EDITORIAL

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

DOI: 10.56871/7123.2022.64.86.001
УДК 577.125.8+616.34-008.87-098+612.397.81+547.92+612.357.15

ЛИПИДНЫЙ СТАТУС, МИКРОБИОТА И ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ

© Юрий Павлович Успенский[1, 2], Юлия Александровна Фоминых[1, 2], Кямаля Низамитдиновна Наджафова[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактное лицо: Кямаля Низамитдиновна Наджафова — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: kyamalyok@yandex.ru ORCID: 0000-0002-8419-0272

Поступила: 05.01.2022 ***Одобрена: 03.02.2022*** ***Принята к печати: 01.03.2022***

РЕЗЮМЕ. Кишечная микробиота — это отдельный уникальный экстракорпоральный орган, выполняющий множество функций в организме человека. Наш метаболизм неразрывно связан с деятельностью представителей кишечной микробиоты. Последнее время большое внимание уделяется изучению роли нормальной микробиоты в липидном обмене, а также роли нарушений микробиоты в формировании и прогрессировании нарушений липидного обмена. В статье приведены современные данные литературы, освещающие указанную тематику, а также результаты исследований, демонстрирующие связи между показателями липидного спектра крови, особенностями микробного пейзажа кишки, и влияние пробиотических штаммов на липидный обмен.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кишечная микробиота; холестерин; липопротеиды; желчные кислоты.

LIPID STATUS, MICROBIOTA AND BILE ACIDS: CLINICAL AND PATHOGENETIC RELATIONSHIPS

© Yury P. Uspenskiy[1, 2], Yuliya A. Fominykh[1, 2], Kyamalya N. Nadzhafova[1]

[1] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2
[2] First Saint-Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6-8

Contact information: Kyamalya N. Nadzhafova — Assistant of Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: kyamalyok@yandex.ru ORCID: 0000-0002-8419-0272

Received: 05.01.2022 ***Revised: 03.02.2022*** ***Accepted: 01.03.2022***

SUMMARY. The intestinal microbiota is a separate unique extracorporeal organ that performs many functions in the human organism. Our metabolism is inseparably linked to the activity of representatives of the gut microbiota. Recently, much attention has been paid to the study of the role of normal microbiota in lipid metabolism, as well as to the study of the influence of microbiota disorders on the formation and progression of disorders of lipid metabolism. The

article presents current literature data covering this topic. Researches data are also presented that demonstrate the relationship between the blood lipid profile, the characteristics of the microbial landscape of the intestine, and the effect of probiotic strains on lipid metabolism.

KEY WORDS: intestinal microbiota; cholesterol; lipoproteins; bile acids.

ВВЕДЕНИЕ

Микробиота представляет собой уникальную надорганизменную структуру, находящуюся в организме здорового человека в равновесном состоянии. Знания о роли микробиоты желудочно-кишечного тракта человека постоянно совершенствуются не только за счет расширения спектра достоверно доказанных функций, но и за счет новых открытий, связанных с ее функциями и свойствами. Действительно, роль кишечной микрофлоры в организме человека трудно переоценить, но осознание ее важности приходило человечеству постепенно. Еще в начале XX века И.И. Мечников, сравнивая функцию микробиоты кишки с функцией печени, предлагал рассматривать микробиоту кишки в качестве отдельного органа [14]. Сто лет спустя A.O'Hara, F. Shanahan также отнесли микробиоту к дискретному незаслуженно «забытому» органу [3].

Результаты генетического анализа показали, что в человеческом организме сосуществуют свыше 10 000 видов различных микроорганизмов, общее число которых составляет триллионы. Никто не знает всех видов микробов, населяющих организм здорового человека, ведь до сих пор проводились исследования только тех микроорганизмов, которые служили причинами заболеваний. Никто до конца не знает, как именно микробы влияют на наш организм и как индивидуальные вариации типов бактерий у здоровых лиц влияют на возможность развития заболеваний. Современные технологии позволяют изучать микробные взаимодействия не только на ограниченном числе штаммов или гнотобионтах, существуют еще и новые модели искусственного желудочно-кишечного тракта, культуры клеток, силиконовые подложки и многое другое. Для исследований также используют современные методы, в основе которых лежат транскриптомика, метаболомика, метагеномика, гистология и иммуногистохимия [7].

Функции кишечной микробиоты в организме человека многообразны и многочисленны: трофическая и энергетическая, энергообеспечение эпителия, регуляция перистальтики кишечника, детоксикация и выведение экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов, поддержание ионного гомеостаза организма; образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров. Кроме того, микробиота кишки ассоциирована с модуляцией общего и местного иммунного ответа, образованием нормальных иммуноглобулинов, обеспечением цитопротекции и колонизационной резистентности; также она повышает резистентность эпителиальных клеток к канцерогенам, участвует в противоопухолевом надзоре, ингибирует рост патогенов и их адгезию к эпителию, способствует поддержанию физико-химических параметров гомеостаза преэпителиальной зоны, обеспечивает поставку субстратов глюконеогенеза и липогенеза, синтез и поставку организму витаминов группы В и многое другое [5, 7, 9, 17].

В современном мире постоянно растет число патологических состояний, сопровождающихся нарушением микроэкологического равновесия кишечника. И это неудивительно, ведь наша жизнь полна факторов, негативно отражающихся на эндоэкологии: стрессы, несбалансированное и нерегулярное питание, потребление пищи с содержанием антибиотиков, резкая смена рациона и режима питания; заболевания внутренних органов, ятрогенные воздействия (применение антибиотиков, гормонов и цитостатиков, лучевая терапия, оперативные вмешательства); кишечные инфекции; снижение иммунного статуса; ксенобиотики; нарушение биоритмов, повышенный радиационный фон и магнитные возмущения, гиподинамия [4].

