



Н. В. Харченко¹, Є. Я. Склярів²,
Г. А. Анохіна¹, Х. Б. Аксентійчук²

¹ Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

² Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Львів

Роль порушень кишкового мікробіоценозу в розвитку гіперхолестеринемії

Розглянуто роль кишкової мікробіоти в розвитку дисліпідемічних порушень та атеросклерозу. Обґрунтовано патогенетичний механізм участі кишечника у порушеннях ліпідного обміну. Проаналізовано дані досліджень, присвячених ролі порушень кількісного та якісного складу мікрофлори кишечника у розвитку дисметаболических процесів в організмі, зокрема дисліпідемії та гіперхолестеринемії. Висвітлено ймовірні чинники ризику та маркери наявності порушень ліпідогамі, пов'язані з мікрофлорою кишечника. Наведено дані останніх досліджень, присвячених пошуку дієтичних рекомендацій та методів медикаментозної корекції дисліпідемії шляхом поліпшення стану та складу мікробіоти кишечника.

Ключові слова: дисліпідемія, атеросклероз, гіперхолестеринемія, аполіпопротеїни, мікрофлора кишечника, мікробіота.

Традиційно дисліпідемію (ДЛ) розглядають як один із ключових чинників патогенезу серцево-судинних захворювань. Здебільшого основною причиною її виникнення прийнято вважати так звані погрішності харчування. Проте існують дані, що важливу роль у розвитку атерогенної ДЛ відіграє не екзогенний (харчовий) холестерин (ХС), а ендогенний, тобто синтезований у гепатоциті з активованої форми оцтової кислоти ацетил-КоА [10, 12, 34, 47].

Біодоступність холестерину їжі становить у середньому 60%. Значно більша його частина синтезується в організмі — до 80%. Установлено взаємозв'язок між надходженням ХС з їжею та його утворенням в організмі [1, 9, 11].

Важливе значення органів травлення у патогенезі атеросклерозу виявлено у низці сучасних робіт. Показано, що висока концентрація ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) у сироватці крові втрачає захисний ефект від ішемічної хвороби серця у чоловіків за наявності підвищеного вмісту в крові печінкових ферментів — трансаміназ і γ -глутатіонтранспептидази (ГГТП). У печінці ХС ЛПВГ є попередником для синтезу жовчних кислот як одного з найважливіших шляхів метаболізму ХС. Таким чином, проблема

атеросклерозу пов'язана з органами травлення, насамперед з печінкою та кишечником. Однак на практиці мало уваги приділяється стану шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у хворих з ДЛ, хоча у більшості з них на тлі порушень ліпідного обміну виявляють патологію системи травлення [21, 24, 26].

Відомо, що в регуляції ліпідного обміну важливе значення має підтримання якісного та кількісного складу мікрофлори кишечника, оскільки, за даними літератури, її порушення трапляється у 90% хворих із серцево-судинними захворюваннями. Надлишковий бактеріальний ріст і транслокація кишкової флори призводять до активації системної запальної відповіді, пов'язаної з патогенезом атеросклерозу [13, 14, 16, 49].

Є багато даних щодо безпосередньої участі резидентної кишкової мікрофлори у регуляції метаболізму ХС. Так, біфідо- і лактобактерії зменшують його всмоктування, переводячи в нерозчинний стан. Доведено взаємозв'язок між змінами кишкового біоценозу та чинниками, асоційованими з ДЛ (ожиріння, цукровий діабет). У разі надлишкового бактеріального росту підвищується активність системного запалення (у відповідь на збільшення антигенної стимуляції), яке може сприяти деструкції В-клітин підшлункової залози і призвести до розвитку цукрового діабету.

ту, одного з чинників розвитку вторинної ДЛ. Таким чином, у підтримці гомеостазу кишкова мікрофлора відіграє таку саму важливу роль, як і життєво важливі органи [6, 7, 12].

