

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА – НОВЫЙ СПУТНИК НА МАРШРУТЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: НЕОЖИДАННЫЕ РОЛИ СТАРЫХ СОСЕДЕЙ

О. М. Драпкина^{1*}, А. Н. Кабурова²

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Россия, Петроверигский пер., 10 стр.3

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Последнее десятилетие характеризуется значимой переоценкой причастности бактерий кишечника к прогрессированию хронических заболеваний. Пристальное внимание исследователей сконцентрировано на совершенствовании понимания метаболических путей двух компонентов пищи – холина и L-карнитина, которые стоят у истоков формирования триметил-N-оксида (ТМАО). Эта небольшая молекула получила признание в связи с ее способностью влиять на атерогенез, увеличивая, таким образом, риск основных сердечно-сосудистых событий и ухудшая прогноз пациентов. Данная работа нацелена на обсуждение обновленной концепции зависимых от микробиоты кардиометаболических последствий употребления продуктов, богатых четвертичными аминами, а также затрагивает существующие способы влияния на образование ТМАО, их ограничения и направления будущих исследований в этой области.

Ключевые слова: триметил-N-оксид, микробиота, атеросклероз, метаболизм, сердечно-сосудистые маркеры.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):66–71

Gut microbiota – a new companion on the path of cardiovascular diseases progression: surprising roles of long-time neighbors

O. M. Drapkina^{1*}, A. N. Kaburova²

¹State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991, Russia

The last decade is marked by the significant reinterpretation of the gut microbiota contribution to chronic disease progression. The researchers' careful attention is focused on improving the understanding of the metabolic pathways of two dietary compounds – choline and L-carnitine, which stand at the origins of trimethylamine N-oxide (TMAO) formation. This small molecule of great expectations has gained an impressive appreciation due to its ability to promote atherogenesis, and thus increasing the risk of major adverse cardiovascular events and affecting patients' prognosis. This paper aims to discuss updated concept of microbiota-dependent cardiometabolic consequences of consumption of food rich in quaternary amines as well as to touch upon the currently existing interventions in TMAO production, their limitations and future scientific directions.

Keywords: trimethylamine N-oxide, microbiota, atherosclerosis, metabolism, cardiovascular markers.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):66–71

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) наряду с онкологическими составляют наиболее угрожающую пару среди причин смерти во всем мире. Несмотря на интенсивное и продолжительное изучение этих глобальных неинфекционных вызовов, многие детали их развития остаются нераскрытыми, что препятствует созданию более эффективных препаратов, влияющих на ключевые факторы патогенеза. С другой стороны, сердечно-сосудистые заболевания обладают высоким превентивным потенциалом, что не может не увлекать исследователей в связи с несравненно большей экономической и клинической эффективностью этой стратегии.

Предпосылки к изучению взаимоотношений кишечной микробиоты и сердечно-сосудистой патологии

Несмотря на интенсивные поиски наследуемых факторов риска ССЗ, например, таких как Полное исследование ассоциаций (GWAS – Genomic

wide association study), менее 20% атрибутивного сердечно-сосудистого риска являются генетически детерминированными [1]. Атеросклероз лежит в основе развития многих ССЗ. Эффективность статинов в снижении частоты кардиоваскулярных событий и уровня общей смертности у пациентов высокого риска доказана в крупных клинических рандомизированных исследованиях. Тем не менее, даже при использовании современных эталонов гиполипидемической терапии, у большинства пациентов остается достаточно высокий резидуальный кардиоваскулярный риск, составляющий как минимум 50%. Данную проблему не удастся решить даже путем использования максимальных доз статинов [2,3]. В исследовании INTERHEART были определены девять потенциально модифицируемых факторов риска инфаркта миокарда, которые имели стабильное значение, независимо от региона и этнической принадлежности [4]. Однако вмешательство в «большую девятку» составляющих риска до сих пор далеко от полной реализации своего потенциала. Складывающаяся картина приводит к тому, что тема многогранного взаимодействия генетических, средовых и нутритивных факторов, способствующих развитию атеросклероза, продолжает пользоваться интересом ученых [5–7].