Активно обсуждается связь нарушений микробного баланса кишки с развитием внекишечной патологии, в том числе ожирения, сахарного диабета, онкологических заболеваний, аутизма, мочекаменной болезни, аллергических и аутоиммунных заболеваний. В последнее время возрастает также количество исследований, изучающих связь микробиоты с дислипидемией и ассоциированными с ней состояниями. Согласно данным литературы, у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в 90% случаев присутствуют нарушения кишечной микробиоты [15, 16, 19]. К ассоциированным с дислипидемией заболеваниям, помимо атеросклероза, ожирения и сахарного диабета, также относят желчнокаменную болезнь, холестероз желчного пузыря,

жировой гепатоз, липогенную панкреатопатию, липогенную нефропатию, поликистоз яичников, заболевания, обусловленные развитием эндотелиальной дисфункции, кохлеарные вестибулопатии и многое другое [2, 18].

Известно, что в регуляции обмена холестерина существенное значение имеет поддержание качественного и количественного состава микрофлоры кишечника [20]. Каковы же механизмы, лежащие в основе такой зависимости?

ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН И ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ НА НЕГО МИКРОБИОТЫ КИШКИ

Формирование и прогрессирование дислипидемии, независимо от органа-мишени, необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи с микробиотой пищеварительного тракта [13, 16, 20]. Патогенетическая цепочка, отражающая суть данной связи, схематически представлена на рисунке 1.

Гипотеза о том, что микробиота кишки участвует в холестериновом обмене, существует с начала XX века. С тех пор получено много данных, подтверждающих, что представители кишечной микробиоты синтезируют, трансформируют и разрушают стерины, активно участвуя в метаболизме организма человека [1].

Холестерин, синтезируемый клетками печени, в составе желчных кислот поступает в кишечник, где наряду с экзогенным холестерином обрабатывается ферментами поджелудочной железы. В дистальных отделах подвздошной кишки холестерин ресинтезируется и всасывается в свободном виде и в составе хиломикронов. При расщеплении пищевых жиров образуются триглицериды, которые также поступают в кровоток. Холестерин и триглицериды циркулируют в крови в составе липопротеидов, выполняющих транспортную функцию. Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) отвечают за транспорт холестерина и триглицеридов в периферические клетки, а липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) несут холестерин из клетки в печень для катаболизма [13, 16].

Существуют различные точки зрения на то, какими именно путями осуществляется влияние микробиоты кишки на обмен липидов в организме человека. Исследование 5000 штаммов кишечных палочек показало, что способность разрушать холестерин присутствует у 40% бактерий. Многие аэробы разрушают только боковые цепи молекулы холестерина, а другие расщепляют только промежуточные продукты метаболизма холестерина. Деградация холестерина при этом достигает 93%. Кроме того, некоторые микроорганизмы являются носителями генов, кодирующих продукцию холестериноксидазы [13, 16].

Микробиота кишки уменьшает абсорбцию холестерина из пищеварительного тракта. В экспериментах установлено два механизма удаления бифидобактериями холестерина: путем ассимиляции и преципитации. Для лактобацилл характерно удаление холестерина только посредством преципитации [29]. Многие авторы полагают, что удаление холестерина из среды культивирования бифидобактериями и лактобациллами не связано с поглощением холестерина, а является результатом деконъюгации его желчных солей.

Исследователями культивированы *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum* в присутствии холестерина и бычьей желчи с целью изучения механизмов ассимиляции холестерина. Холестерин и соли желчных кислот преципитировали в процессе роста бактерий, но степень преципитации менялась в зависимости от условий культивирования. При культивировании *L. acidophilus RP32* в условиях закисления преципитация желчных солей была выше, чем при pH равном 6,0. При культивировании с лактобациллами в условиях закисления холестерин осаждался вместе с желчными

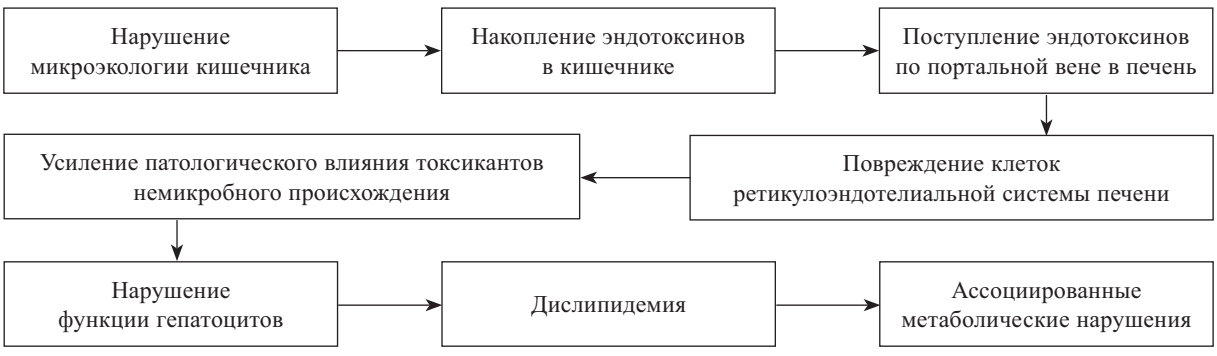


Рис. 1. Влияние нарушений микробиоты кишечника на процесс формирования метаболических расстройств

солями, чего не наблюдалось в pH-контролируемых культурах. Соосаждение холестерина было результатом образования деконъюгированных желчных солей, которые имели пониженную растворимость при pH ниже 6,0 [29].

