.234.

41. Zhu C., Sawrey-Kubicek L., Bardagjy A.S., Houts H., Tang X., Sacchi R., Randolph J.M., Steinberg F.M., Zivkovic A.M. Whole egg consumption increases plasma choline and betaine without affecting TMAO levels or gut microbiome in overweight postmenopausal women// *Nutr. Res.*- 2020.- Vol.78.- P. 36-41.
42. Bielinska K., Radkowski M., Grochowska M., Perlejewski K., Huc T., Jaworska K., Motooka D., Nakamura Sh., Ufnal M. High salt intake increases plasma trimethylamine N-oxide (TMAO) concentration and produces gut dysbiosis in rats //*Nutrition.*- 2018.- Vol. 54.-P.33-39.
43. Griffin L. E., Djuric Z., Angiletta C.J., Mitchell C.M., Baugh M.E., Davy K.P., Neilson A.P. A Mediterranean diet does not alter plasma trimethylamine N-oxide concentrations in healthy adults at risk for colon cancer// *Food Funct.*- 2019.- Vol.10, №4.-P. 2138-2147.
44. Coutinho-Wolino K.S., Cardozo L.M., de Oliveira Leal V., Mafra D., Stockler-Pinto M.B. Can diet modulate trimethylamine N-oxide (TMAO) production? What do we know so far? //*Eur J Nutr.*- 2021.- Vol.60, №7.-P.3567-3584.
45. He Z. , Kwek E., Hao W., Zhu H., Liu J., Ying Ma K., Chen Z. Hawthorn fruit extract reduced trimethylamine-N-oxide (TMAO)-exacerbated atherogenesis in mice via anti-inflammation and anti-oxidation// *Nutr Metab (Lond).*- 2021.- Vol.18, №1.-P.6.
46. Annunziata G., Maisto M., Schisano C., Ciampaglia R., Narciso V., Tenore G., Novellino E. Effects of Grape Pomace Polyphenolic Extract (Taurisol®) in Reducing TMAO Serum Levels in Humans: Preliminary Results from a Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Study// *Nutrients.*- 2019.- Vol. 11, №1.- P.139.
47. Chen M.L., Yi L., Zhang Y., Zhou X., Ran L., Yang J., Zhu J.D., Zhang Q.Y., Mi M.T. Resveratrol Attenuates Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis by Regulating TMAO Synthesis and Bile Acid Metabolism via Remodeling of the Gut Microbiota //*mBio.*- 2016.- Vol.7, №2.- e02210-15. [https://doi.org/ 10.1128/mBio.02210-15](https://doi.org/10.1128/mBio.02210-15).
48. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varma Y., Fischbach M.A., Biddinger S.B., Dutton R.J., Turnbaugh P.J. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome //*Nature.*- 2014.- Vol.505.-P.559-563.
49. Yin J., Liao S.X., He Y., Wang S., Xia G.H., Liu F.T. et al. Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine-N-oxide level in patients with large-artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack// *J Am Heart Assoc.*- 2015.-Vol.4, №11.-:e002699.
50. Zhang Y., Wang Y., Ke B., Du J. TMAO: How gut microbiota contributes to heart failure// *Transl Res.*- 2021.- Vol.228.-P. 109-125.

REFERENCES

1. Gessner A., di Giuseppe R., Koch K., Fromm M.F., Lieb W., Maas R. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) determined by LC-MS/MS: distribution and correlates in the population-based PopGen cohort. *Clin Chem Lab Med*, 2020, no. 58, pp.733-740.
2. Subramaniam S., Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: Breathe new life. *Br J Pharmacol*, 2018, no.175, pp.1344-1353.
3. Al-Rubaye H., Perfetti G., Kaski J.C. The role of microbiota in cardiovascular risk: Focus on trimethylamine oxide. *Curr Probl Cardiol*, 2019, no. 44, pp.182-196.
4. Obeid R., Awwad H.M., Rabagny Y., Graeber S., Herrmann W., Geisel J. Plasma trimethylamine N-oxide concentration is associated with choline, phospholipids, and methyl metabolism. *Am J Clin Nutr*, 2016, no. 103, pp.703-711.
5. Manor O., Zubair N., Conomos M.P., Xu X., Rohwer J.E., Krafft C.E. et al. A multi-omic association study of trimethylamine N-oxide. *Cell Rep*, 2018, no.24, pp.935-946.