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, первый заместитель директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ
Кабурова Анастасия Николаевна – клинический ординатор кафедры факультетской терапии ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Ключевые постулаты основоположника концепции биоценоза Карла Мебиуса, высказанные в XIX веке, хорошо вписываются в контекст человеческой популяции и означают, что взаимодействие микробных «комменсалов» и человека может лежать в основе формирования здоровья и болезни. Это находит отражение в современных исследованиях, ставших фундаментом нового направления в изучении причинных факторов атеросклероза [8]. В течение последнего десятилетия наблюдается возрастающий интерес к публикациям, связывающим жизнедеятельность кишечной микробиоты с широким кругом хронических заболеваний человека: ожирением, сахарным диабетом (СД), неалкогольной жировой болезнью печени, раком, остеопорозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [9-16]. Растет осознание гипотезы, что кишечная микробиота определяет, каков будет характер ответа «хозяина» на факторы окружающей среды (в частности, диету) и, соответственно, какой кардиометаболический фенотип у него сформируется [17].

Современная концепция роли микробиоты

Существующая тенденция характеризуется переоценкой отношения к микробным «комменсалам», населяющим наш организм. Большая часть из них сосредоточена в кишечнике, представляя сложную экосистему, которая содержит в себе 100 триллионов микроорганизмов, представленных 5 тысячами видов [5, 18]. Ее представители выполняют разнообразные функции, которые недоступны организму человека в частности, участвуют в синтезе витамина К и биотрансформации части нутриентов. Кроме того, кишечная микробиота позволяет получать энергию из неперевариваемых компонентов пищи, таких как растительные полисахариды. Предполагается, что микробиота кишечника, участвуя в кумуляции пищевой энергии и контроле энергетического гомеостаза, способна вносить вклад в развитие СД 2 типа и ожирения [19]. На основе поступивших в систему пищеварения нутриентов микробные «комменсалы» образуют продукты метаболизма. Последние, попадая в кровоток, могут как удовлетворять определенные потребности организма, так и негативно влиять на его функциональные и метаболические процессы. Эта способность делает микробиоту одним из ведущих игроков на поле патофизиологии ССЗ. Основные таксоны, представленные в кишечной микробиоте, состоят из жгутиковых бактерий отдела *Firmicutes* и рода *Bacteroides*. Было выявлено, что их доля остается стабильной у большинства индивидуумов в течение длительного времени. Вместе с тем, состав оставшейся части микробиоты обладает значительной динамикой и видовым раз-

нообразием, на который, в частности, влияет кратковременное или длительное воздействие пищевых привычек [20, 21].

Стоит учитывать, что менее 10% информации ДНК, закодированной в геноме клеток человека, подвергается трансляции. При этом нельзя игнорировать присутствие в кишечнике относящегося к микробиоте огромного массива генетического материала, который в совокупности получил название метагенома. Геном бактерий, населяющих человеческий организм, был расшифрован в рамках глобального проекта Национальных институтов здоровья США «Микробиом человека» (Human Microbiome Project). В 2010 г. Европейский консорциум MetaHIT, также участвовавший в этой инициативе, представил генный каталог микробиоты кишечника, который содержит расшифровку 3-х миллионов генов, что в 150 раз больше набора таковых у человека. Результаты проекта позволят производить дальнейшие исследования взаимосвязей этих генов, фенотипа, состояния здоровья и развития заболеваний [22]. С 2010 г. российские ученые с энтузиазмом присоединились к исследованию метагенома человека, расшифровка которого, по версии журнала Science, признана одним из десяти величайших научных открытий XXI века [23, 24]. Таким образом, мы становимся свидетелями того, как проясняется многогранная сеть связей между особенностями питания, человеческим геномом, метагеномом кишечных «комменсалов» и метаболическими эффектами, которые впоследствии будут определять развитие хронических неинфекционных заболеваний (в т.ч. ССЗ) [25].