Другие авторы также подтверждают, что изменения pH в просвете кишки могут приводить к нарушению роста представителей нормальной микробиоты, таких как бифидо- и лактобактерии. Повышение показателя pH приводит к ионизации дезоксихолевой кислоты и лучшему ее всасыванию в толстой кишке, что, в свою очередь, способствует пополнению пула желчных кислот и стимулирует синтез холестерина [10, 19].

Известно также, что в присутствии солей желчных кислот бифидобактерии секретируют деконъюгазы, превращающие таурин- и глицинсодержащие амиды желчных кислот в труднорастворимые осадки. Эти осадки связывают холестерол в толстой кишке и экскретируют его с каловыми массами, уменьшают освобождение холестерина из печеночных клеток за счет ингибирования активности ГМГ-КоА-редуктазы, а также влияют на число рецепторов для ЛПНП на форменных элементах крови. Подобные свойства описаны для лактобацилл и некоторых других представителей кишечной микробиоты [22].

Отдельные штаммы кишечных стрептококков стимулируют катаболизм холестерина в желчные кислоты. Интерферон-α и ряд других различных соединений микробного происхождения, включая компоненты микробных клеток, такие как эндотоксин, мурамилдипептиды, зимозан, способны стимулировать синтез холестерина в клетках организма человека, особенно у лиц, склонных к гиперхолестеринемии [13, 20, 36].

Микробиота также оказывает влияние на различные звенья липидного обмена посредством синтеза сигнальных молекул — короткоцепочечных жирных кислот. Известно, что микроорганизмы ферментируют моносахариды в короткоцепочечные жирные кислоты, такие как ацетат, бутират и пропионат. Эти соединения транспортируются через эпителий слизистой оболочки при помощи специальных транспортеров и выступают в роли регуляторных молекул или субстратов, регулируя энергетический обмен, иммунитет и артериальное давление. Например, активация ацетатом и пропионатом GRP43 на адипоцитах приводит к ингибированию липолиза [11].

Экзогенные и эндогенные липиды постоянно подвергаются воздействию кишечной микрофлоры с образованием гидроксикислот с длинной цепочкой углеродных атомов, таких как гидроксистеариновая [3]. Холестерин под действием ферментов микроорганизмов толстого кишечника последовательно метаболизируется в копростанол/копростанон и частично выводится с калом. При активации процессов брожения в кишечнике копростанол и копростанон, в свою очередь, выделяют ацетат и пропионат соответственно. Эти соединения, попав в кровоток и достигнув с ним печени, влияют на синтез холестерина гепатоцитами: ацетат его активирует, а пропионат, наоборот, угнетает [19].

Раньше проатерогенный эффект продуктов питания, таких как красное мясо, яичный желток, субпродукты, объяснялся только высоким содержанием холестерина. Однако в недавнем времени был раскрыт новый патогенетический механизм, связанный с деятельностью кишечной микрофлоры. Компоненты этих продуктов (фосфатидилхолин, холин, L-карнитин) метаболизируются определенными видами микроорганизмов в триметиламин, который в печени преобразуется в триметиламин-N-оксид (ТМАО) [11]. В наши дни ТМАО рассматривается как новый значимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. W.H. Tang продемонстрировал, что образование ТМАО из пищевого фосфатидилхонина зависит от метаболизма кишечной микробиоты [34].

Уровень ТМАО ассоциирован с повышением риска развития основных сердечно-сосудистых событий. Более высокие значения ТМАО определяются у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кроме того, ТМАО связывают с неблагоприятным прогнозом у стабильных пациентов с хронической сердечной недостаточностью. ТМАО способен нарушать обратный захват холестерина, что, вероятно, объясняет тесную связь между ТМАО, холином, карнитином и сердечно-сосудистым риском [36]. ТМАО рассматривают также в качестве предиктора развития хронической болезни почек. Согласно исследованиям, у мышей, потребляющих большое количество жиров с пищей, ТМАО способен снижать толерантность к глюкозе, приводить к нарушению печеночного сигнального пути инсулина и к каскаду провоспалительных процессов в жировой ткани [25]. ТМАО повышает способность макрофагов накапливать холестерин и трансформироваться в пенистые клетки атеросклеротических бляшек. Такое воздействие может осуществляться за счет повышения экспрессии на поверхности макрофагов рецепторов: проатерогенного скевинджер-рецептора CD36 и скевинджер-рецептора А [37].

Известно, что центральное место в метаболизме липидов занимают желчные кислоты. Остановимся подробнее на роли кишечной микробиоты в регуляции обмена желчных кислот.

ВЕРОЯТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ОБМЕН ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Важным механизмом влияния кишечной микробиоты на метаболизм липидов является непосредственное участие в биотрансформации энтерогепатической циркуляции желчных кислот (рис. 2). Жиры нерастворимы в воде и могут подвергаться действию растворимых в воде липаз только на границе раздела вода/жир. И поэтому действию ферментов предшествует эмульгирование жиров под действием солей желчных кислот, которые синтезируются в печени из холестерина и выделяются в кишечник с желчью. Затем желчные кислоты вместе с продуктами гидролиза липидов и жирорастворимыми витаминами всасываются и поступают с кровотоком в печень, а из печени секретируются в желчный пузырь и вновь участвуют в эмульгировании жиров в кишечнике. Так осуществляется процесс энтерогепатической циркуляции [23].

