

### ***РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ (обзор)***

*А.Ю. Афинеевская\** ORCID: [0000-0002-5385-4726](https://orcid.org/0000-0002-5385-4726)

*О.А. Мальков\** ORCID: [0000-0002-0895-2079](https://orcid.org/0000-0002-0895-2079)

*А.А. Говорухина\** ORCID: [0000-0002-7466-2918](https://orcid.org/0000-0002-7466-2918)

\*Сургутский государственный педагогический университет  
(Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут)

Самыми распространенными неинфекционными болезнями во всем мире считают сердечно-сосудистые заболевания, в 80 % случаев обусловленные атеросклероз-ассоциированной патологией. Среди различных интерпретаций возникновения атеросклероза все большее внимание в исследовательском мире обращает на себя молодая теория микробного участия в процессе атеросклеротического поражения сосудов через механизм воспалительной реакции, нарушение метаболизма. Целью обзора является анализ современных теорий о влиянии микробиоты отдельных органов человека на артериальное русло. Изучены отечественные и иностранные источники, преимущественно за последние 5 лет. Большинство исследователей признают микробиоценоз отдельного органа или системы своеобразной метаболической «лабораторией», элементом эндокринной системы. Психологический стресс при смене образа жизни или переход на другой тип питания непосредственно влияют на таксономический состав микробиоты кишечника, характеризующийся четырьмя основными энтеротипами – Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes и Proteobacteria, дисбаланс соотношения которых приводит к развитию различных заболеваний. Воздействие эндотоксинов, изменение метаболизма этанола кишечными бактериями, продукция триметиламин-N-оксида микроорганизмами – лишь немногие из механизмов воспалительной реакции организма человека, представляющие собой связующее звено между дислипидемией, ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Диагностические задачи идентификации, вопросы культивации бактерий потенцируют интерес ученых многих стран не случайно. Известно, что только 10 % из всех микроорганизмов кишечника сегодня относятся к разряду культивируемых и 90 % – к таксонам некультивируемых бактерий. Поиск и внедрение скрининговых методов диагностики в повседневную клиническую практику будут способствовать раннему выявлению признаков дисбиоза у пациентов с атеросклеротическим поражением, а перспективные направления в терапии – созданию оптимальных условий для роста нормальной микробиоты.

***Ключевые слова:*** атеросклеротическое поражение сосудов, микробиота кишечника, дислипидемия, ожирение, эндотелиальная дисфункция, дисбиоз, воспалительная реакция.

---

***Ответственный за переписку:*** Афинеевская Анна Юрьевна, адрес: 628417, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут, ул. 50 лет ВЛКСМ, д. 10/2; e-mail: [afineevskayaanna@gmail.com](mailto:afineevskayaanna@gmail.com)

***Для цитирования:*** Афинеевская А.Ю., Мальков О.А., Говорухина А.А. Роль кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза и перспективные меры профилактики (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2020. Т. 8, № 2. С. 184–193. DOI: 10.37482/2542-1298-Z009

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) во всем мире занимают ведущее место среди неинфекционных болезней. Чаще всего они обусловлены атеросклероз-ассоциированной патологией [1], признанной «метаболической пандемией», т. к. частота атеросклероза превышает порог 5–7 % в популяции человека [2]. Существуют различные интерпретации как механизмов развития атеросклероза (дисфункция эндотелия, адвентиции и периваскулярной жировой ткани) [3], так и причин его возникновения (липидная, генетическая, бактериальная теории др.). Одной из наиболее обсуждаемых теорий механизма развития атеросклероза на сегодняшний день считается воспалительная [4, 5]. Через призму воспаления остановимся подробнее на анализе самой молодой концепции перекрестных связей между атеросклерозом и микробиотой кишечника – «атеросклеротической микробиоме» [6].

Целью обзора является анализ научных источников об атеросклеротическом поражении на фоне патологических изменений микрофлоры кишечника человека. Используются данные фундаментальных наукометрических баз: Scopus, PubMed, РИНЦ и др., сформулировано авторское видение поставленных вопросов.

**Влияние кишечной микробиоты на деятельность организма.** Особенность микрофлоры человека – в ее уникальности. Подобно своеобразному отпечатку пальца, она состоит из генома микробиомов (бактерии, грибы, археи), в 200 раз превышающего человеческий [7]. Микробиотой характеризуется микробиоценоз отдельного органа или системы [8], функционирующий по типу своеобразной метаболической «лаборатории» [9] и являющийся элементом эндокринной системы. Так, взаимодействие микробиоты с энтеральной нервной системой формирует характер нервных реакций всего организма [10].

Еще на этапе младенчества грудное молоко является источником бактериального сообщества, формирующего здоровую микрофлору кишечника человека. Согласно теории «entero-

mammary pathway» («энтерально-молочный путь»), микробиота кишечника матери с помощью дендритных клеток мигрирует через молочные протоки [11].

К основным функциям кишечной микробиоты относят: защитную (синтезирует органические кислоты, перекись водорода, антибиотикоподобные вещества); пищеварительную (облигатная микрофлора толстой кишки осуществляет конечный гидролиз белков, омыление жиров); иммунную (кишечник является самым большим иммунным органом человека) и синтетическую (кишечная палочка синтезирует порядка 9 витаминов) [12].

