

## ДИСБАЛАНС КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ КАК ФАКТОР РИСКА КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ю.В. Лобзин<sup>1,2</sup>, М.В. Авдеева<sup>2</sup>, С.В. Сидоренко<sup>1</sup>, В.С. Лучкевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

### Imbalance in the intestinal microbiota as a risk factor of cardiometabolic diseases

Yu.V. Lobzin<sup>1,2</sup>, M.V. Avdeeva<sup>2</sup>, S.V. Sidorenko<sup>1</sup>, V.S. Luchkevich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Science Research Institution of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

**Резюме.** В обзоре подчеркивается роль кишечной микрофлоры в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца, избыточного веса /ожирения и сахарного диабета. Хорошо известно, что потребление продуктов, богатых насыщенными жирами и холестерином (мяса, яичного желтка и молочных продуктов с высоким содержанием жира), связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Новые исследования показывают, что атерогенные свойства этих продуктов также обусловлены высоким содержанием L-карнитина и его структурного аналога холина, которые после поступления в организм метаболизируются кишечными бактериями до триметиламина (ТМА), а затем преобразуются в печени до триметиламин-N-оксида (ТМАО), обладающего прямым атерогенным действием. Оказалось, что повышенный уровень ТМАО увеличивает риск развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и смерти, в том числе от общих причин. В центре мирового внимания также находится вопрос о роли дисбаланса кишечной микробиоты в развитии инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, нарастании адгезивных свойств макрофагов, появлении дислипидемии, повышении артериального давления, увеличении веса. Внимание врачей акцентируется на том, что для предотвращения кардиометаболических заболеваний, помимо реализации уже хорошо известных и общепринятых профилактических мероприятий, крайне важно поддержание нормального баланса микробиоты кишечника.

**Ключевые слова:** первичная профилактика, кардиометаболические заболевания, микробиота, микрофлора кишечника, инфекционный фактор риска.

**Abstract.** The review shows the role of the intestinal microflora in the development of atherosclerosis, coronary heart disease, overweight / obesity and diabetes. It is well known that consumption of foods rich in saturated fats and cholesterol (meat, egg yolk and milk products with high fat content) is associated with an increased risk of cardiovascular disease. However, new studies show that the atherogenic properties of these products are also due to the high content of L-carnitine and its structural analog choline, which, after entering the body is metabolized by intestinal bacteria up to trimethylamine (TMA), and then converted in the liver to trimethylamine-N-oxide (TMAO) having direct atherogenic action. It was found that elevated levels of TMAO increases the risk of myocardial infarction, stroke, cardiac failure and death, including the common causes. In the center of international attention is also the question of the role of the intestinal microbiota imbalance in the development of insulin resistance, endothelial dysfunction, increase of the adhesive properties of macrophages, the appearance of dyslipidemia, elevated blood pressure, overweight. Attention of the doctors is focused on the extremely importance of maintaining a normal balance of the intestinal microbiota to prevent cardiometabolic diseases apart from implementation of already well-known and generally accepted preventive measures.

**Key words:** primary prevention, cardiometabolic diseases, intestinal microflora, infectious risk factor.

Из всех болезней сердечно-сосудистые заболевания ежегодно уносят самое больше число человеческих жизней, что инициирует научный поиск наиболее значимых факторов риска их развития [1]. На протяжении многих десятилетий традиционно считается, что употребление мяса, яичного желтка, субпродуктов и жирных молочных продуктов увеличивает риск развития сердечно-со-

судистых заболеваний. Долгое время неблагоприятный эффект, вызываемый ежедневным употреблением красного мяса, объяснялся только одной версией — высоким содержанием насыщенных жиров и холестерина. Однако недавние исследования показали, что атерогенные свойства этих продуктов также обусловлены обильным содержанием L-карнитина [3, 4]. Доказательством тому

являются данные недавнего исследования, в котором проанализировано 23 926 смертей, из которых 5910 были обусловлены сердечно-сосудистыми причинами и 9464 — онкопатологией. После изучения образа жизни и пищевого поведения всех умерших было установлено, что ежедневное употребление 1 порции термически обработанного красного мяса увеличило относительный риск общей смертности в 1,2 раза, в 1,21 раза — риск смертности от сердечно-сосудистой патологии и в 1,16 раза — риск смертности от онкологии. Как оказалось, замещение красного мяса другими продуктами, в том числе рыбой, птицей, орехами, бобовыми, нежирными молочными продуктами и цельными зерновыми, снижает риск смерти на 7–19% [2].