Реабсорбция желчных кислот происходит преимущественно в подвздошной кишке. Предварительно желчные кислоты подвергаются деконъюгации под действием кишечной микрофлоры. Под действием бактериальной гидролазы первичные синтезируемые в печени желчные кислоты (холевая, хенодезоксихолевая) превращаются во вторичные желчные кислоты (литохолевая, дезоксихолевая кислота и др.). При синдроме избыточного бактериального роста, когда возрастает число микроорганизмов в проксимальном отделе тонкой кишки, желчные кислоты деконъюгируют преждевременно, что приводит к снижению их функциональной активности [11].

Есть точка зрения, согласно которой нарушение микробного пейзажа кишки приводит к повышению деконъюгации желчных кислот, что, в свою очередь, способствует образованию их токсичных солей и повышению реабсорбции до 100%. В результате в печени происходит снижение синтеза новых желчных кислот, и метаболизм печени переключается на синтез холестерина [8].

Наряду с участием во всасывании жиров желчные кислоты являются лигандами для фарнезиодного X рецептора (FXR), который экспрессируется на клетках кишечника, а также гепатоцитах и адипоцитах [28]. FXR относится к факторам транскрипции, которые регулируют транспорт желчных кислот. Через него, вероятно, осуществляется координация повторного использования и синтеза *de novo* желчных кислот. FXR в тонкой кишке активируют фактор роста фибробластов-19. Последний через рецепторы FGF4/b-Klotho гепатоцитов ингибирует холестерол-7-альфа-

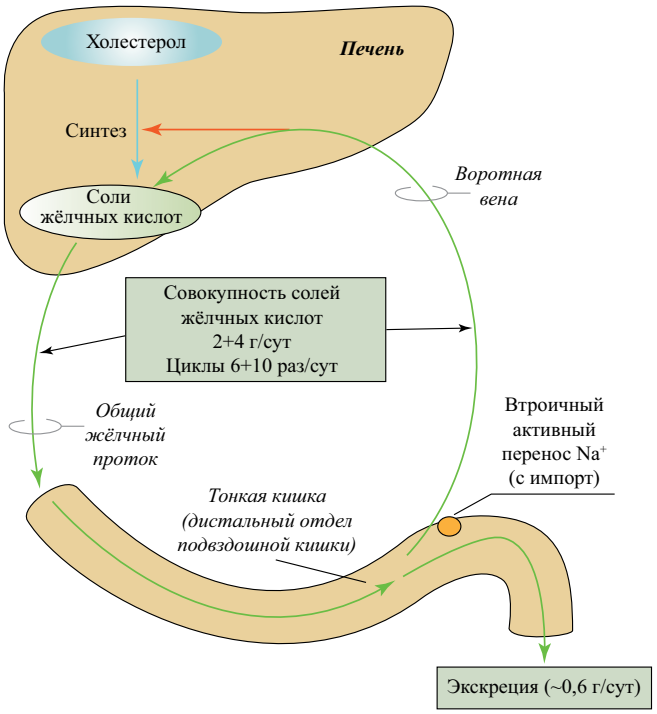


Рис. 2. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот [32]

гидроксилазу, ответственную за синтез желчных кислот. FXR подавляет липогенез в печени за счет снижения экспрессии транскрипционного фактора SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein 1c — регулируемый стеролами белок, связывающийся с ДНК) [6].

Активация FXR уменьшает образование белка — ингибитора липопротеинлипазы (апоСIII), и увеличивает образование белка — активатора липопротеинлипазы (апоСII), а также белков, ответственных за захват гепатоцитами липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и их остаточных частиц из кровотока. Все это приводит к снижению концентрации триглицеридов в крови [24]. Известно, что деконъюгированные желчные кислоты являются более сильными агонистами FXR, чем конъюгированные. Среди желчных кислот, доминирующих в тканях человека, самым сильным агонистом FXR является хенодезоксихолевая кислота, затем следуют дезоксихолевая, литохолевая и холевая кислоты [12].

Кроме того, активация FXR сопровождается снижением использования холестерина для образования желчных кислот, что приводит к увеличению его концентрации в гепатоцитах, блокируя образование рецепторов к ЛПНП и увеличивая образование рецепторов к ЛПВП. Также происходит усиленное образование скевенджер-рецепторов и снижение образование апоАI — основного белка ЛПВП [24].

Известно, что желчные кислоты взаимодействуют с Takeda-рецепторами, ассоциированными с G-белком 5 (TGR5-Transmembrane G protein-coupled receptor 5). Рецепторы данного типа экспрессируются на клетках бурой жировой ткани и клетках кишечника. При активации этих рецепторов в клетках бурой жировой ткани повышается расход энергии посредством индукции экспрессии рецептора тиреоидных гормонов. TGR5 также способствует «бурению» белой жировой ткани [6].

На пул желчных кислот, как было сказано выше, влияет ферментативная активность микробиоты. Установлено, что в этом процессе участвуют бактероиды и лактобациллы. Вторичные желчные кислоты за счет меньшей растворимости хуже всасываются обратно в кишечнике. Их избыточное образование и выведение из организма по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению синтеза желчных кислот *de novo* [30]. Таким образом, микробиота кишки, меняя пул желчных кислот, опосредованно участвует в регуляции работы описанных выше рецепторов, оказывая влияние на липидный обмен.

ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ О ВЛИЯНИИ МИКРОБНОГО СОСТАВА КИШКИ И НЕКОТОРЫХ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ НА ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ

Липидный состав крови изменяется на фоне глубоких микроэкологических нарушений в кишечнике [13]. Исследователями проведено множество работ, посвященных изучению влияния микробного пейзажа кишки на развитие связанных с дислипидемией метаболических расстройств, таких как ожирение, сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь. В нашей статье акцент сделан на влияние микробиоты на липидный спектр крови.