Самым молодым определением содружества хозяина и микробиоты считают «холобионт» – диалог, сформированный миллионами лет коэволюции [13]. Так, доказана антигенная нагрузка, осуществляемая самими бактериями в отношении человека, с возможным исходом в виде генетических мутаций [14, 15]. Изменения в иммунной системе человека и мутации микробиомов способствуют не только нарушению динамического равновесия между хозяином и комменсалом, но и приводят к воспалительным заболеваниям, ожирению, сахарному диабету, атеросклерозу [13, 16], т. к., например, микробиота кишечника непосредственно участвует в регуляции обмена холестерина [8]. Не случайно, у 90 % больных ССЗ были выявлены нарушения кишечной микрофлоры [14].

**Факторы, воздействующие на таксономический состав микробиоты.** Выделяют три основных энтеротипа человека [8, 10, 17], определяющихся преобладанием в кишечнике различных микроорганизмов: типа Bacteroidetes (род *Bacteroides*), рода *Prevotella* или типа Firmicutes (род *Ruminococcus*) [8, 18]. По другим данным, сообщества кишечных микроорганизмов делят на четыре типа: Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes и Proteobacteria [6]. Каждый энтеротип отличается предрасположенностью к тем или иным заболеваниям, особенностью переваривания пищи, синтеза витаминов. Микроорганизмы кишечной флоры способны выделять самые различные метаболиты

ты в кровь: серотонин, гистамин, ацетилхолин, дофамин, норадреналин, а также короткоцепочечные жирные кислоты, оказывающие противовоспалительный эффект [8].

Среди факторов, влияющих на таксономический состав микробиоты, важнейшими считают психологический стресс при смене образа жизни или переход на другой тип питания [17]. Изменение рациона приводит к нарушению взаимодействия между микробиотой и иммунной системой человека, что, в свою очередь, способствует развитию ожирения и связанных с ним хронических воспалительных состояний, нарушений восприятия и поведения, неврологических расстройств. Кроме того, кишечная микробиота, являясь богатым источником воспалительных молекул (липополисахариды – ЛПС, пептидогликаны), сама по себе может способствовать нарушению обмена веществ [7, 10, 19] или приводить к ожирению через воздействие на экспрессию отдельных генов [14, 15, 20, 21], играть ключевую роль в поддержании иммунного и метаболического гомеостаза [17].

**Связь микробиоты с атеросклерозом, ожирением и ССЗ.** Выявлены тесные связи между дисбалансом соотношения *Bacteroides*, *Firmicutes* микробиоты кишечника [14, 22] и индексом массы тела. Доказано, что в предотвращении развития ожирения важную роль играет преобладание бактерий рода *Bacteroides*. Не стоит забывать и тот факт, что ожирение также представляет собой хроническое воспалительное заболевание, приводящее к нарушению липидного обмена. Сегодня известна метаболическая роль периваскулярной жировой ткани в продуцировании лептина и адипонектина, интерлейкина-6 и -8 [23–25], активации моноцитарно-макрофагального звена [3, 26].

Несмотря на то, что метаболизм эндогенного этанола кишечными бактериями не вызывает значимых изменений метаболических процессов в организме в целом, все же он частично влияет на механизм воспалительной реакции у человека. При попадании в печень через кишечную стенку и воротную вену этанол

способствует накоплению триглицеридов в гепатоцитах и запускает окислительный стресс. Нарушение равновесия микробиоты может привести к поступлению в гепатоциты свободных жирных кислот в больших количествах с последующим синтезом провоспалительных цитокинов [14].

Хроническое системное воспаление является связующим звеном между дислипидемией, ожирением и ССЗ [27], индукция хронического системного воспаления происходит при воздействии эндотоксинов – ЛПС мембран грамотрицательных бактерий [9, 21]. Эндотоксины становятся причиной трансформации макрофагов в пенные клетки и накопления в клетках липидов. В эксперименте было доказано, что именно эндотоксин вызывает повреждение эндотелия у лабораторных животных, стимулирует повышенный синтез эндогенного холестерина с последующим развитием эндотоксинопосредованной гиперхолестеринемии [28].

Росту синтеза холестерина в человеческих клетках способствуют и анаэробные микроорганизмы. Современные ученые выделяют понятие «inflammaging» – возрастное воспаление, являющееся причиной развития многих заболеваний, в т. ч. и атеросклероза. Установлено, что именно возрастное воспаление ассоциируется с ростом факультативных анаэробных бактерий [9, 28, 29].

В целом метаболическая активность микробиоты проявляется в обменных процессах, деконъюгации желчных кислот, обмене холестерина. При ферментации белков микрофлорой кишечника и образовании токсинов (p-крезол, фенилацетат, индоксилсульфат) запускается продукция свободных радикалов, которая приводит к дисфункции и повреждению эндотелия [21]. Известна и другая метаболическая цепочка. Установлено, что атерогенные свойства красного мяса заключаются не только в большом содержании насыщенных жиров и холестерина, но и в обильном содержании L-карнитина [15, 30, 31]. L-карнитин стимулирует рост бактерий, продуцирующих триметиламин-N-оксид (ТМАО), который, по

мнению биохимиков, и вызывает развитие атеросклероза. Ранее считалось, что метаболит ТМАО является всего лишь инертным азотистым отходом белкового метаболизма [7, 32, 33]. В ходе недавних исследований было доказано, что ТМАО способен регулировать рецепторный аппарат макрофагов, отвечающий за образование пенистых клеток и синтез воспалительных цитокинов при активации эндотелиальных клеток в процессе формирования атеросклеротической бляшки [34–36].

