

Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии

Оксана Михайловна Драпкина, Анастасия Николаевна Кабурова*

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

Хронические неинфекционные заболевания представляют одну из ключевых медицинских проблем XXI века. Лидирующее место среди причин смертности в данной группе занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), патогенез которых до сих пор имеет потенциал к более полному раскрытию и обнаружению ранее неизвестных, но значимых «участников». Последние десятилетия характеризуются активным изучением роли бактерий кишечника в инициации и прогрессированию ССЗ, итогом которого стало признание микробиоты как потенциально нового фактора риска ССЗ. Развитие методики секвенирования наряду с биоинформатическим анализом позволило ученым интенсивно расширять знания о составе микробиоты и функциях ее метаболитов в поддержании здоровья и развитии атеросклероза, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности. Взаимодействие макро- и микроорганизмов опосредовано множеством путей, среди которых в качестве основных «игроков» выделяют триметиламин-N-оксид (ТМАО), короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и вторичные желчные кислоты. ТМАО известен участием в развитии атеросклероза и увеличением риска основных сердечно-сосудистых событий. КЦЖК и вторичные желчные кислоты в большинстве работ показали протективную роль в отношении развития ССЗ. Большое внимание уделяется роли липополисахарида грамотрицательных бактерий в развитии состояния системного низкоуровневого воспаления за счет метаболической эндотоксемии, которая вносит вклад в прогрессирование развития ССЗ. Описанные взаимодействия привлекают внимание к перспективе влияния на отдельные звенья патогенеза ССЗ посредством модуляции функции и состава микробиоты кишечника. Данный обзор нацелен на освещение современных данных о механизмах влияния микробиоты кишечника и ее метаболитов на сердечно-сосудистый риск и события, а также существующие результаты и перспективы воздействия на системные эффекты бактерий кишечника.

Ключевые слова: кишечная микробиота, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, атеросклероз, триметиламин-N-оксид, короткоцепочечные жирные кислоты.

Для цитирования: Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):277-285. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-02

Gut Microbiota Composition and Metabolites as the New Determinants of Cardiovascular Pathology Development

Oxana M. Drapkina, Anastasia N. Kaburova*

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Chronic noncommunicable diseases represent one of the key medical problems of the XXI century. In this group cardiovascular diseases (CVD) are known to be the leading cause of death which pathogenesis still has the potential to be more profoundly revealed in order to discover its yet unknown but essential factors. The last decades are marked by the active investigation into the gut bacterial role in the initiation and progression of CVD. The result of this investigation has been the appreciation of microbiome as the potentially new cardiovascular risk factor. The development of sequencing techniques, together with bioinformatics analysis allowed the scientists to intensively broaden the understanding of the gut microbiota composition and functions of its metabolites in maintaining the health and the development of atherosclerosis, arterial hypertension and heart failure. The interaction between macro- and microorganisms is mediated through the variety of pathways, among which the key players are thought to be trimethylamine-N-oxide (TMAO), short chain fatty acids (SCFA) and secondary bile acids. TMAO is known due to its role in atherosclerosis development and the increase in major cardiovascular events. In the majority of research SCFA and secondary bile acids have demonstrated protective role in CVD. The great attention is being paid to the role of lipopolysaccharide of gram negative bacteria in the development of systemic low-grade inflammation due to the metabolic endotoxemia which contributes to the progression of CVD. The described interactions draw attention to the opportunity to influence on the certain mechanisms of CVD pathogenesis through the modulation of microbiota composition and function. The review is aimed at highlighting the current data about the mechanisms by which the gut microbiota and its metabolites may increase cardiovascular risk and events rate as well as discussing the existing results and future perspective of bacterial systemic effects modulation.

Keywords: gut microbiota, cardiovascular diseases, arterial hypertension, heart failure, atherosclerosis, trimethylamine-N-oxide, short-chain fatty acids.

For citation: Drapkina O.M., Kaburova A.N. Gut Microbiota Composition and Metabolites as the New Determinants of Cardiovascular Pathology Development. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):277-285. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-02

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): anastasiakaburova@mail.ru

Received/Поступила: 22.07.2019

Accepted/Принята в печать: 23.10.2019

Введение

В последнее десятилетие стал доступен внушительный объем данных, раскрывающих новую тему в науке – экологическое разнообразие симбиотических микроорганизмов, населяющих желудочно-кишечный тракт человека. По последним научным данным эта экосистема вносит весомый вклад в широкий круг физиологических и патологических процессов [1]. Известно, что кишечник человека населяют до 100 триллионов симбионтов, что в 10 раз больше числа клеток тела человека. Доказанным является факт, что ДНК человека составляет лишь 10% от всего разнообразия ДНК бактерий-комменсалов, населяющих его организм [2,3]. Состав микробного сообщества значительно зависит от пищевых привычек, генетических особенностей, патологических и физиологических изменений в организме. Имеется большой набор исследований, результаты которых сходятся на значимой роли дисбиоза в инициации и прогрессировании нарушений полноценной функции кишечника: снижении барьерных свойств, нарушении переваривания пищи, продукции и абсорбции метаболитов [4]. Все это служит первым шагом к развитию нарушений обмена веществ, системному воспалению, прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Более того, экосистема желудочно-кишечного тракта может считаться одним из крупнейших эндокринных и паракринных органов в связи с продукцией значительного спектра компонентов, которые оказывают как местные, так и системные эффекты, влияя на биохимические процессы [3].

Крупнейшие международные проекты, посвященные изучению микробиома и взаимоотношений его представителей с организмом «хозяина» – Human Microbiome Project (США) и MetaHIT (Европа) – позволили значительно расширить наши представления о таксономическом разнообразии и функционировании микробных сообществ. Посредством метагеномного секвенирования стало известно, что доминирующими являются представители отделов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, за которыми следуют *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Verrucomicroba*, также в большинстве случаев присутствующие в кишечнике человека [5,6]. Стоит отметить, что хотя микробная экосистема характеризуется устоявшейся композицией, такие факторы, как использование антибиотиков, смена питания, возраст и генетические особенности хозяина могут значимо обуславливать ее динамику [7]. Необходимо иметь в виду, что кишечная микрофлора не ограничивается только бактериальным составом, а в нее также входят менее изученные представители вирусов, грибов и бактериофагов [8].