В составе нормальной кишечной микрофлоры преобладают строгие анаэробы (класс *Clostridia* из типа *Firmicutes* и тип *Bacteroidetes*), в то время как факультативные анаэробы (класс *Bacilli* из типа *Firmicutes* и тип *Proteobacteria*) представлены в незначительном количестве [39]. В микробиоме также присутствуют вирусы, грибки и простейшие. В кишечнике находится огромный массив генетического материала, относящийся к микробиоте. Он в совокупности получил название «метагеном». Консорциум MetaHIT представил генный каталог микробиоты кишечника, который содержит расшифровку 3 млн генов, что в 150 раз больше набора таковых у человека [33]. Дальнейшее изучение генного состава кишечной микробиоты показало, что у лиц с избыточной массой тела отсутствуют гены 6 видов бактерий, это способствует развитию дислипидемии и инсулинорезистентности. Речь идет об уменьшении количества сахаролитических бифидо- и лактобактерий. Низкое содержание их генов связано с повышением уровня общего холестерина, триглицеридов, глюкозы, инсулина, индекса инсулинорезистентности и снижением уровня липопротеидов высокой плотности [21].

Используя методы исследования, связанные с метаболомикой, D. Vojinovic и соавт. продемонстрировали, что 32 семейства и рода представителей кишечной микробиоты ассоциированы с показателями уровней ЛПОНП и ЛПВП сыворотки крови. В исследовании принимали участие 2309 человек. Корреляция оценивалась авторами с помощью линейного регрессионного анализа с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, использование лекарственных препаратов [35].

Г.Г. Родионов и соавт. изучали липидный профиль и состав пристеночной микробиоты кишки 94 пациентов с различными сома-

тическими заболеваниями. Для определения состава микробиоты авторами использован метод газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрией, позволяющий осуществлять детекцию в исследуемом материале маркеров, компонентов клеток большого количества представителей нормальной и патогенной микробиоты человека. По их данным, у пациентов с дислипидемией (IIа и IIб типов по Фредериксону) содержание микробов *Lactobacillus* и *Rhodococcus* в мукозном слое кишки достоверно выше по сравнению с показателями лиц с нормальными уровнями липидов. По мнению авторов, повышенное содержание *Lactobacillus* при сниженном содержании *Propionibacter/Cl. subterminale*, а также повышение общего числа условно-патогенных представителей микробиоты кишечника, особенно семейства клостридий и аэробных актиномицетов, создают предпосылки для возникновения и дальнейшего развития дислипидемии в организме человека [15].

Изучается также влияние пробиотиков и пребиотиков на липидный обмен. В экспериментах на животных было показано, что бактерии *Akkermansia muciniphila* способны синтезировать сигнальные молекулы, снижающие абсорбцию жиров и модифицирующие пути их биотрансформации [11]. На модели крыс установлено гипохолестеринемическое действие *Lactobacillus gasseri.*

Продемонстрирована высокая гипохолестеринемическая активность бифидобактерий, выделенных от здоровых лиц. Известно, что *Bifidobacterium longum* способны снижать уровень ЛПНП и повышать уровень ЛПВП. А бактерии *Lactobacillus fermentum KC5b* способны удалять из среды культивирования максимально 14,8 мг холестерина на грамм бактериальных клеток [32]. Также некоторые виды бактероидов, лактобацилл и энтерококков способны утилизировать холестерин в кишечнике. К примеру, применение пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* тоже способствует снижению концентрации сывороточных липидов [11]. В то же время в исследовании K.L. Ivey и соавт. применение пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus La5* и *Bifidobacterium animalis subsp.* не повлияло на концентрацию общего холестерина ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов в крови обследуемых [27].

Для оценки эффективности применения пробиотиков с целью снижения концентрации липидов в сыворотке крови R. Mo и соавт. был проведен метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований, в общей сложности включавших 967 участников. Метаанализ показал, что применение пробиотиков может значительно снизить уровень общего холестерина и ЛПНП у пациентов с гиперхолестеринемией. Влияния на уровень триглицеридов и ЛПВП установлено не было [31].

M. Han и соавт. провели метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1139 беременных женщин. Данные свидетельствуют о том, что назначение пробиотиков беременным приводит к статистически значимому снижению уровней общего холестерина и триглицеридов сыворотки крови [26].

Y. Wu и соавт. также провели метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 976 участников, для оценки влияния пробиотических лактобацилл на липидный спектр крови. Авторы пришли к выводу, что применение *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus plantarm,* может значительно снизить уровень общего холестерина и ЛПНП. Было также показано заметное снижение уровня триглицеридов и повышение уровня ЛПВП при употреблении синбиотических продуктов, содержащих *Lactobacillus sporogenes* и инулин [38].