Ще в 2001 р. Карнейро де Мура запропонував теорію щодо порушення мікробного гомеостазу в товстій кишці як одного зі шляхів реалізації порушень ліпідного метаболізму. Зниження детоксикаційної функції мікрофлори кишечника впливає на функції печінки, зокрема на метаболізм ХС, оскільки посилене розмноження в клубовій кишці бактерій, які володіють підвищеною декон'югуювальною активністю (насамперед анаеробів), призводить до підвищеного зворотного всмоктування жовчних кислот (до 100%) і, як наслідок, — до зниження синтезу жовчних кислот у гепатоцитах та збільшення концентрації ХС у крові [19, 24, 26, 33]. У зв'язку з тим, що при зазначеному стані ХС менше використовується для синтезу жовчних кислот як субстрату для вироблення ліпопротеїдів печінкою, виникає ДЛ. Унаслідок майже 100% усмоктування жовчних кислот у тонкому кишечнику різко зменшується їх надходження в товстий кишечник, що призводить до різних дисметаболических порушень, зокрема до зниження мікробної трансформації ХС. У цьому контексті формування та прогресування ДЛ необхідно розглядати у тісному взаємозв'язку з мікрофлорою ШКТ. У хворих з дисбіозом у кров надходить підвищена кількість ендотоксину, який виробляє грамнегативна мікрофлора і для зв'язування якого використовуються антиатерогенні ЛПВГ. Високий рівень ендотоксинемії призводить до активації перекисного окиснення ліпідів та окисного стресу, що спричиняє прогресування порушень ліпідного обміну [9, 15, 41, 45].

Доведено, що пробіотичні мікроорганізми мікрофлори кишечника — це важливий метаболічний та регуляторний орган, який спільно з органами і клітинами господаря бере участь у підтримці гомеостазу ХС та розвитку гіперхолестеринемії [6, 12].

Патогенез гіперхолестеринемії є таким. Коли навантаження екзогенним ХС перевищує компенсаторні можливості регуляторних механізмів, в організмі підвищується синтез ХС клітинами органів і тканин господаря, порушується транзит екзогенного та ендогенного ХС по ШКТ і змінюється абсорбція ХС та його похідних з кишечника. Як наслідок, порушується трансформація ХС у жовчні кислоти і стероїдні гормони, а також деструкція стеринів до кінцевих продуктів. Це супроводжується посиленням синтезом ХС мікроорганізмами і порушенням процесів

його включення в мембрани клітин організму та мікроорганізмів [15, 19, 27, 30].

Клітини кишечника не лише синтезують ХС, а і продукують сполуки, котрі регулюють його синтез у печінці. Ці сполуки (переважно білкової природи) діють на клітинний синтез ХС як прямо, так і опосередковано, впливаючи на утворення в печінці жовчних кислот [42].

Зменшення в просвіті кишкового тракту ХС і жовчних кислот індукує утворення особливих речовин, які через порталну циркуляцію стимулюють печінковий холестериногенез або перетворення ХС на інші біологічно активні стерини, насамперед жовчні кислоти [1, 7].

Кишкові мікроорганізми, виявляючи протеолітичну, гідролітичну та іншу біохімічну активність, здатні або модифікувати синтез регуляторних сполук, або їх деградацію, тим самим змінюючи утворення в печінці ХС і жовчних кислот [3, 11].

Мікроорганізми метаболізують ХС, який надійшов у товсту кишку, в копростанол, а далі — в копростанон. Утворені в результаті бродіння ацетат і пропіонат, усмоктавшись у кров і досягнувши печінки, можуть впливати на синтез ХС. Зокрема показано, що ацетат стимулює його синтез, а пропіонат — гальмує. Третій шлях впливу мікрофлори на обмін ліпідів у макроорганізмі пов'язаний зі здатністю бактерій метаболізувати жовчні кислоти, зокрема холеву. Кон'югована холева кислота, яка не всмокталася в дистальних відділах клубової кишки, у товстій кишці піддається декон'югації мікробною холегліцингідролазою і дегідроксилюванню за участю 7- α -дегідроксилази [16, 23]. Цей процес стимулюється при підвищенні величини рН у кишечнику. Новоутворена деоксихолева кислота зв'язується з харчовими волокнами і виводиться з організму. При підвищенні величини рН деоксихолева кислота іонізується і добре всмоктується в товстій кишці, а при зменшенні — виводиться. Всмоктування деоксихолевої кислоти не лише забезпечує поповнення пулу жовчних кислот в організмі, а і є важливим чинником стимулювання синтезу ХС. Підвищення величини рН у товстій кишці, яке може бути пов'язане з різними етіологічними чинниками, призводить до збільшення активності ферментів, які каталізують синтез деоксихолевої кислоти, підвищують її розчинність і всмоктування, що призводить до підвищення в крові рівня жовчних кислот, ХС і тригліцеридів. Однією з причин збільшення величини рН може бути дефіцит пребіотичних компонентів у раціоні, що порушує ріст нормальної мікрофлори, зокрема біфідо- і лактобак-