Функции кишечной микробиоты в норме

В литературе описывается впечатляющее многообразие функций кишечной микробиоты, которые можно условно разделить на три группы (табл. 1) [9,10].

Адекватная архитектура внутренней слизистой оболочки кишечника обеспечивает полноценное выполнение барьерной функции. Наряду с плотными межклеточными контактами между эпителиоцитами выделяют три уровня защиты слизистой оболочки [11], препятствующих проникновению продуктов жизнедеятельности патогенных микроорганизмов в системный кровоток:

1. химический (обеспечивается желчными кислотами, которые выполняют бактерицидную функцию) [12];
2. механический [13]:
 - a) внешний слой: муцин, который секретируется бокаловидными клетками и заселен бактериями-комменсалами;
 - b) внутренний: гликокаликс эпителиальных клеток (участвует в связывании и стабилизации трофических факторов для энтеро-, колоноцитов, содержит IgA и антимикробные пептиды), в норме в данном слое нет микроорганизмов;
3. иммунологический: расположен на уровне lamina propria и кишечной-связанной лимфоидной ткани, содержит Т-лимфоциты, В-лимфоциты, плазматиче-

Table 1. Intestinal microbiota functions

Таблица 1. Функции кишечной микробиоты

Функция микробиоты	Компоненты
Защитная	<ul style="list-style-type: none"> • обеспечение колонизационной резистентности • конкуренция за нутриенты и рецепторы с патогенной микрофлорой • продукция антимикробных факторов (бактериоцины, молочная кислота) • иммуномодулирующая функция
Барьерная	<ul style="list-style-type: none"> • стимуляция продукции эпителиальной слизи • индукция IgA • апикальное укрепление плотных контактов • участие в иммунной защите • участие в иммунной защите
Метаболическая	<ul style="list-style-type: none"> • контроль дифференциации и пролиферации клеток кишечного эпителия • синтез короткоцепочечных жирных кислот • метаболизм лекарственных веществ и пищевых канцерогенов • синтез витаминов (группы B, витамин K), нейротрансмиттеров и сигнальных молекул • ферментация неперевариваемых пищевых волокон • биотрансформация конъюгированных желчных кислот • абсорбция ионов • утилизация энергии

ческие клетки, макрофаги, дендритные клетки. В ответ на антигены в просвете кишечника в этом слое происходит продукция интерлейкинов (IL-5, IL-13, IL-17, IL-22) и интерферона γ [14].

Патологическое влияние дисбиоза на организм

В норме барьерная функция кишечника поддерживается здоровым микробным пейзажем, полноценной структурой плотных межклеточных контактов, нормальной композицией слизи на поверхности энтероили колоноцитов и водно-солевым балансом. Однако кишечная микрофлора может реализовать свои эффекты в организме хозяина посредством разнообразия процессов. Для того чтобы иметь влияние на удаленные от кишечника органы, микробные сигналы должны быть первоначально транслоцированы через кишечный эпителий. В некоторых случаях сигнальными структурами могут быть структурные компоненты мембран бактерий (липидополисахарид или пептидогликан), которые взаимодействуют с эпителиальными клетками слизистой оболочки кишечника через паттерн-распознающие рецепторы, что приводит к соответствующему иммунному ответу [15]. Таким образом, липополисахарид (ЛПС) и пептидогликан могут служить триггерами множества нисходящих сигналов от рецепторов хозяина как на поверхности кишечного эпителия, так и на уровне микрососудов, развитию данной картины особенно способствует нарушение барьерной функции кишечника. Другой путь изменения физиологических процессов организма реализуется через биоактивные молекулы, которые влияют на функционирование отдаленных органов и образуются в результате метаболизма, опосредованного микробиотой. К таким биоактивным метаболитам бактерий относятся триметиламин-N-оксид (ТМАО), короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и вторичные желчные кислоты [16, 17].

Наиболее показательную роль барьерной функции кишки в развитии системных эффектов проследивается на примере хронической сердечной недостаточности (ХСН). В этом случае ишемия стенки кишечника или выраженная динамика давления в портальной вене могут приводить к изменению композиции микробиоты и вирулентности ее представителей в связи с гипоксией и гиперкапнией в просвете кишечника, изменением локального pH и уровня норадреналина. В условиях сниженного сердечного выброса последующие гипоперфузия и застой в стенке кишечника дополнительно способствуют ухудшению микробной среды, нарушению барьерной функции кишечника с развитием бактериальной транслокации и миграции липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий в кровотока с развитием системного воспаления.

Данный феномен может вносить вклад в развитие ХСН или ухудшение ее течения [18]. В действительности пациенты с ХСН демонстрируют большее число патогенных бактерий в фекалиях и большую плотность бактериальной пленки на поверхности слизистой кишечника по сравнению со здоровыми людьми, что связано с повышенной проницаемостью кишечной стенки [19].

