Влияние кишечной микробиоты на риск развития кардиометаболических заболеваний

Васильева Л.Э.*, Драпкина О.М.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Ожирение является многофакторным заболеванием, приводящим к избыточному накоплению жировой ткани, главным образом, висцерального жира. Значение и распространенность ожирения существенно возросли за последние десятилетия во всем мире. До настоящего времени пандемия ожирения была связана в большей степени с изменением образа жизни: избыточным потреблением пищи и снижением физической активности. В последние годы особое внимание уделяется изучению состава и функций кишечной микробиоты в качестве основного фактора развития ожирения и связанных с ним сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и другие. Уже доказано, что микробиота кишечника влияет на извлечение, накопление и расход энергии, получаемый из пищи, липидный обмен и иммунный ответ. Также выявлено, что состав микробиоты отличается у худых и страдающих ожирением людей. Таким образом, изучение связи состава кишечной микробиоты и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ожирения, является актуальной задачей. Целью настоящего обзора является анализ литературы по оценке связи состава и функций кишечной микробиоты в диагностике и профилактике ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: кишечная микробиота, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, триметиламин-N-оксид, короткоцепочечные жирные кислоты.

Для цитирования: Драпкина О.М., Васильева Л.Э. Влияние кишечной микробиоты на риск развития кардиометаболических заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):743-751. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-14.

Impact of Gut Microbiota on the Risk of Cardiometabolic Diseases Development

Vasilyeva L.E.*, Drapkina O.M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Obesity is a multifactorial disease that leads to excessive adipose tissue accumulation, mainly visceral fat. Importance and prevalence of obesity has increased significantly in recent decades all over the world. Until now, the pandemic of obesity has been associated more to lifestyle changes: excessive eating and low physical activity. In recent years, special attention has been paid to studying of composition and functions of intestinal microbiota as major factor in development of obesity and related comorbidities, such as hypertension, cardiac ischemia, heart failure and others. It is proved that gut microbiota affects extraction, accumulation and consumption of energy derived from food, lipid metabolism and immune response. It is also revealed that composition of the microbiota is different in thin and obese people. Thus, study of the relationship between intestinal microbiota composition and risk factors for cardiovascular diseases, in particular obesity, is an actual task. The purpose of this review is analyzing of literature about assessment of relationship between composition and functions of intestinal microbiota in the diagnostics, prevention and treatment of obesity and cardiovascular diseases.

Key words: gut microbiota, cardiovascular diseases, obesity, trimethylamine-N-oxide, short-chain fatty acids.

For citation: Drapkina O.M., Vasilyeva L.E. Impact of Gut Microbiota on the Risk of Cardiometabolic Diseases Development. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):743-751. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-14.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): lubasavvina1996@gmail.com

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующие места в мировой структуре заболеваемости и смертности, и ежегодно приводят к 20 млн. смертей во всем мире [1]. В значительной степени высокая смертность от ССЗ связана с ожирением. Эпидемия ожирения характеризуется высоким кардиометаболическим риском, специфическими осложнениями и ассоциированными с ним сопутствующими заболеваниями, угрожающими здоровью [2,3]. Риск развития артериальной гипертензии (АГ) у страдающих ожирением в три раза выше по сравнению с людьми с нормальной массой тела. По данным исследования INTERSALT выявлено, что на каждые 4,5 кг прибавки веса систолическое артериальное давление (АД) увеличивается на 4,5 мм рт.ст. [4]. Однако, несмотря на наличие рекомендаций населению по снижению веса, за последние 20 лет количество случаев ожирения увеличилось в 2-3 раза [5,6]. Ожирение является одной из основных проблем здравоохранения, распространенность которой резко возрастает как в развитых, так и в развивающихся странах [7].

Received/Поступила: 02.12.2019
Accepted/Принята в печать: 20.01.2020

Известно, что у людей с одинаковым режимом физической активности, схожем режиме и качестве питания отмечаются разные показатели увеличения или снижения массы тела [6, 8]. В контексте глобальной эпидемии ожирения в исследованиях выявлено взаимодействие человека с кишечной микробиотой (КМБ) [9]. Доказана ее роль в поддержании гомеостаза организма, пищеварительном процессе, производстве энергии из неперевариваемых веществ пищи, производстве короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), синтезе витаминов, защите от патогенных микроорганизмов и модуляции иммунной системы макроорганизма [10]. Взаимосвязь кишечной микробиоты и ССЗ объясняется многими патогенетическими звеньями, среди которых также обсуждается влияние характера употребляемой пищи, приводящей к снижению количества бифидо- и лактобактерий, хронической эндотоксемии и воспалительному процессу, синтезу кишечной микробиотой регуляторных молекул и другие. В этом обзоре мы обсуждаем литературные данные о роли КМБ в развитии ожирения и ССЗ, а также описываем методы коррекции кишечной флоры, такие как изменение рациона питания, использование про-, пре- и метабиотиков и трансплантация фекальной микробиоты.

Ожирение

Ожирение – это сложное мультифакторное гетерогенное заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани, возникающим вследствие дисбаланса между потреблением энергии и ее расходом [11]. Показателями ожирения в России являются расчет индекса массы тела (ИМТ), рассчитываемый как отношение веса к площади поверхности тела, и окружности талии, измеряемой сантиметровой лентой на половине расстояния от нижнего края последнего ребра до переднего верхнего гребня подвздошной кости в положении стоя [12]. Нормальное значение ИМТ соответствует 18,5-24,9 кг/м^2, избыточная масса тела – 25,0-29,9 кг/м2. Выделяют три степени ожирения (1 степень – 30,0-34,9 кг/м^2, 2 степень – 35,0-39,9 кг/м^2, 3 степень >40,0 кг/м^2). Также определяют тип распределения жировой массы: интраабдоминальное распределение жира (висцеральное ожирение) или подкожное распределение (периферическое ожирение) [12].

Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Ожирение принимает непосредственное участие в развитии хронического воспаления, увеличивает риск коронарной кальцификации, ассоциируется с повышенным артериальным давлением и в целом имеет важные экономические последствия.

Ожирение связано с высоким кардиометаболическим риском, специфическими осложнениями и ассоциированными с ним сопутствующими заболеваниями, угрожающими здоровью, в частности, сахарный диабет 2 типа (СД2; избыточная масса тела и ожирение предопределяют развитие до 44-57% всех случаев СД2), ишемическая болезнь сердца (17-23% всех случаев), АГ (17% всех случаев), дислипидемия [3, 11].

Вышеописанные заболевания объединяет процесс системного вялотекущего воспаления, при котором происходит снижение уровня адипонектина [13]. Адипонектин синтезируется адипоцитами и выступает в качестве защитного фактора при сердечно-сосудистых заболеваниях, воздействуя на ключевые механизмы, участвующие в атерогенезе – стимуляцию выработки оксида азота, стабилизацию коронарных бляшек, артериальную вазодилатацию [13,14].

Ожирение также ассоциируется с высоким уровнем лептина, который также вырабатывается адипоцитами, отражая суммарный энергетический резерв жировой ткани [15]. Лептин посредством влияния на сигнальные пути активизирует симпатическую систему, вызывает системную вазоконстрикцию и повышает АД [16].

Метаболический гомеостаз во многом регулируется инкретинами, в частности, глюкагоноподобным пептидом-1 (ГПП-1), который вырабатывается L-клетками подвздошной и толстой кишок в ответ на прием пищи. ГПП-1 стимулирует выработку инсулина бета-клетками и подавляет выработку глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы, вызывает замедление опорожнения желудка, снижает аппетит, напрямую воздействуя на центры голода и насыщения в гипоталамусе. ГПП-1 разрушается ферментом дипептидилпептидазой-4, высокая экспрессия и концентрация которой наблюдается при висцеральном ожирении, тем самым способствуя инсулинорезистентности [17].

Наконец, ожирение ассоциируется с нарушением нормального состава КМБ, который приводит к активации связанных с высоким риском ССЗ ключевых метаболитов, таких как триметиламиноксид, [18].

Кроме того, проблема ожирения имеет важные экономические последствия: увеличение медицинских расходов на лечение связанных с ним состояний, нетрудоспособность населения, инвалидность и преждевременная смертность [19].

Актуальной задачей является снижение роста заболеваемости ожирением. К общепринятым способствующим ожирению факторам в настоящее время относятся: чрезмерное потребление калорий наряду с сидячим образом жизни, нарушение качества рациона питания, нарушения сна, эндокринные заболевания, лекарственная ятрогения и генетическая предрасположенность [20]. Однако рост заболеваемости ожи-

рением продолжается, несмотря на попытки коррекции вышеуказанных факторов.

Совсем недавно начали усиленно изучать роль микроорганизмов, обитающих в кишечнике человека, в патогенезе ожирения. Микробиота кишечника играет важную роль в пищеварении и метаболизме, поскольку она способна извлекать дополнительную энергию из пищи, регулирует состав жирных кислот и участвует в регуляции аппетита [3].

Кишечная микробиота и ожирение

Состав микробиоты кишечника в норме и при ожирении

Совокупность микроорганизмов, живущих в сосуществовании со своим макроорганизмом, называется микробиотой. Микробиота человека состоит из более чем 10^{14} бактерий и архей, а также вирусов, грибов и простейших [21]. Представители микробиоты находятся практически во всем теле: на коже, в мочеполовой и дыхательной системах, в желудочно-кишечном тракте [22]. Микробиота колонизирует, главным образом, кишечник (КМБ), в частности, толстую кишку, где концентрация микробов составляет около 10^{12} клеток на грамм кала, так как среда в ней преимущественно анаэробная и благоприятна для роста [21].

Помимо большой распространенности в организме, в норме КМБ активно взаимодействует с человеком, участвуя в поддержании гомеостаза и энергетического баланса, в ферментации неперевариваемых пищевых волокон, в синтезе КЦЖК и витаминов (группы В, витамин К), защите от патогенных микроорганизмов и модуляции иммунной системы макроорганизма, выполняет барьерную функцию, участвуя в иммунной защите и стимулируя продукцию эпителиальной слизи [10]. Таким образом, КМБ во взаимодействии с человеком стала его неотъемлемой частью, так называемым «скрытым органом» [23].

В прошлом в медицинской диагностике не было возможности культивировать большую часть кишечных бактерий в связи с ограничением методик, однако развитие методов молекулярно-генетического анализа существенно расширило представление о филогенетическом составе и функциях микробиоты кишечника. В 1980-х гг. N.R. Pace и его коллеги внедрили новый культурально-независимый метод идентификации бактерий, основанный на секвенировании гена 16SpPHK [24]. 16SpPHK – универсальный ген, который представлен у всех бактерий, его определенная последовательность позволяет идентифицировать микроорганизмы, входящие в состав микробиоты [25].

