

Изменения кишечной микробиоты как фактор риска развития дислипидемии, атеросклероза и роль пробиотиков в их профилактике

О.Ш. Ойноктинова¹⁻³, Е.Л. Никонов², Т.Ю. Демидова², А.П. Баранов^{2,3}, Е.В. Крюков⁴, Е.И. Дедов², Е.А. Каравашкина⁵

¹ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлен анализ исследований, посвященных роли кишечной микробиоты, микробиома в метаболизме липидов и развитии дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Показана роль кишечника как метаболического органа, имеющего многофакторную штаммовую эволюцию, участвующего в липидном метаболизме, холестеринном гомеостазе и энтерогепатической циркуляции. Рассматривается влияние микробного дисбаланса на развитие дислипидемии и атеросклероза. Особое внимание в обзоре уделено профилактической терапии гиподислипидемическими пробиотиками. Показано, что применение пробиотиков с гиподислипидемическими свойствами и состоящих из смеси таких штаммов, как *Lactobacillus plantarum* CECT7527, CECT7528 и CECT7529, смеси штаммов *Lactobacillus acidophilus* La-5, *Bifidobacterium lactis* BB-12, *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12, способствует снижению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов, такие пробиотики безопасны и хорошо переносятся, могут применяться в качестве адъювантной немедикаментозной терапии в сочетании с гиподислипидемическими препаратами при дислипидемии, мультифокальном атеросклерозе.

Ключевые слова: микробиота кишечника, микробиом, метаболизм, липидный обмен, дислипидемия, атеросклероз, пробиотик.

Для цитирования: Ойноктинова О.Ш., Никонов Е.Л., Демидова Т.Ю. и др. Изменения кишечной микробиоты как фактор риска развития дислипидемии, атеросклероза и роль пробиотиков в их профилактике. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (9): 94–101. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000784

Changes in the intestinal microbiota as a risk factor for dyslipidemia, atherosclerosis and the role of probiotics in their prevention

O.S. Oynotkinova¹⁻³, E.L. Nikonov², T.Y. Demidova², A.P. Baranov^{2,3}, E.V. Kryukov⁴, E.I. Dedov², E.A. Karavashkina⁵

¹Research Institute of the Organization of Health Care and Medical Management, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁴Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁵Polyclinic No1, Moscow, Russia

The review presents an analysis of studies on the role of the intestinal microbiota and microbiome in lipid metabolism and the development of dyslipidemia, atherosclerosis and cardiovascular diseases. The role of the intestine as a metabolic organ with a multifactorial strain evolution, involved in lipid metabolism, cholesterol homeostasis and enterohepatic circulation is shown. The influence of microbial imbalance on the development of dyslipidemia and atherosclerosis is considered. Special attention is paid to preventive therapy with hypolipidemic probiotics. It is shown that the use of probiotics with hypolipidemic properties and consisting of a mixture of such strains as *Lactobacillus plantarum* CECT7527, CECT7528 and CECT7529, mixtures of *Lactobacillus acidophilus* La-5, *Bifidobacterium lactis* BB-12, *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12 contribute to reducing the level of LDL-C, CCS, TG, are safe and well tolerated, can be used as an adjuvant non-drug therapy in combination with hypolipidemic drugs for dyslipidemia, multifocal atherosclerosis.

Keywords: gut microbiota, microbiome, metabolism, lipid metabolism, dyslipidemia, atherosclerosis, probiotic.

For citation: Oynotkinova O.S., Nikonov E.L., Demidova T.Y., et al. Changes in the intestinal microbiota as a risk factor for dyslipidemia, atherosclerosis and the role of probiotics in their prevention. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (9): 94–101. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000784

АТ – атеросклероз
ГМК-КоА-редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктаза
ЖК – желчные кислоты
ЖСГ – желчно-солевая гидролаза
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ЛВП – липопротеиды высокой плотности
ЛНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПС – липополисахарид
МК – микробиота кишечника
ОХС – общий холестерин
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды
ТМА – триметиламин
ТМАО – триметиламин-N-оксид
ХС – холестерин
ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
IL – интерлейкин
MyD88 – миелоидная дифференцировка
NOD – нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации
SAA – амилоидный острофазовый белок
TLR – Toll-подобный рецептор
TNF-α – фактор некроза опухоли α

Введение

Ежегодно в мире от заболеваний сердечно-сосудистой системы умирают 17,9 млн человек, по оценкам составляя 31% всех смертей в мире [1–3]. Прогнозы Всемирной организации здравоохранения неоптимистичны, так как ожидается, что к 2030 г. от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ежегодно будут умирать около 23,6 млн человек. Хотя такие профилактические меры, как снижение курения, артериального давления и атерогенных липидов, а также прогресс в лечении привели к значительному снижению стандартизованных по возрасту показателей смертности от ССЗ, тем не менее их распространенность остается высокой [4, 5]. Урбанизация, индустриализация и глобализация способствуют изменению образа жизни и доминированию таких факторов риска, как ожирение, метаболический синдром, атеросклероз (АТ), гиподинамия, стрессы и нездоровое питание. Сочетание растущих метаболических рисков и старения, к сожалению, будет продолжать приводить к возникновению проблемных тенденций в отношении АТ и ССЗ.

Дислипидемия и АТ, как предикторы ишемических сердечно-сосудистых осложнений, в настоящее время представляют некую эпидемию, несмотря на применяемые высокотехнологичные и биологически активные методы терапии. В последнее время в патогенезе их развития наряду с генетическими, антропогенными факторами рассматривается роль микробиоты кишечника (МК) [6]. В 2011 г. Z. Wang и соавт. сообщили о кишечном микробиота-зависимом механизме АТ и ССЗ, подчеркнув достаточно сложную взаимосвязь специфических микробных сообществ [7], что нашло отражение в последующих исследованиях, показавших участие дисбактериоза кишечника в развитии АТ за счет модульными воспаления и продукции микробных метаболитов [8–11]. Следовательно, кишечная микробиота-таргетная терапия является терапевтической мишенью в профилактике и коррекции дислипидемии, АТ и многообещающей стратегией в лечении ССЗ [12–14].

Кишечная микробиота и холестеринный гомеостаз

Кишечная микробиота – сообщество комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, которые сосуществуют внутри организма [15]. Каждый человек с рождения имеет свою четкую картину бактериальной композиции, частично обусловленную его генотипом, первич-

ной колонизацией при рождении и в дальнейшем зависимость от образа жизни, характера питания, физической активности, психического состояния человека. Экспериментальные исследования показали, что специфические микробные сообщества могут быть связаны с развитием АТ и существует прямая связь между изменениями микробиома кишечника и ССЗ [16, 17].