Роль микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Хорошо доказано, что как генетические, так и средовые факторы играют важную роль в развитии и прогрессировании ССЗ. Присутствие кишечного дисбиоза или изменение состава метаболитов в просвете может приводить к более активному синтезу зависимых от активности микроорганизмов молекул, а также к индукции воспалительных реакций с системными эффектами, что, как известно, лежит в основе патогенеза многих хронических неинфекционных заболеваний. Одни из первых работ, породивших интерес к изучению роли микробиоты в развитии сердечно-сосудистой патологии, определили связь между дисбиозом ротовой полости и развитием атеросклеротических бляшек. De Stefano с соавт. продемонстрировали четырехкратное повышение риска развития атеросклеротических бляшек в группе пациентов с периодонтитом в результате 14-летнего исследования 9760 участников в возрасте 25-74 лет [20]. Более поздние работы определили связь между бактериальным составом периодонта и толщиной комплекса интима-медиа [21]. Трехлетнее наблюдательное исследование установило, что улучшение микробного пейзажа ротовой полости выразилось в замедлении утолщения комплекса интима-медиа [22]. Стоит отметить, что в последние рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике периодонтит был включен как фактор, дополнительно увеличивающий сердечно-сосудистый риск [23]. Кроме того, есть данные, что в атеросклеротических бляшках могут присутствовать бактериальные ДНК, а также что бактерии-носители этих ДНК присутствовали в кишечнике индивидуумов, имеющих атеросклеротические бляшки [24]. Было показано, что лица с атеросклеротическим поражением сосудов имеют преобладание *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter aerogenes* и *Streptococcus spp.*, одновременно отмечалось снижение бутират-продуцирующих *Roseburia intestinalis* и *Faecalibacterium prausnitzii* в сравнении со здоровыми лицами. Одни из последних работ показали воспроизводимые связи между ССЗ и *Chlamydia pneumoniae*, *P. gingivalis*, *H. pylori*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [25], выявлено, что дисбиоз может способствовать развитию окислительного стресса через увеличение экспрессии провоспа-

лительных цитокинов. Это приводит к окислению липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [26], одновременно с этим их окисленные частицы вносят вклад в развитие артериальной гипертензии, влияя на продукцию NO и эндотелина-1 [27].

Роль микробиоты кишечника в развитии артериальной гипертензии

Изучение артериальной гипертензии (АГ) в свете влияния на нее микробиоты кишечника не сразу заслужило интерес в научных кругах. Согласно наблюдениям мыши с деконтаминированным кишечником имеют более низкий уровень артериального давления (АД), чем живущие в естественных условиях. На основании этого факта было выдвинуто предположение о роли кишечных бактерий в регуляции АД. Участники (n=196) одного из исследований по этой теме были распределены на 3 группы: лица без АГ, имеющие предгипертензию и имеющие установленную гипертоническую болезнь. Результаты показали, что в сравнении с группой контроля у лиц с нарушением регуляции АД обнаружилось значимое снижение разнообразия представителей кишечной микробиоты, доминирование энтеротипа *Prevotella* с преимущественным размножением родов *Klebsiella*, *Porphyromonas*, *Actinomyces*. В здоровой группе преобладал энтеротип *Bacteroidetes*, присутствовали *Faecalibacterium*, *Oscillibacter*, *Roseburia*, *Coprococcus*, *Butyrivibrio*. Микробный пейзаж в группе предгипертензии и АГ оказался схожим. Проведенная впоследствии трансплантация бактерий от группы с АГ деконтаминированным мышам привела к развитию АГ у последних, что доказывает возможность передачи данного признака за счет трансплантации микробиоты и ее прямое влияние на уровень АД [28].

Роль микробных метаболитов в развитии ССЗ

Помимо значения микробного состава интерес в развитии ССЗ вызывают метаболиты, образующиеся в процессе их жизнедеятельности: ТМАО, КЦЖК и вторичные желчные кислоты. Согласно последним клиническим исследованиям эти метаболиты имеют тесную связь с развитием ССЗ [29].

Короткоцепочечные жирные кислоты имеют менее 6 атомов углерода в своем составе, которые образуются как первичные продукты ферментирования неперевариваемых пищевых волокон. Они являются наиболее распространенным продуктом, образование которого зависит от функционирования микробиоты в просвете кишечника и служат основным источником питания колоноцитов. КЦЖК выполняют роль поддержания и изменения структуры кишечной микробиоты и влияют на иммунные и метаболические процессы

организма. КЦЖК представлены преимущественно ацетатом, пропионатом и бутиратом [30]. К основными продуцентам ацетата относят широкий круг кишечных бактерий, среди которых наиболее изучены *Ruminococcus sp.*, *Prevotella sp.*, *Bifidobacterium sp.* Продукция пропионата активно осуществляется тремя различными путями благодаря *Bacteroides sp.*, *Phascolarctobacterium succinatutes* и *Dialister sp.* Ферментация крахмала является основным путем образования бутирата, что происходит благодаря активности *F. prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium halli* и *Ruminococcus bromii* [31]. Путем взаимодействия с рецепторами на поверхности лейкоцитов и эндотелиальных клеток бутират может поддерживать баланс Th1 и Th2 опосредованного иммунного ответа [32]. КЦЖК функционируют как макронутриенты или гормоноподобные сигнальные молекулы, а попадая в системный кровоток, активируют иммунные и метаболические пути «хозяина» посредством связи с G-белками [25].

Недавно был раскрыт один из детальных механизмов влияния КЦЖК на уровень АД. В его реализацию вовлечены ольфакторные рецепторы, семейство которых, как было обнаружено, экспрессируется не только в носовой полости, но и в гладкомышечных клетках резистивных сосудов множества тканей (в частности Olf78), а также в зоне юкстагломерулярного аппарата (ЮКГА). Последний, как известно, играет значимую роль в функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ключевого механизма поддержания АД – в связи с тем, что именно в ЮКГА происходит выработка ренина. Было установлено, что Olf78, являясь лигандом пропионата и ацетата, участвует в регуляции тканевого кровотока, объема внеклеточной жидкости и повышения АД. Другими лигандами, обратившими на себя внимание в этой теме, стали G-протеин связанные рецепторы Gpr41 и Gpr43, которые локализованы в гладкомышечных клетках артериол. Ранее они были известны как регуляторы накопления жировой ткани (Gpr41) и воспалительного ответа (Gpr43). Выявлена их чувствительность к КЦЖК, спектр которых выходит за рамки только пропионата и ацетата. Влияние КЦЖК на Gpr41 и Gpr43 выражается в снижении тонуса артериол и гипотензии; на основании экспериментов была предложена гипотеза, что Gpr41 и Gpr43 имеют более низкий порог чувствительности к КЦЖК, чем Olf78, и в связи с этим доминирующий эффект КЦЖК является гипотензивным. Однако более высокие концентрации КЦЖК способны стимулировать Olf78, приводя к констрикции сосудов и предотвращая избыточную гипотонию. Так, мыши с дефектом Olf78, но активными Gpr41 и Gpr43 отвечают на введение пропионата неадекватной гипотензией [33]. В своем исследовании E.C. Aguilar et al. про-