Микробы в разных отделах желудочно-кишечного тракта находятся под влиянием различных условий: оксигенация, реакция среды и наличие питательных веществ. Так, высокая концентрация бактерий представлена в толстом кишечнике, который преимущественно заселен анаэробными бактериями, в то время как аэробные бактерии доминируют в проксимальном отделе. Тем не менее, молекулярный анализ показал, что одни и те же виды бактерий присутствуют в разных отделах кишечника, и варьируется лишь их количественное отношение [26].

В конце 2000-х гг. были сформированы крупные научные консорциумы, такие как MetaHIT (Метагеномика пищеварительного тракта человека, Евросоюз), созданный для изучения кишечной микробиоты человека, HMP (Проект человеческого микробиома, США), целью которого стало изучение всего микробного сообщества, населяющего организм человека. По результатам их исследований было отмечено, что в человеческой популяции могут быть выделены 3 энтеротипа или «фекотипа» на основании состава КМБ, причем, они отличаются доминированием в составе 1) Bacteroides, 2) Prevotella и 3) Ruminococcus [25]. Хотя впервые было обнаружено, что различия в энтеротипах не зависят от географии, возраста, пола или ИМТ, тип питания все же был связан с наличием определенного энтеротипа [27]. Однако данное утверждение обсуждается до сих пор, ведь оно может быть важно для выявления причинной связи между здоровьем и тем, что составляет здоровый и патологический состав бактерий.

Количественное и качественное нарушение состава микробиоты кишечника является основой многих расстройств, в том числе, и ожирения [28]. Ожирение связано с уменьшением бактериального разнообразия и изменением экспрессии бактериальных генов и, соответственно, путей метаболических реакций у определенных видов [22,29]. Так, в когортном исследовании близнецов выявлено отличие по филогенетическому составу КМБ и экспрессии генов у здоровых и страдающих ожирением пар близнецов [29].

В исследованиях на животных были получены следующие результаты: в фекалиях мышей с ожирением, независимо от принадлежности к семейной линии, была повышена доля Firmicutes и снижена доля Bacteroidetes [30]. Стерильные мыши независимо от типа питания имели меньшую массу тела и меньшую жировую прослойку по сравнению с обычными мышами [31]. Пересадка кала от обычных мышей стерильным мышам восстанавливала нормальную массу тела последних [19], таким образом, при отсутствии КМБ значительно снижается восполнение энергетических запасов. В то же время пересадка кала от мышей, страдающих ожирением, стерильным мышам ведет к стремительному избыточному набору массы тела у мышей-реципиентов [32].

При сравнении микробиоты кишечника людей с нормальной массой тела и с ожирением также было

выявлено, что содержание Bacteriodetes у людей с ожирением существенно ниже, в то время как Firmicutes повышено [33], однако есть исследования, в которых значимых различий в составе микробиоты кишечника у здоровых и людей, страдающих ожирением не обнаружено [34,35]. В метаанализе [34] не подтверждено снижение Bacteroidetes у лиц с избыточным весом, что позволяет предположить, что различия в составе КМБ в зависимости от веса или ИМТ могут быть не совсем верными. В другом исследовании модификация питания изменяла состав КМБ у людей с нормальной массой, увеличивая содержание Firmicutes и снижая Bacteroidetes, в то время как у лиц с ожирением состав КМБ остался прежним [35].

Тем не менее, в исследованиях [33,36] стерильные мыши, получавшие кишечные бактерии от женщин с ожирением, набирали вес, и у них развивались метаболические осложнения, связанные с ожирением. Таким образом, нельзя полностью опровергать данные суждения, в настоящее время актуально дальнейшее изучение связи состава КМБ и различных состояний у людей.

Роль микробиоты кишечника в развитии ожирения

КМБ, эволюционировав вместе с человеком, выполняет незаменимые функции в человеческом организме, в результате чего между ней и человеком возникают симбиотические отношения.

КМБ выполняет метаболическую функцию. Сложные углеводы, которые организм не может переварить, метаболизируются сахаролитическими и протеолитическими путями кишечной микробиотой в КЦЖК, такие как бутират, ацетат и пропионат [37]. Их взаимодействие с G-белковыми рецепторами (GPCRs) влияет на чувствительность адипоцитов и внутренних органов к инсулину, регулируя таким образом энергетический обмен [19].

Микробиота кишечника регулирует состав желчных кислот, участвуя в процессах деконъюгации их до вторичных желчных кислот, которые, в свою очередь, метаболизируют жиры и жирорастворимые витамины, а также влияют на процессы обмена глюкозы [38]. Кроме того, КМБ имеет важное значение в модуляции кишечно-ассоциированной лимфоидной ткани и в моторике кишечника, что способствует нормальному ангиогенезу эпителиальной стенки кишечника [21].

Таким образом, КМБ играет важную роль в поддержании нормальной работы желудочно-кишечного тракта и иммунитета, а также участвует в эффективном переваривании питательных веществ. КМБ синтезирует витамины и другие необходимые микроэлементы, нейтрализует пищевые токсины и канцерогены, преобразует холестерин и желчные кислоты, обеспечивает нормальное функционирование иммунной системы, влияет на рост и дифференцировку энтероцитов, регулирует ангиогенез кишечника и защищает от кишечных патогенов [39].

Преходящие изменения во внутрикишечной среде происходят на протяжении всей жизни, и в некоторых случаях могут привести к нарушению симбиоза между бактериями и человеком [40]. Ее изменение вызывает широкий спектр физиологических нарушений, включая развитие воспаления, избыточное накопление липидов и нарушение чувствительности к инсулину, что увеличивает риск развития метаболических заболеваний [3].