Кишечник человека содержит порядка 10¹⁴ микроорганизмов [18, 19], просветная микробиота включает более 5 тыс. различных видов и 7 тыс. различных штаммов, тем самым имея самую высокую плотность бактерий весом более 1–2 кг, населяющих преимущественно толстую кишку и формирующих гомеостаз кишечной микробиоты [20, 21]. МК различается по своему составу, варьируя от 1×10⁴ клеток/г в тонкой кишке до 1×10¹⁴ клеток/г в толстой кишке [22], среди которых в 100–1000 раз больше анаэробов, чем аэробов. МК человека – «метаболический орган». Геном человека содержит примерно 22 тыс. генов, в то время как микробиом кишечника – более 8 млн генов [21], превышая содержание генов хозяина в 100 раз и более и добавляя в среднем 6 тыс. геном каждому человеческому организму, тем самым оказывая разностороннее влияние на биохимические и метаболические функции организма в ответ на качественные изменения гомеостаза и пищевого рациона [23–28].

В экосистеме кишечника доминируют представители пяти типов, составляющих более 95% микробиоты, а именно: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Cerrucomicrobia*, при этом две бактериальные группы – *Bacteroidetes* и *Firmicutes phyla* составляют 90% всех микробов [26, 29], оставшиеся 10% – *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Fusobacteria*, *Cyanobacteria*, *Cerrucomicrobia*. В кишечнике присутствуют и археи, в основном рода *Methanobrevibacter*. Консорциумом MetaHit предложено классифицировать людей с кишечной микробиотой на 3 энтеротипа, идентифицируемых по изменению уровней одного из трех родов: *Bacteroides* (энтеротип 1), *Prevotella* (энтеротип 2) и *Ruminococcus* (энтеротип 3), каждый из них включает множество видов бактерий вне зависимости от места проживания, состояния здоровья или возраста [28, 29]. Доминантными типами являются *Bacteroides* и *Firmicutes phyla* [30]. По данным пиросеквенирования 16S ДНК два первых энтеротипа управляют *Bacteroides* и *Prevotella*: при этом *Bacteroides* активен в отношении разложения углеводов, способствует выработке ряда витаминов и при данном типе реже развивается АТ или он проявляется в более поздние сроки. *Prevotella* разрушает защитный слизистый слой, предрасполагая к дефектам слизистой оболочки кишечника и развитию воспаления. *Ruminococcus* повышает всасывание углеводов и уровень сахара в крови, синтезирует фолиевую кислоту и витамины группы В. Идентификация определенного энтеротипа позволяет учитывать особенности метаболизма и при дисбиозе прогнозировать склонность к развитию тех или иных заболеваний, включая АТ и ассоциированные ССЗ [7, 30].

С 1935 г. существует гипотеза о том, что кишечная резидентная и транзитная микрофлора хозяина, синтезируя, трансформируя или метаболизируя экзогенный и эндоген-

Сведения об авторах:

Никонов Евгений Леонидович – д.м.н., проф., зав. каф. гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-8396-1936

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6385-540X

Баранов Анатолий Петрович – д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-3981-0073

Крюков Евгений Владимирович – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., нач. ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-8396-1936

Дедов Евгений Иванович – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9118-3708

Каравашкина Елена Александровна – врач-терапевт ФГБУ «Политклиника №1». ORCID: 0000-0002-7090-5003

Контактная информация:

Ойноткинова Ольга Шонкоровна – д.м.н., проф., нач. отд. ГБУ НИИОЗММ, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». Тел.: +7(915)252-71-77; e-mail: olga-oynotkinova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9856-8643

ный ХС в желчные кислоты (ЖК), активно участвует в холестеринном метаболизме. По теории de M. Carneiro, предложенной в 2001 г., «нарушение микробного сообщества в толстой кишке рассматривается одним из путей реализации нарушений липидного метаболизма» [31]. Сердце и кишечник кажутся двумя органами, которые не имеют ничего общего. Кишечник не первый орган, о котором мы могли бы подумать, рассматривая патофизиологию АТ, хотя дисбиоз встречается у 90% больных с ССЗ [7, 32].

Липидный метаболизм – сложный комплексный процесс, состоящий от биосинтеза в гепатоцитах и до выведения с желчью, всасывания в энтероцитах и включения в сосудистый эндотелий. Таргетными клетками-мишенями при этом выступают гепатоциты и энтероциты, «ответственные» за синтез и всасывание липидов в печени и кишечнике, обеспечивающие дополнительные механизмы метаболизма и удаления холестерина (ХС), транспорт ХС в липопротеиды. Холестериновый гомеостаз и энтерогепатическая циркуляция – два пусковых фактора в развитии дислипидемии и АТ. Выделено три основных пути холестеринного гомеостаза [33]:

- 1) печеночный метаболизм ХС;
- 2) тонкокишечное всасывание ХС, жирных кислот и рециркуляции ЖК;
- 3) участие тонко- и толстокишечной микробиоты в абсорбции ХС из пищеварительного тракта.

Нарушение липидного состава крови почти всегда наблюдается на фоне глубоких дисбиотических нарушений в кишечнике с одновременным снижением в фекалиях числа лакто- и бифидобактерий. Кишечная микрофлора, обогащенная пробиотическими микроорганизмами, повышает синтез ХС и зависит от степени колонизируемости организма микробными штаммами. Влияние микрофлоры на метаболизм липидов обусловлено способностью бактерий метаболизировать ЖК при участии ХС-7 α -дегидроксилазы. Повышение рН в толстой кишке происходит вследствие недостатка пребиотиков в питании, что нарушает рост нормальной микрофлоры, в том числе бифидо- и лактобактерий, усиливает синтез деоксихолевой кислоты, ЖК, ХС и триглицеридов (ТГ). При снижении рН деоксихолевая кислота связывается с пищевыми волокнами и выводится из организма. Таким образом, концентрация ХС в сыворотке крови зависит от всасывания экзогенного (диетарного) и эндогенного (билиарного) ХС в подвздошной кишке и эндогенного ХС в желчном пузыре; активности биосинтеза ХС в печени и тонкой кишке, а ЖК в печени; скорости элиминации ХС из крови печенью; скорости выведения ХС с печеночной и пузырной желчью в двенадцатиперстную кишку [34]. В норме в подвздошной кишке максимальное всасывание экзогенного и эндогенного ХС достигает 2,60 ммоль в день. При этом бифидобактерии понижают выход ХС из гепатоцитов за счет ингибирования активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А-редуктазы (ГМК-КоА-редуктазы), ключевого фермента биосинтеза ХС. В микросомах уровень ГМК-КоА-редуктазы составляет 120 \pm 40 пмоль/мин и зависит от количества ХС, поступившего с липопротеидами низкой плотности (ЛНП), концентрации ЖК и их гидрофильно-гидрофобного индекса. При повышении или снижении активности ГМК-КоА-редуктазы аналогично себя ведет ХС-7 α -гидроксилаза – ключевой фермент биосинтеза первичных ЖК. Под действием анаэробных бактерий происходят 7 α -дегидроксилирование первичных ЖК и образование вторичных более гидрофобных ЖК [23, 29]. Таким образом, в организме человека наряду с энтерогепатической циркуляцией ЖК существует энтерогепатическая циркуляция эндогенного ХС, что влияет на его уро-

вень в крови [33] и важно учитывать при развитии гиперхолестеринемии.