Как известно, в тонкой кишке происходит всасывание холестерина и желчных кислот [21, 37]. Гипохолестеринемический эффект микробиоты заключается в деконъюгации желчных кислот бактериями, принадлежащими к родам *Bacteroides* и *Bifidobacterium* [9]. Благодаря ферменту липазе, бактерии (лактобациллы) способны расщеплять жироподобные вещества, деконъюгировать желчные кислоты и преобразовывать первичные желчные кислоты во вторичные в дистальных отделах подвздошной кишки. Путем ассимиляции и преципитации бифидобактерии удаляют холестерин [10]. Дефицит последних в толстой кишке, а также гнилостные процессы способствуют накоплению холестерина в организме [9]. В отдельном исследовании приведены данные о том, что, конъюгируя линолевую кислоту, некоторые виды лактобацилл не только нормализуют липидный обмен, но и снижают количество адипоцитов, уровень окислительного стресса и воспаления [31].

Холестеринметаболизирующая активность бифидобактерий составляет 74–84 %, а пропионовокислых бактерий – до 86 % [38]. Некоторые бифидо- и лактобактерии способны уменьшить всасывание холестерина путем превращения его в нерастворимый копростанол [21, 37]. Пробиотический штамм *Lactobacillus rhamnosus* помогает снижению сывороточных липидов, а *Akkermansia muciniphila* – уменьшению всасывания эндотоксинов и синтезу сигнальных молекул, снижающих абсорбцию жиров [21]. Микроорганизмы Archaea в кишечнике человека не позволяют триметиламину

(ТМА) трансформироваться в проатерогенный ТМАО [38]. Как избыток, так и недостаток холина отрицательно сказывается на состоянии организма. Так, при дефиците холина отмечается накопление триглицеридов в печени, снижение секреции липопротеинов очень низкой плотности [14].

**Диагностика дисбиозов.** Основная проблема диагностики дисбиоза в клинической практике заключается в высокой стоимости прямого метода определения состава микрофлоры (посев аспирата на питательную среду). К сожалению, методом культивирования возбудитель не всегда может быть обнаружен [39]. Большинство молекулярных тестов также имеют ряд недостатков. Так, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофорезом в геле для видовой и родовой идентификации сопровождается генерацией артефактов при проведении исследования и требует заблаговременного предположения искомого объекта патологической микрофлоры [40]. В связи с этим все большую популярность приобретают такие непрямые методы диагностики, как тесты на определение наличия метаболитов микрофлоры, газожидкостной хроматографический анализ, дыхательные тесты с определением клиренса водорода, водородно-метановый дыхательный тест с лактулозой. Данные методы высокочувствительны и просты в использовании [39].

С большим успехом применяются методы генотипирования микроорганизмов, отличающиеся разрешающей способностью, зависящие от выбора праймеров и ферментов, условий рестрикции и ПЦР амплификации [41]. Мировое признание получила матрично-активированная лазерная десорбционная/ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия – метод видовой идентификации микроорганизмов, характеризующийся сочетанием высоких показателей скорости выполнения и точности полученных результатов [42].

**Профилактика и лечение дисбиозов в комплексной терапии атеросклероза.** Различают три основных варианта воздействия на микробиоту: антибиотики, пребиотики, пробиотики. Наиболее полезными считаются се-

лективные пребиотики. Самый естественный способ подавления дисбиозной микрофлоры, снижения уровня холестерина в группах риска по развитию атеросклероза и ожирения – употребление молочнокислых йогуртов [10]. Пробиотики делят на бифидо- и лактобактерии (Нормобакт L, Према), сахаромицеты (Энтерол). При назначении одного из перечисленных препаратов необходимо учитывать штаммоспецифичность и параллельное употребление йогуртов, кисломолочных продуктов [8]. По результатам масштабного исследования, мультиштаммовый и мультивидовый синбиотик активно влияет на липидный профиль крови, нормализует метаболизм человеческого организма, уменьшает риск развития воспалительной реакции и создает условия, способствующие снижению массы тела, через восстановление нормального состава микробиоты кишечника [43].

Многие из штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* потенцируют действие гипотензивных средств при стандартной терапии артериальной гипертензии [14, 43]. Таким образом, пробиотики регулируют обмен желчных кислот. Регулируя активность фермента гидролазы, они участвуют в конъюгации первичных желчных кислот во вторичные [43].

Однако следует учитывать, что основной проблемой такой профилактики остается вопрос культивации бактерий. Известно, что только 10 % из всех микроорганизмов кишечника сегодня относятся к разряду культивируемых и 90 % – к таксонам некультивируемых жгутиковых бактерий типа Firmicutes (60–80 %) и Bacteroidetes (15–30 %) [10, 14, 15].

Мы считаем, что альтернативные и перспективные направления в терапии дисбиозов должны быть направлены на создание оптимальных условий для роста нормальной микробиоты.