Триметиламин-N-оксид – новый объект исследований в кардиологии

Хорошо известно, что употребление в пищу продуктов, богатых насыщенными жирами и холестерином, таких как красное мясо, яичный желток и другие, связано с повышенным сердечно-сосудистым риском [26]. Исследования показали, что компоненты этих продуктов (фосфатидилхолин, холин, L-карнитин) могут ускорять развитие атеросклероза. Новый путь атерогенеза представляет собой превращение указанных нутриентов, содержащих группу триметиламина, при непосредственном участии микробиоты. В результате сложной цепочки процессов происходит образование проатерогенного маркера – триметиламин-N-оксида (ТМАО) [27, 28]. Впервые связь между ТМАО и сердечно-сосудистым риском была обнаружена с использованием метаболомного скрининга, и в дальнейшем расширена Tang и др. [25]. Автор продемонстрировал, что образование ТМАО из пищевого фосфатидилхолина зависит от метаболизма кишечной микробиоты. При этом уровень ТМАО связан с повышенным инцидентным риском возникновения основ-

ных сердечно-сосудистых событий в когорте из 4007 исследуемых.

В данной работе две группы здоровых участников, различавшихся наличием или отсутствием предшествующего недельного курса терапии антибиотиками широкого спектра действия, получали в пищу вареные яйца с желтком вместе с эквивалентным количеством фосфатидилхолина, меченого дейтерием. В результате продукты метаболизма фосфатидилхолина, в том числе и ТМАО, оказались повышенными в группе без предшествующей антибиотикотерапии, в то время как предварительное использование антибиотиков предотвращало повышение уровня ТМАО и его предшественника триметиламина (ТМА), образующихся из фосфатидилхолина. Это наблюдение подтверждает определяющую роль кишечной микробиоты в инициации данного метаболического пути у людей. Более того, была обнаружена связь между тощачковым уровнем ТМАО в плазме и развитием основных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт или смерть) в течение 3-х лет наблюдения. Высокие значения ТМАО продолжали демонстрировать прогностическую ценность даже после корректировки по традиционным факторам риска, маркерам воспаления и оценки функции почек [29]. При этом пациенты, результаты которых расположились в верхнем квартиле уровней ТМАО по сравнению с нижним квартилем, имели в 2,5 раза больший риск основных сердечно-сосудистых событий. Примечательно, что этот риск превосходил риск влияния традиционных факторов риска атеросклероза, включая уровень липопротеидов низкой плотности [30].

Существующие данные позволяют подозревать, что патогенетический вклад зависимого от микробиоты пути формирования ТМАО распространяется за пределы влияния на прогрессию атеросклероза и его последствий. Так, было показано, что более высокие значения ТМАО обнаруживаются у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Более того, обнаружено неблагоприятное прогностическое значение ТМАО у стабильных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которое не зависело от общепринятых факторов риска, маркеров системного воспаления, а также мозгового натрийуретического пептида и скорости клубочковой фильтрации [31]. С другой стороны, известно, что уровень ТМАО имеет тенденцию к увеличению у больных с конечными стадиями хронической болезни почек [32]. Одновременно метаболические данные, полученные из когорты Фремингемского исследования, определили ТМАО как один из метаболитов, циркулирующих в плазме здоровых людей, который предсказывает развитие хронической болезни почек в будущем [33]. Дальнейшие исследования на мышах, потребляющих пищу с высоким содержанием жиров, обнаружили, что ТМАО может снижать толе-

рантность к глюкозе, нарушать печеночный сигнальный путь инсулина и способствовать каскаду провоспалительных процессов в жировой ткани [34].