Впервые L-карнитин (лат. *levocarnitinum*, англ. *levocarnitine*, также л-карнитин, левокарнитин, витамин ВТ, витамин В<sub>11</sub>) был открыт в 1905 г. русскими учеными В.С. Гулевичем и Р.П. Кримбергом [5]. Более чем через 100 лет появившиеся в литературе сообщения о связи метаболизма холина (структурного аналога L-карнитина) с патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний заставили ученых задуматься о возможной связи L-карнитина с развитием атеросклероза [6]. Оказалось, что главным источником холина для человека является молекула *фосфатидилхолина*, которая в больших количествах содержится в клеточных мембранах пищевых продуктов животного происхождения [7]. Холин метаболизируется кишечными микроорганизмами до триметиламина (ТМА), который, в свою

очередь, быстро абсорбируется из кишечника и с кровотоком поступает в печень, где окисляется ферментами семейства FMO (флавиномоноксигеназа, FMO3 — главный фермент процесса) до триметиламин-N-оксида (ТМАО), собственно, и вызывающего, по версии ученых-биохимиков, развитие атеросклероза [6–8] (рис.).

По некоторым данным, именно личные предпочтения человека в еде и определяют состав его кишечной микробиоты [9]. Изменение соотношения поступающих с пищей белков, липидов и углеводов приводит к существенному изменению состава кишечной микрофлоры [10]. Избыточное поступление карнитина с пищей стимулирует размножение бактерий, непосредственно участвующих в синтезе ТМАО. Напротив, сниженное потребление L-карнитина и холина замедляет размножение продуцирующих ТМАО бактерий, поэтому со временем их в кишечнике практически не остается [11]. Однако концентрация ТМАО в плазме крови и моче остается на низком уровне даже после включения L-карнитина в пищевой рацион людей, длительное время соблюдавших до этого строго растительную диету [12]. Недавно получены сведения о том, что, помимо рационального питания, благоприятное влияние на микрофлору кишечника оказывают и систематические физические нагрузки. Так, секвенирование ДНК образцов фекалий спортсменов, профессионально занимающихся игрой в регби, выявило значительно большее разнообразие бактерий кишечника, чем у лиц, ведущих пассивный образ жизни [13].

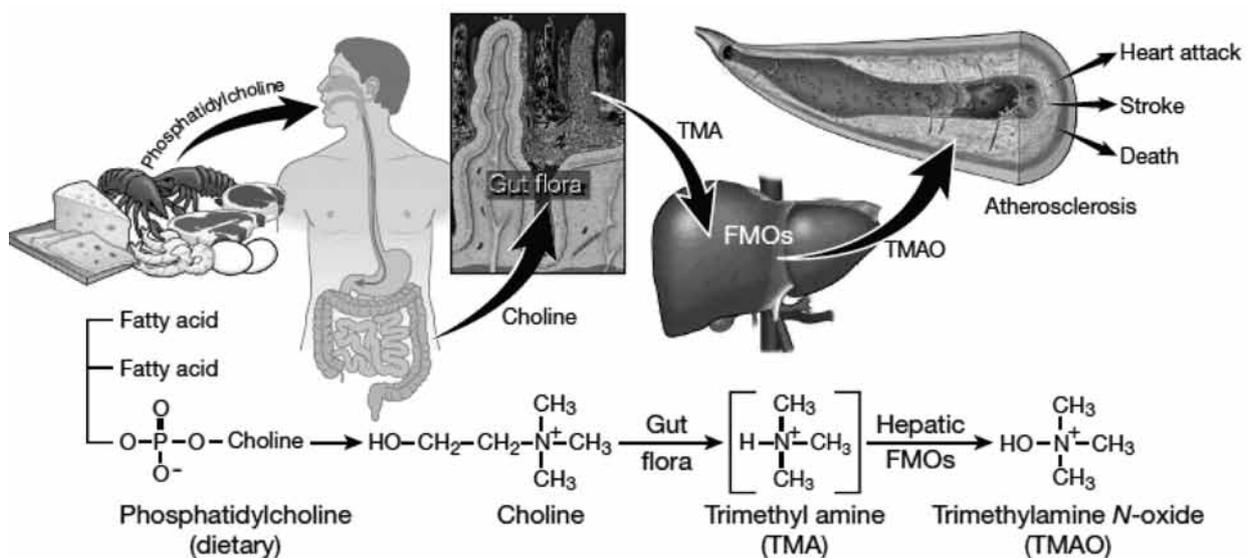


Рис. Схема синтеза кишечной флорой метаболита фосфатидилхолина, стимулирующего развитие атеросклероза [6]