демонстрировали, что добавление бутирата в диету подавляет образование атеросклеротических бляшек у мышей с недостаточностью апо-Е [34]. Они также отметили, что бутират снижает продукцию моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, молекулы адгезии-1, матричной металлопротеиназы-2 в локусах атеросклеротического поражения, что приводит к снижению миграции макрофагов и повышенному накоплению коллагена, и, как следствие, большей стабильности бляшки [35].

Существует достаточно данных, подтверждающих причинно-следственную связь между циркулирующими в крови метаболитами, продукция которых зависит от метаболизма бактерий кишечника, и ССЗ. Одним из ярких примеров такого метаболита является ТМАО [36-38]. В многочисленных экспериментальных и клинических работах наблюдалась связь между системным уровнем ТМАО и сердечно-сосудистым риском: так, известна связь между плазменным уровнем ТМАО и развитием основных сердечно-сосудистых событий в течение 3-х лет наблюдения. Высокие значения ТМАО демонстрировали прогностическую значимость и после корректировки по традиционным факторам риска, маркерам воспаления и функции почек. При этом пациенты, чьи показатели уровня ТМАО расположились в верхнем квартиле, имели в 2,5 раза больший риск основных сердечно-сосудистых событий по сравнению лицами из нижнего квартиля. Примечательно, что этот риск превосходил риск влияния традиционных факторов риска атеросклероза [39].

Триметиламин-N-оксид – это метаболит, который образуется из пищевого фосфатидилхолина, холина и L-карнитина за счет активности кишечной микрофлоры. Источники ТМАО в избытке представлены в красном мясе, яйцах, моллюсках, некоторых видах бобов. Холин и фосфатидилхолин метаболизируются бактериями кишечника до триметиламина (ТМА), который по портальной системе достигает печени и метаболизируется флавиновыми монооксидазами с образованием ТМАО. Известен также альтернативный путь образования ТМАО через две последовательные реакции: превращение L-карнитина в γ -бутиробеттаин – промежуточный метаболит, из которого далее образуется ТМАО. Проведено множество исследований, доказывающих причастность бактерий к образованию ТМАО, однако наиболее показательны выглядят работы, в которых применение антибиотиков широкого спектра действия выразилось в снижении уровня данного метаболита [40]. К настоящему времени существуют изученные предположения о механизмах, способствующих ТМАО-опосредованному атерогенезу. Среди них встречаются: увеличение экспрессии скавдинджер рецепторов на поверхности макрофагов, что приводит к усиленному формированию пенистых кле-

ток, активации окислительного стресса и инфламмомом, выделяющих IL-1 β и IL-18. Вместе с тем ТМАО может изменять стероидный метаболизм, уменьшая экспрессию матричной РНК печеночных ферментов, которые катализируют синтез желчных кислот, или индуцировать эндотелиальную дисфункцию через активацию NF- κ B, повышение экспрессии факторов эндотелиального воспаления, в том числе, молекулы клеточной адгезии-1 [40, 41].

Триметиламин-N-оксид рассматривается как один из маркеров нестабильности атеросклеротической бляшки, что создает риск тромбоза сосудов коронарного русла и головного мозга. Данный факт нашел подтверждение в работе ученых, которые провели оценку «статуса разрыва» атеросклеротической бляшки методом оптической когерентной томографии и оценили уровень ТМАО у 26 лиц с ишемической болезнью сердца (с разрывом бляшки n=12, без разрыва n=14). Результаты позволили выяснить, что уровень ТМАО был значимо выше у пациентов первой группы. Эта же тенденция была продемонстрирована после выделения группы пациентов с тонкой фиброзной покрышкой, и результаты согласовывались с предыдущими: у данной группы уровень ТМАО был значимо выше [42]. Кроме того, ТМАО взаимодействует с тромбоцитами, индуцируя их гиперактивацию, что увеличивает протромботический потенциал. Исследования *in vitro* и *in vivo* доказали, что ТМАО индуцирует воспаление в сосудистой стенке за счет индукции синтеза провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и активации лейкоцитов [43,44].

Ученые клиники Кливленда получили интересные данные по результатам 5-летнего наблюдательного исследования 720 пациентов со стабильной ХСН. Главной находкой стала высокая прогностическая значимость уровня ТМАО в отношении смертельных исходов (увеличение в 1,8 раза) независимо от традиционных факторов риска, уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), скорости клубочковой фильтрации, а также маркеров системного воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка). Примечательно, что сочетание повышенного уровня BNP (отражающего выраженную степень дисфункции миокарда) и низких значений ТМАО ассоциировалось со значительно более низким риском смерти в сравнении с подгруппой, имеющей одновременное повышение обоих маркеров. Эти результаты дополнительно подтверждают вклад особенностей метаболизма микробиоты в прогноз при ХСН [45].