6. Barrea L., Annunziata G., Muscogiuri G., Laudisio D., Somma C.D., Maisto M., et al. Trimethylamine N-oxide, mediterranean diet, and nutrition in healthy, normal-weight adults: Also a matter of sex? *Nutrition*, 2019, no.62. pp. 7-17.
7. Rohrmann S., Linseisen J., Allenspach M., von Eckardstein A., Müller D. Plasma concentrations of trimethylamine-N-oxide are directly associated with dairy food consumption and low-grade inflammation in a german adult population. *J Nutr*, 2016, no.146, pp. 283-289.
8. Wang Z., Levison B.S., Hazen J.E., Donahue L., Li X.M., Hazen S.L. Measurement of trimethylamine-N-oxide by stable isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Anal Biochem*, 2014, no. 455, pp. 35-40.
9. Cho C.E., Taesuwan S., Malysheva O.V., Bender E., Tulchinsky N.F., Yan J, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: A randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res*, 2017, vol. 61, no.1.pp. 256-259.
10. Miller M.J. Risk factors for cardiovascular disease: A cautionary tale of diet-microbiome interactions. *J Am Coll Nutr*, 2013, no. 32, pp. 75-82.
11. Roberts A.B., Gu X., Buffa J.A., Hurd A.G., Wang Z., Zhu W., et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. *Nat Med*, 2018, vol. 24, no.9, pp.1407-1417.
12. Wang Z., Bergeron N., Levison B.S., Li X.S., Chiu S., Jia X. et al. Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women. *Eur Heart J*, 2019, no. 40, pp. 583-594.
13. Zeisel S.H., Warriar M. Trimethylamine N-oxide, the microbiome, and heart and kidney disease. *Ann Rev Nutr*, 2017, no. 37, pp. 157-181.
14. Velasquez M.T., Ramezani A., Manal A., Raj D.S. Trimethylamine N-oxide: The good, the bad and the unknown. *Toxins*, 2016, vol.8, no.11, pp. 326.
15. Papandreou C., Moré M., Bellamine A. Trimethylamine N-oxide in relation to cardiometabolic health - cause or effect? *Nutrients*, 2020, vol.12, no. 5, pp.1330.
16. Janeiro M.H., Ramírez M.J., Milagro F.I., Martínez J.A., Solas M. Implication of trimethylamine N-oxide (TMAO) in disease: Potential biomarker or new therapeutic target. *Nutrients*, 2018 vol.10, no.10, pp.1398.
17. Fennema D., Phillips I.R., Shephard E.A. Trimethylamine and trimethylamine N-oxide, a flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3)-mediated host-microbiome metabolic axis implicated in health and disease. *Drug Metab Dispos*, 2016, no. 44, pp. 1839-1850.
18. Chhibber-Goel J., Gaur A., Singhal V., Parakh N., Bhargava B., Sharma A. The complex metabolism of trimethylamine in humans: Endogenous and exogenous sources. *Expert Rev Mol Med*, 2016, no.18, e8. <https://doi.org/10.1017/erm.2016.6>.
19. Van Hecke T., Jakobsen L.M., Vossen E., Gueraud F., De Vos F., Pierre F, et al. Short-term beef consumption promotes systemic oxidative stress, TMAO formation and inflammation in rats, and dietary fat content modulates these effects. *Food Funct*, 2016, no. 7. pp. 3760-3771.
20. Krüger R., Merz B., Rist M.J., Ferrario P.G., Bub A., Kulling S.E., Watzl B. Associations of current diet with plasma and urine TMAO in the KarMeN study: Direct and indirect contributions. *Mol. Nutr. Food Res*, 2017, vol. 61, no.11. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700363>.
21. Yu D., Shu X., Rivera E.S., Zhang X., Cai Q., Calcutt M.W., Xiang Y., Li H., Gao Y., Wang T.J. et al. Urinary Levels of Trimethylamine-N-Oxide and Incident Coronary Heart Disease: A Prospective Investigation Among Urban Chinese Adults. *J. Am. Hear. Assoc*, 2019, vol.8, no. 1, e010606. <https://doi.org/10.1161/Jaha.118.010606>.
22. Andraos S., Lange K., Clifford S., Jones B., Thorstensen E.B., Kerr J., Wake M., Saffery R., Burgner D.P., O'Sullivan J.M. Plasma Trimethylamine N-Oxide and Its Precursors:

Population Epidemiology, Parent–Child Concordance, and Associations with Reported Dietary Intake in 11- to 12-Year-Old Children and Their Parents. *Curr. Dev. Nutr.*, 2020, vol.4, no. 7, e:nzaa103. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa103>.