терій [25, 27, 37, 40]. Так, біфідобактерії зменшують вихід ХС з гепатоцитів за рахунок інгібування активності гідрокси-метилглутарил-коензим-А-редуктази — ключового ферменту біосинтезу ХС. Деякі штами кишкових стрептококів підсилюють катаболізм ХС у жовчні кислоти. Різні компоненти мікробної клітини (ендотоксин, мурамідипептиди, зимозан), γ -інтерферон та інші сполуки мікробного походження або синтез яких пов'язаний з мікроорганізмами, здатні індукувати підвищену продукцію ХС у різних клітинах макроорганізму, особливо в осіб, схильних до гіперхолестеринемії [6, 14, 21, 25, 27, 30].

Первинним місцем модифікації молекули ХС є сліпа кишка, що доведено повним зникненням копростанолу після її видалення. Підтвердження ролі мікрофлори в гомеостазі сироваткового ХС отримано під час операції парціального ілеошунтування. Кишкова мікрофлора, збагачена пробіотичними мікроорганізмами, не лише руйнує, а і синтезує ХС. Інтенсивність синтезу залежить від ступеня колонізації організму мікробними штамами [30, 42].

Зміна ліпідного складу крові завжди відзначається на тлі глибоких мікроекологічних порушень у кишечнику. Вони виявляються у вигляді підвищеної кількості аеробів, гемолітичних кишкових паличок, стафілококів, грибів з одночасним зниженням у калі кількості лакто- та біфідобактерій [8, 10, 26, 27].

Численними дослідженнями доведено вплив антибіотиків на метаболізм ХС. Антибіотики, які діють переважно на грампозитивну мікрофлору, більшою мірою впливають на трансформацію ХС у копростанол [27, 32, 45].

Як зазначено вище, головним попередником ендогенного ХС є ацетат, його утворення значною мірою пов'язане з ферментацією анаеробами вуглецевмісних бактерій. Внаслідок анаеробної ферментації вуглеводів і жирів у товстому кишечнику пропіонат здатний знижувати рівень ХС у сироватці крові за рахунок інгібування синтезу цього стеролу гепатоцитами [9, 19, 30].

Будь-які втручання, які впливають на склад анаеробних бактерій, змінюють пул ацетату, пропіонату та інших легких жирних кислот в організмі господаря і, як наслідок, — кількість синтезованого клітинами ХС [24, 40, 43].

Окрім печінки, важливим джерелом ендогенного ХС є клітини ворсинок кишечника. Бактерії, наявні у ШКТ, істотно впливають на швидкість оновлення кишкового епітелію і, відповідно, також регулюють утворення ендогенного ХС. Вміст ХС у сироватці крові залежить від вираже-

ності його абсорбції з кишечника. Остання пов'язана зі швидкістю транзиту нейтральних стеринів крізь кишечник, з концентрацією в кишковому вмісті іонів (насамперед іонів кальцію), наявністю і ступенем спорідненості рецепторів кишечника до ліпопротеїнів або мікроорганізмів, які беруть участь у трансформації ХС [7, 19]. Кишкові мікроорганізми, впливаючи на зазначені функції, беруть участь у регуляції концентрації ХС у сироватці крові та печінці [23, 37].

Багато кишкових бактерій активно декон'югують жовчні кислоти. Вільні жовчні кислоти зменшують абсорбцію з кишечника ХС. Залежно від кількісного вмісту у просвіті кишечника легких жирних кислот, утворених бактеріями при анаеробному метаболізмі вуглеводів, жирів, абсорбція катіонів кальцію, магнію і цинку змінюється в широкому діапазоні, що відбивається на рівні ХС у крові [8, 15, 30, 43].