Что касается пребиотиков, эффекты, связанные со снижением уровня холестерина, изменением соотношения липидных фракций, отчетливо проявляются при назначении инулина и олигофруктозы [4]. В значительном количестве рандомизированных клинических исследований доказан гиполипидемический эффект препарата из гидрофильных волокон из внешней оболочки семян подорожника. В среднем уровень холестерина при его применении снижается примерно на 10–15%, а ЛПНП на 15–20% [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно сказать без преувеличения, что кишечная микробиота — отдельный орган с множеством функций. Многочисленная армия наших невидимых союзников ($10^{11–12}$ бактерий на 1 грамм содержимого толстой кишки) находится в тесном симбиозе с макроорганизмом, что обусловливает общность протекания метаболических процессов. Качественный и количественный состав микробиоты кишечника существенно влияет на регуляцию липидного обмена. И потому липидный спектр крови всегда изменяется на фоне глубоких расстройств кишечной микроэкологии. Механизмы влияния микробиоты кишки на различные звенья липидного обмена многочисленны, сложны и далеко не все изучены. Существуют тысячи видов представителей нормальной микрофлоры, и никто

не знает, какой именно вклад в наш метаболизм вносит каждый отдельный вид. Продолжаются исследования, изучающие влияние пре-, про- и метабиотиков на различные обменные процессы, включая и липидный обмен. Проблема влияния видового и количественного состава микробиоты на липидный профиль крови довольно многогранна и интересна, дальнейшие исследования в данной области кажутся оправданными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балукова Е.В., Успенский Ю.П. Место пробиотиков в лечении неалкогольной жировой болезни печени. РМЖ. 2012; 15: 788–91.
2. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В., Белоногов Л.И. и др. Ожирение (клинические очерки). СПб.: Диалект; 2007.
3. Бондаренко С.М., Рыбальченко О.В., Ерофеев Н.П. Роль кишечной микробиоты в обмене холестерина и рециркуляции желчных кислот. Лечение и профилактика. 2013; 3: 65–73.
4. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Добрынин В.М. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике. Учебно-методическое пособие. СПб.: Валмед; 2002.
5. Гурова М.М., Романова Т.А., Попова В.С. Роль кишечной микробиоты в формировании пищевой непереносимости. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 229–32.
6. Драпкина О.М., Широбоких О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018; 14(4): 567–74. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574.
7. Захаренко С.М., Фоминых Ю.А., Мехтиев С.Н. Инфекции, микробиота кишечника человека и метаболический синдром. Эффективная фармакотерапия. 2011; 3: 14–23.
8. Иванченкова Р.А., Свиридов А.В. Патогенез холестероза желчного пузыря: обзор. Клиническая медицина. 2002; 2: 14–9.
9. Корниенко Е.А. Современные представления о взаимосвязи ожирения и кишечной микробиоты. Педиатр. 2013; 4(3): 3–14. DOI: 10.17816/PED433-14.
10. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков. Детские инфекции. 2007; 6(3): 63–8.
11. Костюкевич О.И. Современные представления о патогенезе и терапии атеросклероза в свете новейших данных о кишечной микробиоте. Кардиоиьюс. 2015; 2(2): 4–5.
12. Масленников Р.В., Евсютина Ю.В. Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(4): 84–90. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-84-90.
13. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Гиоева И.З. Роль микробиоты кишечника в патогенезе дислипидемии и ассоциированных метаболических нарушений. Доказательная гастроэнтерология. 2017; 2: 29–34. DOI: 10.17116/dokgastro20176229-34.
14. Парфенов А.И., Бондаренко В.М. Что нам дал вековой опыт познания симбионтной кишечной микрофлоры. Архив пат. 2012; 2: 21–5.
15. Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Дударенко С.В. и др. Результаты исследования пристеночной микробиоты кишечника пациентов при дислипидемии. Дневник казанской медицинской школы. 2017; 4(18): 64–70.
16. Самсонова Н.Г., Звенигородская Л.А., Черкашова Е.А., Лазебник Л.Б. Дисбиоз кишечника и атерогенная дислипидемия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 3: 88–94.
17. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Захарченко М.М. и др. Человек и его симбионтная микрофлора: общебиологические аспекты проблемы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006; 3: 38–42.
18. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Роль липидов сыворотки крови в развитии желчнокаменной болезни. Университетский терапевтический вестник. 2019; 1: 59–71.
19. Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению нарушений микробиоты при заболеваниях пищеварительной системы. University therapeutic journal. 2021; 3(4): 155–65.
20. Фоминых Ю.А. Нарушение микробиоты кишечника у больных целиакией взрослых. University therapeutic journal. 2021; 3(4): 28–39.
21. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011; 473: 174–80. DOI: 10.1038/nature09944.
22. Cherbut C., Aube A.C., Blottiere H.M., Galmiche J.P. Effects of short–chain fatty acids on gastrointestinal motility. Scand J Gastroenterology. 1997; 222: 58–61.
23. Floch M.H. Bile salts, intestinal microflora and enterohepatic circulation. Dig. Liver. 2002; 34(2): 54–7.
24. Fuchs C.D., Traussnigg S.A., Trauner M. Nuclear Receptor Modulation for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Semin Liver Dis. 2016; 36: 69–86.
25. Gao X., Liu X., Xu J. et al. Dietary trimethy-lamine-N-oxide exacerbates impaired glucose tolerance in mice fed a high fat diet. J BiosciBioeng. 2014; 118(4): 476–81.
26. Han M., Sun J., Su X. et al. Probiotics improve glucose and lipid metabolism in pregnant women: a meta-analysis. Ann Transl Med. 2019; 7(5): 99. DOI: 10.21037/atm.2019.01.61.
27. Ivey K.L., Hodgson J.M., Kerr D.A. et al. The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomised controlled trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015; 25(1): 46–51. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.07.01233.
28. Kaska L., Sledzinski T., Chomiczewska A. Improved glucose metabolism following bariatric surgeryis associated with increased circulating bile acid concentrations and