В регуляции холестеринного гомеостаза важным источником эндогенного ХС являются энтероциты. Это единственный тип клеток, выполняющий уникальную функцию всасывания ХС из просвета кишечника и играющий центральную роль в кишечном липидном метаболизме, используя три источника ХС: ХС, поступающий с пищей, ХС в составе желчных секретов и ХС в составе слущенных клеток слизистой оболочки тонкой кишки. Энтероциты могут поглощать ХС в составе ЛНП из плазмы крови и синтезировать его из ацетата, при этом 50% абсорбированного ХС этерифицируется ацетилкоэнзим А-ХС-ацилтрансферазой и поступает с хиломикронами в лимфатические сосуды [18, 24, 30]. Важно то, что на фармакологическую блокаду энтероциты реагируют абсорбцией ХС путем увеличения синтеза липидов и активацией белка SREBP семейства мембраносвязанных транскрипционных факторов, активирующих транскрипцию всех генов, необходимых для синтеза ХС и ЖК, и регулирующих липидный гомеостаз, что, очевидно, должно учитываться при разработке лекарственных препаратов.

Как видно, кишечная микробиота участвует в холестеринном метаболизме путем трансформации ХС в кишечнике, синтеза копростанола и нейтральных липидов, ингибирования синтеза ХС в печени (пропионат), участия в метаболизме стероидных молекул, ЖК. Микроорганизмы кишечника вмешиваются в холестеринный метаболизм, влияя на скорость обновления кишечного эпителия, воздействуя непосредственно на ферментные системы клеток, синтезирующие эндогенный ХС, уменьшают абсорбцию ХС из кишечника, а различные метаболиты микробной клетки (эндотоксин от грамотрицательных бактерий, мурамилдипептид, грамположительные бактерии, зимозан из дрожжей) индуцируют повышенный синтез ХС, особенно у лиц, склонных к гиперхолестеринемии. На примере изучения около 5 тыс. штаммов кишечных палочек установлено, что 40% бактерий обладает ХС-разрушающей способностью.

Кишечные микробные метаболиты и риск развития АТ

Помимо воспаления, связанного с дисбиозом кишечника, появляется все больше свидетельств того, что метаболиты кишечной микробиоты играют патогенетическую роль в развитии АТ и ССЗ [35, 36]. В настоящее время существует три основных класса кишечных микроорганизм-зависимых метаболитов, которые связаны с риском развития АТ и ССЗ: короткоцепочечные жирные кислоты, триметиламин-N-оксид (ТМАО) и вторичные ЖК [35, 37].

Наиболее изученными патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (РАМРs), которые признаны факторами риска развития ССЗ, рассматриваются липополисахарид (ЛПС) и пептидогликан (ПГ). Это два микробных компонента клеточной стенки грамотрицательных [G (-)] бактерий, определенные путем измерения уровня эндотоксина в плазме крови [38, 39]. Дисбактериоз кишечника подавляет экспрессию данных белков и сопровождается увеличением проницаемости кишечника с транслокацией ЛПС в кровь [40, 41]. Циркулирующий ЛПС, соединяясь с рецепторными комплексами клеточной поверхности, состоящими из Toll-подобных рецепторов (TLR) и его кластера корецепторов антигена дифференцировки моноцитов (CD14) [42, 43], модулирует иммунную систему хозяина [44, 45]. Повышенная регуляция TLR и связывание с TLR4 обуславливают воспалительную активацию, включая ген первичной реак-

ции миелоидной дифференцировки (*MyD88*) и ядерный фактор κВ, способствуя увеличению продукции таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин (IL)-6, IL-1, IL-27 и фактору некроза опухоли α (TNF-α), приводя к прогрессированию атеросклеротического процесса и повышенному риску разрыва атеросклеротической бляшки [46, 47]. Дефицит гена *MyD88*, напротив, снижает риск развития АТ за счет уменьшения рекрутирования макрофагов [48].

С развитием АТ и риском ССЗ связан другой бактериальный PAMPs – ПГ за счет нарушения кишечного эпителиального барьера. При ускоренной транслокации бактерий кишечника в кровяное русло происходит взаимодействие бактериальных ПГ с ЛНП, в результате чего изменяется липопротеиновый метаболизм с повреждением эндотелиальных клеток, стимулируя выработку и высвобождение супероксидных анионов и окисление ЛНП. Пациенты с высоким уровнем бактериального ПГ в сыворотке имеют повышенную частоту АТ сонных артерий, так как эндотоксины стимулируют атерогенез и инициируют воспалительный ответ [6].

Метагеномное секвенирование показало, что в атеросклеротических артериях с уязвимыми бляшками обнаружены провоспалительные бактериальные ПГ [49], а пациенты с АТ имеют гены, которые кодируют синтез ПГ [50]. Благодаря распознаванию ПГ белки нуклеотидсвязывающего домена олигомеризации (NOD) NOD1 и NOD2 стимулируют внутриклеточный клиренс бактерий с помощью программы, включающей сигнальные пути ядерного фактора κВ и митогенактивируемую протеинкиназу [51]. Экспериментальными исследованиями на Nod1-дефицитных мышцах показано, что NOD1 участвует в развитии атеросклеротического процесса, а NOD2 является регулятором кишечного бактериального иммунитета и помогает поддерживать целостность кишечного барьера [52]. Нокаут аполипротеина E и NoD1 у мышей значительно снижал развитие атеросклеротических поражений [53]. Исследование Z. Wang и соавт. с использованием метода метаболомики показало, что три метаболита фосфатидилхолина (холин, N-оксид триметиламина и бетаин) участвуют в прогрессировании АТ [7].

Основные взаимодействия между кишечной микробиотой и воспалением схематически показаны на **рис. 1 (см. на цветной вклейке)**.

Одним из механизмов влияния микробиоты кишечника на дислипидемию и атерогенез рассматривается воздействие микрофлоры кишечника через индукцию неспецифического воспаления вследствие повышения в крови уровня медиатора воспаления внепеченочного сывороточного амилоидного острофазового белка (SAA), кодируемого геном SAA1. SAA вырабатывается эпителиальными клетками и макрофагами толстой кишки, эндотелиальными клетками печени. Участвуя в транспорте и метаболизме ХС, SAA усиливает связывание липопротеидов с макрофагами, взаимодействуя с липопротеидами высокой плотности (ЛВП), усиливает захват ХС из ЛВП макрофагами и тем самым способствует утрате антиатерогенных свойств данными липопротеидами [54, 55]. Гомеостаз микробиоты кишечника имеет решающее значение для поддержания здоровья человека, в то время как воспалительное повреждение эндотелия сосудов широко рассматривается как начальная стадия АТ [56], способствующая его развитию и прогрессированию.