23. De Souza R.J., Shanmuganathan M., Lamri A., Atkinson S., Becker A., Desai D., Gupta M., Mandhane P.J., Moraes T.J., Morrison K.M. et al. Maternal Diet and the Serum Metabolome in Pregnancy: Robust Dietary Biomarkers Generalizable to a Multiethnic Birth Cohort. *Curr. Dev. Nutr.*, 2020, vol.4, no. 10, e:nzaa144. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa144>.

24. Hamaya R., Ivey K.L., Lee D.H., Wang M., Li J., Franke A., Sun Q., Rimm E.B. Association of diet with circulating trimethylamine-N-oxide concentration. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2020, no. 112, pp.1448-1455.

25. MacPherson M.E., Hov J.R., Ueland T., Dahl T.B., Kummen M., Otterdal K., Holm K., Berge R.K., Mollnes T.E., Trøseid M. et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-Oxide Associates with Inflammation in Common Variable Immunodeficiency. *Front. Immunol.*, 2020, no.11, pp.2217.

26. Yin X., Gibbons H., Rundle M., Frost G., McNulty B.A., Nugent A.P., Walton J., Flynn A., Brennan L. The Relationship between Fish Intake and Urinary Trimethylamine-N-Oxide. *Mol. Nutr. Food Res.* 2020, vol. 64, no. 3, e1900799. doi: 10.1002/mnfr.201900799.

27. Iannotti L.L., Lutter C.K., Waters W.F., Riofrío C.A.G., Malo C., Reinhart G., Palacios A., Karp C., Chapnick M., Cox K. et al. Eggs early in complementary feeding increase choline pathway biomarkers and DHA: A randomized controlled trial in Ecuador. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2017, no. 106, pp.1482–1489.

28. Hagen I.V., Helland A., Bratlie M., Midttun O., McCann A., Sveier H., Rosenlund G., Mellgren G., Ueland P.M., Gudbrandsen O.A. TMAO, creatine and 1-methylhistidine in serum and urine are potential biomarkers of cod and salmon intake: A randomised clinical trial in adults with overweight or obesity. *Eur. J. Nutr.*, 2019, no.59, pp.2249–2259.

29. Gibson R., Lau C.-H.E., Loo R.L., Ebbels T.M.D., Chekmeneva E., Dyer A.R., Miura K., Ueshima H., Zhao L., Daviglius M.L. et al. The association of fish consumption and its urinary metabolites with cardiovascular risk factors: The International Study of Macro-/Micronutrients and Blood Pressure (INTERMAP). *Am. J. Clin. Nutr.*, 2019, no.11, pp.280–290.

30. Koeth R.A., Wang Z., Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*, 2013, no.19, pp.576–585.

31. Schmedes M., Balderas C., Aadland E.K., Jacques H., Lavigne C., Graff I.E., Eng O., Holthe A., Mellgren G., Young J.F. et al. The Effect of Lean-Seafood and Non-Seafood Diets on Fasting and Postprandial Serum Metabolites and Lipid Species: Results from a Randomized Crossover Intervention Study in Healthy Adults. *Nutrients*, 2018, no.10, pp.598.

32. Zhang A., Mitchell S., Smith R. Dietary Precursors of Trimethylamine in Man: A Pilot Study. *Food Chem. Toxicol.* 1999, no.37, pp. 515–520.

33. Landfald B., Valeur J., Berstad A., Raa J. Microbial trimethylamine-N-oxide as a disease marker: something fishy? *Microb Ecol. Health Dis*, vol. 28, no.1, pp. 1327309. [10.1080/16512235.2017.1327309](https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1327309)

34. Yancey P.H., Gerringer M.E., Drazen J.C., Rowden A.A., Jamieson A., Marine fish may be biochemically constrained from inhabiting the deepest ocean depths. *PNAS*, 2014, vol. 111, no. 12, pp. 4461-4465; <https://doi.org/10.1073/pnas.1322003111>

35. Pignanelli M., Bogiatzi C., Gloor G., Allen-Vercoe E., Reid G., Urquhart B.L., Ruetz K.N., Velenosi T.J., Spence J.D. Moderate Renal Impairment and Toxic Metabolites Produced by the Intestinal Microbiome: Dietary Implications. *J. Ren. Nutr.*, 2019, no. 29, pp. 55-64.