remodeling of the gut microbiome. World J Gastroenterol. 2016; 22(39): 8698–8719. DOI: 10.3748/wjg.v22.i39.8698.
29. Klaver F.A., van der Meer K. The assumed assimilation of cholesterol by Lactobacillus and Bifibacteriumbifidum is due to their bile-deconjugating activity. Appl. Environ. Microbiol. 1993; 59(4): 1120–4.
30. Lau K., Srivatsav V., Rizwan A. et al. Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. Nutrients. 2017; 9: 859. DOI: 10.3390/nu9080859.
31. Mo R., Zhang X., Yang Y. Effect of probiotics on lipid profiles in hypercholesterolaemic adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. Med Clin (Barc). 2019; 152(12): 473–81. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.09.007.
32. Pereira D.I., Gibson G.R. Effect of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2002; 37(4): 259–81.
33. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. MetaHIT Consortium. Nature. 2010; 464: 59–65.
34. Tang W.H., Hazen S.L. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. J Clin Invest. 2014; 124(10): 4204–11.
35. Vojinovic D., Radjabzadeh D., Kurilshikov A. et al. Relationship between gut microbiota and circulating metabolites in population-based cohorts. Nat Commun. 2019; 10(1): 5813. DOI: 10.1038/s41467-019-13721-1.
36. Wang D., Xia M., Yan X. et al. Gut microbiota metabolism of anthocyanin promotes reverse cholesterol transport in mice via repressing miRNA-10b. Circ Res. 2012; 111(8): 967–81. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.266502.
37. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature. 2011; 472: 57–63. DOI: 10.1038/nature09922.
38. Wu Y., Zhang Q., Ren Y. et al. Effect of probiotic lactobacillus on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. PLoSOne. 2017; 12(6): e0178868. DOI: 10.1371/journal.pone.0178868.
39. Zhu L., Baker S.S., Gill C. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. Hepatology. 2013; 57(2): 601609. DOI: 10.1002/hep.26093.

REFERENCES

1. Balukova E.V., Uspenskiy Yu.P. Mesto probiotikov v lechenii nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni. [The place of probiotics in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. RMZh. 2012; 15: 788–91. (in Russian)
2. Baranovskij A.Yu., Vorohobina N.V., Belonogov L.I. i dr. Ozhirenie (klinicheskie ocherki) [Obesity (clinical essays)]. Sankt-Peterburg: Dialekt Publ.; 2007. (in Russian)
3. Bondarenko S.M., Rybal'chenko O.V., Erofeev N.P. Rol' kishechnoy mikrobioty v obmene kholesterina i retsirkulyatsii zhelchnykh kislot. [The role of the intestinal microbiota in cholesterol metabolism and bile acid recycling]. Lechenie i profilaktika. 2013; 3: 65–73. (in Russian)
4. Grinevich V.B., Uspenskiy Yu.P., Dobrynin V.M. i dr. Klinicheskie aspekty diagnostiki i lecheniya disbioza kishechnika v obshcheterapevticheskoy praktike. [Clinical aspects of the diagnosis and treatment of intestinal dysbiosis in general therapeutic practice]. Uchebno-metodicheskoe posobie. Sankt-Peterburg: Valmed Publ.; 2002. (in Russian)
5. Gurova M.M., Romanova T.A., Popova V.S. Rol' kishechnoj mikrobioty v formirovanii pishchevoj neperenosimosti [The role of the intestinal microbiota in the formation of food intolerance]. Medicina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 229–32. (in Russian)
6. Drapkina O.M., Shirobokikh O.E. Rol' kishechnoy mikrobioty v patogeneze serdechno-sosudistykh zabolevaniy i metabolicheskogo sindroma. [The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of cardiovascular diseases and metabolic syndrome]. Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii. 2018; 14(4): 567–74. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574. (in Russian)
7. Zakharenko S.M., Fominykh Yu.A., Mekhtiev S.N. Infektsii, mikrobiota kishechnika cheloveka i metabolicheskiy sindrom. [Infections, human intestinal microbiota and metabolic syndrome]. Effektivnaya farmakoterapiya. 2011; 3: 14–23. (in Russian)
8. Ivanchenkova R.A., Sviridov A.V. Patogenez kholesteroza zhelchnogo puzyrya: obzor. [Pathogenesis of gallbladder cholesterol: a review]. Klinicheskaya meditsina. 2002; 2:14–9. (in Russian)
9. Kornienko E.A. Sovremennye predstavleniya o vzaimosvyazi ozhireniya i kishechnoj mikrobioty [Modern ideas about the relationship between obesity and intestinal microbiota]. Pediatr. 2013; 4(3): 3–14. DOI: 10.17816/PED433-14. (in Russian)
10. Kornienko E.A. Sovremennye principy vybora probiotikov [Modern principles of probiotic selection]. Detskie infekcii; 2007; 6(3): 63–8. (in Russian)
11. Kostyukevich O.I. Covremennye predstavleniya o patogeneze i terapii ateroskleroza v svete noveyshikh dannykh o kishechnoy mikrobiote. [Modern ideas about the pathogenesis and therapy of atherosclerosis in the light of the latest data on the intestinal microbiota]. Kardion'yus. 2015; 2(2): 4–5. (in Russian)
12. Maslennikov R.V., Evsyutina Yu.V. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni, zhelchnye kisloty i kishechnaya mikrobiota. [Non-alcoholic fatty liver disease, bile acids and intestinal microbiota]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2018; 28(4): 84–90. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-84-90. (in Russian)
13. Oynotkinova O.Sh., Nikonov E.L., Gioeva I.Z. Rol' mikrobioty kishechnika v patogeneze dislipidemii i assotsiirovannykh metabolicheskikh narusheniy. [The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of dyslipidemia and associated metabolic disorders].