Пути реализации атерогенного потенциала ТМАО

Подобные результаты в корне меняют наше представление о многогранности процессов атерогенеза, требуют фундаментального осознания пищевых источников ТМАО, а также этапов формирования этой молекулы и механизмов, способствующих атеросклерозу. Главным предшественником обсуждаемого в этом обзоре маркера атерогенеза являются четвертичные амины, содержащиеся в пище: холин, фосфатидилхолин и L-карнитин, которые при участии кишечной микробиоты превращаются в его предшественник – ТМА. Эта молекула подвергается абсорбции через стенку кишки и попадает в системный кровоток, далее по портальной системе транспортируется в печень, где за счет активности семейства флавиновых монооксидаз (ФМО) трех типов происходит конвертация молекулы в ТМАО [35, 36]. Последствия циркуляции ТМАО успешно продемонстрированы на предрасположенных к атеросклерозу мышах с отсутствием аполипопротеина Е. В ходе исследования они употребляли в пищу продукты, богатые предшественниками ТМАО, что выразилось в нарушении метаболизма стеролов различной локализации, включая сосудистую стенку, печень и кишечник [27]. Не последнюю роль в развитии атеросклероза играет индуцированное ТМАО-нарушение обратного захвата холестерина, что, предположительно, является одним из объяснений тесной связи между ТМАО, холином, карнитином и сердечно-сосудистым риском [37]. Другим путем реализации атерогенного потенциала ТМАО служит повышение способности макрофагов накапливать холестерин и трансформироваться в пенистые клетки в атеросклеротических бляшках. Это происходит за счет увеличения экспрессии на поверхности макрофагов проатерогенного скевинджер-рецептора CD36 и скевинджер-рецептора А [27]. Вместе с тем ТМАО может изменять стероидный метаболизм, уменьшая экспрессию матричной РНК печеночных ферментов, которые катализируют синтез желчных кислот [36].

К продуктам, наиболее богатым холином, относят яичные желтки, молоко, печень, зародыши пшеницы, некоторые орехи, красное мясо. Последнее фактически рассматривается как эксклюзивный источник L-карнитина [29]. Более того, определенные морепродукты изобилуют предшественниками ТМАО, в особенности это характерно для трески, лосося, тунца, акул, моллюсков и ракообразных [35]. Холин входит в состав фосфатидилхолина и, реализуя свою основную функцию через построение клеточных мембран, является жизненно важ-

ной молекулой. Одновременно с этим холин может метаболизироваться с образованием бетаина, функционируя в этом случае как донор метильных групп, которые входят в состав S-аденозилметионина, влияя на ДНК и метилирование гистонов [38]. Холин не может быть полностью исключен из рациона, поскольку его тяжелая недостаточность может клинически проявляться неврологическими нарушениями [38,39]. L-карнитин функционирует как транспортер жирных кислот в митохондрии и, в отличие от холина, не является обязательным компонентом нашего рациона, поскольку в достаточном количестве продуцируется в организме из лизина [40,41].

Существуют два наиболее крупных ($n=37\,698$ и $n=83\,644$, соответственно) и качественно спланированных исследования, которые определили зависимость частоты употребления в пищу мяса различной степени обработки на смертность здоровой популяции. Критериями включения было отсутствие онкологических и ССЗ к моменту начала этих обсервационных наблюдений, а употребление мясных продуктов оценивалось с помощью разработанного опросника. В результате на каждую порцию мяса в день (85 г) за период наблюдения, который продолжался для двух исследований в среднем от 20 до 28 лет, наблюдалось 13% и 20% увеличение смертности от всех причин при употреблении необработанного и обработанного мяса, соответственно [42]. В действительности метаорганизменный путь деградации L-карнитина служит важнейшим источником проатерогенного ТМАО, что было продемонстрировано на биологических моделях и на добровольцах. К примеру, добавление L-карнитина к диете мышей с гиперлипидемией приводило к изменению микробного состава кишечника, последующему повышению ТМАО и способствовало развитию атеросклероза. В одном из исследований высокие значения L-карнитина имели статистически значимую связь с инцидентным риском основных сердечно-сосудистых событий в течение 3-х летнего периода наблюдения. Однако данная связь наблюдалась только у лиц, одновременно имеющих высокие значения ТМАО. На основании того, что главным пищевым источником L-карнитина является красное мясо, изучался уровень ТМАО в группах вегетарианцев или веганов, а также тех, кто не ограничивал себя в употреблении пищи животного происхождения. Результаты продемонстрировали ожидаемо сниженную способность к образованию ТМАО и его предшественника ТМА среди вегетарианцев и веганов по сравнению с употребляющей мясные продукты группой сравнения [36]. В поддержку связи между богатыми L-карнитином продуктами и составом кишечной микробиоты выступают работы, определившие различия между вегетарианцами и людьми, употребляющими животные жиры [43].