36. Tang W.H., Wang Z., Fan Y., Levison B., Hazen J.E., Donahue L.M. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in

patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 64, no.18, pp. 1908–1914. 10.1016/j.jacc.2014.02.617

37. Miller C.A., Corbin K.D., da Costa K.A., Zhang S., Zhao X., Galanko J.A. et al. Effect of egg ingestion on trimethylamine-N-oxide production in humans: A randomized, controlled, dose-response study. *Am J Clin Nutr*, 2014, vol.100. pp. 778-786.

38. Bergeron N., Williams P.T., Lamendella R., Faghini N., Grube A., Li X., Wang Z. et al. Diets high in resistant starch increase plasma levels of trimethylamine-N-oxide, a gut microbiome metabolite associated with CVD risk. *Br J Nutr.*, 2016, no. 116. pp. 2020-2029.

39. Zhu Ch., Sawrey-Kubicek L., Bardagjy A.S, Houts H., Xinyu Tang, Sacchi R., Randolph J.M., Steinberg F.M., Zivkovi A. M. Whole egg consumption increases plasma choline and betaine without affecting TMAO levels or gut microbiome in overweight postmenopausal women. *Nutr Res.*, 2020, no.78, pp.36-41.

40. Burton K.J., Krüger R., Scherz V., Mürger L.H., Picone G., Vionnet N., Bertelli C., Greub G., Capozzi F., Vergères G. Trimethylamine-N-Oxide Postprandial Response in Plasma and Urine Is Lower After Fermented Compared to Non-Fermented Dairy Consumption in Healthy Adults. *Nutrients*, 2020, no.12, pp.234.

41. Zhu C., Sawrey-Kubicek L., Bardagjy A.S., Houts H., Tang X., Sacchi R., Randolph J.M., Steinberg F.M., Zivkovic A.M. Whole egg consumption increases plasma choline and betaine without affecting TMAO levels or gut microbiome in overweight postmenopausal women. *Nutr. Res.* 2020, no.78, pp. 36–41.

42. Bielinska K., Radkowski M., Grochowska M., Perlejewski K., Huc T., Jaworska K., Motooka D., Nakamura Sh., Ufnal M. High salt intake increases plasma trimethylamine N-oxide (TMAO) concentration and produces gut dysbiosis in rats. *Nutrition*, 2018, no. 54, pp.33-39.

43. Griffin L.E., Djuric Z., Angiletta C.J., Mitchell C.M., Baugh M.E., Davy K.P., Neilson A.P. A Mediterranean diet does not alter plasma trimethylamine N-oxide concentrations in healthy adults at risk for colon cancer. *Food Funct.*, 2019, vol.10, no.4, pp. 2138-2147.

44. Coutinho-Wolino K.S., Cardozo L.M., de Oliveira Leal V., Mafra D., Stockler-Pinto M.B. Can diet modulate trimethylamine N-oxide (TMAO) production? What do we know so far? *Eur J Nutr.*, 2021, vol.60, no.7, pp.3567-3584.

45. He Z., Kwek E., Hao W., Zhu H., Liu J., Ying Ma K., Chen Z. Hawthorn fruit extract reduced trimethylamine-N-oxide (TMAO)-exacerbated atherogenesis in mice via anti-inflammation and anti-oxidation. *Nutr Metab (Lond)*, 2021, vol.18, no.1, pp.6.

46. Annunziata G., Maisto M., Schisano C., Ciampaglia R., Narciso V., Tenore G., Novellino E. Effects of Grape Pomace Polyphenolic Extract (Taurisol®) in Reducing TMAO Serum Levels in Humans: Preliminary Results from a Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Study. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no.1. pp.139.

47. Chen M.L., Yi L., Zhang Y., Zhou X., Ran L., Yang J., Zhu J.D., Zhang Q.Y., Mi M.T. Resveratrol Attenuates Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis by Regulating TMAO Synthesis and Bile Acid Metabolism via Remodeling of the Gut Microbiota. *mBio*, 2016, vol.7, no.2, e02210-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.02210-15>.

48. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varma Y., Fischbach M.A., Biddinger S.B., Dutton R.J., Turnbaugh P.J. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 2014, vol.505, pp.559-563.

49. Yin J., Liao S.X., He Y., Wang S., Xia G.H., Liu F.T. et al. Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine-N-oxide level in patients with large-artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack. *J Am Heart Assoc.*, 2015, vol.4, no.11, :e002699.