В настоящее время известны определенные механизмы, которые объясняют роль микробиоты кишечника в развитии ожирения. Первый механизм связан с энергетической регуляцией и способностью микроорганизмов ферментировать пищевые полисахариды, неперевариваемые человеком [23]. Ферментация неперевариваемых пищевых волокон приводит к образованию КЦЖК. Далее, адсорбировавшись в кровоток, КЦЖК усиливают липогенез, тем самым увеличивая запасы триглицеридов. Показано, что КЦЖК активируют белок, связывающий углевод-чувствительный элемент (ChREBP) и фактор транскрипции-1, связывающий стирол-регулируемый элемент (SREBP1), оба вовлеченные в липогенез. Кроме того, КЦЖК индуцируют накопление триглицеридов в адипоцитах, подавляя фактор адипоцитов индуцированный голоданием (FIAF), который ингибирует липопротеиновую липазу (ЛПЛ) [41].

Известно, что КЦЖК связываются с рецепторами, сопряженными с G-белком (GPCRs) – GPR41 (рецептор свободных жирных кислот-3; FFAR3) и GPR43 (FFAR2) [42]. КЦЖК способствуют усилению усвоения питательных веществ путем стимулирования секреции пептидных гормонов – пептидов YY и ГПП-1, которые замедляют моторику кишечника и увеличивают высвобождение инсулина соответственно [43]. Бутират и пропионат активируют кишечный глюконеогенез через ось «кишечник-мозг» [44].

Второй механизм связан со способностью КМБ подавлять фермент аденозинмонофосфатпротеинкиназу [45], находящийся в печени и в мышечных волокнах. Этот фермент регулирует энергетический обмен, а его ингибирование приводит к снижению окисления жирных кислот и, как следствие, к увеличению накопления жира [46].

Таким образом, исследования показывают, что у людей с ожирением, в отличие от здоровых лиц, определяются высокие уровни КЦЖК и низкое содержание питательных веществ в кале, поскольку у лиц с ожирением КМБ, по-видимому, более эффективно расщепляет вещества, тем самым способствуя большему накоплению жиров в адипоцитах.

Наконец, третий механизм связан со способностью КМБ вызывать системное воспаление [47]. Липополисахариды (ЛПС), входящие в состав клеточной мембраны грамотрицательных бактерий, проходят сквозь кишечную стенку с помощью двух основных механизмов: «пассивный» хиломикрон-ассоциированный транспорт и прохождение через дефекты кишечной стенки (проницаемый кишечник) [48]. ЛПС связывают толл-подобные рецепторы (TLRs), в основном, толл-подобный рецептор-4 (TLR4) [49]. TLRs – это иммунные трансмембранные белки, активирующие клеточный иммунный ответ [49]. ЛПС, связываясь с TLRs, приводит к инсулинорезистентности, макрофагальной инфильтрации жировой ткани, синтезу провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1β, 6, 8, фактора некроза опухоли-α, интерферона 1-го типа и хемокинов) [50]. Так, TLR-дефицитные мыши характеризуются низкой степенью ожирения и нормальной гликемией, а подавление специфического гена TLR5 у мышей, вызывая гиперфагию, приводит к развитию метаболического синдрома [51]. Данное утверждение подтверждает исследование, в ходе которого ожирение и инсулинорезистентность проявлялись у стерильных мышей после трансплантации микробиоты от TLR5-дефицитных мышей [51]. Данные наблюдения подтверждают предположение о связи между модуляцией иммунной системы и развитием метаболического синдрома посредством модификации микробиоты кишечника.

Влияние состава кишечной микробиоты на развитие сердечно-сосудистых заболеваний

Как было сказано ранее, поскольку микробиота кишечника является основным источником ЛПС (в частности, при увеличении грамотрицательных бактерий), она непосредственно влияет на развитие метаболического синдрома у человека и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие развития инсулинорезистентности и синтеза провоспалительных цитокинов [52]. Далее рассмотрим механизмы взаимосвязей микробиоты кишечника и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний.

Кишечная микробиота и артериальная гипертензия

В последние годы опубликованы исследования, изучающие связь между КМБ и уровнем АД [53,54]. В исследовании T. Yang и соавт. сравнивались изменения в КМБ у крыс со спонтанной гипертензией и гипертензией, вызванной длительным введением ангиотензина-II [53]. У крыс со спонтанной гипертензией наблюдались значительное уменьшение количества и разнообразия микробов и высокое соотношение Firmicutes/Bacteroidetes [53]. Другое исследование показало эффект снижения АД у пациента с устойчивой к лечению АГ при лечении комбинацией антибиотиков [54]. Учитывая вышеописанные исследования, вероятно, что КМБ участвует в развитии АГ.

Хотя взаимосвязь и механизмы, лежащие в основе КМБ и АГ, еще не полностью доказаны, имеющиеся данные указывают на важную роль КЦЖК в развитии гипертензии. КЦЖК (ацетат, пропионат и бутират), образуемые КМБ, стимулируют сигнальные пути, опосредованные GPCRs, которые влияют на секрецию ренина и регулируют АД [55]. Серия исследований по изучению GPR41 и обонятельного рецептора подтверждает их участие в контроле АД [55,56]. Так, стимуляция обонятельного рецептора индуцировала повышение АД, тогда как стимуляция GPR41 его снижала [56]. Также сообщается о полезной роли пробиотиков Lactobacillus в лечении АД [57], поскольку метаанализ показал значительное снижение АД у таких пациентов [58]. Таким образом, выявлено функциональное влияние КМБ на уровень АД, и нарушение состава микробиоты связано с развитием АГ.