Это приводит к выводу, что именно длительное употребление пищевых источников L-карнитина, будь то красное мясо, пищевые добавки, содержащие L-карнитин или энергетические напитки, способствует изменению количественных и функциональных взаимоотношений среди «комменсалов» кишечника с преобладанием представителей, предпочитающих L-карнитин в качестве источника энергии. Среди последствий таких перемен – интенсификация образования проатерогенного ТМАО, рост его плазменной концентрации и сердечно-сосудистого риска. Интересно, что длительное время L-карнитин позиционировался как элемент обогащения диеты, однако современные данные служат поводом для осознания противоречивости этой позиции, демонстрируя важнейшую роль L-карнитина в ускорении атерогенеза. По этой причине следует тщательно оценивать пользу и риск пищевых добавок, содержащих L-карнитин [36].

Возможности модификации уровня ТМАО и его системных эффектов

Имеющиеся данные позволяют строить гипотезы в направлении влияния на атерогенез, учитывая активную роль в этом метаорганизменного пути образования ТМАО. В частности, важнейшими точками приложения этих воздействий могут стать особенности диеты, состав кишечной микробиоты, ферменты, образующие ТМА из диетических источников, а также ферменты организма, превращающие ТМА в ТМАО наряду с молекулярными механизмами, с помощью которых ТМАО изменяет холестериновый обмен и способствует развитию атеросклероза.

Сегодня мы располагаем достаточно надежной информацией об источниках ТМАО и о связи модификации диеты с изменением состава микробиоты, а, следовательно, и ее способностью к формированию ТМА. В такой ситуации самым очевидным способом влияния становится уменьшение потребления продуктов, богатых четвертичными аминами [25]. Такой простой способ наверняка может проявить себя как эффективная стратегия профилактики атеросклероза, особенно учитывая, что основные источники ТМАО богаты холестерином. Однако основываясь на доступной информации, научное сообщество по сей день не располагает данными о продолжительности периода модификации диеты, который был бы достаточен для формирования предпочтительного состава микрофлоры [29, 35]. К тому же в отличие от L-карнитина, исключение пищевых источников холина представляется сложно осуществимым в связи с его незаменимостью. Стоит учитывать, что фосфатидилхолин является значимым компонентом желчи, ограничивающим ее литогенность, а резкое изменение его соотношения и слищивание эпителиальных клеток киш-

ки выражается в увеличении воздействия на дистальные отделы кишечника холина, независимо от его содержания в пище. Рассматривается возможность применения специфических оральных абсорбентов ТМА, локализирующих свое действие в просвете кишечника. Но пока подобная стратегия абсорбции продуктов метаболизма микрофлоры была успешно протестирована только в отношении уремических токсинов на мышинных моделях с почечной недостаточностью [44, 45].

