

Люманова Эльвина Биляловна,
Студент Ордена Трудового Красного Знамени,
Медицинский институт им. С.И. Георгиевского,
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
Lyumanova Elvina Bilyalovna,
Student Order of the Red Banner of Labor, S.I. Georgievsky
Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimea Federal University

Сачко Виктория Александровна,
Студент Ордена Трудового Красного Знамени,
Медицинский институт им. С.И. Георгиевского,
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
Sachko Viktoria Aleksandrovna,
Student Order of the Red Banner of Labor, S.I. Georgievsky
Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimea Federal University

Дикая Екатерина Алексеевна,
Студент Ордена Трудового Красного Знамени,
Медицинский институт им. С.И. Георгиевского,
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
Dikaya Ekaterina Alekseevna,
Student Order of the Red Banner of Labor, S.I. Georgievsky
Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimea Federal University

Научные руководители:

Смирнова Светлана Николаевна, к. б. н.,
доцент кафедры биологии медицинской Ордена Трудового
Красного Знамени, Медицинский институт им. С.И. Георгиевского,
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
Smirnova Svetlana Nikolaevna, PhD in Biological Sciences,
Associate Professor of the Department of Medical Biology
Order of the Red Banner of Labour, Medical Institute named after S.I. Georgievsky,
V.I. Vernadsky Crimean Federal University

Жукова Анна Александровна, к. б. н.,
доцент кафедры биологии медицинской Ордена Трудового
Красного Знамени, Медицинский институт им. С.И. Георгиевского,
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
Zhukova, Anna Alexandrovna, PhD in Biological Sciences,
Associate Professor of the Department of Medical Biology
Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky,
V.I. Vernadsky Crimean Federal University

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА,
ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ХОЗЯИНА И МЕТАБОЛИЗМА
ЛИПИДОВ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА
THE INTERACTION OF THE GUT MICROBIOME, HOST GENETIC
FACTORS, AND LIPID METABOLISM IN THE DEVELOPMENT
OF ATHEROSCLEROSIS**



Аннотация. Развитие атеросклероза тесно связано с комплексным взаимодействием трёх ключевых факторов: состава кишечной микробиоты, наследственных особенностей хозяина и характера липидного обмена. В статье подробно разбирается, как микробные метаболиты, такие как триметиламин-N-оксид и короткоцепочечные жирные кислоты, влияют на воспаление сосудистой стенки и прогрессирование атеросклеротических бляшек. Показано, что генетический полиморфизм, затрагивающий рецепторы липопротеинов и иммунные пути, может либо усиливать, либо ослаблять негативное действие дисбиоза кишечника. Отдельное внимание уделяется современным данным о том, как нарушения метаболизма липидов на фоне изменённой микробиоты ускоряют формирование атеротромботических осложнений. На основании анализа предлагаются перспективные направления терапии, включающие диетические интервенции, пробиотики и пребиотики, а также подходы персонализированной медицины с учётом генетического профиля пациента.

Abstract. The development of atherosclerosis is closely linked to the complex interaction of three key factors: the composition of the intestinal microbiota, host genetic traits, and lipid metabolism. This article examines in detail how microbial metabolites, such as trimethylamine-N-oxide and short-chain fatty acids, influence vascular inflammation and the progression of atherosclerotic plaques. It is shown that genetic polymorphisms affecting lipoprotein receptors and immune pathways can either enhance or mitigate the negative effects of intestinal dysbiosis. Particular attention is given to current data on how lipid metabolism disorders associated with altered microbiota accelerate the development of atherothrombotic complications. Based on this analysis, promising therapeutic approaches are proposed, including dietary interventions, probiotics and prebiotics, as well as personalized medicine approaches tailored to the patient's genetic profile.

Ключевые слова: Атеросклероз, метаболические нарушения, инсулинорезистентность, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, микробиом кишечника.

Keywords: Atherosclerosis, metabolic disorders, insulin resistance, dyslipidemia, cardiovascular diseases, gut microbiome.

Введение

Атеросклероз сегодня приобрёл характер глобальной медико-социальной проблемы: его распространённость достигла масштабов, сопоставимых с пандемией. Согласно актуальным данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), инициированные атеросклеротическим поражением сосудистого русла, сохраняют статус ведущей причины смертности в мире – ежегодно фиксируется порядка 18 миллионов летальных исходов [7]. Особенно тревожная ситуация складывается в индустриально развитых государствах: патоморфологические исследования (аутопсии) демонстрируют наличие признаков атеросклероза более чем у 80 % лиц старше 50 лет [8]. При этом отчётливо прослеживается тенденция к снижению возрастного порога манифестации заболевания – всё чаще диагноз устанавливают пациентам 30-40 лет, что коррелирует с трансформацией образа жизни и спектра факторов риска в современном обществе [7].