Результаты последних исследований дали повод полагать, что интенсивность продукции кишечными бактериями ТМАО следует поставить в один ряд с уже давно известными традиционными факторами кардиоваскулярного и цереброваскулярного риска. В частности, два независимых клинических исследования показали связь повышенной плазменной концентрации ТМАО с ишемической болезнью сердца и развитием сердечно-сосудистых заболеваний в целом [2]. Помимо того, что повышенный плазменный уровень ТМАО оказывает прямое проатерогенное действие, также стало известно, что его повышенная плазменная концентрация является предиктором развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта или смертельного исхода [6, 8]. Авторы также описывают результаты клинического исследования, в котором принимало участие 4007 пациентов, наблюдавшихся в течение 3 лет после коронарографии. Повышенный уровень ТМАО был связан с 2,54 увеличением относительного риска всех серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ( $p < 0,001$ ) по сравнению с лицами, не имевшими повышенной плазменной концентрации ТМАО (инфаркта миокарда, инсульта, реваскуляризации, смерти). Кроме того, повышенный уровень ТМАО ассоциирован с 3,37 увеличением относительного риска смерти и с 2,13 увеличением относительного риска развития несмертельного инфаркта миокарда или инсульта ( $p < 0,001$ ). Повышенный риск сохранялся даже после учета традиционных факторов риска. Это свидетельствует о том, что неблагоприятный профиль кишечной микрофлоры, сопровождающийся гиперпродукцией ТМАО, может инициировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события, как правило, развивались у лиц с плазменной концентрацией ТМАО в пределах 5,0 мкм, что достоверно выше по сравнению с лицами без неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, имевших уровень ТМАО в пределах 3,5 мкм ( $p < 0,001$ ).

Помимо этих фактов, появились первые данные, демонстрирующие связь между повышенным уровнем ТМАО в плазме крови и неблагоприятным прогнозом больных с сердечной недостаточностью [14]. При этом мощность ТМАО как предиктора неблагоприятного исхода сердечной недостаточности не зависит от традиционных факторов риска, функции почек и таких биомаркеров, как натрийуретические пептиды и высокочувствительный С-реактивный белок. В частности, относительный риск смертности от всех причин в течение 5 лет для больных сердечной недостаточностью, имевших повышенный уровень ТМАО, против

больных с низкой плазменной концентрацией ТМАО составил 3,42 в нескорректированной по другим факторам риска модели; 2,20 — в модели с поправкой на возраст, пол, систолическое артериальное давление, липопротеины низкой плотности и липопротеины высокой плотности, курение, сахарный диабет и натрийуретический пептид; 1,85 — в модели, дополнительно скорректированной по скорости клубочковой фильтрации и уровню высокочувствительного С-реактивного белка. Повышенная плазменная концентрация ТМАО ассоциирована с 1,18 увеличением относительного риска смерти у больных с сердечной недостаточностью. Эти исследования опираются и на другие недавно опубликованные доказательства прямого патогенетического влияния ТМАО на развитие болезни системы кровообращения, полученные в клинических исследованиях с участием людей и в экспериментах на животных [15].

Предполагается, что патогенетическое влияние ТМАО на развитие атеросклероза заключается в активации как локального, так и системного воспалительного ответа. Одним из факторов, инициирующих воспаление, является ингибирующее действие ТМАО на флоро-зависимый механизм кишечного обратного транспорта холестерина и стимуляция экспрессии двух проатерогенных «рецепторов-мусорщиков» SRA и CD36 на поверхности мембран макрофагов, в результате чего в них накапливается большое количество холестерина, а затем макрофаги преобразуются в пенистые клетки [16–18]. Другой патологический процесс, активирующийся под влиянием ТМАО, — это ингибирование накопления желчи в печени и снижение экспрессии белков, ответственных за синтез и транспорт желчных кислот [19]. Как первый, так и второй механизм инициируют развитие атеросклероза, однако подробные детали того, как именно ТМАО влияет на обратный транспорт холестерина, синтез и транспорт жирных кислот, пока остаются неизвестными.

Учитывая появление научных доказательств роли кишечных бактерий в патогенезе атеросклероза, вполне актуальна дискуссия о возможности использования антибиотиков как нового способа предотвращения болезни системы кровообращения. Экспериментальным путем установлено, что увеличение ТМАО почти полностью подавляется после недельного курса лечения антибиотиками. В частности, в одном из исследований мышей с четырехнедельного возраста кормили разной едой: 1) обычной, 2) с повышенным содержанием карнитина, 3) без повышенного содержания карнитина, но с добавлением антибиотиков, 4) с повышен-