Связь кишечной микробиоты с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца

Широко известно, что существует тесная взаимосвязь между воспалительными и метаболическими процессами в этиологии атеросклероза и ожирения [59].

Метагеномное секвенирование КМБ показало, что микробный состав у пациентов с нестабильными и стабильными бляшками различен: наличие нестабильной бляшки ассоциируется с низким содержанием бактерий рода Roseburiam и повышенной способностью КМБ продуцировать провоспалительные пептидогликаны и снижать продукцию противовоспалительных цитокинов [60]. Исследования показывают, что повышение уровня триметиламиноксида в сыворотке крови связано с наличием системного воспаления, эндотелиальной дисфункцией и повышенным риском развития атеросклероза и других ССЗ, а также инсульта [61]. Таким образом, КМБ у пациентов с ССЗ, способствуя большему производству провоспалительных молекул, индуцирует воспаление атеросклеротической бляшки.

Связь между разными уровнями триметиламиноксида и неблагоприятными клиническими последствиями была показана в многочисленных независимых когортных исследованиях [18,62]. В исследовании на мышах была подтверждена связь между уровнем триметиламиноксида и развитием ССЗ, в частности, образованием атеросклеротических бляшек [61]. Кроме того, исследования с приемом пероральных трудно всасываемых антибиотиков в сочетании с меченным изотопом фосфатидилхолина показали прямую роль кишечных микробов в образовании триметиламинок-

сида у человека [62]. Также именно различные уровни триметиламиноксида коррелировали с размером атеросклеротической бляшки, в то время как связи с уровнями триглицеридов, липопротеинов, глюкозы натощак и печеночных триглицеридов не выявлено [18]. Эти наблюдения позволяют предположить, что триметиламиноксид является маркером прогрессирования коронарных бляшек и повышенного риска развития инфаркта миокарда (ИМ).

Недавно была выявлена связь между состоянием микробиоты кишечника и тяжестью ИМ у грызунов. Выявлено, что применение антибиотиков широкого спектра действия вызвало изменение уровней лептина и других метаболитов, образующихся при катаболизме ароматических аминокислот, что приводило к уменьшению размеров зоны ИМ [67]. Кроме того, в другом исследовании показано, что прием Lactobacillus plantarum также ассоциировался со значительным уменьшением размеров зоны инфаркта и улучшением гемодинамической функции левого желудочка после перенесенного ИМ [63]. Еще одно исследование на животных показало, что прием штамма Lactobacillus rhamnosus GR-1 способствовало снижению выраженности гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности (СН) после ИМ [64]. Данные наблюдения свидетельствуют о том, что использование пробиотиков в сочетании со стандартными лекарственными препаратами при лечении СН после ИМ, возможно, даст дополнительные преимущества.

Кишечная микробиота и сердечная недостаточность

Все больше литературных источников подтверждают роль кишечника в патогенезе СН – так называемая «кишечная гипотеза сердечной недостаточности». Данная гипотеза предполагает, что ишемия и отек кишечной стенки приводят к бактериальной транслокации и увеличению уровня воспалительных эндотоксинов в крови у пациентов с СН [65]. В исследовании J. Niebauer и соавт. у пациентов с СН и периферическим отеком по сравнению с пациентами без них обнаружились высокие концентрации эндотоксинов и воспалительных цитокинов в плазме [66]. После лечения диуретиками концентрация эндотоксина в сыворотке снизилась, а уровень цитокинов не изменился [66]. В другом исследовании было показано, что при ишемии кишечной стенки выявилось увеличение сывороточной концентрации иммуноглобулина А, коррелирующее с повышенным ростом бактерий из биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, но не из кала [67]. Недавно E. Pasini и соавт. сообщили об увеличении количества фекальных кишечных бактерий и грибков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с повышенной кишечной проницаемостью по сравнению со здоровой контрольной группой [68]. Эти данные говорят о роли оценки барьерной функции кишечника в терапии СН.

Помимо четкой связи между уровнем триметиламиноксида и риском атеросклероза, его уровень связан и с неблагоприятным прогнозом сердечной недостаточности [18]. Исследования на животных выявили, что триметиламиноксид может непосредственно способствовать развитию аритмии и нарушению ремоделирования миокарда. Так, мыши с аортальным стенозом и СН, получавшие диету с высоким содержанием холина, имели высокие уровни триметиламиноксида и неблагоприятное ремоделирование желудочков по сравнению с больными мышами на диете с низким содержанием холина [69]. У мышей на диете с высоким содержанием холина наблюдались расширение камер сердца, истончение сердечной стенки, снижение фракции укорочения, а также заметное увеличение фиброза [69]. Тем не менее, возможность манипулирования уровнями триметиламиноксида у пациентов с СН, например, путем ингибирования его продукции микробами еще предстоит определить.

Нормализация кишечной микробиоты

Диета

В настоящее время соблюдение диеты является эффективной стратегией по предупреждению развития ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний [70]. Хотя состав КМБ является достаточно устойчивым в течение всей жизни человека, диетические вмешательства, вызывая быстрые изменения набора питательных веществ, могут повлечь некоторые изменения микробиоты [71]. Богатая клетчаткой диета способствует росту полезных бактерий, ограничивает рост условно-патогенной флоры, увеличивает производство микробиотой ацетата, снижает АД и уменьшает степень гипертрофии и фиброза миокарда [72].

Терапия пробиотиками, пребиотиками и метабиотиками

Дополнительным перспективным, но еще не реализованным подходом к управлению КМБ для лечения кардиометаболических нарушений является использование пребиотиков, пробиотиков и метабиотиков.