К таким препаратам относят селективные пребиотики (пищевые ингредиенты – олигомеры фруктозы, волокна – псиллиум), которые способствуют снижению уровня липидов, обладают гипогликемическим, гиполипидемическим и противовоспалительным эффектами, характеризующийся индекс массы тела на 10 % за счет своих пребиотических и абсорбирующих свойств [8, 10, 14, 21].

Таким образом, атеросклероз как многофакторный хронический процесс – одна из пандемий человечества на протяжении всего филогенетического развития, исход длинной патогенетической цепочки, своеобразный структурный ответ сосудов на хронические метаболические, гемодинамические, гормональные изменения в организме. Несмотря на огромное количество исследований, многие вопросы, связанные с этой патологией, остаются неясными. На протяжении последних десятилетий в научной литературе дискутируется вопрос о первоочередной значимости триады «дислипидемия – эндотелиальная дисфункция – воспаление» в развитии атеросклероза. Кроме того, внимание многих исследователей привлекает микробная теория развития этого заболевания, ввиду разнообразия метаболического, нейронального, геномного воздействия микроорганизмов на человеческий организм.

Изменение образа жизни, на наш взгляд, – ключ к нормализации обменных процессов между человеком и его симбионтами. Мы думаем, что одним из самых легкодоступных методов профилактики развития атеросклероза должна стать медико-социальная пропаганда, направленная на воспитание у пациентов принципов сбалансированной низкожировой диеты с включением в рацион пребиотиков.

**Конфликт интересов.** Возможность конфликта интересов отсутствует.

### Список литературы

1. Aziz M., Yadav K.S. Pathogenesis of Atherosclerosis // Med. Clin. Rev. 2016. Vol. 2, № 3. DOI: 10.21767/2471-299X.1000031
2. Тутов В.Н. Единение физико-химического и биологического действия спиртов глицерина и холестерина в поглощении клетками жирных кислот. Особенности патогенеза «метаболических пандемий» // Клин. лаб. диагностика. 2013. № 1. С. 3–11.

3. Wang D., Wang Z., Zhang L., Wang Y. Roles of Cells from the Arterial Vessel Wall in Atherosclerosis // *Mediators Inflamm.* 2017. Vol. 2017. Art. № 8135934.
4. Цибулькин Н.А., Тухватуллина Г.В., Цибулькина В.Н., Абдрахманова А.И. Воспалительные механизмы в патогенезе атеросклероза // *Практ. медицина.* 2016. № 4-2(96). С. 165–169.
5. Стахнева Е.М., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Кургузов А.В., Каменская О.В., Рагино Ю.И., Чернявский А.М. Связь гормонов жировой ткани с маркерами воспаления и гомоцистеином при коронарном атеросклерозе // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2016. № 3. С. 75–79.
6. Денисова Д.В. Обзор некоторых новейших научных исследований в области атеросклероза (по материалам докладов, представленных на 81-м Конгрессе Европейского атеросклеротического общества (EAS) 2–5 июня 2013 г., Лион, Франция) // *Атеросклероз.* 2013. Т. 9, № 2. С. 63–68.
7. Srisinha S. The Potential Impact of Gut Microbiota on Your Health: Current Status and Future Challenges // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2016. Vol. 34, № 4. P. 249–264.
8. Микробиом, микробиота. Что нового? // *Мед. совет.* 2016. № 16. P. 92–97.
9. Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Богородская С.Л. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий // *Клин. лаб. диагностика.* 2016. Т. 61, № 10. P. 723–726.
10. Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В., Ерофеев Н.П. Роль кишечной микробиоты в обмене холестерина и рециркуляции желчных кислот // *Лечение и профилактика.* 2013. № 3(7). С. 65–73.
11. Güneş R., Çinar N. Breastmilk and Development of Microbiota // *J. Biotechnol. Strateg. Health Res.* 2017. Vol. 1. P. 17–24.
12. Gominak S.C. Vitamin D Deficiency Changes the Intestinal Microbiome Reducing B Vitamin Production in the Gut. The Resulting Lack of Pantothenic Acid Adversely Affects the Immune System, Producing a “Pro-Inflammatory” State Associated with Atherosclerosis and Autoimmunity // *Med. Hypotheses.* 2016. Vol. 94. P. 103–107.
13. Alkan Ş. Immune System and Intestinal Microbiota // *J. Biotechnol. Strateg. Health Res.* 2017. Vol. 1. P. 7–16.
14. Костюкевич О.И., Былова Н.А., Симбирцева А.С. Роль кишечной микробиоты в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей // *РМЖ.* 2015. № 11. С. 713–720.
15. Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Кишечная микробиота – новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: неожиданные роли старых соседей // *Рацион. фармакотерапия в кардиологии.* 2016. Т. 12, № 1. P. 66–71.
16. Zou S., Caler L., Colombini-Hatch S., Glynn S., Srinivas P. Research on the Human Virome: Where Are We and What Is Next // *Microbiome.* 2016. Vol. 4, № 32. DOI: 10.1186/s40168-016-0177-y
17. Thursby E., Juge N. Introduction to the Human Gut Microbiota // *Biochem. J.* 2017. Vol. 474, № 11. P. 1823–1836.
18. Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Болдырева М.Н. Микробиом человека // *Вестн. Рос. гос. мед. ун-та.* 2017. № 2. P. 5–13.
19. Kasselmann L.J., Vernice N.A., DeLeon J., Reiss A.B. The Gut Microbiome and Elevated Cardiovascular Risk in Obesity and Autoimmunity // *Atherosclerosis.* 2018. № 271. P. 203–213.
20. Шейбак В.М. Микробиом кишечника человека и его влияние на метаболизм // *Журн. Гродн. гос. мед. ун-та.* 2015. № 2. С. 37–43.
21. Костюкевич О.И. Современные представления о патогенезе и терапии атеросклероза в свете новейших данных о кишечной микробиоте // *Кардионьюс.* 2015. № 2(2). С. 4–5.
22. Кравчук Е.Н., Неймарк А.Е., Гринева Е.Н., Галагудза М.М. Регуляция метаболических процессов, опосредованная кишечной микрофлорой // *Сахар. диабет.* 2016. Т. 19, № 4. С. 280–285.
23. Szasz T., Webb R.C. Perivascular Adipose Tissue: More Than Just Structural Support // *Clin. Sci. (Lond.).* 2012. Vol. 122, № 1. P. 1–12.
24. Verhagen S.N., Visseren F.L. Perivascular Adipose Tissue as a Cause of Atherosclerosis // *Atherosclerosis.* 2011. Vol. 214, № 1. P. 3–10.
25. Miao C.-Y., Li Z.-Y. The Role of Perivascular Adipose Tissue in Vascular Smooth Muscle Cell Growth // *Br. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 165, № 3. P. 643–658.
26. Salgado-Somoza A., Teixeira-Fernández E., Fernández Á.L., González-Juanatey J.R., Eiras S. Proteomic Analysis of Epicardial and Subcutaneous Adipose Tissue Reveals Differences in Proteins Involved in Oxidative Stress // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010. Vol. 299, № 1. P. H202–H209.
27. Каштанова Д.А., Егшатын Л.В., Ткачева О.Н. Участие микробиоты кишечника человека в процессах хронического системного воспаления // *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия.* 2015. Т. 17, № 4. С. 310–317.