ным содержанием карнитина и добавлением антибиотиков. Сравнение ткани корней аорты у мышей по достижении 19-недельного возраста выявило двойное увеличение области атеросклеротического повреждения при добавлении L-карнитина в корм. У мышей, получающих L-карнитин в комплексе с антибиотиками, атеросклеротического повреждения не возникало. Первое исследование, выполненное с участием людей, включало наблюдение 40 здоровых взрослых, у которых были определены уровни метаболитов фосфатидилхолина, ТМАО, холина и бетаина в плазме и моче после употребления ими двух яиц вкрутую и ТМАО, меченного дейтерием. Для подавления кишечной флоры 6 участников в течение недели принимали оральные антибиотики широкого спектра действия, после чего у них вновь были измерены уровни метаболитов фосфатидилхолина, ТМАО, холина и бетаина. Оказалось, что терапия антибиотиками привела к снижению уровня ТМАО и меченого дейтерием ТМАО в плазме и моче. Однако уже через месяц уровень ТМАО и меченого радиоизотопом ТМАО повысился, что обусловлено восстановлением кишечной микрофлоры. Способность оральных антибиотиков широкого спектра действия временно снижать уровень ТМАО является прямым доказательством того, что кишечные микроорганизмы играют определенную роль в синтезе ТМАО из фосфатидилхолина. Следовательно, массовая колонизация кишечника бактериями, непосредственно участвующими в образовании ТМАО из пищевого L-карнитина, способствует развитию атеросклероза. Однако назначение антибиотиков не является решением проблемы, так как микроорганизмы могут приобрести резистентность. Следует также отметить, что холин является необходимым питательным веществом и не должен быть полностью исключен из пищевого рациона, так как это может привести к его дефициту. Поэтому наиболее рациональным является избегание чрезмерного потребления основных источников L-карнитина, а именно яичных желтков, печени, говядины, свинины, что должно помочь в сохранении низкого уровня ТМАО. Как для человека, так и для мышей уже определены роды бактерий, предположительно участвующих в синтезе ТМАО. И хотя полученных данных пока недостаточно для выявления общего таксона, ответственного за синтез ТМАО, дальнейшие исследования вскоре прояснят ситуацию [12].

В своем новом исследовании американские ученые предложили теорию, согласно которой кишечная микрофлора является частью сложной системы, поддерживающей уровень артериаль-

ного давления в организме. Они открыли специфические обонятельные белковые рецепторы Olfr78. Сначала считалось, что специфические белковые обонятельные рецепторы Olfr78 имеются только в полости носа. Однако позже было установлено, что рецепторы Olfr78 рассредоточены по всему организму, присутствуя в стенках мелких кровеносных сосудов, сердце, диафрагме, скелетных мышцах, коже и вокруг основных ветвей почечных артерий. Интересно то, что рецепторы Olfr78 в ответ на взаимодействие с короткоцепочечными жирными кислотами SCFAs, являющимися конечными продуктами брожения микрофлоры кишечника, опосредуют через юкстагломерулярный аппарат почек секрецию ренина. Кроме того, было обнаружено, что и другие рецепторы Gpr41, не связанные с обонянием, также играют определенную роль, так как связываются с короткоцепочечными жирными кислотами SCFAs, и, когда это происходит, уровень артериального давления снижается. Влияние двух противоположных механизмов проявляется так: связывание рецепторов Olfr78 с молекулой SCFAs провоцирует повышение артериального давления, а при связывании рецепторов Gpr41 с молекулой SCFAs артериальное давление снижается. Тем не менее, эффект связывания рецепторов Gpr41 с короткоцепочечными жирными кислотами более значимый, поэтому увеличение количества SCFAs приводит к общему снижению артериального давления [20]. Данная работа открывает перспективы для изучения последствий лечения антибиотиками, пробиотиками или изменения диеты на уровень артериального давления и его регуляцию.

Все больше фактов указывает на то, что кишечная микробиота регулирует обмен веществ, в том числе жировой и липидный. В экспериментах на мышах показано, что употребление пищи, богатой жирами животного происхождения, способствует изменению микрофлоры кишечника и приводит к значительному снижению количества кишечных бактерий типа Bacteroidetes, увеличению численности кишечных бактерий типа Firmicutes ( $p < 0,05$ ) и повышению концентрации липидов крови. Вместе с тем, восстановление микрофлоры кишечника с помощью пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* hsrlyfm 1301 способствовало снижению уровня сывороточных липидов [21]. Интересными представляются данные о связи состава кишечной микробиоты в раннем детстве с последующим риском развития ожирения. Так, у 909 одномесечных младенцев были собраны образцы фекалий, проанализирован микробный спектр и общее число штаммов кишечных бактерий. На протяжении 10 лет родители регулярно сообщали медицин-