Тривалий час вважали, що основним шляхом перетворення ХС в організмі є його окиснення (як циклічного ядра, так і бічних ланцюгів), яке каталізує цитохром Р-450 клітин господаря. Катаболізм ХС здійснюється також ферментними системами численних мікроорганізмів, швидкість і глибина мікробної трансформації залежить від кількісного та якісного складу аеробних і анаеробних бактерій, ступеня анаеробіозу, джерела вуглецю, концентрації в кишковому вмісті жовчі, антимікробних агентів і багатьох інших чинників. При цьому редукція ХС гідрогенозною системою бактерій товстої кишки відбувається з утворенням не лише копростанолу, а й інших нейтральних стеринів, які не абсорбуються [1, 3, 8, 19, 23].

Розглядаючи роль мікроорганізмів у регуляції пулу ХС в організмі, необхідно мати на увазі, що кишкові та інші бактерії здатні спричинити деструкцію та трансформацію жовчних кислот і стероїдних гормонів. Завдяки тісному метаболічному взаємозв'язку стероїдів цих трьох груп (ХС, жовчних кислот і стероїдних гормонів), зміна концентрації однієї з цих сполук індукує або інгібує синтез ХС [32, 40].

ХС входить до складу мембран не лише макроорганізму, а й бактерій. Залежно від їх видового та кількісного складу в організмі господаря кількість ХС, яка зв'язується мікроорганізмами, є різною. Це відбивається на пулі вільного ХС у сироватці крові [27, 45].

Деякі бактерії мають здатність повністю деструктуризувати ХС завдяки ферментативним системам. Перетворення ХС на воду і вуглекислий газ відбувається з утворенням близько 17 проміжних метаболітів. Іншим варіантом де-

градації ХС є утворення оцтової та пропіонової кислот. Експериментально показано, що ці кислоти інгібують синтез ХС у печінці. Багато аеробів здатні руйнувати лише бічні ланцюги молекули ХС, тоді як інші лише деградують проміжні продукти метаболізму ХС. При цьому досягається до 93 % деградації стероїду. У деяких випадках мікроорганізми утворюють з'єднання, модифікують синтез стероїдів, а також є носіями генів, які кодуєть продукцію холестериноксидази [6, 8, 15, 16, 21].

На прикладі дослідження близько 5 тис. штамів кишкових паличок було встановлено, що здатність руйнувати ХС мали 40 % бактерій, модифікувати його — 28 %, синтезувати — 32 % [3, 7].

Мікроорганізми, які зв'язують ХС, сорбують різні жирні кислоти (пальмітинову, олеїнову та ін.). Багато бактерій здатні асимілювати ХС за наявності жовчі при нижчих значеннях рН середовища (< 6). Кон'юговані та некон'юговані жовчні кислоти різним способом впливали на процес асиміляції ХС біфідобактеріями [13, 23, 24, 26].

Відомо, що харчові волокна здатні знижувати рівень ХС у крові при змішуванні з жовчними кислотами в кишечнику, запобігаючи його абсорбції. В подальшому харчові волокна разом з жовчними кислотами виводяться з організму. Внаслідок посиленого синтезу в печінці жовчних кислот відбувається зниження рівня ХС у крові. Харчові волокна створюють велику додаткову поверхню, крім поверхні слизової оболонки кишечника, до якої фіксуються бактерії [1, 2, 6, 12, 14, 24, 36].

Після адгезії на харчові волокна протягом короткого часу відбувається формування мікроколоній, а в подальшому — біоплівки, внаслідок чого зростає метаболічна і, зокрема, холестерин-метаболізувальна активність мікробіоти. Той факт, що харчові волокна, згідно з клінічними спостереженнями, створюють сприятливий ефект при різних захворюваннях, доводить, що на волокнах, які не перетравлюються, фіксуються мікроорганізми, які визначають оптимальну кишкову екологію для господаря [2, 12, 23].