Роль триметиламин-N-оксида в развитии АТ

Микрофлора кишечника участвует в процессе переваривания пищи и тем самым активно вмешивается в метаболизм.

Две из молекул, с которыми кишечные микробы активно взаимодействуют, – это холин и карнитин, содержащиеся в продуктах, богатых насыщенными, полиненасыщенными и мононенасыщенными жирами, в мясе, птице, рыбе, молочных продуктах, макаронных изделиях, рисе и блюдах на основе яиц. Бактерии превращают их в триметиламин (ТМА), который, попав в печень, абсорбируется и окисляется ферментами семейства флавиномоноксигеназы 3 до триметиламин-N-оксида (ТМАО), участвующего в атерогенезе. Повышение уровня ТМАО в сыворотке крови связано с системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и повышенным риском развития АТ. Некоторые семейства бактерий из типов, идентифицированных как потребители холина и карнитина, являются потенциальными продуцентами ТМА. Анализ фекальной микробиоты показал дефицит *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, увеличение численности *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Collinsella*, *Bacteroides*, *Eubacterium* и *Roseburia*, продуцирующих ТМА и участвующих в противовоспалительных и антиоксидантных процессах у пациентов с АТ. Пациенты с дисбиозом и ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют высокий риск осложнений в результате дестабилизации атеросклеротической бляшки на фоне активации системы воспаления. На фоне повышения уровня ТМАО в сыворотке крови происходит увеличение экспрессии фактора проницаемости кишечника, а это увеличивает выброс в кровь ТМА и эндотоксинов. Отмечается высокая корреляция между повышением уровня ТМАО и увеличением экспрессии провоспалительных факторов (IL-6, TNF-α), фактора эндотелиальной дисфункции и проницаемости кишечника (зонулин), а также повышением в сыворотке крови уровня ЛПС (эндотоксина), увеличивая кардиоваскулярный риск.

Основные механизмы, связанные с метаболизмом кишечной микробиоты и АТ, схематически показаны на **рис. 2 (см. на цветной вклейке)**.

Анализ 4 тыс. пациентов, которым проводилась плановая коронарная ангиография, показал, что повышенные концентрации ТМАО в плазме крови коррелировали с тяжестью стенозирующего АТ и повышенным риском фатальных осложнений, развития инфаркта миокарда и инсульта в течение 3-летнего наблюдения. Отмечена прямая корреляционная связь между повышенным уровнем ТМАО и размером атеросклеротической бляшки, увеличением числа инфарктов миокарда [57], повышением в 2,5 раза риска возникновения стенокардии [56]. У 227 пациентов со стабильной ИБС и перенесших сердечно-сосудистые операции 5-летнее исследование показало корреляционную зависимость между повышенным уровнем ТМАО в плазме крови с летальностью от инфаркта миокарда и риском прогрессирования ИБС ($n=275$) [57–59]. Атеросклеротические бляшки подтверждены метагеномным анализом и показано, что у пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками по сравнению со стабильными микробный состав изменен: при нестабильных бляшках снижен уровень фекальной *Roseburia*, увеличена «теоретическая» способность микробиома продуцировать провоспалительные ПГ и снижено производство противовоспалительных каротинов [60].

Как следует из представленного обзора имеющихся мировых исследований, гомеостаз микробиоты кишечника имеет решающее значение для поддержания здоровья человека, в то время как дисбиоз кишечника способствует развитию различных заболеваний, в том числе АТ [7]. Метагеномные исследования состава кишечной микрофлоры показали, что у больных АТ соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* значительно выше, чем в контроле [61]. В атеросклеротических бляшках найдены штаммы актинобактерии, включая

род *Collinsella*, а у больных АТ по сравнению со здоровыми выше протеобактерии, включая роды *Chryseomonas* и *Helicobacter* [62]. По мнению Н. Liu и соавт. (2013 г.), пониженное обилие бифидобактерий и лактобацилл способствует развитию АТ [63], а исследования, проведенные J. Li и соавт. (2016 г.), доказали, что присутствие в МК рода *Akkermansia* является полезным микроорганизмом в патогенезе АТ [63]. В представленной когорте из 1250 индивидуумов, у которых велось наблюдение за кишечным микробиомом, обнаружено несколько видов бактерий, имеющих отношение к развитию АТ, а измененный микробиом тесно связан с воспалительным статусом этого заболевания. Данное предположение убеждает в том, что восстановление здорового микробиома кишечника может снизить риск развития АТ, ССЗ, а также других сопутствующих метаболических заболеваний [64].

Роль ЖК в развитии АТ

Кишечная микробиота продуцирует ЖК, еще одну группу липид-ассоциированных метаболитов. Первичные ЖК синтезируются из ХС в печени и в основном включают холиновую кислоту и хенодезоксихолевую кислоту, а затем метаболизируются во вторичные ЖК через ферменты, полученные из кишечной микробиоты [65]. Кишечный микробиота-опосредованный метаболизм ЖК способствует развитию АТ, главным образом через желчно-солевую гидролазу (ЖСГ) и рецепторы ЖК путем ферментного 7α - и 7β -дегидроксилирования [66, 67]. Опосредованная бактериями *Methanobrevibacter smithii*, *Clostridium*, *Enterococcus* и т.д., ЖСГ влияет на атерогенез за счет увеличения накопления ХС в макрофагах, образования пенных клеток и формирования размера атеросклеротической бляшки [68]. Еще одним механизмом влияния кишечной микробиоты на метаболизм липидов и атерогенез рассматривается участие в энтерогепатической циркуляции сигнальных молекул короткоцепочечных жирных кислот, в частности фарнезоидного Х-активированного ядерного рецептора. Являясь эндогенным лигандом ЖК и активируя транскрипцию генов, участвующих в первичном синтезе ЖК и регуляции липидного метаболизма, ЖСГ снижает уровень ХС-7-альфагидроксилазы СYP7A1, катализируя стадию трансформации ХС в ЖК. Это приводит к повышению уровня ХС в гепатоцитах, снижению экспрессии рецептора ЛНП и увеличению уровня ЛНП в сыворотке крови, ускорению образования атеросклеротических бляшек в аорте. Дефицит фарнезоидного Х-активированного ядерного рецептора сопровождается снижением уровня ХС ЛНП в плазме и экспрессии CD36 в макрофагах, тем самым также участвуя в снижении риска развития АТ [69].