Впервые недооцененная ранее роль кишечной микробиоты в развитии хронических неинфекционных заболеваний была продемонстрирована в исследовании, заключавшемся в трансплантации мышам с деконтаминированным кишечником микробиоты от мышей, страдающих ожирением. Полученные результаты доказали возможность влияния на метаболический фенотип мышей-реципиентов, изначально не склонных к избыточному накоплению жировой ткани, только лишь за счет изменения состава кишечной микробиоты [46, 47]. Впоследствии возможность влиять на развитие атеросклероза была показана в исследовании на животных моделях, которые употребляли богатую холином диету и, как следствие, имели высокий уровень продукции ТМАО [48]. Таким образом, различные интервенции, призванные повлиять на состав кишечной микробиоты, остаются под пристальным вниманием. Для тех же целей продолжает рассматриваться возможность использования антибиотиков широкого спектра действия для подавления инициальных путей образования ТМАО [28]. Однако основным препятствием остается тот факт, что достичь снижения уровней ТМАО удастся на непродолжительный срок, ограниченный либо длительностью применения антибактериального препарата, либо развитием резистентности к нему [29]. С другой стороны, вызывает дискуссии изменение соотношения представителей различных таксономических групп в просвете кишечника с помощью пробиотиков. Эти подходы находятся на начальных стадиях разработки, поскольку виды кишечных бактерий, ответственных за метаболизм четвертичных аминов, окончательно не определены. Существуют предположения, что некоторые виды бактероидов могут иметь место при формировании ТМА, поскольку они обладают фосфолипазами, гидролизующими пищевую фосфатидилхолин в холин. Более того, сообщается, что бактерии класса *Erysipelotrichia* способны образовывать ТМА из холина. Все эти находки имеют высокую практическую значимость, учитывая, что *Bacteroides* и *Firmicutes* – основные представители кишечного микробного сообщества [49].

Активность печеночных флавинов-содержащих монооксигеназ (ФМО) также может стать новой парадигмой, способствующей лучшему пониманию фун-

даментальных процессов в основе инициации и прогрессирования кардиометаболических состояний. Как отмечалось ранее, одним из ключевых ферментов в образовании ТМАО служат флавиновые монооксидазы, которые в организме человека представлены тремя изоформами. Надо отметить, что среди этих изоформ именно ФМО-3 отличается в 10 раз большей активностью при оксидации ТМА, соответственно, именно она требует наибольшего внимания [28]. Учитывая то, что именно ТМАО, а не ТМА имеет наибольшее значение в промотировании атеросклероза, предсказуемый интерес вызывает генетически детерминированное метаболическое заболевание, в названии которого отражается его наиболее яркое клиническое проявление – синдром «рыбного запаха» или триметиламинурия. Оно заключается в инактивирующей ФМО-3 генетической мутации, что влечет за собой присутствие ТМА в слюне, моче и выдыхаемом воздухе [50]. Однако очень низкая частота встречаемости обсуждаемой генетической аномалии сделало фактически невозможным изучение этой популяции на предмет устойчивости к атерогенезу. Рассматривая возможность ингибирования ФМО-3, безусловно, следует учитывать упомянутый при триметиламинурии побочный эффект ее подавления. Более того, ФМО участвует в превращении других субстратов, таких как ксенобиотики и токсические вещества, а спектр эндогенных субстратов не ограничивается только аминами [51]. Наиболее многообещающим локусом будущего воздействия служат молекулярные механизмы, с помощью которых ТМАО изменяет холестериновый обмен, промотируя сердечно-сосудистые заболевания. В дальнейшем ожидается возрастание спроса на оценку ТМАО как прогностического маркера ССЗ, а также для количественного мониторинга эффективности модификаций диеты или состава микрофлоры кишечника. Таким образом, влияние на метаорганизменный путь формирования ТМАО выглядит белым пятном на карте атерогенеза и требует активного участия исследователей как клинического, так и фундаментального направления.