Современные эпидемиологические исследования подчёркивают тесную патогенетическую взаимосвязь атеросклероза с комплексом метаболических нарушений [1]. В центре этой взаимосвязи находится феномен инсулинорезистентности – ключевой элемент патогенеза метаболического синдрома [9]. При развитии инсулинорезистентности нарушается клеточный метаболизм глюкозы, что запускает каскад компенсаторных реакций, включая гиперинсулинемию. Последняя, в свою очередь, активирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и интенсифицирует синтез липидов в гепатоцитах, создавая предпосылки для атерогенных изменений [8].



Прогрессирование атеросклероза обусловлено взаимоусиливающим действием нескольких патологических состояний: атерогенной дислипидемии (с гиперхолестеринемией за счёт повышения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и гипоальфахолестеринемией – снижения уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)), абдоминального ожирения висцерального типа, артериальной гипертензии, хронического субклинического воспаления низкой интенсивности [9]. Особую прогностическую значимость имеет наличие сахарного диабета 2 типа, который кратно (в 2-4 раза) повышает риск острых сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, ишемического инсульта) [8]. Патологические механизмы такого влияния включают неферментативное гликирование структурных белков сосудистой стенки с образованием конечных продуктов гликирования (КПГ), нарушающих эластичность сосудов, генерацию окислительного стресса с избыточным образованием активных форм кислорода (АФК), повреждающих эндотелий, а также развитие эндотелиальной дисфункции с нарушением баланса вазодилататоров (в т. ч. оксида азота) и вазоконстрикторов [9].

В связи с этим современная концепция рассматривает атеросклероз не как изолированное поражение сосудов, а как системное метаболическое расстройство, требующее комплексной коррекции всех компонентов метаболического дисбаланса [10]. Важнейшим элементом этой системы выступает микробиом кишечника – динамичная экосистема, включающая триллионы микроорганизмов (бактерий, грибов, вирусов, археев), активно участвующих в регуляции энергетического и липидного гомеостаза макроорганизма [2]. Его влияние на развитие атеросклероза реализуется через несколько взаимосвязанных механизмов [7].

Во-первых, микроорганизмы участвуют в деконъюгации желчных кислот, модифицируя их физико-химические свойства и способность к эмульгированию жиров [4]. Дисбиоз, сопровождающийся сдвигом соотношения ключевых таксонов (например, увеличением доли Firmicutes относительно Bacteroidetes), нарушает энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот [7]. Это снижает эффективность всасывания липидов и жирорастворимых витаминов. Отдельные представители нормобиоты, такие как *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp., проявляют липолитическую активность, катализируя гидролиз триглицеридов и ограничивая абсорбцию жиров [9].

Во-вторых, ферментация пищевых волокон микрофлорой приводит к образованию ацетата, пропионата и бутирата – короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [5]. Эти метаболиты оказывают разностороннее действие: пропионат подавляет активность HMG-CoA-редуктазы – ключевого фермента синтеза холестерина в печени, что снижает уровни ЛПНП и триглицеридов; бутират поддерживает целостность кишечного барьера, ограничивая транслокацию бактериальных липополисахаридов (ЛПС) в системный кровоток и тем самым уменьшая риск системного воспаления и инсулинорезистентности [9]; ацетат участвует в регуляции аппетита и энергетического баланса [5].

В-третьих, продукты микробного метаболизма взаимодействуют с G-белок-сопряжёнными рецепторами (GPR41/GPR43) в тканях хозяина, стимулируя секрецию инкретинов, в т. ч. глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) [5]. Этот гормон не только модулирует аппетит и гликемию, но и улучшает липидный профиль [9]. Напротив, дисбиотические изменения микробиома ассоциированы с усиленным всасыванием липидов, эктопическим отложением триглицеридов в печени (неалкогольная жировая болезнь печени, НАЖБП) и прогрессированием инсулинорезистентности [8].

Таким образом, микробиом кишечника выступает значимым фактором, модулирующим риск развития атеросклероза через влияние на метаболизм липидов, системное воспаление и инсулиновую чувствительность [7]. Перспективным направлением профилактики и терапии атеросклероза становится целенаправленная коррекция микробиома



посредством пребиотиков (субстраты для роста полезных бактерий), пробиотиков (живые микроорганизмы с доказанной эффективностью), алиментарных вмешательств (диета с высоким содержанием клетчатки), фаготерапии и других инновационных подходов [10]. Однако эффективность таких стратегий может существенно варьировать в зависимости от генетических особенностей хозяина, определяющих индивидуальную восприимчивость к дисбиозу и атерогенным изменениям [3]. Это подчёркивает необходимость персонализированного подхода, учитывающего взаимодействие микробиома, генотипа и факторов внешней среды в патогенезе атеросклероза [10]. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят разработать более эффективные методы профилактики и лечения этого социально значимого заболевания.