28. Бокова Т.А., Кошурникова А.С. Микробиоценоз верхних отделов желудочно-кишечного тракта и его роль в формировании ожирения у детей // Альм. клин. медицины. 2016. Т. 44, № 6. С. 770–774. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-770-774
29. Biagi E., Candela M., Turroni S., Garagnani P., Franceschi C., Brigidi P. Ageing and Gut Microbes: Perspectives for Health Maintenance and Longevity // *Pharmacol. Res.* 2013. Vol. 69, № 1. С. 11–20.
30. Hoyles L., Jiménez-Pranteda M.L., Chilloux J., Brial F., Myridakis A., Aranas T., Magnan C., Gibson G.R., Sanderson J.D., Nicholson J.K., Gauguier D., McCartney A.L., Dumas M.-E. Metabolic Retroconversion of Trimethylamine N-Oxide and the Gut Microbiota // *Microbiome*. 2018. Vol. 6, № 1. Art. № 73.
31. Каиух Е.А., Ивашкин В.Т. Пробиотики, метаболизм и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 1. С. 8–14.
32. Spence J.D. Intestinal Microbiome and Atherosclerosis // *EBioMedicine*. 2016. Vol. 13. P. 17–18.
33. Chen L., Ishigami T. Intestinal Microbiome and Atherosclerosis – Author’s Reply // *EBioMedicine*. 2016. Vol. 13. P. 19–20.
34. Tang W.H., Hazen S.L. The Contributory Role of Gut Microbiota in Cardiovascular Disease // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124, № 10. P. 4204–4211.
35. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X., Wu Y., Hazen S.L. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk // *N. Eng. J. Med.* 2013. Vol. 368, № 17. P. 1575–1584.
36. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., Sheehy B.T., Britt E.B., Fu X., Wu Y., Li L., et al. Intestinal Microbiota Metabolism of L-Carnitine, a Nutrient in Red Meat, Promotes Atherosclerosis // *Nat. Med.* 2013. Vol. 19, № 5. P. 576–585.
37. Булатова Е.М., Богданова Н.М., Лобанова Е.А., Габруская Т.В. Кишечная микробиота: современные представления // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2009. Т. 87, № 3. С. 104–111.
38. Хамагаева И.С., Цыбикова А.Х., Замбалова Н.А. Холестеринметаболизирующая активность пробиотических микроорганизмов // Молоч. пром-сть. 2011. № 10. С. 56.
39. Юдин С.М., Егорова А.М., Макаров В.В. Анализ микробиоты человека. Российский и зарубежный опыт // Междунар. журн. приклад. и фундам. исследований. 2018. № 11-1. С. 175–180.
40. Boers S.A., Hiltmann S.D., Stubbs A.P., Jansen R., Hays J.P. Development and Evaluation of a Culture-Free Microbiota Profiling Platform (MYcrobiota) for Clinical Diagnostics // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018. Vol. 37. P. 1081–1089.
41. Волкова Р.А., Сколотнева Е.С., Эльберт Е.В., Мыца Е.Д., Давыдов Д.С., Мовсесянц А.А., Меркулов В.А., Бондарев В.П., Борисевич И.В. Проблемы генотипирования микроорганизмов // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2016. Т. 16, № 3. С. 139–144.
42. Припутневич Т.В., Мелкумян А.Р. Масс-спектрометрия – новое слово в клинической микробиологии // Клин. лаб. диагностика. 2016. Т. 61, № 12. С. 842–848.
43. Сугян Н.Г., Захарова И.Н. Мультипробиотик Бак-Сет. Результаты российских и зарубежных клинических исследований // Мед. совет. 2017. № 19. С. 104–110.