У проведених рандомізованих, плацебоконтрольованих дослідженнях чоловіків було показано, що додавання до раціону пробіотиків протягом кількох тижнів сприяло достовірному зниженню в крові рівня ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) і фібриногену. У групі курців застосування пробіотикотерапії значно зменшувало рівень фібриногену, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і маркерів ліпідного окисного стресу. Вважається, що цей позитивний ефект пов'язаний з продукцією пропіонової кислоти шляхом бактерійної

ферментації рослинних волокон (пропіонова кислота (зокрема пропіонат — похідна цієї кислоти) є невід'ємним продуктом метаболізму пропіоновокислих бактерій, які входять до складу пробіотиків) [9, 12, 21, 26, 32].

Пропіонат виробляється природним шляхом у кишечнику, а харчові волокна ферментуються мікроорганізмами (пропіоновокислими бактеріями). Утворений у товстому кишечнику при анаеробній ферментації вуглеводів і жирів пропіонат здатний знижувати рівень ХС у сироватці крові за рахунок інгібування синтезу цього стеролу гепатоцитами [19].

Ураховуючи сукупність етіологічних чинників виникнення ДЛ, пов'язаних із ШКТ, актуальним залишається пошук маркера змін ліпідного складу крові, пов'язаного із системою травлення. З'являється дедалі більше робіт, в яких демонструється взаємозв'язок ДЛ з порушеннями мікробного складу кишкової мікрофлори, синдромом надмірного бактерійного росту, жировою хворобою печінки, жовчнокам'яною хворобою та холестерозом жовчного міхура [6, 9, 10, 13, 15, 19, 21, 32].

Згідно з даними літератури, є певні форми ліпопротеїдів та їх попередники, які беруть участь у розвитку ДЛ та метаболізуються за участю ШКТ. Це насамперед аполіпопротеїн В (апо-В), основний білок усіх ліпопротеїнів, окрім ЛПВГ, який має дві форми. Найпоширеніша — апо-В100, котру виявляють у ліпопротеїнах, які синтезуються в печінці. Друга форма — апо-В48, котра синтезується в тонкому кишечнику. Апо-В100 має меншу молекулярну масу і виявляється переважно в хіломікронах, ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ) і ЛПНГ, тоді як апо-В48 — лише в хіломікронах. Апо-В48 закодований в тому самому гені, що і апо-В100. У кишечнику в результаті посттранскрипційних перетворень зчитується послідовність м-РНК, яка кодує лише 48 % від довжини білка В-100, тому цей білок називається апоВ-48 [2, 16, 38, 41].

Як відомо, склад ліпопротеїнів у крові значно змінюється протягом доби. У період абсорбції (особливо при вживанні жирної їжі) у крові з'являються хіломікрони. Багата на вуглеводи їжа сприяє утворенню ЛПДНГ, оскільки ці ліпопротеїни транспортують жири, синтезовані в печінці з вуглеводів. У постабсорбційний період і при голодуванні в крові наявні лише ЛПНГ і ЛПВГ, основна функція яких полягає в транспорті холестеролу. Хіломікрони мають досить великий розмір, тому після прийому жирної їжі плазма крові набуває опалесцентного, схожого на молоко, кольору. Хіломікрони транспортують

жир до різних тканин, де він утилізується, тому концентрація хіломікронів у крові поступово знижується, і плазма знову стає прозорою. Хіломікрони зникають з крові протягом кількох годин [10, 19, 21, 34, 42].

Синтез апо-В і його включення в хіломікрони і ЛПДНГ мають важливе значення для формування та надходження в циркуляцію ліпопротеїнів, що підвищує розчинність і транспорт ХС та призводить до його відкладання в стінках артерій. Крім того, апо-В відіграє провідну роль у механізмах розпізнавання і зв'язування ЛПНГ специфічними рецепторами клітинних мембран, які наявні в усіх клітинах організму, крім клітин нервової системи та еритроцитів [9, 12, 15, 27].

При рідкісному спадковому захворюванні — дефекті гена апо-В — порушується синтез білків апоВ-100 у печінці і апоВ-48 у кишечнику. Внаслідок цього в клітинах слизової оболонки кишечника не формуються хіломікрони, а в печінці — ЛПДНГ. У клітинах цих органів накопичуються краплі жиру [1, 3, 11, 19, 27].