ским работникам показатели веса и роста своего ребенка. Оказалось, что у детей с измененной микрофлорой кишечника наблюдалось прогрессивное повышение индекса массы тела [22]. Недавние исследования показали, что именно изменение соотношения между кишечными бактериями типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, являющимися двумя основными представителями кишечного микробиоценоза, приводит к ожирению и формированию метаболического синдрома. В частности, доказано, что в ответ на высокое потребление жиров в кишечнике наблюдается рост бактерий *Clostridium ramosum* и других представителей класса *Erysipelotrichi*. Предположительно именно колонизация кишечника бактериями *Clostridium ramosum* способствует набору веса и появлению метаболических нарушений, что связывают с улучшением поглощения энергетически богатых пищевых веществ [23]. Кишечная флора у тучных и худых людей несколько отличается. У лиц с избыточной массой тела соотношение микроорганизмов *Firmicutes*/*Bacteroidetes* составляет всего 1,2, в то время как у лиц с нормальным весом — 3,3. У тучных людей по сравнению со стройными наблюдается снижение метанопродукторов (*Methanobrevibacter*) с 8,0 до 6,2 и бифидобактерий с 8,7 до 8,3, при этом общий уровень короткоцепочечных жирных кислот возрастает до 103,9 ммоль/л против нормы в 84,6 ммоль/л [24].

В последние годы состав микрофлоры кишечника считается одним из причинных факторов развития метаболического синдрома и сахарного диабета, а также новой терапевтической мишенью [25–30]. Индуцированное нерациональным питанием увеличение условно-патогенных микроорганизмов уменьшает защитный барьер и приводит к повышению проницаемости стенки кишечника с увеличением адсорбции липополисахаридов, являющихся компонентом клеточной стенки грам-отрицательных бактерий [31]. Воздействие этого эндотоксина инициирует воспалительный ответ и окислительный стресс путем связывания с Toll-подобным рецептором-4 на эндотелиальных клетках, моноцитах или макрофагах, что приводит к активации факторов транскрипции NF-κB и AP-1. В свою очередь, это сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и активных форм кислорода, которые провоцируют воспалительный ответ, развитие эндотелиальной дисфункции и атерогенеза [32–34]. Одним из наиболее широко изученных метаболитов микробиоты является р-крезил сульфат, который легко проникает через мембрану эндотелиальных клеток, вызывает повреждение эндотелия и дисфункцию [35]. Другим широко

изученным токсином, порождаемым микрофлорой кишечника, является индоксил сульфат, который, как оказалось, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, активацию НАД (Ф) Н-оксидазы, продукцию активных форм кислорода и может привести к ухудшению заживления эндотелиального повреждения [36]. В условиях вялотекущего воспалительного ответа отмечается подавление инсулиновых сигнальных путей, что делает специфические рецепторы менее чувствительными к инсулину и повышает риск инсулинорезистентности [37, 38]. В связи с этим длительное наличие в организме вялотекущей воспалительной реакции рассматривается как фактор риска метаболического синдрома, что ставит новые цели в его профилактике и лечении. Другой причиной метаболических нарушений принято считать свободные жирные кислоты, образующиеся в результате брожения кишечной микрофлоры. Свободные жирные кислоты участвуют в регуляции энергетического метаболизма, опосредованной секреции инсулина, регуляции симпатической нервной системы, выборе вкусовых предпочтений, активизации гормональных систем и усилении воспалительного ответа и повышении инсулинорезистентности [39].

Считается, что изменение состава микробиоты кишечника с помощью специальной диеты становится все более перспективным способом профилактики и лечения кардиометаболических нарушений [40–42]. На роль кишечного микрорганισμού, на который возлагаются надежды по лечению метаболического синдрома, сахарного диабета и ожирения, предлагается *Akkermansia muciniphila*. В норме их удельный вес составляет всего 3–5% микрофлоры кишечника. *Akkermansia muciniphila* уже были использованы для лечения ожирения и сахарного диабета у животных, в том числе у мышей. Эксперименты с животными показали, что эти бактерии провоцируют увеличение толщины слизистого барьера в кишечнике, который не дает некоторым эндотоксинам всасываться и поступать в системный кровоток. Они также способны изменять химические сигналы, поступающие из пищеварительного тракта, что в итоге способствует замедлению всасывания жиров и подключению других путей их трансформации в организме [24]. Тем не менее, рутинная оценка качественных и количественных изменений кишечной микрофлоры до сих пор не всегда доступна в повседневной врачебной практике. Однако можно полагать, что в будущем, помимо традиционного биохимического анализа уровня липидов крови, также появится возможность определения уровня ТМАО, чтобы врач смог квалифицированно проконсультировать пациентов в вопросах пи-

тания и необходимости модификации микробиоты для профилактики заболеваний кардиометаболического профиля.