Известно, что ожирение, индуцированное западной моделью диеты, приводит к нарушению миокардиальной функции, однако механизмы в основе этого явления до конца не изучены. В одном из исследований была дополнительно продемонстрирована роль ТМАО

в развитии системного низкоуровневого воспаления и дисфункции миокарда. Ученые включили в эксперимент 2 группы мышей, получавших западную диету и сбалансированное питание, соответственно. По итогам 8-недельного наблюдения было выявлено, что в «западной» группе животные имели большую массу тела, уровень ТМАО и более выраженную степень дислипидемии, чем в контрольной. При эхокардиографии у них обнаруживали систолическую и диастолическую дисфункцию миокарда, а микроскопически были показаны воспаление и фиброз интерстиция. Дополнительно использование западной диеты было связано с увеличением уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β) и снижением уровня противовоспалительного IL-10. Во второй части эксперимента в рацион мышей обеих групп был добавлен 3,3 диметил-1-бутанол (ингибитор образования ТМА). В результате блокирования пути ТМАО у обеих групп его уровень был снижен, у мышей с западным питанием произошел частичный регресс миокардиального фиброза, отмечались только увеличение массы тела и дислипидемия. Эти результаты позволили доказать участие ТМАО-опосредованных путей в индукции системного воспаления и интерстициального фиброза миокарда [46]. Получены любопытные данные о влиянии ТМАО на развитие гипертрофии и фиброза миокарда *in vivo* и *in vitro*, а также их механизмы, которые могут раскрыть новые горизонты патогенеза ХСН. Было продемонстрировано развитие гипертрофии кардиомиоцитов и интерстициального фиброза миокарда у мышей, которым вводился ТМАО, по сравнению с контрольной группой. Кроме того, Z. Li et al удалось установить, что индукция фиброза обусловлена активацией сигнального пути TGF- β 1/Smad3. С целью дополнительных аргументов в пользу бактериальной теории развития фиброза миокарда через посредник в виде ТМАО авторы работы использовали антибактериальную терапию, что привело к частичному регрессу гипертрофии и фиброза ЛЖ [47].

На основании данных о роли ТМАО в ССЗ и факта, что ангиотензин II (АТ II) играет ключевую роль в патофизиологии и фармакотерапии АГ, была проведена работа, оценивающая влияние ТМАО на АД и гемодинамические эффекты АТ II. Крысам с имплантированными устройствами непрерывного контроля АД в течение 7 дней была проведена оценка исходных показателей, после чего в течение 14 дней оценивался эффект инфузии солевого раствора, ТМАО, АТ II и АТ II+ТМАО, соответственно. Результаты выявили, что применение ни солевого раствора, ни изолированного ТМАО не приводило к значимой динамике АД, в то время как инфузия АТ II способствовала значимому увеличению систолического и диастолического АД, но только в течение первых пяти дней. В последней

группе комбинированное введение АТ II и ТМАО приводило к значимому повышению систолического и диастолического АД, а эффект сохранялся в течение 2-х нед. Выводом исследования стал факт, что ТМАО способствует пролонгации прогипертензивных эффектов АТ II [48].

Таким образом, современные данные позволяют предполагать, что диета, богатая карнитином или холином может потенциально приводить к росту случаев ССЗ посредством образования ТМАО [40]. Исследование Atherosclerosis Risk in Communities [49] и Европейское проспективное исследование по раку и питанию (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) не подтвердили увеличение сердечно-сосудистого риска с ростом потребления холина. Кроме того, потребление рыбы, которая является одним из ключевых источников ТМА, не показало связи с риском развития ССЗ в исследовании здоровья врачей (Physicians' health study) [50]. Напротив, результаты метаанализа выявили, что наличие рыбы в рационе обратно связано с фатальными исходами при ишемической болезни сердца [51].

Роль микробиоты кишечника в метаболизме желчных кислот

Изначально первичные желчные кислоты синтезируются в печени из холестерина. Синтезированные *de novo* желчные кислоты впоследствии проходят конъюгацию с глицином или таурином. В дальнейшем получившиеся соли секретируются в желчь вместе с холестерином и фосфолипидами, формируя мицеллы, которые некоторое время аккумулируются в желчном пузыре. Во время пищеварения происходит сокращение желчного пузыря и выход мицелл в проксимальные отделы кишечника, где они выполняют роль эмульгаторов, способствующих нормальной абсорбции гидрофобных молекул (жирные кислоты, жирорастворимые витамины). В дальнейшем соли желчных кислот попадают в толстый кишечник, где они регулируют состав микробного сообщества, а также подвергаются зависимому от микробиоты превращению из солей во вторичные желчные кислоты. После участия в абсорбции жирорастворимых веществ желчные соли и вторичные желчные кислоты подвергаются реабсорбции в подвздошной кишке и, попадая в портальный кровоток, могут выполнять роль сигнальных молекул, влияя на физиологические и патологические процессы [52]. Основные эффекты желчных кислот реализуются через фермент гидролазу солей желчных кислот или рецепторы желчных кислот. Упомянутый фермент бактериального происхождения может изменять сигналы желчных кислот, находящихся в системном кровотоке, что способствует развитию атеросклероза путем повышенного накопления холестерина,

образования пенистых клеток и увеличения размера атеросклеротической бляшки. Гидролаза солей желчных кислот была обнаружена среди *Methanobrevibacter smithii*, *Clostridium*, *Enterococcus* и других представителей микробиоты. Наибольший интерес в свете взаимодействия с желчными кислотами вызывают фарнезоидный X рецептор (FXR) и мембранный рецептор желчных кислот (TGR5). Их дефект приводит к реализации проатерогенных сценариев путем повышения уровня плазменных ЛПНП и увеличения экспрессии CD36 на макрофагах [53].

Привлекает интерес рецептор витамина D, который также относится к сенсорам желчных кислот. Было показано, что стимуляция макрофагального рецептора витамина D снижает выраженность атеросклероза у мышей и приводит к торможению влияния локальных ренин-ангиотензин-альдостероновых систем [54]. Известна роль рецептора витамина D в полноценном функционировании кишечного барьера. Так, высокая активность данного рецептора ингибирует зависимые от NF-κB пути апоптоза энтероцитов. Снижение уровня витамина D связано со снижением экспрессии белков плотных контактов, кроме того, данный витамин увеличивает синтез антимикробных пептидов комменсальных бактерий, что нивелирует эффекты антимикробных пептидов патогенной флоры. Известно, что добавление бутирата приводило к повышению экспрессии рецепторов витамина D. Также упомянутый рецептор играет роль в антиген-презентирующей функции дендритных клеток и модуляции их иммунного ответа, активация рецептора приводит к снижению отношения IL-10/IL-12, способствуя созреванию регуляторных T-клеток и уменьшению интенсивности воспалительного ответа [55].