За даними багатьох досліджень, апо-В є кращим маркером порівняно з ЛПНГ для оцінки ризику атеросклерозу коронарних судин. Вимірювання рівня апо-В дає змогу виявити хворих, у яких при нормальній концентрації холестеролу — ЛПВГ підвищений ризик виникнення серцево-судинних захворювань. При оцінці ризику використовують величину співвідношення «апо-В/апо-А1» (підвищення ризику хвороб коронарних судин спостерігається при значеннях, більших за 0,9 у чоловіків і за 0,8 у жінок) [6, 16, 26].

Генетичні дефекти будь-якого з білків, які беруть участь у метаболізмі хіломікронів, призводять до розвитку сімейної гіперхіломікронемії — гіперліпопротеїнемії типу I. У таких хворих у постабсорбційний період концентрація триацилгліцеролів є підвищеною (більше ніж 200 мг/дл), плазма крові нагадує молоко і за температури, нижчої за +4 °С, у ній з'являються білі пластівці жиру [9, 10].

Апо-В слід розглядати як достовірний маркер атеросклерозу, оскільки він утворюється в організмі, а не надходить, як ХС, з їжею. Отже, якщо у людини первинно низький рівень апо-В, то ХС менше надходить з кишечника в кров, при високій концентрації апо-В — навпаки, що може свідчити про потенційний ризик виникнення атеросклерозу [32, 45].

Нині активно обговорюється ймовірність розробки препаратів, так званих інгібіторів апо-В. Проведено дослідження ефективності препарату

езетиміб, який знижує всмоктування ХС у тонкому кишечнику. Перевагою цього препарату є те, що він метаболізується не в печінці, оскільки не виявлено його метаболітів у гепатоцитах. Езетиміб стимулює зворотнє всмоктування ХС, що знижує його рівень у крові [43, 45].

Нещодавно проведено низку досліджень щодо впливу кишкової мікрофлори на гомеостаз організму в цілому та на окремі органи. Запропоновано теорію, згідно з якою триметиламін-N-оксид (ТМАО), котрий виробляється мікрофлорою кишечника і метаболізується печінкою, може провокувати розвиток атеросклерозу. Цікавим є те, що субстратом для нього є два компоненти — фосфатидилхолін/холін та L-карнітин [5, 31, 38, 41]. Це дало підставу для рекомендації зменшити кількість червоного м'яса в раціоні хворих на атеросклероз, оскільки в ньому у великій кількості містяться зазначені компоненти. Є багато досліджень, в яких доведено роль L-карнітину як важливого чинника профілактики атеросклеротичного ураження судин завдяки підвищенню метаболізму жирних кислот і глюкози в серцевому м'язі та інших м'язах. Також суперечливим є той факт, що рибу, в якій міститься велика кількість ТМАО, протягом багатьох років рекомендують вживати в їжу хворим з високим ступенем кардіо-васкулярного ризику [5, 14, 18, 20, 23, 31, 35, 44].

Останнім часом проведено низку молекулярно-генетичних досліджень, зокрема проект MetaНІТ, спрямований на пошук маркерів кишкової мікрофлори, зміни функцій і складу якої впливають на перебіг метаболічних процесів в організмі, зокрема змінюють ліпідний склад крові. Згідно з отриманими даними основу кишкової мікрофлори людини становлять близько 150 видів бактерій, наявних одночасно. Переважання певного виду залежить від генетичних, географічних, етнічних та інших чинників. Кожна людина має унікальну, лише їй притаманну мікрофлору, що пов'язана з раціоном харчування, складом сім'ї, наявністю захворювань, регіоном проживання та іншими чинниками [3, 9, 14, 21, 26, 27, 32, 40, 43].

У 2012 р. розпочато ще один проект — METACARDIS, завданнями якого є виявлення біомаркерів мікробіоти кишечника, котрі впливають на рівень ХС, а також проведення молекулярного фенотипування для деталізації клінічних даних, створення нової комп'ютерної програми для інтеграції даних щодо довкілля і способу життя конкретного пацієнта з клінічною і біологічною інформацією [10, 12, 21, 27, 30, 44, 45].