Не менее важным рецептором является связанный с G-белком рецептор ЖК, известный как TGR5. Активация TGR5 может ингибировать развитие АТ вследствие уменьшения воспалительного процесса и уменьшения липидной нагрузки на формирующееся атеросклеротическое ядро [70]. Рецептор прегнана Х (PXR) – это еще один тип рецептора ядерного гормона, который регулирует экспрессию генов, участвующих в биосинтезе, транспорте и метаболизме ЖК. В эксперименте на мышах показано, что передача сигналов рецепторам витамина D₃ (VDR) макрофагами ослабляет атеросклеротический процесс, частично ингибирует локальную систему ренин-ангиотензина [71], а сфингозин-1-фосфатный рецептор 2 (S1PR2) способствует развитию АТ вследствие нарушения регуляции поглощения липидов макрофагами и секреции воспалительных цитокинов [72]. Таким образом, вторичные ЖК участвуют в раз-

витии АТ посредством суммарной модуляции представленных метаболитов – рецепторов вторичных ЖК.

Современные представления о патогенезе АТ и существующие взаимосвязи между микробиотой, микробиомом кишечника и липидным метаболизмом, маркерами воспаления, основанные на метаболомическом подходе, подтверждают обоснованность концепции о их предикторной роли в атерогенезе и подчеркивают большой потенциал для новой таргетной, адьювантной и персонализированной профилактики развития дислипидемии и терапии АТ. Безусловно, необходимы дальнейшие клинические исследования, изучающие вероятность развития АТ вследствие дисбиоза кишечника, а также включение во внутренние протоколы ведения пациента исследования микробиоты кишечника как потенциального диагностического инструмента и терапевтическую мишень.

Кишечная микробиота-таргетная терапия при дислипидемии и АТ

Микробиота кишечника – модифицируемая единица и может быть залогом хороших результатов благоприятного восстановления микробиоценоза при дислипидемии и АТ. Комплексная лечебная программа ориентирована на функциональные пищевые продукты, биологически активные компоненты, представленные гипополипидемическими пробиотиками штаммов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Satp-tococcus* [73].

В ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показано, что у пациентов с гиперхолестеринемией прием пробиотиков, содержащих *Lactobacillus* (*L. plantarum* СЕСТ 7527, 7528, 7529), *Lactobacillus actobacillus reuteri* NCIMB 30242, снижает уровень ХС, ХС ЛНП и ингибирует образование атеросклеротических бляшек. У 60 пациентов с уровнем ЛНП 167,5 мг/дл ежедневный прием одной капсулы смеси штаммов *L. plantarum* СЕСТ 7527, 7528 и 7529 (1×10^9 КОЕ/капсула) в течение 12 нед снижал уровень ХС ЛНП на 14,6%, ХС – на 13,6%, окисленных ЛНП – на 13,7% и ТГ – на 16,2%, повышал уровень ХС ЛВП на 6,6% [74, 75].

Ученые из Испании представили протокол лечения пациентов с дислипидемией пробиотиком со штаммами СЕСТ 7527, 7528, 7529 (AB-LIFE®) – 1×10^9 КОЕ/капсула – в течение 12 нед с контрольным мониторингом показателей липидного спектра через 4–6–8–12–16 нед. Через 6 нед отмечено незначительное снижение уровня ХС ЛНП, общего ХС (ОХС), соотношения ХС ЛНП/ХС ЛВП и окисленных ЛНП от исходного уровня. Через 12 нед лечения показатели значительно изменились: уровень ОХС снизился на 9,0%, ХС ЛНП – на 8,4% соотношение ХС ЛНП/ХС ЛВП – на 12,8%, ТГ – на 9,0%, окисленных ЛНП – на 11,3%, повышение ХС ЛВП – на 5,5%. Регрессионный анализ показал, что ограниченная продолжительность приема пробиотика от 4 до 8 нед слишком коротка для достижения оптимальной статистической значимости снижения показателей ТГ и ЛНП. Только длительный (>4 нед) прием пробиотиков приводит к эффективному и статистически значимому снижению уровней ТГ, ЛНП и основных сердечно-сосудистых событий примерно на 8% по завершении 12-недельного приема пробиотика. Через 16 нед не выявлено существенного различия в показателях липидного спектра по сравнению с 12-недельным курсом лечения. Изменения в микробиоте кишечника сохранялись на протяжении 4 нед после того, как прием пробиотика прекратили. Эти результаты согласуются с гипотезой о том, что требуется несколько недель приема,

чтобы метаболические эффекты пробиотиков стали очевидными, предположительно потому, что это время, необходимое для пробиотических штаммов, чтобы колонизироваться в кишечнике и оказывать эффективное и достаточное влияние на метаболизм солей ЖК [76].

Проведенное обсервационное исследование с участием 343 пациентов в возрасте от 19 до 85 лет (средний возраст составил 55 лет) ставило целью оценить влияние пробиотика с комбинацией штаммов *L. plantarum* (при минимальной дозе $1,2 \times 10^9$ КОЕ/капсула) в группах с дислипидемией на фоне приема статинов и без приема статинов в течение 12 нед. При этом 54% пациентов не принимали статинов, 46% находились на стабильной дозе статинов. Пробиотическое лечение назначалось отдельно ($n=185$) или в сочетании с уже проводимым лечением статинами ($n=158$). Через 12 нед лечения пробиотиком отмечено значительное снижение уровня ХС ЛНП во всей популяции. В группе на фоне приема статинов отмечено снижение ХС ЛНП на 26% ($p \leq 0,001$), а в группе без статинов – на 22%, $p \leq 0,001$ (при среднем уровне ЛНП $156,5 \pm 43,8$ мг/дл), и ТГ – на 16% (при среднем уровне $339,9 \pm 227,8$ мг/дл) по сравнению с исходными. Возраст, пол, прием противодиабетических, гипотензивных или антиагрегантных препаратов не влияли на гиполипидемический эффект пробиотика. При этом более высокий исходный уровень ЛНП и ТГ приводил к более высокой эффективности, а комбинация со статинами дополнительно увеличивала снижение ХС ЛНП. Эти результаты подтверждают необходимость использования пробиотиков с *L. plantarum* (СЕСТ 7527, 7528 и 7529), обладающих гиполипидемическим эффектом, у пациентов с дислипидемией и ассоциированными метаболическими нарушениями, АТ профилактически или в качестве дополнительной терапии к статинам, гипотензивным, антидиабетическим и/или антигиперлипидемическим препаратам [74–76]. Проведенное исследование с включением 127 пациентов с гиперхолестеринемией также продемонстрировало, что назначение пробиотика *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 в капсулах (2×10^9 КОЕ) два раза в день снизило уровень ЛНП на 11,6% и ХС – 9,14%. Из представленных клинических исследований и наблюдений следует, что пробиотики, состоящие из штаммов *L. plantarum* СЕСТ 7527, СЕСТ 7528 и СЕСТ 7529 [75–77] и штамма *L. reuteri* NCIMB30242 [78], проявляют высокую ферментативную и гиполипидемическую активность по снижению ХС ЛНП при дислипидемии.