## References

1. Aziz M., Yadav K.S. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Med. Clin. Rev.*, 2016, vol. 2, no. 3. DOI: 10.21767/2471-299X.1000031
2. Titov V.N. Edinenie fiziko-khimicheskogo i biologicheskogo deystviya spirtov glitserina i kholesterina v pogloshchenii kletkami zhirnykh kislot. Osobennosti patogeneza “metabolicheskikh pandemiy” [The Unification of Physical Chemical and Biological Actions of Spirits of Glycerin and Cholesterol in Cell’s Absorption of Fatty Acids: The Singularity of Pathogenesis of “Metabolic Pandemics”]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2013, no. 1, pp. 3–11.
3. Wang D., Wang Z., Zhang L., Wang Y. Roles of Cells from the Arterial Vessel Wall in Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.*, 2017, vol. 2017. Art. no. 8135934.
4. Tsibul’kin N.A., Tukhvatullina G.V., Tsibul’kina V.N., Abdrakhmanova A.I. Vospalitel’nye mekhanizmy v patogeneze ateroskleroza [Inflammatory Mechanisms in Pathogenesis of Atherosclerosis]. *Prakticheskaya meditsina*, 2016, no. 4-2, pp. 165–169.
5. Stakhneva E.M., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Kurguzov A.V., Kamenskaya O.V., Ragino Yu.I., Chernyavskiy A.M. Svyaz’ gormonov zhirovoy tkani s markerami vospaleniya i gomotsisteinom pri koronarnom ateroskleroze [The Relationship of Hormones of Adipose Tissue with Inflammatory Markers and Homocysteine in Coronary Atherosclerosis]. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2016, no. 3, pp. 75–79.

6. Denisova D.V. Obzor nekotorykh noveyshikh nauchnykh issledovaniy v oblasti ateroskleroza (po materialam dokladov, predstavlenykh na 81-m Kongresse Evropeyskogo ateroskleroticheskogo obshchestva (EAS) 2–5 iyunya 2013 g., Lion, Frantsiya) [An Overview of Some of the Novel Research in the Field of Atherosclerosis]. *Ateroskleroz*, 2013, vol. 9, no. 2, pp. 63–68.

7. Sirisinha S. The Potential Impact of Gut Microbiota on Your Health: Current Status and Future Challenges. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 2016, vol. 34, no. 4, pp. 249–264.

8. Mikrobiom, mikrobiota. Chto novogo? [Microbiome, Microbiota. What's New?]. *Meditinskiy sovet*, 2016, no. 16, pp. 92–97.

9. Kuznetsova E.E., Gorokhova V.G., Bogorodskaya S.L. Mikrobiota kishechnika. Rol' v razvitiy razlichnykh patologiy [The Microbiota of Intestine. The Role in Development of Various Pathologies]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2016, vol. 61, no. 10, pp. 723–726.

10. Bondarenko V.M., Rybal'chenko O.V., Erofeev N.P. Rol' kishechnoy mikrobioty v obmene kholesterina i retsirkulyatsii zhelchnykh kislot [The Role of Intestinal Microbiota in Metabolism of Cholesterol and Recirculation of Bile Acids]. *Lechenie i profilaktika*, 2013, no. 3, pp. 65–73.

11. Güneş R., Çinar N. Breastmilk and Development of Microbiota. *J. Biotechnol. Strateg. Health Res.*, 2017, vol. 1, pp. 17–24.

12. Gominak S.C. Vitamin D Deficiency Changes the Intestinal Microbiome Reducing B Vitamin Production in the Gut. The Resulting Lack of Pantothenic Acid Adversely Affects the Immune System, Producing a “Pro-Inflammatory” State Associated with Atherosclerosis and Autoimmunity. *Med. Hypotheses*, 2016, vol. 94, pp. 103–107.

13. Alkan Ş. Immune System and Intestinal Microbiota. *J. Biotechnol. Strateg. Health Res.*, 2017, vol. 1, pp. 7–16.

14. Kostyukevich O.I., Bylova N.A., Simbirtseva A.S. Rol' kishechnoy mikrobioty v razvitiy zabolevaniy pecheni i zhelchevyvodyashchikh putey [The Role of the Intestinal Microbiota in the Pathogenesis of Diseases of the Hepatobiliary System]. *RMZh*, 2015, no. 11, pp. 713–720.

15. Drapkina O.M., Kaburova A.N. Kishechnaya mikrobiota – novyy sputnik na marshrute serdechno-sosudistykh zabolevaniy: neozhidannye roli starykh sosedey [Gut Microbiota – a New Companion on the Path of Cardiovascular Diseases Progression: Surprising Roles of Long-Time Neighbors]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2016, vol. 12, no. 1, pp. 66–71.