Пробиотики – это живые бактерии, вводимые внутрь для восстановления баланса КМБ. Пробиотики потенциально влияют на реакцию среды, обеспечивают образование антибактериальных соединений и конкуренцию с патогенной флорой [73].

Введение Lactobacillus reuteri увеличивает секрецию инсулина, способствуя высвобождению инкретина у тучных, толерантных к глюкозе особей [74]. Аналогично введение Lactobacillus sp. связано со значительным снижением содержания токсинов, а также с изменением

уровня некоторых КЦЖК в толстой кишке у пациентов с атеросклерозом сонных артерий [75].

Другой стратегией модуляции КМБ является использование пребиотиков – неперевариваемых компонентов пищи, стимулирующих рост и жизнедеятельность микроорганизмов. В некоторых исследованиях введение пребиотиков связано с улучшением контроля гликемии и липидным профилем плазмы [76]. Три месяца приема олигофруктозы у пациентов с ожирением привели к потере веса и улучшению толерантности к глюкозе [77]. В доклиническом исследовании на мышах выявлено, что применение пребиотиков изменяет состав микробиоты, улучшает проницаемость кишечника, снижает метаболическую эндотоксемию, оказывает противовоспалительное действие [78].

Метабиотики относятся к новому виду препаратов, влияющих на состав КМБ, и основаны на КЦЖК. Препараты данной группы используются, в частности, для лечения синдрома раздраженной кишки, поскольку при ожирении наблюдается дефицит КЦЖК. При данной патологии используется пребиотик инулин в комбинации с метабиотиком масляной кислотой. Метабиотики купируют воспаление, восстанавливают слизистую оболочку кишечника, нормализуют обмен веществ колоноцита, восстанавливают запасы бутирата и предотвращают атерогенез [6].

Трансплантация фекальной микробиоты

Модификация КМБ с помощью трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) предназначена для вытеснения патогенных микробов путем введения фекального содержимого от здоровых организмов в кишечник пациентам [79]. Недавно трансплантация фекальной микробиоты была испытана в качестве новой терапии для модификации метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [80]. 6-недельная аллогенная пересадка кала индуцировала улучшение чувствительности к инсулину. Данный метод также индуцировал увеличение разнообразия микробного состава кишечника и увеличивал количество бутират-проивзодящих бактерий, таких как Roseburia [80].

Однако использование трансплантации фекальной микробиоты в настоящее время ограничено по причине возможного переноса эндотоксинов или инфекционных агентов, которые могут вызвать новые осложнения [81].

Заключение

Учитывая масштаб распространенности ожирения и ССЗ, существует большая необходимость в поиске новых факторов, связанных с развитием этих заболеваний, а также в разработке методов их профилактики. Доказано, что ведущие роли в их патогенезе принадлежат развитию и прогрессированию хронического воспалительного процесса и инсулинорезистентности. В свою очередь, в становлении вышеуказанных нарушений выявлена роль изменения состава КМБ, приводящего к повышению концентрации ее метаболитов и нарушению барьерной функции кишечника с дальнейшим поступлением микробных эндотоксинов в системный кровоток, вызывающих системное воспаление.

Таким образом, научные исследования на животных и людях позволили установить участие КМБ в развитии как болезней обмена веществ, так и ССЗ. Также выявлено положительное влияние диеты и применения про-, пре- и метабиотиков на изменение состава микробиоты и улучшения состояния пациентов, страдающих кардиометаболическими нарушениями.

Следовательно, перспективным является проведение хорошо спланированных крупномасштабных клинических исследований по изучению данной связи для нахождения в будущем новых подходов к лечению метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American heart association. Circulation. 2014;129(3):399-410. DOI:10.1161/01.cir.0000442015.53336.12.
2. Seganfredo FB, Blume CA, Moehlecke M, et al. Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese patients: a systematic review. Obes Rev. 2017;18(8):832-51. DOI:10.1111/obr.12541.
3. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obe-sity, and metabolic disease. Genome Med. 2016;8(2):42. DOI:10.1186/s13073-016-0303-2.
4. Stamler J, Rose G, Stamler R, et al. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. Hypertension. 1989;14(5):570-7. DOI:10.1161/01.hyp.14.5.570.
5. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012-2013. ESSE-RF research results. Cardio-vascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11 (In Russ.) [Муромцева Г.А, Концевая А.В, Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфек-ционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(6):4-11]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
6. Drapkina OM, Korneeva ON. Gut microbiota and obesity. Pathogenetic relationships and ways to normalize the intestinal microflora. Ter Arkhiv. 2016;88(9):135-42 (In Russ.) [Драпкина О.М, Корнеева О.Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры. Терапевтический Архив. 2016;88(9):135-42]. DOI:10.17116/terarkh2016889135-142.
7. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014;384(9945):766-81. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
8. Tappy L. Metabolic consequences of overfeeding in humans. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2004;7(6):623-8. DOI:10.1097/00075197-200411000-00006.
9. Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. Gut Microbes. 2012;3(4):279-88. DOI:10.4161/gmic.19625.
10. Zhi C, Huang J, Wang J, et al. Connection between gut microbiome and the development of obesity. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;36(11):1987-98. DOI:10.1007/s10096-019-03623-x.