Заключение

Результаты независимой международной работы ученых, посвященной роли метаорганизмов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, раскрыли горизонты новаторской темы в кардиологии. Нельзя не отметить, что с каждым годом сердечно-сосудистые заболевания приобретают все более оформленные черты системного состояния. Это подкрепляется открытием порой неожиданных связей между структурными и функциональными «компартаментами» организма. Стремительно занимая передовые позиции в сердечно-сосудистой медицине, кишечная микробиота про-

являет себя в роли крупнейшего эндокринного органа, способного к образованию широкого спектра биологически активных метаболитов. При разработке терапевтических стратегий необходимо учитывать, что этот эндокринный орган обладает высокой пластичностью микробной популяции, а пути влияния ТМАО

на атерогенез представляют интерес для разработки таргетной терапии.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Cambien F, Tiret L. Genetics of cardiovascular diseases: from single mutations to the whole genome. *Circulation* 2007; 116(15): 1714-24.
- Zubareva MY, Rozhnova TA, Gorbunova NB, et al. Residual (remaining) risk in patients with very high risk with atherogenic dyslipidemia, are on statin therapy. A prospective study "CRYSTAL". Part 1: The purpose, tasks, design and initial properties included patients. *Ateroskleroz i dislipidemii* 2013; 1 (10): 26-34. In Russian (Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Горбунова Н.Б., и др. Резидуальный (остаточный) риск у нездоровых очень высокого риска с атерогенными дислипидемиями, находящихся на терапии статинами. Проспективное исследование «КРИСТАЛЛ». Часть 1: Цель, задачи, дизайн и начальные свойства включенных пациентов. *Атеросклероз и дислипидемии* 2013; 1(10):26-34).
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21):2195-207.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438): 937-52.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M et al. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449(7164): 804-10.
- Patel SS, Malakouti M, Cortez MD, et al. Is the gut microbiome the next target for atherosclerosis? *JSM Clin Case Rep* 2014; 2(5):1055.
- Vinje S, Stroes E, Nieuwdorp M, et al. The gut microbiome as novel cardio-metabolic target: the time has come! *Eur Heart J* 2014;35(14):883-7.
- Brown JM, Hazen SL. Meta-organismal nutrient metabolism as a basis of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25(1):48-53.
- Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(44):15718-23.
- Velagapudi VR, Hezaveh R, Reigstad CS, et al. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. *J Lipid Res* 2010;51(5):1101-12.
- Delzenne NM, Cani PD. Gut microbiota and the pathogenesis of insulin resistance. *Curr Diab Rep* 2011;11(3):154-9.
- Aron-Wisniewsky J, Gaborit B, Dutour A, et al. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(4):338-48.
- Griffin JL, Scott J, Nicholson JK. The influence of pharmacogenetics on fatty liver disease in the Wistar and Kyoto rats: A combined transcriptomic and metabolomic study. *J Proteome Res* 2007;6(1):54-61.
- Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 2013;499(7456):97-101.
- Sjögren K, Engdahl C, Henning P, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Miner Res* 2012;27(6):1357-67.
- Shah SH, Kraus WE, Newgard CB. Metabolomic profiling for the identification of novel biomarkers and mechanisms related to common cardiovascular diseases: form and function. *Circulation* 2012;126(9):1110-20.
- Tremaroli V, Bachhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489 (7415):242-9.
- Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI et al. Diversity, Stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489 (7415): 220-30
- Tilg H. Obesity, metabolic syndrome, and microbiota: multiple interactions. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44 (Suppl. 1): 16-8.
- Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, et al. The long-term stability of the human microbiota. *Science* 2013; 341(6141): 1237439.
- Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature* 2014;509(7500):357-60.
- Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *MetaHIT Consortium. Nature* 2010;464(7285):59-65.