Возможности и перспективы влияния на микробиоту

Учитывая неоспоримый вклад микробиоты в развитие хронических неинфекционных заболеваний, в частности, ССЗ, она рассматривается как потенциально многообещающая цель терапии. Наиболее известные и выполнимые подходы сводятся к применению пробиотиков, пребиотиков и фекальной трансплантации [56,57].

Пробиотики представляют коллекцию бактерий с разнонаправленным спектром благоприятных свойств, влияющих на барьерную функцию кишечника и метаболизм «хозяина» [58]. Наиболее широко используемые представители включают *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Streptococcus*. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что пробиотик, включавший набор штаммов *Lactobacillus plantarum*, приводил к снижению уровня холестерина и снижению образования атеросклеротических бляшек

у пациентов с гиперхолестеринемией [59]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании лица, использовавшие *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242, продемонстрировали более выраженное снижение ЛПНП и общего холестерина в сравнении с группой контроля, получавшей плацебо [60]. В дополнение к этим результатам было показано, что *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus coryniformis* и *Lactobacillus gasseri* участвовали в регуляции АД, снижая систолические значения [61]. Недавняя работа показала, что пробиотик, включающий *L. plantarum*, использовался как дополнительный или альтернативный фактор снижения сердечно-сосудистого риска [62].

К пребиотикам относится класс неперевариваемых ингредиентов пищи, благоприятное влияние которых реализуется через способность селективно стимулировать рост нормальной микрофлоры кишечника и подавлять жизнедеятельность потенциальных или абсолютных патогенов. Они способны вызывать изменения в составе микробиоты и ее влиянии на метаболизм хозяина. Пребиотики имеют дополнительные свойства иммуномодуляции, в частности – повышение секреции местного IgA, регуляция продукции муцина, увеличение числа иммунных клеток в регионарных лимфоидных тканях и периферической крови. Последние данные говорят в пользу того, что инулин-содержащий пребиотик способствовал улучшению функции эндотелия у апоЕ мышей, увеличению продукции бутирата и имел атеропротективный эффект [63].

С точки зрения терапевтических возможностей вызывают интерес метабиотики, которые представляют структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, их метаболитов или сигнальных молекул с заданной химической структурой, способные оптимизировать специфические для организма хозяина физиологические функции. Их положительные отличия заключаются в большей биологической активности в сравнении с пробиотиками и наличии точной химической структуры. Они не подвержены воздействию агрессивной среды желудочно-кишечного тракта, не вступают в антагонизм с собственной микробиотой, действуют сразу после приема и имеют высокую биодоступность. К преимуществам также относят отсутствие риска передачи генов антибиотикорезистентности, разнообразный терапевтический эффект (ферментная активность, антибиотикоподобное, иммуномодулирующее действие). Другой перспективной возможностью представляются бактериоцины – антимикробные пептиды, продуцируемые бактериями, которые поддерживают конкурентоспособность вида в условиях многообразия других представителей кишечной микробиоты. Они обладают более узким спектром действия, чем антимикробные препараты, могут быть использованы для подавления конкретного вида бактерий

и активны в отношении бактерий независимо от их спектра антибиотикорезистентности [64].

Большое внимание привлекает в свете влияния на состав микробиоты ее фекальная трансплантация. Известно, что к настоящему времени данная процедура уже признана эффективной терапией тяжелых форм кишечной клостридиальной инфекции [65]. В этом направлении наука не стоит на месте и, учитывая существующую проблему эстетического неприятия процедуры фекальной трансплантации микробиоты некоторыми пациентами и, кроме того, шанс передачи патогенных микроорганизмов, коллектив исследователей из Канады создал инновационный подход. Врачи изобрели новый вариант искусственной фекальной микробиоты, назвав эту стратегию «Re-POOPulate» [66]. Для эксперимента были использованы фекалии здоровой женщины-донора средних лет, которая не принимала лекарственные препараты, в том числе, антимикробные средства. Из материала выделили более 30 видов микроорганизмов, которые затем были изолированы в чистые культуры и воссоединены друг с другом в соотношениях, соответствующих таковым в изначальном биоматериале донора. В результате применения подхода «Re-POOPulate» в качестве трансплантата канадские врачи вылечили двух пациентов с жизнеугрожающей инфекцией *C. difficile*, у которых три и более курса медикаментозного лечения метронидазолом и ванкомицином не дали положительного результата [67].

Среди всех перспектив дальнейшего влияния на микробиоту кишечника наиболее интересными представляются развитие персонализированного питания с использованием многоштамменных пробиотиков, таргетная доставка КЦЖК в просвет кишечника (таргетная доставка пропионата снижала поступление энергии и

улучшала метаболизм глюкозы). Кроме того, интересны идеи создания генетически модифицированных бактерий с рекомбинантным генетическим материалом, которые могут экспрессировать факторы протекции. В целом можно отметить, что на данном этапе развития науки характерна тенденция к переходу от концепции «пробиотик от всего» к концепции «пробиотик для решения конкретной проблемы» [68].