Dokazatel'naya gastroenterologiya. 2017; 2: 29–34. DOI: 10.17116/dokgastro20176229-34. (in Russian)
14. Parfenov A.I., Bondarenko V.M. Chto nam dal vekovoy opyt poznaniya simbiontnoy kishechnoy mikroflory. [What the age-old experience of cognition of symbiotic intestinal microflora has given us]. Arkhiv pat. 2012; 2: 21–5. (in Russian).
15. Rodionov G.G., Shantyr' I.I., Dudarenko S.V. i dr. Rezul'taty issledovaniya pristenochnoy mikrobioty kishechnika patsientov pri dislipidemii. [The results of the study of the wall microbiota of the intestine of patients with dyslipidemia]. Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly. 2017; 4(18): 64–70. (in Russian)
16. Samsonova N.G., Zvenigorodskaya L.A., Cherkashova E.A., Lazebnik L.B. Disbioz kishechnika i aterogennaya dislipidemiya. [Intestinal dysbiosis and atherogenic dyslipidemia]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010; 3: 88–94. (in Russian)
17. Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P., Zakharchenko M.M. i dr. Chelovek i ego simbiontnaya mikroflora: obshchebiologicheskie aspekty problemy. [Man and his symbiotic microflora: general biological aspects of the problem]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2006; 3: 38–42. (in Russian)
18. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. i dr. Rol' lipidov syvorotki krovi v razvitii zhelchnokamennoy bolezni. [The role of serum lipids in the development of cholelithiasis]. Universitetskiy terapevticheskiy vestnik. 2019; 1: 59–71. (in Russian)
19. Fominyh Yu.A., Nadzhafova K.N. Prakticheskie rekomendacii dlya terapevtov po diagnostike i lecheniyu narushenij mikrobioty pri zabolevaniyah pishchevaritel'noj sistemy. [Practical recommendations for therapists on the diagnosis and treatment of microbiota disorders in diseases of the digestive system]. University therapeutic journal. 2021; 3(4):155–65. (in Russian)
20. Fominyh Yu.A. Narushenie mikrobioty kishechnika u bol'nyh celiakiej vzroslyh. [Violation of the intestinal microbiota in adults with celiac disease]. University therapeutic journal. 2021;3(4):28-39. (in Russian)
21. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011; 473: 174–80. DOI: 10.1038/nature09944.
22. Cherbut C., Aube A.C., Blottiere H.M., Galmiche J.P. Effects of short–chain fatty acids on gastrointestinal motility. Scand J Gastroenterology. 1997; 222: 58–61.
23. Floch M.H. Bile salts, intestinal microflora and enterohepatic circulation. Dig. Liver. 2002; 34(2): 54–7.
24. Fuchs C.D., Traussnigg S.A., Trauner M. Nuclear Receptor Modulation for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Semin Liver Dis. 2016; 36: 69–86.
25. Gao X., Liu X., Xu J. et al. Dietary trimethylamine-N-oxide exacerbates impaired glucose tolerance in mice fed a high fat diet. J BiosciBioeng. 2014; 118(4): 476–81.
26. Han M., Sun J., Su X. et al. Probiotics improve glucose and lipid metabolism in pregnant women: a meta-analysis. Ann Transl Med. 2019; 7(5): 99. DOI: 10.21037/atm.2019.01.61.
27. Ivey K.L., Hodgson J.M., Kerr D.A. et al. The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomised controlled trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015; 25(1): 46–51. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.07.01233.
28. Kaska L., Sledzinski T., Chomiczewska A. Improved glucose metabolism following bariatric surgeryis associated with increased circulating bile acid concentrations and remodeling of the gut microbiome. World J Gastroenterol. 2016; 22(39): 8698–8719. DOI: 10.3748/wjg.v22.i39.8698.
29. Klaver F.A., van der Meer K. The assumed assimilation of cholesterol by Lactobacillus and Bifibacteriumbifidum is due to their bile-deconjugating activity. Appl. Environ. Microbiol. 1993; 59(4): 1120–4.
30. Lau K., Srivatsav V., Rizwan A. et al. Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. Nutrients. 2017; 9: 859. DOI: 10.3390/nu9080859.
31. Mo R., Zhang X., Yang Y. Effect of probiotics on lipid profiles in hypercholesterolaemic adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. Med Clin (Barc). 2019; 152(12): 473–81. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.09.007.
32. Pereira D.I., Gibson G.R. Effect of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2002; 37(4): 259–81.
33. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. MetaHIT Consortium. Nature. 2010; 464: 59–65.
34. Tang W.H., Hazen S.L. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. J Clin Invest. 2014; 124(10): 4204–11.
35. Vojinovic D., Radjabzadeh D., Kurilshikov A. et al. Relationship between gut microbiota and circulating metabolites in population-based cohorts. Nat Commun. 2019; 10(1): 5813. DOI: 10.1038/s41467-019-13721-1.
36. Wang D., Xia M., Yan X. et al. Gut microbiota metabolism of anthocyanin promotes reverse cholesterol transport in mice via repressing miRNA-10b. Circ Res. 2012; 111(8): 967–81. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.266502.
37. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature. 2011; 472: 57–63. DOI: 10.1038/nature09922.
38. Wu Y., Zhang Q., Ren Y. et al. Effect of probiotic lactobacillus on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. PLoSOne. 2017; 12(6): e0178868. DOI: 10.1371/journal.pone.0178868.
39. Zhu L., Baker S.S., Gill C. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. Hepatology. 2013; 57(2): 601609. DOI: 10.1002/hep.26093.