16. Zou S., Caler L., Colombini-Hatch S., Glynn S., Srinivas P. Research on the Human Virome: Where Are We and What Is Next. *Microbiome*, 2016, vol. 4, no. 32. DOI: 10.1186/s40168-016-0177-y

17. Thursby E., Juge N. Introduction to the Human Gut Microbiota. *Biochem. J.*, 2017, vol. 474, no. 11, pp. 1823–1836.

18. Chaplin A.V., Rebrikov D.V., Boldyreva M.N. Mikrobiom cheloveka [The Human Microbiome]. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2017, no. 2, pp. 5–13.

19. Kasselmann L.J., Vernice N.A., DeLeon J., Reiss A.B. The Gut Microbiome and Elevated Cardiovascular Risk in Obesity and Autoimmunity. *Atherosclerosis*, 2018, no. 271, pp. 203–213.

20. Sheybak V.M. Mikrobiom kishechnika cheloveka i ego vliyanie na metabolizm [Human Gut Microbiome and Its Influence on Metabolism]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2015, no. 2, pp. 37–43.

21. Kostyukevich O.I. Sovremennye predstavleniya o patogeneze i terapii ateroskleroza v svete noveyshikh dannykh o kishechnoy mikrobiote [Contemporary Ideas About the Pathogenesis and Therapy of Atherosclerosis in the Light of the Latest Data on Intestinal Microbiota]. *Kardion'yus*, 2015, no. 2, pp. 4–5.

22. Kravchuk E.N., Neymark A.E., Grineva E.N., Galagudza M.M. Regulyatsiya metabolicheskikh protsessov, oposredovannaya kishechnoy mikrofloroy [The Role of Gut Microbiota in Metabolic Regulation]. *Sakharnyy diabet*, 2016, vol. 19, no. 4, pp. 280–285.

23. Szasz T., Webb R.C. Perivascular Adipose Tissue: More Than Just Structural Support. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2012, vol. 122, no. 1, pp. 1–12.

24. Verhagen S.N., Visseren F.L. Perivascular Adipose Tissue as a Cause of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2011, vol. 214, no. 1, pp. 3–10.

25. Miao C.-Y., Li Z.-Y. The Role of Perivascular Adipose Tissue in Vascular Smooth Muscle Cell Growth. *Br. J. Pharmacol.*, 2012, vol. 165, no. 3, pp. 643–658.

26. Salgado-Somoza A., Teixeira-Fernández E., Fernández Á.L., González-Juanatey J.R., Eiras S. Proteomic Analysis of Epicardial and Subcutaneous Adipose Tissue Reveals Differences in Proteins Involved in Oxidative Stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2010, vol. 299, no. 1, pp. H202–H209.



27. Kashtanova D.A., Egshatyan L.V., Tkacheva O.N. Uchastie mikrobioty kischechnika cheloveka v protsessakh khronicheskogo sistemnogo vospaleniya [The Involvement of Human Gut Microbiota in Chronic Systemic Inflammation]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 2015, vol. 17, no. 4, pp. 310–317.
28. Bokova T.A., Koshurnikova A.S. Mikrobiotsenoz verkhnikh otdelov zheludochno-kischechnogo trakta i ego rol' v formirovaniy ozhireniya u detey [The Microbiota of Upper Parts of Gastrointestinal Tract and Its Role in the Development of Obesity in Children]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*, 2016, vol. 44, no. 6, pp. 770–774. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-770-774
29. Biagi E., Candela M., Turroni S., Garagnani P., Franceschi C., Brigidi P. Ageing and Gut Microbes: Perspectives for Health Maintenance and Longevity. *Pharmacol. Res.*, 2013, vol. 69, no. 1, pp. 11–20.
30. Hoyles L., Jiménez-Pranteda M.L., Chilloux J., Brial F., Myridakis A., Aranas T., Magnan C., Gibson G.R., Sanderson J.D., Nicholson J.K., Gauguier D., McCartney A.L., Dumas M.-E. Metabolic Retroconversion of Trimethylamine N-Oxide and the Gut Microbiota. *Microbiome*, 2018, vol. 6, no. 1. Art. no. 73.
31. Kashukh E.A., Ivashkin V.T. Probiotiki, metabolizm i funktsional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy [Probiotics, Metabolism and the Functional Condition of Cardio-Vascular System]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2016, vol. 26, no. 1, pp. 8–14.
32. Spence J.D. Intestinal Microbiome and Atherosclerosis. *EBioMedicine*, 2016, vol. 13, pp. 17–18.
33. Chen L., Ishigami T. Intestinal Microbiome and Atherosclerosis – Author's Reply. *EBioMedicine*, 2016, vol. 13, pp. 19–20.
34. Tang W.H., Hazen S.L. The Contributory Role of Gut Microbiota in Cardiovascular Disease. *J. Clin. Invest.*, 2014, vol. 124, no. 10, pp. 4204–4211.
35. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X., Wu Y., Hazen S.L. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N. Eng. J. Med.*, 2013, vol. 368, no. 17, pp. 1575–1584.
36. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., Sheehy B.T., Britt E.B., Fu X., Wu Y., Li L., et al. Intestinal Microbiota Metabolism of L-Carnitine, a Nutrient in Red Meat, Promotes Atherosclerosis. *Nat. Med.*, 2013, vol. 19, no. 5, pp. 576–585.
37. Bulatova E.M., Bogdanova N.M., Lobanova E.A., Gabrusskaya T.V. Kischechnaya mikrobiota: sovremennye predstavleniya [Intestinal Microbiota: Current Views]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2009, vol. 87, no. 3, pp. 104–111.
38. Khamagaeva I.S., Tsybikova A.Kh., Zambalova N.A. Kholesterinmetaboliziruyushchaya aktivnost' probioticheskikh mikroorganizmov [Cholesterol-Metabolizing Activity of Probiotic Microorganisms]. *Molochnaya promyshlennost'*, 2011, no. 10, p. 56.
39. Yudin S.M., Egorova A.M., Makarov V.V. Analiz mikrobioty cheloveka. Rossiyskiy i zarubezhnyy opyt [Analysis of Human Microbiota. Russian and Foreign Experience]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2018, no. 11-1, pp. 175–180.
40. Boers S.A., Hiltemann S.D., Stubbs A.P., Jansen R., Hays J.P. Development and Evaluation of a Culture-Free Microbiota Profiling Platform (MYcrobiota) for Clinical Diagnostics. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2018, vol. 37, pp. 1081–1089.
41. Volkova R.A., Skolotneva E.S., El'bert E.V., Mytsa E.D., Davydov D.S., Movsesyants A.A., Merkulov V.A., Bondarev V.P., Borisevich I.V. Problemy genotipirovaniya mikroorganizmov [Genotyping Problems of Microorganisms]. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*, 2016, vol. 16, no. 3, pp. 139–144.
42. Priputnevich T.V., Melkumyan A.R. Mass-spektrometriya – novoe slovo v klinicheskoy mikrobiologii [Mass-Spectrometry as a New Word in Clinical Microbiology]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2016, vol. 61, no. 12, pp. 842–848.
43. Sugyan N.G., Zakharova I.N. Mul'tiprotiotik Bak-Set. Rezul'taty rossiyskikh i zarubezhnykh klinicheskikh issledovaniy [Bac-Set Multiprobiotic: Results of Russian and Foreign Clinical Research]. *Meditsinskiy sovet*, 2017, no. 19, pp. 104–110.