Заключение

Нельзя не отметить, что с каждым годом ССЗ приобретают все более оформленные черты системного состояния. Это подкрепляется открытием связей между структурными и функциональными отделами организма. Кишечная микробиота представляет один из таких ранее мало изученных отделов, способность которого влиять на развитие хронических неинфекционных заболеваний за счет микробного состава и образования широкого спектра биологически активных метаболитов привлекает живой интерес врачей и исследователей. Впечатляющие результаты первых десятилетий изучения данной темы позволяют ожидать подтверждения многих актуальных экспериментальных данных по модификации влияний микробиоты на сердечно-сосудистый риск. Врачам же остается не упустить время таргетного воздействия на микробиоту с целью коррекции опосредованных ею кардио-метаболических нарушений и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I., et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220-30. DOI:10.1038/nature11550.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14. DOI:10.1038/nature11234.
- Tang W.H., Hazen S.L. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2014;124:4204-11. DOI:10.1172/JCI72331.
- Cent M.C., Matzaraki V., Tigchelaar E.F., et al. Rapidly expanding knowledge on the role of the gut microbiome in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014;1842(10):1981-92. DOI:10.1016/j.bbadis.2014.05.023.
- Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*. 2019;569(7758):641-8. DOI:10.1038/s41586-019-1238-8.
- 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.
- Schloissnig S., Arumugam M., Sunagawa S., et al. Genomic variation landscape of the human gut microbiome. *Nature*. 2013;493:45-50. DOI:10.1038/nature11711.
- Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W., et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011;474:327-36. DOI:10.1038/nature10213.
- Brennan C.A., Garrett W.S. Gut microbiota, inflammation, and colorectal cancer. *Annu Rev Microbiol*. 2016;70:395-411. DOI:10.1146/annurev-micro-102215-095513.
- Honda K., Littman D.R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*. 2016;535:75-84. DOI:10.1038/nature18848.
- Wang K., Wu L.Y., Dou C.Z., et al. Research Advance in Intestinal Mucosal Barrier and Pathogenesis of Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:9686238. DOI:10.1155/2016/9686238.
- Hegy P., Maléth J., Walters J.R., et al. Guts and Gall: Bile Acids in Regulation of Intestinal Epithelial Function in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2018;98(4):1983-2023. DOI: 10.1152/physrev.00054.2017.
- Pearson J.P., Brownlee I.A. The interaction of large bowel microflora with the colonic mucus barrier. *International Journal of Inflammation*. 2010;2010:9. DOI:10.4061/2010/321426.321426.
- Arsenescu R., Bruno M.E.C., Rogier E.W., et al. Signature biomarkers in Crohn's disease: toward a molecular classification. *Mucosal Immunology*. 2008;1(5):399-411. DOI: 10.1038/mi.2008.32.
- Brown J.M., Hazen S.L. The gut microbial endocrine organ: Bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annu Rev Med*. 2015;66:343-59. DOI:10.1146/annurev-med-060513-093205.
- Tang W.H., Kitai T., Hazen S.L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease *Circ Res*. 2017;120(7):1183-96. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.
- Tremaroli V., Karlsson F., Werling M., et al. Roux-en-y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metab*. 2015; 22:228-38. DOI:10.1016/j.cmet.2015.07.009.
- Tun H.M., Leung F.C., Cheng K.M. Role of Gut Microbiota in Cardiovascular Disease that Links to Host Genotype and Diet. *Intech Open*. 2016:67-84. DOI:10.5772/64636.
- Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A., et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(16):1561-9. DOI:10.1016/j.jacc.2007.07.016.
- DeStefano F., Anda R.F., Kahn H.S., et al. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ*. 1993;306:688-91. DOI:10.1136/bmj.306.6879.688.
- Ordovas J.M., Mooser V. Metagenomics: The role of the microbiome in cardiovascular diseases. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17:157-61. DOI:10.1097/HCO.0000000000000445.