- Kostyukovich OI. Influence of intestinal microflora on human health. From Pathogenesis to modern methods of correction of dysbiosis. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* 2011; 5: 304-8. In Russian (Костюкович О.И. Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза. *Российский медицинский журнал* 2011; 5:304-8).
- Kushnir IE. Intestinal microbiota and human health. Modern approaches to intestinal dysbiosis correction. *Zdorove Ukrainy* 2015; 1: 41-43. In Russian (Кушнир И.Э. Микробиота кишечника и здоровье человека. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника. *Здоровье Украины* 2015;1:41-3).
- Tang WH, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2014;124(10):4204-11.
- Micha R, Wallace SR, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010; 121(21):2271-83.
- Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57-63.
- Bennett BJ, De Aguiar Vallim TQ, Wang Z et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metabolism* 2013; 17(1):49-60.
- Tang WH, Wang Z, Levison BS et al. Intestinal Microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368:1575-84.
- Prospective Studies collaboration, Lewington S, Whitlock G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370(9602): 1829-39.
- Tang WH, Wang Z, Fan Y, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite, trimethylamine-N-oxide, in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *O Am Coll Cardiol* 2013; 64(18):1908-14.
- Bell JD, Lee JA, Lee HA et al. Nuclear magnetic resonance studies of blood plasma and urine from subjects with chronic renal failure: identification of trimethylamine-N-oxide. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1096(2):101-7.
- Rhee EP, Clish CB, Ghorbani A, et al. A combines epidemiologic and metabolomics approach improves CKD prediction. *O Am Soc Nephrol* 2013;24(8):1330-38.
- Gao X, Liu X, Xu J, et al. Dietary trimethylamine-N-oxide exacerbates impaired glucose tolerance in mice fed a high fat diet. *J Biosci Bioeng* 2014;118(4):476-81.
- Ierardi E, Sorrentino C, Principi M, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine: a novel insight in the cardiovascular risk scenario. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015;4(4):289-92.
- 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(5):576-85.
- Wang D, Xia M, Yan X, et al. Gut microbiota metabolism of anthocyanin promotes reverse cholesterol transport in mice via repressing miRNA-10b. *Circ Res* 2012; 111(8):967-81.
- Ueland PM. Choline and betaine in health and disease. *J Inher Metab Dis* 2011;34(1):3-15.
- Dumas ME, Barton RH, Toye A, et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(33):12511-6.
- Bain MA, Faull R, Milne RW, et al. Oral L-carnitine: metabolite formation and hemodialysis. *Curr Drug Metab* 2006;7(7):811-6.
- Marcovina SM, Sirtori C, Peracino A, et al. Translating the basic knowledge of mitochondrial functions to metabolic therapy: role of L-carnitine. *Transl Res* 2013;161(2):73-84.
- Pan A, Sun Q, Bernstein AM, et al. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. *Arch Intern Med* 2012; 172(7):555-63.
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505(7484):559-63.
- Lekawanvijit S, Kumfu S, Wang BH, et al. The uremic toxin absorbent AST-120 abrogates cardiorenal injury following myocardial infarction. *PLoS One* 2013;8(12):e83687.
- Ito S, Higuchi Y, Yagi Y, et al. Reduction of indoxyl sulfate by AST-120 attenuates monocyte inflammation related to chronic kidney disease. *J Leukoc Biol* 2013;93(6):837-45.
- Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(3):979-84.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-31.
- Gregory JC, Buffa JA, Org E, et al. Transmission of Atherosclerosis Susceptibility with Gut Microbial Transplantation. *J Biol Chem* 2015;290(9):5647-60.
- Serino M, Blasco-Baque V, Nicolas S, et al. Far from the eyes, close to the heart: dysbiosis of gut microbiota and cardiovascular consequences. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16(11):540.
- Messenger J, Clark S, Massick S, et al. A review of trimethylaminuria: (fish odor syndrome). *O Clin Aesthet Dermatol* 2013;6(11):45-8.
- Hartiala J, Bennett BJ, Tang WH, et al. Comparative genome-wide association studies in mice and humans for trimethylamine-N-oxide, a proatherogenic metabolite of choline and L-carnitine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(6):1307-13.

Поступила: 25.02.2016

Принята в печать: 25.02.2016