#### Литература

1. Авдеева, М.В. Патогенетические аспекты взаимосвязи инфекционных заболеваний ротовой полости с развитием и прогрессированием атеросклероза и возможности их комплексной профилактики / М.В. Авдеева, И.Г. Самойлова, Д.С. Щеглов // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 3. — С. 30–34.
2. Pan, A. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies / A. Pan [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2012. — V. 172. — P. 555–563.
3. Howitt, M.R. Gut microbiota and cardiovascular disease connectivity / M.R. Howitt, W.S. Garrett // Nat. Med. — 2012. — V. 18, № 8. — P. 1188–1189.
4. Brown, J.M. Metaorganismal nutrient metabolism as a basis of cardiovascular disease / J.M. Brown, S.L. Hazen // Curr. Opin. Lipidol. — 2014. — V. 25, № 1. — P. 48–53.
5. Löster, H. Carnitin and cardiovascular diseases / H. Löster. — Bochum.: Ponte Press Verlags-GmbH., 2003.
6. Wang, Z. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease / Z. Wang [et al.] // Nature. — 2011. — V. 472. — P. 57–63.
7. Loscalzo, J. Gut microbiota, the genome, and diet in atherogenesis / J. Loscalzo // N. Engl. J. Med. — 2013. — V. 368. — P. 1647–1649.
8. Tang, W.H.W. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk / W.H.W. Tang [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2013. — V. 368. — P. 575–584.
9. Ley, R.E. Evolution of mammals and their gut microbes / R.E. Ley [et al.] // Science. — 2008. — V. 320. — P. 1647–1651.
10. Scott, K.P. The influence of diet on the gut microbiota / K.P. Scott [et al.] // Pharmacol. Res. — 2012. — V. 69, № 1. — P. 52–60.
11. Kuka, J. Suppression of intestinal microbiota-dependent production of pro-atherogenic trimethylamine N-oxide by shifting L-carnitine microbial degradation / J. Kuka [et al.] // Life Sci. — 2014. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301199> (Дата обращения 04.11.14).
12. Koeth, R.A. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis / R.A. Koeth [et al.] // Nat. Med. — 2013. — № 19. — P. 576–585.
13. Clarke, S.F. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity / S.F. Clarke [et al.] // Gut. — 2014. — V. 63, № 12. — P. 1913–1920.
14. Cannon, J.A. Gut feelings about heart failure / J.A. Cannon, J.V. McMurray // J. Am. Coll. Cardiol. — 2014. — № 64. — P. 1915–1916.
15. Bennett, B.J. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation / B.J. Bennett [et al.] // Cell. Metab. — 2013. — № 17. — P. 49–60.
16. Suzuki, H. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection / H. Suzuki [et al.] // Nature. — 1997. — V. 386 — P. 292–296.
17. Kunjathoor, V.V. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages / V.V. Kunjathoor [et al.] // J. Biol. Chem. — 2002. — V. 277, № 51. — P. 49982–49988.
18. Febbraio, M. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice / M. Febbraio [et al.] // J. Clin. Invest. — 2000. — V. 105. — P. 1049–1056.
19. Trauner, M. Bile acids as modulators of gut microbiota linking dietary habits and inflammatory bowel disease: a potentially dangerous liaison / M. Trauner, P. Fickert, H. Tilg // Gastroenterology. — 2013. — V. 144, № 4. — P. 844–846.
20. Pluznick, J.L. Olfactory receptor responding to gut microbiota derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation / J.L. Pluznick [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA — 2013. — V. 110, № 11. — P. 4410–4415.
21. Chen, D. The effect of *Lactobacillus rhamnosus* Hsryfm 1301 on the intestinal microbiota of a hyperlipidemic rat model / D. Chen [et al.] // BMC Complement Altern. Med. — 2014. — № 14. — P. 386.
22. Scheepers, L.E. The intestinal microbiota composition and weight development in children: the koala birth cohort study / L.E. Scheepers [et al.] // Int. J. Obes. (Lond). — 2014 — № 11. — doi: 10.1038/ijo.2014.178.
23. Woting, A. Clostridium ramosum promotes high-fat diet-induced obesity in gnotobiotic mouse models / A. Woting [et al.] // MBio. — 2014 — № 5. — P. 14.
24. Лазебник, Л.Б. Новое понимание роли микробиоты в патогенезе метаболического синдрома / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Конев // Consilium medicum. — 2014. — № 8. — С. 77–82.
25. Cani, P.D. The gut microbiome as therapeutic target / P.D. Cani, N.M. Delzenne // Pharmacol. Ther. — 2011. — V. 130. — P. 202–212.
26. Vrieze, A. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome / A. Vrieze [et al.] // Gastroenterology. — 2012. — V. 143. — P. 913–916.
27. Everard, A. Diabetes, obesity and gut microbiota / A. Everard, P.D. Cani // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2013. — V. 27. — P. 73–83.
28. Kimura, I. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43 / I. Kimura [et al.] // Nat. Commun. — 2013. — № 4. — P. 1829.
29. Zhao, L. Whole-body systems approaches for gut microbiota-targeted, preventive healthcare / L. Zhao, J. Shen // J. Biotechnol. — 2010. — V. 149. — P. 183–190.
30. Tilg, H. Microbiota and Diabetes: An Evolving Relationship / H. Tilg, A.R. Moschen // Gut. — 2014. — V. 63, № 9. — P. 1513–1521.
31. Xiao, S. Gut microbiota-based translational biomarkers to prevent metabolic syndrome via nutritional modulation / S. Xiao, L. Zhao // FEMS Microbiology Ecology — 2014. — V. 87, № 2. — P. 303–314.
32. Muccioli, G.G. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis / G.G. Muccioli [et al.] // Mol. Syst. Biol. — 2010. — № 6. — P. 392.
33. Sivapalaratnam, S. Identification of candidate genes linking systemic inflammation to atherosclerosis; results of a human in vivo LPS infusion study / S. Sivapalaratnam [et al.] // BMC Med. Genomic. — 2011. — № 4. — P. 64.
34. Mafra, D. Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease / D. Mafra [et al.] // Future Microbiol. — 2014 — V. 9, № 3. — P. 399–410.
35. Meijers, B.K. P-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease / B.K. Meijers [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2010. — № 5. — P. 1182–1189.
36. Yamamoto, H. Indoxyl sulfate stimulates proliferation of rat vascular smooth muscle cells / H. Yamamoto [et al.] // Kidney Int. — 2006. — V. 69. — P. 1780–1785.
37. Xu, H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance / H. Xu [et al.] // J. Clin. Invest. — 2003. — V. 112. — P. 1821–1830.