DOI: 10.37482/2542-1298-Z009

*Anna Yu. Afineevskaya*\* ORCID: [0000-0002-5385-4726](https://orcid.org/0000-0002-5385-4726)

*Oleg A. Mal'kov*\* ORCID: [0000-0002-0895-2079](https://orcid.org/0000-0002-0895-2079)

*Alena A. Govorukhina*\* ORCID: [0000-0002-7466-2918](https://orcid.org/0000-0002-7466-2918)

\*Surgut State Pedagogical University  
(Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra, Russian Federation)

### THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS AND PROMISING PREVENTIVE MEASURES (Review)

Cardiovascular diseases are considered to be the most common non-communicable diseases worldwide; 80 % of them are due to atherosclerosis-associated pathology. Among the various interpretations of the onset of atherosclerosis, the new theory of microbial effects on atherosclerotic lesions of blood vessels through inflammatory reaction and metabolic disturbance is attracting increasing attention in the research world. The aim of this review is to analyse current perspectives on the effect of the microbiota of individual human organs on the arterial bed. Russian and foreign sources for the last 5 years were studied. Most researchers recognize the microbiocenosis of an individual organ or system as a kind of a metabolic “laboratory”, an element of the endocrine system. Psychological stress due to changing lifestyle or diet directly affects the taxonomic composition of intestinal microbiota, represented by four main enterotypes: Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes and Proteobacteria, whose imbalance in ratio leads to the development of various diseases. The effects of endotoxins, changes in ethanol metabolism by intestinal bacteria and the production of trimethylamine-N-oxide by microorganisms are just a few of the mechanisms of the inflammatory response of the human body and are a link between dyslipidaemia, obesity and cardiovascular diseases. No wonder that the diagnostic tasks of identification and issues of bacterial cultivation potentiate the interest of scientists all over the world. It is known that only 10 % of all intestinal microorganisms today belong to the category of cultivated bacteria, while 90 % are uncultivated. We believe the search for and implementation of screening diagnostic methods in everyday clinical practice will contribute to the early detection of dysbiosis in patients with atherosclerotic lesions, while promising solutions in therapy will create optimal conditions for the growth of normal microbiota.

**Keywords:** *atherosclerosis, intestinal microbiota, dyslipidaemia, obesity, endothelial dysfunction, dysbiosis, inflammatory response.*

Поступила 13.11.2019

Принята 13.02.2020

Received 13 November 2019

Accepted 13 February 2020

---

**Corresponding author:** Anna Afineevskaya, *address:* ul. 50 let VLKSM 10/2, Surgut, 628417, Khanty-Mansiyskiy avtonomnyy okrug – Yugra, Russian Federation; *e-mail:* afineevskayaanna@gmail.com

**For citation:** Afineevskaya A.Yu., Mal'kov O.A., Govorukhina A.A. The Role of Intestinal Microbiota in the Pathogenesis of Atherosclerosis and Promising Preventive Measures (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2020, vol. 8, no. 2, pp. 184–193. DOI: 10.37482/2542-1298-Z009