11. Diagnostics, treatment, prevention of obesity and associated diseases. National Clinical Guide-lines (2017). [cited by Nov 10, 2019]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf (In Russ.) [Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные кли-нические рекомендации (2017). [цитировано 10.11.2019]. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf].
12. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122 (In Russ.) [Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский Кардиологический Журнал. 2018;(6):7-122] DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
13. Aprahamian TR, Sam F. Adiponectin in cardiovascular inflammation and obesity. Int J Inflam. 2011;376909. DOI:10.4061/2011/376909.
14. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. Int J Mol Sci. 2017;18(6):1321. DOI:10.3390/ijms18061321.
15. Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? CurrOpin Endocrinol Diabetes Obes. 2015;22(5):353-9. DOI:10.1097/MED.0000000000000184.
16. Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a Mediator of Obesity-Induced Hypertension. Curr Obes Rep. 2016;5(4):397-404. DOI:10.1007/s13679-016-0231-x.
17. Joao AL, Reis F, Fernandes R. The incretin system ABCs in obesity and diabetes—novel therapeutic strategies for weight loss and beyond. Obes Rev. 2016;17(7):553-72. DOI:10.1111/obr.12421.
18. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature. 2011;472(7341):57-63. DOI:10.1038/nature09922.
19. Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regu-lates fat storage. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(44):15718-23. DOI:10.1073/pnas.0407076101.
20. Kindleysides S, Kruger R, Douwes J, et al. Predictors Linking Obesity and the Gut Microbi-ome (the PROMISE Study): Protocol and Recruitment Strategy for a Cross-Sectional Study on Path-ways That Affect the Gut Microbiome and Its Impact on Obesity. JMIR Res Protoc. 2019; 8(8):e14529. DOI:10.2196/14529.
21. Miele L, Giorgio V, Alberelli MA, et al. Impact of Gut Microbiota on Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease Risk. Curr Cardiol Rep. 2015;17(12):120. DOI:10.1007/s11886-015-0671-z.
22. Cavalcante-Silva LHA, Galvão JGFM, Silva JSF, et al. Obesity-Driven Gut Microbiota In-flammatory Pathways to Metabolic Syndrome. Front. Physiol. 2015;6:341. DOI:10.3389/fphys.2015.00341.
23. Al-Assal K, Martinez AC, Torrinhas RS, et al. Gut microbiota and obesity. Clinical Nutrition Experimental. 2018;20:60-4. DOI:10.1016/j.yclnex.2018.03.001.
24. Olsen GJ, Lane DJ, Giovannoni SJ, et al. Microbial ecology and evolution: a ribosomal RNA approach. Annu Rev Microbiol. 1986;40:337-65. DOI:10.1146/annurev.mi.40.100186.002005.
25. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011;473(7346):174-80. DOI:10.1038/nature09944.
26. Hsiao WW, Fraser-Liggett CM. Human Microbiome Project-paving the way to a better under-standing of ourselves and our microbes. Drug Discov Today. 2009;14(7-8):331-3. DOI:10.1016/j.drudis.2009.03.001.
27. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K. Linking long-term dietary patterns with gut micro-bial enterotypes. Science. 2011;334(6052):105-8. DOI:10. 1126/science.1208344.
28. Mitev K, Taleski V. Association between the Gut Microbiota and Obesity. Open Access Maced J Med Sci. 2019;7(12):2050-6. DOI:10.3889/oamjms.2019.586.
29. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature. 2009;457(7228):480-4. DOI:10.1038/nature07540.
30. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh PJ, et. al. Obesity alters gut microbial ecology. Proc Nat Acad Sci. USA. 2005;102(31):11070-5. DOI:10.1073/pnas.0504978102.
31. Ding S, Chi M. M, Scull BP, et al. High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal in-flammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. PLoS One. 2010;5(8):e12191. DOI:10.1371/journal.pone.0012191.
32. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with in-creased capacity for energy harvest. Nature. 2006;444(7122):1027-31. DOI:10.1038/nature05414.
33. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associat-ed with obesity. Nature. 2006; 444(7122):1022-3. DOI:10.1038/4441022a.
34. Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. Future Microbiol. 2012;7(1):91-109. DOI:10.2217/fmb.11.142.
35. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with met-abolic markers. Nature. 2013;500(7464):541-6. DOI:10.1038/nature12506.
36. Karlsson F, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. Nature 2013;498(7452):99-103. DOI:10.1038/nature12198.
37. Schwiertz A, Taras D, Schafer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. Obesity (Silver Spring). 2010;18(1):190-5. DOI:10.1038/oby.2009.167.
38. Gérard P. Gut microbiota and obesity. Cell Mol Life Sci. 2016;73(1):147-62. DOI:10.1007/s00018-015-2061-5.
39. Gérard P, Bernalier-Donadille A. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2007;42:S28-36. DOI:10.1016/S0007-9960(07)91318-8.
40. Nazli A, Yang PC, Jury J, et al. Epithelia under metabolic stress perceive commensal bacteria as a threat. Am J Pathol. 2004;164(3):947-57. DOI:10.1016/S0002-9440(10)63182-3.
41. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of gut microbiota in aetiology of obesity: proposed mechanisms and review of literature. J Obes. 2016;2016:7353642. DOI:10.1155/2016/7353642.
42. Kim MH, Kang SG, Park JH, et al. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on in-testinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice. Gastroenterology. 2013;145(2):396-406.e1-10. DOI:10.1053/j.gastro.2013.04.056.
43. Yang BG, Hur KY, Lee MS. Alterations in Gut Microbiota and Immunity by Dietary Fat. Yonsei Med J. 2017;58(6):1083. DOI:10.3349/ymj.2017.58.6.1083.
44. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. Cell. 2014;156(1-2):84-96. DOI:10.1016/j.cell.2013.12.016.
45. López M. EJE PRIZE 2017: hypothalamic AMPK: a golden target against obesity? Eur J En-docrinol. 2017;176(5):R235-46. DOI:10.1530/EJE-16-0927.
46. Hardie DG. AMPK: a key regulator of energy balance in the single cell and the whole organ-ism. Int J Obes (Lond). 2008;32 suppl 4:S7-S12. DOI:10.1038/ijo.2008.116.
47. Pindjakova J, Sartini C, Lo Re O, et al. Gut Dysbiosis and Adaptive Immune Response in Diet-induced Obesity vs. Systemic Inflammation. Front Microbiol. 2017;8:1157. DOI:10.3389/fmicb.2017.01157.
48. Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. Trends Microbiol. 1996;4(11):430-5. DOI:10.1016/0966-842x(96)10057-3.
49. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin re-sistance. Diabetes. 2007;56(7):1761-72. DOI:10.2337/db06-1491.
50. Kashtanova DA, Popenko AS, Tkacheva ON, et.al. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. Nutrition. 2016;32(6):620-7. DOI:10.1016/j.nut.2015.12.037..
51. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut micro-biota in mice lacking Toll-like receptor 5. Science. 2010;328(5975):228-31. DOI:10.1126/science.1179721.
52. Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. Nat Rev Immunol. 2008;8(12):923-34. DOI:10.1038/nri2449.
53. Yang T, Santisteban M.M, Rodriguez V, et. al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. Hy-pertension. 2015;65(6):1331-40. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.
54. Qi Y, Aranda JM, Rodriguez V, et al. Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a pa-tient with resistant hypertension - A case report. Int J Cardiol. 2015;201:157-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.07.078.
55. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(11):4410-15. DOI:10.1073/pnas.1215927110.
56. Pluznick JL. Renal and cardiovascular sensory receptors and blood pressure regulation. Am J Physiol Renal Physiol. 2013;305(4):F439-44. DOI:10.1152/ajprenal.00252.2013.
57. Gomez-Guzman M, Toral M, Romero M, et al. Antihypertensive effects of probiotics lactoba-cillus strains in spontaneously hypertensive rats. Mol Nutr Food Res. 2015;59(11):2326-36. DOI:10.1002/mnfr.201500290.
58. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Hypertension. 2014;64(4):897-903. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469.
59. Caesar R, Fak F, Backhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. J Intern Med. 2010;268(4):320-8. DOI:10.1111/j.1365-2796.2010.02270.x.
60. Karlsson FH, Fak F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an al-tered gut metagenome. Nat Commun. 2012;3:1245. DOI:10.1038/ncomms2266.
61. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutri-ent in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med. 2013;19(5):576-85. DOI:10.1038/nm.3145.
62. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. N Engl J Med. 2013;368(17):1575-84. DOI:10.1056/NEJMoa1109400.
63. Lam V, Su J, Koprowski S, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarc-tion in rats. FASEB J. 2012;26(4):1727-35. DOI:10.1096/fj.11-197921.
64. Gan XT, Ettinger G, Huang CX, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hyper-trophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. Circ Heart Fail. 2014;7(3):491- 9. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978.
65. 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.
66. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart fail-ure: A prospective cohort study. Lancet. 1999;353(9167):1838-42. DOI:10.1016/S0140-6736(98)09286-1.
67. Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: A link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. J Am Coll Cardi-ol. 2014;64(11):1092-102. DOI:10.1016/j.jacc.2014.06.1179.
68. Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. JACC Heart Fail. 2016;4(3):220-7. DOI:10.1016/j.jchf.2015.10.009.
69. Organ CL, Otsuka H, Bhushan S, et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure. Circ Heart Fail. 2016;9(1):e002314. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002314.
70. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. N Engl J Med. 2013;368(14):1279-90. DOI:10.1056/NEJMoa1200303.
71. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 2014;505(7484):559-63. DOI:10.1038/nature12820.
72. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. Circulation. 2017;135(10):964-77. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545.
73. Resta SC. Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: implications for nutrient handling. J Physiol. 2009;587(pt 17):4169-74. DOI:10.1113/jphysiol.2009.176370.