38. Cai, D. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- $\beta$  and NF- $\kappa$ B / D. Cai [et al.] // *Nat. Med.* — 2005. — № 11. — P. 183–190.

39. Hara, T. Free fatty acid receptors and their role in regulation of energy metabolism / T. Hara [et al.] // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* — 2013. — V. 164. — P. 77–116.

40. Cani, P.D. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease / P.D. Cani, N.M. Delzenne // *Curr. Pharm. Des.* — 2009. — № 15. — P. 1546–1558.

41. Cani, P.D. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota / P.D. Cani, N.M. Delzenne // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2009. — № 9. — P. 737–743.

42. Kovatcheva-Datchary, P. Nutrition, the gut microbiome and the metabolic syndrome / P. Kovatcheva-Datchary, T. Aroara // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2013. — V. 27. — P. 59–72.

### References

1. Avdeeva M.V., Samojlova I.G., Shheglov D.S. Pathogenetics aspects of relationship mouth infectious diseases with development and progression atherosclerosis and possibility for their integrated prevention. *Zhurnal infektologii.* 2012; 4 (3): 30–34. (in Russian).

2. Pan A., Sun Q., Bernstein A.M. et al. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 555–63.

3. Howitt M.R., Garrett W.S. Gut microbiota and cardiovascular disease connectivity. *Nat. Med.* 2012; 18 (8): 1188–89.

4. Brown J.M., Hazen Brown S.L. Metaorganismal nutrient metabolism as a basis of cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014; 25 (1): 48–53.

5. Löster H. Carnitin and cardiovascular diseases. Bochum.: Ponte Press Verlags-GmbH, 2003.

6. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011; 472: 57–63.

7. Loscalzo J. Gut microbiota, the genome, and diet in atherogenesis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1647–1649.

8. Tang W.H.W., Wang Z., Levison B.S. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1575–84.

9. Ley R.E., Hamady M., Lozupone C. et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science.* 2008; 320: 1647–51.

10. Scott K.P., Gratz S.W., Sheridan P.O. et al. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol. Res.* 2012; 69 (1): 52–60.

11. Kuka J., Liepinsh E., Makrecka-Kuka M. et al. Suppression of intestinal microbiota-dependent production of pro-atherogenic trimethylamine N-oxide by shifting L-carnitine microbial degradation. *Life Sci.* 2014. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301199>.

12. 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: 576–85.

13. Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O. et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut.* 2014; 63 (12): 1913–20.

14. Cannon J.A., McMurray J.V. Gut feelings about heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 1915–16.

15. Bennett B.J., de Aguiar Vallim T.Q., Wang Z. et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell. Metab.* 2013; 17: 49–60.