Положительный гиполипидемический эффект отмечен у штаммов *L. acidophilus*, смеси *L. acidophilus* и *Bifidobacterium lactis*, *E. faecium* [79]. Сочетание диеты со смесью *L. acidophilus*, *L. casei*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* (в дозе 2×10^{10} КОЕ) также улучшает показатели липидного обмена. У 45 человек в возрасте от 35 до 60 лет с сахарным диабетом 2-го типа после приема пробиотиков, содержащих *L. acidophilus* La-5, *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12, в течение 6 нед отмечены более низкие концентрации ОХС и ХС ЛНП по сравнению с контрольными группами. Различные лактобациллы типа *L. plantarum* и *L. acidophilus*

способны выживать в кислой и щелочной среде и легко колонизируют кишечник человека [79, 80], что позволяет рассматривать данные штаммы в виде кандидатов для терапевтических и диетических вмешательств.

Исследования *in vitro* и клинические исследования подтвердили гипотезу о том, что пробиотические бактерии, такие как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [81], *Lactobacillus acidophilus*, регулируют метаболизм ХС, оказывают положительное влияние на сыровоточные липидные профили [79], являются безопасными и патогенетически детерминированными и наиболее часто используемыми пробиотиками [82]. Вместе с тем наблюдаемая неоднородность во влиянии пробиотиков на липидный метаболизм ряда штаммов обусловлена тем, что действие пробиотиков может отличаться по таким факторам, как пробиотические штаммы, экспериментальные образцы, наличие сопутствующих метаболитов и исходные уровни липидов. Применение гиполипидемических пробиотиков возможно рассматривать персонализированно при дислипидемии, АТ и ассоциированных ССЗ с учетом наличия микробиота-ассоциированных нарушений, при низком, умеренном и погранично-высоком уровне ХС ЛНП с учетом штаммового состояния микробиоты кишечника в качестве функционального питания в сочетании с диетой или в виде таргетной и адьювантной терапии в сочетании с гиполипидемическими препаратами у лиц, уже принимающих статины.

Заключение

Нарушение липидного обмена в организме сопровождается расстройством микрофлоры кишечника, участвующей в липидном метаболизме и атерогенезе. Состав микробиоты и микробиома кишечника индивидуален для каждого человека и определяющим прежде всего являются образ жизни и питание. Участие микробиоты кишечника в развитии дислипидемии, АТ аргументировано клиническими и экспериментальными исследованиями, но не всегда учитывается при проведении лечения при рассматриваемых нарушениях и заболеваниях. Применение пробиотиков, состоящих из смеси таких штаммов, как *L. plantarum* СЕСТ7527, СЕСТ7528 и СЕСТ7529 (AB-Life by AB-Biotics S.A.), или смеси штаммов *L. acidophilus* La-5, *B. lactis* BB-12 (Ацидофилус Плюс, Solgar, Inc.), является более обоснованным и ориентированным на результаты проведенных рандомизированных клинических исследований. Более глубокое понимание взаимодействия между микробиотой и микробиомом кишечника, а также реакцией со стороны липидного метаболизма на лечение пробиотиками перспективно и имеет патогенетически аргументированное обоснование для разработки диагностических протоколов и лечебно-профилактических программ, ориентированных на дальнейшее изучение роли микробиоты при АТ и совершенствование методов коррекции ССЗ.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №19-013-00062, компании AB-BIOTICS (Испания) и компании ООО «СОЛГАР» (США).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-e360. doi: 10.1161/cir.0000000000000350
2. Стратегические приоритеты Программы ВОЗ по сердечно-сосудистым заболеваниям. Обзор доклада ВОЗ, 2005 г. [Strategic priorities for the WHO Cardiovascular Disease Program. Review of the 2005 WHO (In Russ.)].