74. Simon MC, Strassburger K, Nowotny B, et al. Intake of lactobacillus reuteri improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: A proof of concept. Diabetes Care. 2015;38(10):1827-34. DOI:10.2337/dc14-2690.
75. Karlsson C, Ahrne S, Molin G, et al. Probiotic therapy to men with incipient arteriosclerosis initiates increased bacterial diversity in colon: A randomized controlled trial. Atherosclerosis. 2010;208(1):228-33. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.019.
76. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. Diabetologia. 2007;50(11):2374-83. DOI:10.1007/s00125-007-0791-0.
77. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. Am J Clin Nutr. 2009;89(6):1751-9. DOI:10.3945/ajcn.2009.27465.
78. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. Diabetes. 2011;60(11):2775-86. DOI:10.2337/db11-0227.
79. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis. 2014;8(12):1569-81. DOI:10.1016/j.crohns.2014.08.006.
80. Gregory JC, Buffa JA, Org E, et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation. J Biol Chem. 2015;290(9):5647-60. DOI:10.1074/jbc.M114.618249.
81. De Leon LM, Watson JB, Kelly CR. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent clostridium difficile infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(8):1036-8. DOI:10.1016/j.cgh.2013.04.045.

About the Authors / Сведения об авторах:
Васильева Любовь Эдуардовна *[Lyubov E. Vasilyeva]*
ORCID 0000-0002-5294-4930

Драпкина Оксана Михайловна *[Oxana M. Drapkina]*
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430