50. Zhang Y, Wang Y, Ke B, Du J. TMAO: How gut microbiota contributes to heart failure. *Transl Res.*, 2021, vol.228, pp. 109-125.



АҒЗАДАҒЫ ТРИМЕТИЛАМИН N-ОКСИД СИНТЕЗИНЕ ТАМАҚ ӨНІМДЕРІНІҢ ӘСЕРІ

*Синюкова Т.А., Коваленко Л.В., Кавушевская Н.С., Ложкин Д.А.,
Шестакова В.А.

Сургут мемлекеттік университеті
1 Ленин қoш., Сургут, 628408, Ханты-Манси автономиялық
округі-Югра, Ресей
[*proles@bk.ru](mailto:proles@bk.ru)

ТҮЙІН

Соңғы жылдары ішек микробиотасының метаболизмі мен жүрек-қан тамырлары аурулары арасындағы байланысты анықтауға қызығушылық артуда. Ішек микробиомасының кейбір метаболиттері: кейбір өт қышқылдары, қысқа тізбекті май қышқылдары және триметиламин N-оксиді жүрек-қан тамыр ауруларының дамуы мен өршуіне ықпал етуі мүмкін. Триметиламин N-оксиді атеросклероздың дамуы және тромбоздық қатерлердің өршуі арқылы жүрек-қан тамырлары ауруларын күшейтуі мүмкін екендігі және бауырдың алкогольсіз майлы ауруы және созылмалы бүйрек ауруы сияқты басқа кардиометаболикалық аурулармен байланысы көрсетілген. Адам ағзасындағы триметиламин N-оксидінің түзілу деңгейіне әсер ететін көптеген факторлардың бірі - тамақтану. Бұл мақалада тағамның триметиламин N-оксидін өндіріп шығаруға әсері қарастырылады. Деректерді талдау триметиламин N-оксидінің синтезінің жоғарылауына құрамында бастапқы субстраттар артық болатын өнімдер, адам ішек микробиомасының құрамы, өнімдерді кулинарлық дайындау әдісі әсер етуі мүмкін екенін көрсетті. Триметиламиннің тотыққан түрінің концентрация деңгейін құрамында полифенолдары бар кейбір биологиялық белсенді қосылыстармен төмендетуге болатынын атап өткен жөн. Бұл саладағы зерттеулер саны аз және қарама-қайшы, бұл тағамның триметиламин метаболизміне және оның тотыққан түріне әсерін одан әрі зерттеу жүргізу қажеттігі туындайды.

Негізгі сөздер: триметиламин, триметиламин N-оксиді, диетаның N-оксидке әсері, триметиламин N-оксидінің метаболизмі, триметиламиннің көздері.

EFFECT OF FOOD ON THE SYNTHESIS OF TRIMETHYLAMINE N-OXIDE IN THE BODY

*Sinyukova T.A., Kovalenko L.V., Kavushevskaya N.S., Lozhkin D.A.,
Shestakova V.A.

Surgut State University
1, Lenin St., Surgut, 628408, Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra, Russia
proles@bk.ru

ABSTRACT

In recent years, there has been a growing interest in elucidating the relationship between gut microbiota metabolism and cardiovascular disease. Certain metabolites of the gut microbiome: certain bile acids, short-chain fatty acids and trimethylamine N-oxide, may contribute to the development and progression of cardiovascular disease. It has been shown that trimethylamine N-oxide can exacerbate cardiovascular disease through the progression of atherosclerosis and thrombotic risks, and has been shown



to be correlated with other cardiometabolic diseases such as non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease. One of the many factors affecting the level of formation of trimethylamine N-oxide in the human body is nutrition. This article examines the effect of food on the production of trimethylamine N-oxide. The analysis of the data showed that an increase in the synthesis of trimethylamine N-oxide can be influenced by products with an increased content of primary substrates, the composition of the human intestinal microbiome, and the method of cooking products. It should be noted that the concentration level of the oxidized form of trimethylamine can be reduced by some biologically active compounds containing polyphenols. Studies in this area are few and contradictory, which necessitates further research on the effect of food on the metabolism of trimethylamine and its oxidized form.

Keywords: Trimethylamine, trimethylamine N-oxide, dietary effects on trimethylamine N-oxide, trimethylamine N-oxide metabolism, sources of trimethylamine