Список літератури

- Aron-Wisniewsky J., Gaborit B., Dutour A., Clement K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2013. — Vol. 19. — P. 338–348.
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature*. — 2011. — Vol. 473. — P. 174–180.
- Bäckhed F. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 2004. — Vol. 101. — P. 15718–15723.
- Bain M.A., Faulk R., Milne R.W., Evans A.M. Oral L-carnitine: metabolite formation and hemodialysis // *Curr. Drug Metab.* — 2006. — Vol. 7. — P. 811–816.
- Bain M.A., Fornasini G., Evans A.M. Trimethylamine: metabolic, pharmacokinetic and safety aspects // *Curr. Drug Metab.* — 2005. — Vol. 6 (3). — P. 227–240.
- Buffie C.G., Pamer E.G. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens // *Nat. Rev. Immunol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 790–801.
- Cani P.D. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia // *Diabetologia*. — 2007. — Vol. 50. — P. 2374–2383.
- Collins S.M. A role for the gut microbiota in IBS // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 11. — P. 497–505.
- De Filippo C. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* — 2010. — Vol. 107. — P. 14691–14696.
- Delzenne N.M., Neyrinck A.M., Cani P.D. Gut microbiota and metabolic disorders: How prebiotic can work? // *Br. J. Nutr.* — 2013. — Vol. 109. — P. 81.
- Delzenne N.M., Cani P.D. Gut microbiota and the pathogenesis of insulin resistance // *Curr. Diab. Rep.* — 2011. — Vol. 11. — P. 154–159.
- Duncan S.H. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss // *Int. J. Obes. (Lond.)*. — 2008. — Vol. 32. — P. 1720–1724.
- Faith J.J. et al. The long-term stability of the human gut microbiota // *Science*. — 2013. — Vol. 341. — P. 614.
- Go A.S. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. — 2014. — Vol. 129. — P. 289–292.
- Hartiala J. et al. Comparative genome-wide association studies in mice and humans for trimethylamine N-oxide, a pro-atherogenic metabolite of choline and L-carnitine // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2014. — Vol. 34. — P. 1307–1313.
- Human Microbiome Project Consortium Structure, function diversity of the healthy human microbiome // *Nature*. — 2012. — Vol. 486. — P. 207–214.
- Kaluza J., Akesson A., Wolk A. Processed and unprocessed red meat consumption and risk of heart failure: prospective study of men // *Circ Heart Fail.* — 2014. — Vol. 7. — P. 552–557.
- Kaluza J., Wolk A., Larsson S.C. Red meat consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies // *Stroke*. — 2012. — Vol. 43. — P. 2556–2560.
- Kamada N. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease // *Nat. Rev. Immunol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 321–335.
- Koeth R.A. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis // *Nat. Med.* — 2013. — Vol. 19. — P. 576–585.
- Kuczynski J., Lauber C.L., Walters W.A. et al. Experimental and analytical tools for studying the human microbiome // *Nat. Rev. Genet.* — 2012. — Vol. 13. — P. 47–58.
- Larsson S.C., Orsini N. Red meat and processed meat consumption and all cause mortality: a meta-analysis // *Am. J. Epidemiol.* — 2014. — Vol. 179. — P. 282–289.
- Larsson E. Analysis of gut microbial regulation of host gene expression along the length of the gut and regulation of gut microbial ecology through MyD88 // *Gut*. — 2011. — Vol. 61. — P. 1124–1131.
- Le Roy T., Llopis M., Lepage P. et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice // *Gut*. — 2013. — Vol. 62 (12). — P. 1787–1794.
- Lee H.Y., Park J.H., Seok S.H. et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2006. — Vol. 1761. — P. 736–744.
- Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2005. — Vol. 102. — P. 110.
- Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // *Nature*. — 2006. — Vol. 444. — P. 1022–1023.
- Li Z., Vance D.E. Phosphatidylcholine and choline homeostasis // *J. Lipid Res.* — 2008. — Vol. 49. — P. 1187–1194.
- Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis // *Nature*. — 2011. — Vol. 473 (7347). — P. 317–325.
- Lidbury I., Murrell J.C., Chen Y. Trimethylamine N-oxide metabolism by abundant marine heterotrophic bacteria // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2014. — Vol. 111. — P. 2710–2715.
- Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I. et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota // *Nature*. — 2012. — Vol. 489. — P. 220–230.
- Membrez M. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice // *FASEB J.* — 2008. — Vol. 22. — P. 2416–2426.
- Nabel E.G. Cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 60–72.
- Pan A. et al. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies // *Arch. Intern. Med.* — 2012. — Vol. 172. — P. 555–563.
- Parnell J.A., Reimer R.A. Prebiotic fiber modulation of the gut microbiota improves risk factors for obesity and the metabolic syndrome // *Gut. Microbes*. — 2012. — Vol. 3. — P. 29–34.
- Qin J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature*. — 2010. — Vol. 464. — P. 59–65.
- Reinhardt C. Tissue factor and PAR1 promote microbiota-induced intestinal vascular remodelling // *Reinhardt Nature*. — 2012. — Vol. 483. — P. 627–631.
- Segata N., Waldron L., Ballarini A. et al. Metagenomic microbial community profiling using unique clade-specific marker genes // *Nat. Methods*. — 2012. — Vol. 9. — P. 811–814.
- Sjögren K., Engdahl C., Henning P. et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice // *J. Bone Miner Res.* — 2012. — Vol. 27. — P. 1357–1367.
- Tang W.H. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368. — P. 1575–1584.
- Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature*. — 2006. — Vol. 444. — P. 1027–1031.
- Turnbaugh P.J. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins // *Nature*. — 2009. — Vol. 457. — P. 480–484.
- Ueland P.M., Holm P.I., Hustad S. Betaine: a key modulator of one-carbon metabolism and homocysteine status // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2005. — Vol. 43. — P. 1069–1075.
- Yoshimoto S., Loo T.M., Atarashi K. et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome // *Nature*. — 2013. — Vol. 499. — P. 97–101.