3. The L. GBD 2017: A fragile world. *Lancet (Lond. Engl.)*. 2018;392:1683. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32858-7
4. Organization WH. Cardiovascular Disease. Available online: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/ (accessed on 13 November 2019).
5. Francisco Abadia-Molina, et al. The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related. *Cardiovasc Dis Nut*. 2020;12(3):605. doi: 0.3390/nu12030605
6. Lau K, Srivatsav V, Rizwan A, et al. Bridging the gap between gut microbial dysbiosis and cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2017;9:E859. doi: 10.3390/nu9080859
7. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Intestinal flora Phosphatidylcholine metabolism contributes to cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472:57-63. doi: 10.1038/nature09922
8. Drosos I, Tavridou A, Kolios G. New aspects on the metabolic role of intestinal microbiota in the development of atherosclerosis. *Metabolism*. 2015;64:74-81. doi: 10.1016/j.metabol.2015.01.007
9. Gregory JC, Buffa JA, OrgE, et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation. *J Biol Chem*. 2015;290:5647-60. doi: 10.1074/jbc.M114.618249
10. Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2017;8:845. doi: 10.1038/s41467-017-00900-1
11. Kasahara K, Tanoue, T, Yamashita T, et al. Commensal bacteria at the crossroad between cholesterol homeostasis and chronic inflammation in atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2017;58:519-28. doi: 10.1194/jlr.M072165
12. Koopen AM, Groen AK, et al. Human microbiome as therapeutic intervention target to reduce cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27:615-22. doi: 10.1097/mol.0000000000000357
13. Anbazhagan AN, Priyamvada S, Priyadarshini M. Gut microbiota in vascular disease: therapeutic target? *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15:291-5. doi: 10.2174/15701611556661701050 95834
14. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut. *Circ Res*. 2017;120:312-23. doi: 10.1161/circresaha.116.309006
15. Roy S, Trinchieri G. Microbiota: A key orchestrator of cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:271-85. doi: 10.1038/nrc.2017.13
16. Miele L, Giorgio V, Alberelli MA, et al. Impact of gut microbiota on obesity, diabetes, and cardiovascular disease risk. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17:120. doi: 10.1007/s11886-0150671-z
17. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19:576-85. doi: 10.1038/nm.3145
18. Kamo T, Akazawa H, Suda W, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS One*. 2017;12:e0174099. doi: 10.1371/journal.pone.0174099
19. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res*. 2017;120:1183-96. doi: 10.1161/circresaha.117.309715
20. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307:1915-20. doi: 10.1126/science.1104816
21. D'Argenio V, Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clin Chim Acta*. 2015;451(Pt A):97-102. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.003
22. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*. 2016;164(3):337-40. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.013
23. Fuller M. Determination of protein and amino acid digestibility in foods including implications of gut microbial amino acid synthesis. *Br J Nutr*. 2012;108:238-46. doi: 10.1017/S0007114512002279
24. Cani PD, Delzenne NM. Involvement of the gut microbiota in the development of low grade inflammation associated with obesity: focus on this neglected partner. *Acta Gastroenterol Belg*. 2010;73:267-9. doi: 10.4161/gmic.19625
25. Carvalho BM, Guadagnini D, Tsukumo DM, et al. Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice. *Diabetologia*. 2012;55:2823-34. doi: 10.1007/s00125-012-2648-4
26. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009;136:65-80. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.080
27. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59-65. doi: 10.1038/nature08821
28. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):207-14. doi: 10.1038/nature11234
29. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174-80. doi: 10.1038/nature09944
30. Peterson DA, Frank DN, Pace NR, et al. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe*. 2008 Jun 12;3(6):417-27. doi: 10.1016/j.chom.2008.05.001
31. Carneiro de Mur M. Nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Perspect Gastroenterol Hepatol*. 2001;2:12-5.
32. Emoto T, Yamashita T, Kobayashi T, et al. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction y length polymorphism: gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2017;32:39-46. doi: 10.1007/s00380-016-0841-y
33. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Гиоева И.З. Роль микробиоты кишечника в патогенезе дислипидемии и ассоциированных метаболических нарушений. *Доказательная гастроэнтерология*. 2017;6(2):29-34 [Oynotkinova OSh, Nikonov EL, Gioiva I Z. The role of the gut microbiota in the pathogenesis of dyslipidemia and associated metabolic disorders. *Evidence-Based Gastroenterology*. 2017;6(2):29-34 (In Russ.)]. doi: 10.17116/dok-gastro20176229-34
34. MacFarlane MR, Liang G, Engelking LJ, et al. Insig proteins mediate feedback inhibition of cholesterol synthesis in the intestine. *J Biol Chem*. 2014 Jan 24;289(4):2148-56. doi: 10.1074/jbc.M113.524041
35. Brown JM, Hazen SL. Microbial modulation of cardiovascular diseases. *Native Rev Microbiol*. 2018;16:171-81. doi: 10.1038/nrmicro.2017.149
36. Bergeron N, Williams PT, Lamendella R, et al. Diets high in resistant starch increase plasma levels of trimethylamine-N-oxide, a metabolite of the intestinal microbiome associated with the risk of CVD. *Br J Nutr*. 2016;116:2020-9. doi: 10.1017/s0007114516004165
37. Li X, Shimizu Y, Kimura I. Gut microbial metabolite short-chain fatty acids and obesity. *Biosci Microbiota Food Health*. 2017;36(4):135-40. doi: 10.12938/bmfh.17-010. PMID: 29038768.
38. Battson ML, Lee DM, Weir TL, et al. The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *J Nutr Biochem*. 2018;56:1-15. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.12.010
39. Kiechl S, Egger G, Mayr M, et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: Prospective results from a large population study. *Circulation*. 2001;103:1064-70. doi: 10.1161/01.cir.103.8.1064
40. Harris K, Kassis A, Major G. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J Obes*. 2012;879151. doi: 10.1155/2012/879151
41. Neves AL, Coelho J, Couto L, et al. Metabolic endotoxemia: a molecular link between obesity and cardiovascular risk. *J Mol Endocrinol*. 2013;51:R51-R64. doi: 10.1530/JME-13-0079
42. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74. doi: 10.1038/nature01323
43. Chacon MR, Lozano-Bartolome J, Portero-Otin M, et al. The gut microbiome composition is linked to carotid atherosclerosis. *Benef Microbes*. 2017;9:1-14. doi: 10.3920/bm2017.002944
44. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:499-511. doi: 10.1038/nri1391
45. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124:783-801. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.015
46. Barton GM, Kagan JC. A cell biological view of Toll-like receptor function: regulation through compartmentalization. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:535-42. doi: 10.1038/nri2587
47. Guzzo C, Ayer A, Basta S, et al. IL-27 enhances LPS-induced proinflammatory cytokine production via upregulation of TLR4 expression and signaling in human monocytes. *J Immunol*. 2012;188:864-73. doi: 10.4049/jimmunol.1101912
48. Bjorkbacka H, Kunjathoor VV, Moore KJ, et al. Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways. *Nat Med*. 2004;10:416-21. doi: 10.1038/nm1008