16. Suzuki H., Kurihara Y., Takeya M. et al. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature.* 1997; 386: 292–296.

17. Kunjathoor V.V., Febbraio M., Podrez E.A. et al. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (51): 49982–88.

18. Febbraio M., Podrez E.A., Smith J.D. et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J. Clin. Invest.* 2000; 105: 1049–56.

19. Trauner M., Fickert P., Tilg H. Bile acids as modulators of gut microbiota linking dietary habits and inflammatory bowel disease: a potentially dangerous liaison. *Gastroenterology.* 2013; 144 (4): 844–46.

20. Pluznick J.L., Protzko R.J., Gevorgyan H. et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (11): 4410–15.

21. Chen D., Yang Z., Chen X. et al. The effect of *Lactobacillus rhamnosus* hsryfm 1301 on the intestinal microbiota of a hyperlipidemic rat model. *BMC Complement Altern. Med.* 2014; 14: 386.

22. Scheepers L.E., Penders J., Mbakwa C.A. et al. The intestinal microbiota composition and weight development in children: the koala birth cohort study. *Int. J. Obes. (Lond).* 2014; 11: doi: 10.1038/ijo.2014.178.

23. Woting A., Pfeiffer N., Loh G. et al. *Clostridium ramosum* promotes high-fat diet-induced obesity in gnotobiotic mouse models. *MBio.* 2014; 5: 14.

24. Lazebnik L.B., Konev Ju.V. New understanding of the role of the microbiota in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Consilium medicum.* 2014; 8: 77–82. (in Russian).

25. Cani P.D., Delzenne N.M. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol. Ther.* 2011; 130: 202–12.

26. Vrieze A., Nood E.V., Holleman F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012; 143: 913–16.

27. Everard A., Cani P.D. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013; 27: 73–83.

28. Kimura I., Ozawa K., Inoue D. et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat. Commun.* 2013; 4: 1829.

29. Zhao L., Shen J. Whole-body systems approaches for gut microbiota-targeted, preventive healthcare. *J. Biotechnol.* 2010; 149: 183–190.

30. Tilg H., Moschen A.R. Microbiota and Diabetes: An Evolving Relationship. *Gut.* 2014; 63 (9): 1513–21.

31. Xiao S., Zhao L. Gut microbiota-based translational biomarkers to prevent metabolic syndrome via nutritional modulation. *FEMS Microbiology Ecology.* 2014; 87 (2): 303–14.

32. Muccioli G.G., Naslain D., Bäckhed F. et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol. Syst. Biol.* 2010; 6: 392.

33. Sivapalaratnam S., Farrugia R., Nieuwdorp M. et al. Identification of candidate genes linking systemic inflammation to atherosclerosis; results of a human in vivo LPS infusion study. *BMC Med. Genomic.* 2011; 4: 64.

34. Mafra D., Lobo J.C., Barros A.F. et al. Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Future Microbiol.* 2014; 9 (3): 399–410.

35. Meijers B.K., Claes K., Bammens B. et al. P-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 1182–89.

36. Yamamoto H., Tsuruoka S., Ioka T. et al. Indoxyl sulfate stimulates proliferation of rat vascular smooth muscle cells. *Kidney Int.* 2006; 69: 1780–85.

37. Xu H., Barnes G.T., Yang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1821 – 30.

38. Cai D., Yuan M., Frantz D.F. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- $\beta$  and NF- $\kappa$ B. *Nat. Med.* 2005; 11: 183 – 190.

39. Hara T., Kimura I., Inoue D. et al. Free fatty acid receptors and their role in regulation of energy metabolism. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2013; 164: 77 – 116.

40. Cani P.D., Delzenne N.M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15: 1546 – 58.

41. Cani P.D., Delzenne N.M. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2009; 9: 737 – 43.

42. Kovatcheva-Datchary P., Arora Nutrition T., Nutrition, the gut microbiome and the metabolic syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013; 27: 59 – 72.

---

*Авторский коллектив:*

*Лобзин Юрий Владимирович* – директор Научно-исследовательского института детских инфекций, заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН; тел.: 8(812)234-60-04, факс 8(812)234-96-91, e-mail: niidi@niidi.ru

*Авдеева Марина Владимировна* – доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)543-02-32, факс 8(812)543-13-45, e-mail: Lensk69@mail.ru

*Сидоренко Сергей Владимирович* – руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-60-04, факс 8(812)234-96-91, e-mail: sidorserg@yandex.ru

*Лучкевич Владимир Станиславович* – заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)543-02-32, факс 8(812)543-13-45, e-mail: vladimir.luchkevich@spbmapo.ru