Н. В. Харченко¹, Е. Я. Скляр², Г. А. Анохина¹, К. Б. Аксентийчук²

¹ Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика МЗ України, Київ

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

Роль нарушений кишечного микробиоценоза в развитии гиперхолестеринемии

Рассмотрена роль кишечной микробиоты в развитии дислипидемических нарушений и атеросклероза. Обоснован патогенетический механизм участия кишечника в нарушениях липидного обмена. Проанализированы данные исследований, посвященных роли нарушений количественного и качественного состава микрофлоры кишечника в развитии дисметаболических процессов в организме, в частности дислипидемии и гиперхолестеринемии. Освещены возможные факторы риска и маркеры наличия нарушений липидограммы, связанные с микрофлорой кишечника. Приведены данные последних исследований, посвященных поиску диетических рекомендаций и методов медикаментозной коррекции дислипидемии путем улучшения состояния и состава микробиоты кишечника.

Ключевые слова: дислипидемия, атеросклероз, гиперхолестеринемия, аполипопротеины, микрофлора кишечника, микробиота.

N. V. Kharchenko¹, E. Ya. Sklyarov², G. A. Anohyna¹, K. B. Aksentiycju²

¹ P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Health Ministry of Ukraine, Kyiv

² Danylo Halytsky Lviv National Medical University

The role of intestinal microbiocenosis disturbance in the development of hypercholesterolemia

The authors gave considerations for the importance and role of the gut microbiota in the development of dyslipidemia and atherosclerosis. The pathogenic mechanism of participation of intestinal disorders in lipid metabolism disorders was represented. The analysis has been performed for the data from studies on the role of quantitative and qualitative violations of intestinal microflora composition in the development of dysmetabolic processes in the body, in particular, dyslipidemia and hypercholesterolemia. The possible risk factors and markers of lipidogram were elucidated, and violations related to intestinal microflora. The data presented of the recent studies and works aimed on the search for methods for dietary recommendations and medical correction of dyslipidemia, by improving the condition and the composition of the intestinal microbiota.

Key words: dyslipidemia, atherosclerosis, high cholesterol, apolipoprotein, intestinal microflora, microbiota.

Контактна інформація

Харченко Наталія В'ячеславівна, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф.,
зав. кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії
04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8, КМКЛ № 8

Стаття надійшла до редакції 2 вересня 2015 р.