49. Laman JD, Schoneveld AH, Moll FL, et al. Significance of peptidoglycan, a proinflammatory bacterial antigen in atherosclerotic arteries and its association with vulnerable plaques. *Am J Cardiol.* 2002;90:119-23. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02432-3
50. Karlsson FH, Fak F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun.* 2012;3:1245. doi: 10.1038/ncomms2266
51. Philpott DJ, Sorbara MT, Robertson SJ, et al. NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:9-23. doi: 10.1038/nri3565
52. Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science.* 2005;307:731-4. doi: 10.1126/science.1104911
53. Kanno S, Nishio H, Tanaka T, et al. Activation of an innate immune receptor, Nod1, accelerates atherogenesis in ApoE^{-/-} mice. *J Immunol.* 2015;194:773-80. doi: 10.4049/jimmunol.1302841
54. Kamo T, Akazawa H, Suda W, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174099. doi: 10.1371/journal.pone.0174099
55. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res.* 2017;120(7):1183-96. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715
56. Lever M, George PM, Slow S, et al. Betaine and trimethylamine-N-oxide as predictors of cardiovascular outcomes show different patterns in diabetes mellitus: An observational study. *PLoS ONE.* 2014;9:e114969. doi: 10.1371/journal.pone.0114966
57. Mafune A, Iwamoto T, Tsutsumi Y, et al. Associations among serum trimethylamine-N-oxide (TMAO) levels, kidney function and infarcted coronary artery number in patients undergoing cardiovascular surgery: a cross-sectional study. *Clin Exper Nephrol.* 2016;20(5):731-9. doi: 10.1007/s10157-015-1207-y
58. Senthong V, Wang Z, Li XS, et al. Intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide and 5-year mortality risk in stable coronary artery disease: the contributory role of intestinal microbiota in a COURAGE-like patient cohort. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e002816. doi: 10.1161/JAHA.115.002816
59. Yu D, Shu XO, Rivera ES, et al. Urinary levels of trimethylamine-N-oxide and incident coronary heart disease: a prospective investigation among urban Chinese adults. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(1):e010606. doi: 10.1161/JAHA.118.010606
60. Gimbrone MA, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
61. Liu Z, Li J, Liu H, et al. The intestinal microbiota associated with cardiac valve calcification differs from that of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2019;284:121-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.038
62. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun.* 2012;3(1):1245. doi: 10.1038/ncomms2266
63. Liu H, Yang C, Jing Y, et al. Ability of lactic acid bacteria isolated from mink to remove cholesterol: in vitro and in vivo studies. *Can J Microbiol.* 2013;59(8):563-9. doi: 10.1139/cjm-2013-0200
64. Li J, Lin S, Vanhoutte PM. Akkermansia muciniphila protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in ApoE^{-/-} mice. *Circulation.* 2016;133(24):2434-46. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645
65. Midtvedt T. Microbial bile acid transformation. *Am J Clin Nutr.* 1974;27:1341-7. doi: 10.1093/ajcn/27.11.1341
66. Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physio Rev.* 2009;89:147-91. doi: 10.1152/physrev.00010.2008
67. Ridlon JM, Harris SC, Bhowmik S, et al. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes.* 2016;7:22-39. doi: 10.1080/19490976.2015.1127483
68. Hansson GK, Robertson AK, Soderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis. *Ann Rev Pathol.* 2006;1:297-329. doi: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100100
69. Wahlstrom A, Sayin SI, Marschall HU, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab.* 2016;24:41-50. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.005
70. Li T, Chiang JY. Bile acids as metabolic regulators. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31:159-65. doi: 10.1097/mog.0000000000000156
71. Szeto FL, Reardon CA, Yoon D, et al. Vitamin D receptor signaling inhibits atherosclerosis in mice. *Mol Endocrinol.* 2012;26:1091-101. doi: 10.1210/me.2011-1329
72. Studer E, Zhou X, Zhao R, et al. Conjugated bile acids activate the sphingosine-1-phosphate receptor 2 in primary rodent hepatocytes. *Hepatology.* 2012;55:267-76. doi: 10.1002/hep.24681
73. Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:7381-91. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7381
74. Fuentes MC, Lajo T, Carrión JM, Cuñé J. A randomized clinical trial evaluating a proprietary mixture of Lactobacillus plantarum strains for lowering cholesterol. *Med J Nutrition Metab.* 2016;9(2):125-35. doi: 10.3233/MNM-160065
75. Mukerji P, Roper JM, Stahl B, et al. Safety evaluation of AB-LIFE[®] (Lactobacillus plantarum CECT 7527, 7528 and 7529): Antibiotic resistance and 90-day repeated-dose study in rats. *Food Chem Toxicol [Internet].* 2016 Jun;92:117-28. doi: 10.1016/j.fct.2016.03.018
76. Roper JM, Stahl B, Smith AB, et al. Safety evaluation of AB-LIFE[®] (Lactobacillus plantarum CECT 7527, 7528 and 7529): Antibiotic resistance and 90-day repeated-dose study in rats. *Food Chem Toxicol.* 2016 Jun;92:117-28. doi: 10.1016/j.fct.2016.03.018
77. Bosch M, Fuentes MC, Audivert S, et al. Lactobacillus plantarum CECT 7527, 7528 and 7529: Probiotic candidates to reduce cholesterol levels. *J Sci Food Agric.* 2014 Mar 15;94(4):803-9. doi: 10.1002/jsfa.6467
78. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by Lactobacillus reuteri NCIMB 30242: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2012 Nov;66(11):1234-41. doi: 10.1038/ejcn
79. Gilliland SE, Nelson CR, Maxwell C. Assimilation of cholesterol by Lactobacillus acidophilus. *Appl Environ Microbiol.* 1985;49:377-81.
80. Liang MT, Shah NP. Acid and bile tolerance and cholesterol removal ability of lactobacilli strains. *J Dairy Sci.* 2005;88:55-66.
81. Pereira DIA, Gibson GR. Cholesterol assimilation by lactic acid bacteria and bifidobacteria isolated from the human gut. *Appl Environ Microbiol.* 2002 Sep;68(9):4689-93. doi: 10.1128/aem.68.9.4689-4693.2002
82. Agerholm-Larsen L, Bell ML, Grunwald GK, Astrup A. The effect of a probiotic milk product on plasma cholesterol: a meta-analysis of short-term intervention studies. *Eur J Clin Nutr.* 2000. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601104
83. Junli Ma, Houkai Li. The Role of Gut Microbiota in Atherosclerosis and Hypertension. *Front Pharmacol.* 2018;9:1082. doi: 10.3389/fphar.2018.01082

Поступила 10.06.2020

К статье *О.Ш. Ойноткиновой и соавт.* «Изменения кишечной микробиоты как фактор риска развития дислипидемии, атеросклероза и роль пробиотиков в их профилактике» (с. 94)

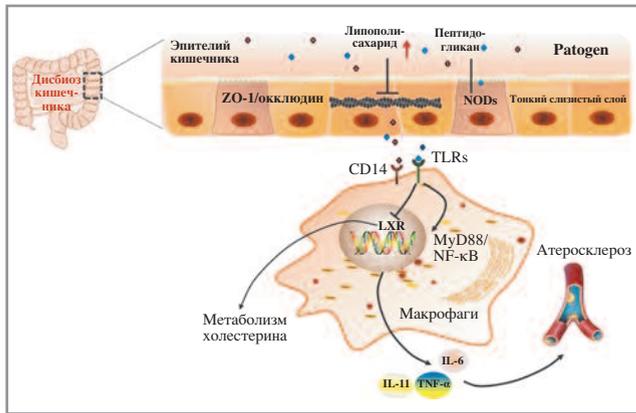


Рис. 1. Микробиота кишечника и ЛПС-индуцированное воспаление при АТ (адаптировано: М. Junli и соавт. [83]).

Примечание. ZO-1/окклюдин – два белка с плотным соединением, CD14 – антиген дифференцировки моноцитов, LXR – X-рецептор печени, MyD88 – ген первичной реакции миелоидной дифференцировки 88, NF-κB – ядерный фактор κB, NODs – нуклеотидсвязывающие белки домена олигомеризации.

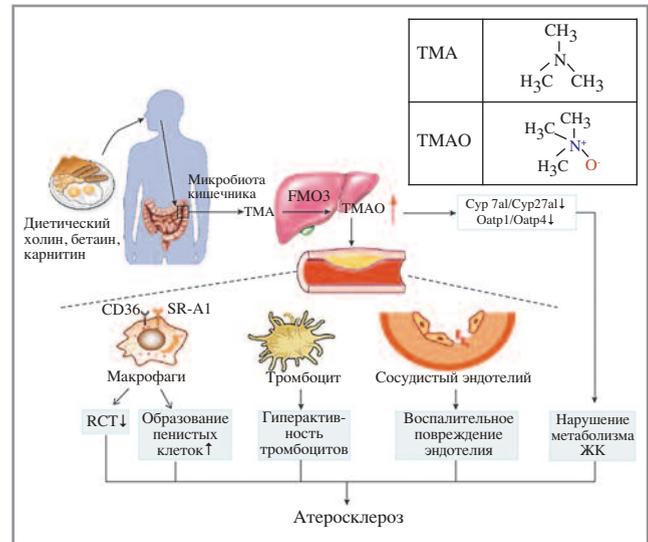


Рис. 2. Влияние кишечной микробиота-зависимой продукции TMAO на АТ. Кишечная микробиота метаболизирует диетический холин, L-карнитин и бетаин с образованием TMA и TMAO. TMAO ассоциируется с АТ посредством нарушения метаболизма ЖК, ингибирования RCT, индукции образования пенных клеток, активации тромбоцитов и сосудистого воспаления (адаптировано: М. Junli и соавт. [83]).

Примечание. FMO3 – флавиносодержащая монооксигеназа 3, Cyp 7a1/Cyp27a1 – цитохром, Oatp1/Oatp4 – органический анионтранспортирующий полипептид, RCT – обратный транспорт ХС, TMA – триметиламин, TMAO – триметиламин-N-оксид.