22. Desvarieux M., Demmer R.T., Jacobs D.R., et al. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology study. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000254. DOI:10.1161/JAHA.113.000254.
23. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
24. Ott S.J., El Mokhtari N.E., Musfeldt M., et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease. *Circulation.* 2006;113:929-37. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579979.
25. Sarkar S., Das B., Banerjee S.K. Insights into the human gut microbiome and cardiovascular diseases. *Journal of the Practice of Cardiovascular Sciences.* 2018;4(1):10-4. DOI:10.4103/jpcs.jpccs_18_18.
26. Peluso I., Morabito G., Urban, L., et al. Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2012;12(4):351-60. DOI:10.2174/187153012803832602.
27. Packer C.S. Estrogen protection, oxidized LDL, endothelial dysfunction and vasorelaxation in cardiovascular disease: New insights into a complex issue. *Cardiovasc Res.* 2007;73(1):6-7. DOI:10.1016/j.cardiores.2006.11.013.
28. Li J., Zhao F., Wang Y., et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome.* 2017;5(1):14. DOI:10.1186/s40168-016-0222-x.
29. Brown J.M., Hazen S.L. Microbial modulation of cardiovascular disease. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16:171-81. DOI:10.1038/nrmicro.2017.149.
30. Chambers E.S., Preston T., Frost G., et al. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep.* 2018;7(4):198-206. DOI:10.1007/s13668-018-0248-8.
31. Louis P., Young P., Holtrop G., Flint H.J. Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA: acetate CoA-transferase gene. *Environ Microbiol.* 2010;12(2):304-14. DOI:10.1111/j.1462-2920.2009.02066.x.
32. Kespoli M., Vachharajani N., Luu M., et al. The Microbial Metabolite Butyrate Induces Expression of Th1-Associated Factors in CD4+ T Cells. *Front Immunol.* 2017;8:1036. DOI:10.3389/fimmu.2017.01036.
33. Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes.* 2014;5:202-7. DOI:10.4161/gmic.27492.
34. Aguilar E.C., Santos L.C., Leonel A.J., et al. Oral butyrate reduces oxidative stress in atherosclerotic lesion sites by a mechanism involving NADPH oxidase downregulation in endothelial cells. *J Nutr Biochem.* 2016;34:99-105. DOI:10.1016/j.jnutbio.2016.05.002.
35. Aguilar E.C., Leonel A.J., Teixeira L.G., et al. Butyrate impairs atherogenesis by reducing plaque inflammation and vulnerability and decreasing NfκB activation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24:606-13. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.01.002.
36. Suzuki T., Heaney L.M., Jones D.J., et al. Trimethylamine N-oxide and risk stratification after acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 2017;63(1):420-8. DOI: 10.1373/clinchem.2016.264853.
37. Haghikia A., Li X.S., Liman T.G., et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine n-oxide predicts risk of cardiovascular events in patients with stroke and is related to proinflammatory monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(9):2225-35. DOI:10.1161/ATVBAHA.118.311023.
38. Trosheid M., Ueland T., Hov J.R., et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J Intern Med.* 2015;277(6):717-26. DOI:10.1111/joim.12328.
39. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1575-84. DOI:10.1056/NEJMoa1109400.
40. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013;19(5):576-85. DOI:10.1038/nm.3145.
41. Ma G., Pan B., Chen Y., et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion. *Biosci Rep.* 2017;37(2):BSR20160244. DOI:10.1042/BSR20160244.
42. Fu Q., Zhao M., Wang D., et al. Coronary Plaque Characterization Assessed by Optical Coherence Tomography and Plasma Trimethylamine-N-oxide Levels in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2016;118(9):1311-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.07.071.
43. Seldin M.M., Meng Y., Qi H., et al. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signalling of mitogenactivated protein kinase and nuclear factor-κB. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2):e002767. DOI:10.1161/JAHA.115.002767.
44. Zhu W., Gregory J.C., Org E., et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell.* 2016;165(1):111-24. DOI:10.1016/j.cell.2016.02.011.
45. Tang W.H., 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. *Am Coll Cardiol.* 2014;64(18):1908-14. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.617.
46. Chen K., Zheng X., Feng M., et al. Gut Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide Contributes to Cardiac Dysfunction in Western Diet-Induced Obese Mice. *Front Physiol.* 2017;8:139. DOI:10.3389/fphys.2017.00139.
47. Li Z., Wu Z., Yan J., et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis. *Lab Invest.* 2019;99(3):346-57. DOI:10.1038/s41374-018-0091-y.
48. Ufnal M., Jazwicz R., Dadlez M., et al. Trimethylamine-N-oxide: a carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats. *Can J Cardiol.* 2014;30(12):1700-5. DOI:10.1016/j.cjca.2014.09.010.
49. Bidulescu A., Chambless L.E., Siega-Riz A.M., et al. Usual choline and betaine dietary intake and incident coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2007;7:20. DOI:10.1186/1471-2261-7-20
50. Morris M.C., Manson J.E., Rosner B., et al. Fish consumption and cardiovascular disease in the physicians' health study: A prospective study. *Am J Epidemiol.* 1995;142(2):166-75. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a117615.
51. He K., Song Y., Daviglus M.L., et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: A meta-analysis of cohort studies. *Circulation.* 2004;109(22):2705-11. DOI: 10.1161/01.CIR.0000132503.19410.6B.
52. Wahlstrom A., Sayin S.I., Marschall H.U., 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.
53. Li T., Chiang J.Y. Bile acids as metabolic regulators. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31(2):159-65. DOI:10.1097/MOG.0000000000000156.
54. Szeto F.L., Reardon C.A., Yoon D., et al. Vitamin D receptor signaling inhibits atherosclerosis in mice. *Mol Endocrinol.* 2012;26(7):1091-101. DOI:10.1210/me.2011-1329.
55. Nielsen O.H., Hansen T.I., Gubatan J.M., et al. Managing vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol.* 2019;10(4):394-400. DOI:10.1136/flgastro-2018-101055.
56. Daliri E.B., Lee B.H., Oh D.H. Current perspectives on antihypertensive probiotics. *Probiot Antimicrob Proteins.* 2017;9(2):91-101. DOI:10.1007/s12602-016-9241-y.
57. He M., Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci.* 2017;7:54. DOI:10.1186/s13578-017-0183-1.
58. Yoo J.Y., Kim S.S. Probiotics and prebiotics: present status and future perspectives on metabolic disorders. *Nutrients.* 2016;8(3):173. DOI:10.3390/nu8030173.
59. Fuentes M.C., Lajo T., Carrion J.M., et al. Cholesterol lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults. *Br J Nutr.* 2013;109(10):1866-72. DOI:10.1017/S000711451200373X.
60. Jones M.L., Martoni C.J., Prakash S. Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(11):1234-1241. DOI:10.1038/ejcn.2012.126.
61. Gomez-Guzman M., Toral M., Romero M., et al. Antihypertensive effects of probiotics *Lactobacillus* strains in spontaneously hypertensive rats. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(11):2326-36. DOI:10.1002/mnfr.201500290.
62. Costabile A., Buttarazzi I., Kolida S., et al. An in vivo assessment of the cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults. *PLoS One.* 2017;12(12):e0187964. DOI:10.1371/journal.pone.0187964.
63. Catry E., Bindels L.B., Tailleux A., et al. Targeting the gut microbiota with inulin-type fructans: pre-clinical demonstration of a novel approach in the management of endothelial dysfunction. *Gut* 2018;67(2):217-83. DOI:10.1136/gutjnl-2016-313316.
64. Prudêncio C.V., Dos Santos M.T., Vanetti M.C. Strategies for the use of bacteriocins in Gram-negative bacteria: relevance in food microbiology. *J Food Sci Technol.* 2015;52(9):5408-17. DOI:10.1007/s13197-014-1666-2.
65. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S., et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases.* 2018;66(7):1-48. DOI:10.1093/cid/cix1085.
66. Petrof E.O., Gloor G.B., Vanner S.J., et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of Clostridium difficile infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome.* 2013; 1(3):1-12. DOI:10.1186/2049-2618-1-3.
67. Turrioni F., Foroni E., Pizzetti P., et al. Exploring the diversity of the bifidobacterial population in the human intestinal tract. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75(6):1534-45. DOI:10.1128/AEM.02216-08.
68. Brunkwall L., Orho-Melander M. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities. *Diabetologia.* 2017;60(6):943-51. DOI:10.1007/s00125-017-4278-3.

About the Authors

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Anastasia N. Kaburova – Junior Researcher, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НМИЦ ТПМ
Кабурова Анастасия Николаевна – м.н.с., НМИЦ ТПМ