Цель исследования заключается в проведении комплексного анализа трёхсторонних взаимодействий между микробиотой кишечника, генетическими факторами хозяина и метаболизмом липидов в патогенезе атеросклероза, а также в выявлении ключевых механизмов их взаимосвязанного влияния на развитие атерогенных процессов.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние генетических факторов на взаимодействие микробиоты и липидного обмена.
2. Исследовать роль микробных метаболитов в развитии атеросклероза.
3. Определить механизмы взаимосвязи генетики, микробиома и инсулинорезистентности.
4. Оценить значение дисбиоза в прогрессировании атеросклероза.
5. Выявить ключевые точки взаимодействия патогенетических факторов атеросклероза.
6. Разработать подходы к персонализированной коррекции нарушений липидного обмена с учётом генетики и микробиома.

Микробиом кишечника как метаболический орган

В последние годы концепция микробиома кишечника претерпела существенную эволюцию – от простого сообщества микроорганизмов до полноценного метаболического органа, играющего ключевую роль в поддержании гомеостаза организма-хозяина [1]. Кишечная микробиота представляет собой сложную экосистему, состоящую из триллионов микроорганизмов, включая бактерии, археи, грибы и вирусы, которые взаимодействуют между собой и с организмом хозяина [2].

Современная наука рассматривает микробиом как виртуальный эндокринный орган, чья метаболическая активность сопоставима с функцией печени [4]. Через синтез и секрецию различных метаболитов микробиота активно участвует в регуляции энергетического обмена, липидного метаболизма и углеводного обмена, оказывая влияние на множество физиологических процессов организма [5].

Особую значимость приобретает способность микробиома модулировать метаболизм пищевых компонентов, регулировать липидный обмен, влиять на чувствительность к инсулину, поддерживать целостность кишечного барьера и участвовать в энтерогепатической циркуляции [8].

В контексте развития атеросклероза роль микробиома становится особенно актуальной, поскольку его метаболическая активность напрямую влияет на ключевые факторы риска: уровень холестерина, липидный профиль и развитие инсулинорезистентности [9]. Понимание механизмов функционирования микробиома как метаболического органа открывает новые перспективы в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Метаболизм пищевых компонентов осуществляется микробиотой через сложную ферментативную систему [4]. Кишечные бактерии способны расщеплять пищевые волокна, резистентный крахмал и другие субстраты, не перевариваемые человеческими ферментами. В



результате ферментации образуются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК): ацетат, пропионат и бутират, которые играют ключевую роль в энергетическом обмене. Особенно важно, что пропионат ингибирует активность HMG-CoA-редуктазы – фермента, ответственного за синтез холестерина в печени [5].

Липидный обмен регулируется микробиотой посредством нескольких взаимосвязанных механизмов [7]. Микроорганизмы участвуют в деконъюгации желчных кислот, модифицируя их структуру и способность к эмульгированию жиров [8]. Отдельные представители нормобиоты, такие как *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp., проявляют липолитическую активность, катализируя гидролиз триглицеридов [9]. Важную роль играет также продукция КЦЖК, которые усиливают экспрессию белков ABC-транспортеров, участвующих в обратном транспорте холестерина [6].

Инсулинорезистентность находится под влиянием микробиома через несколько механизмов [9]. Микробиом регулирует секрецию инкретинов, особенно глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), который улучшает чувствительность к инсулину [5]. Кроме того, через продукцию КЦЖК микробиота влияет на энергетический баланс организма и метаболизм липидов, что напрямую связано с развитием инсулинорезистентности [9].

Кишечный барьер поддерживается микробиотой посредством выработки бутирата, который служит основным энергетическим субстратом для колоноцитов [5]. Микробиом также участвует в поддержании целостности межклеточных контактов и регуляции местного иммунного ответа [7]. Нарушение барьерной функции кишечника приводит к транслокации бактериальных продуктов, что может способствовать системному воспалению и метаболическим нарушениям [8].

Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот находится под строгим контролем микробиома [4]. Бактерии осуществляют деконъюгацию и трансформацию первичных желчных кислот во вторичные, что влияет на их способность к эмульгированию жиров и всасыванию липидов [7]. Через активацию ядерных рецепторов FXR и TGR5 микробиом регулирует синтез новых желчных кислот в печени и их энтерогепатическую циркуляцию [8].

Нарушение любого из этих механизмов может привести к дисбалансу в метаболических процессах и способствовать развитию метаболического синдрома, инсулинорезистентности и атеросклероза [9]. Понимание этих сложных взаимодействий открывает новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на коррекцию микробиома как способа профилактики и лечения метаболических нарушений. 1.3 Энтерогепатическая циркуляция и роль микробиома [10].

Энтерогепатическая циркуляция – это замкнутый цикл, в котором желчные кислоты, синтезированные в гепатоцитах из холестерина, секретируются в двенадцатиперстную кишку, участвуют в эмульгации жиров, а затем реабсорбируются в подвздошной кишке и возвращаются в печень через воротную вену [4]. Микробиом играет в этом процессе ключевую модулирующую роль [8].

В тонкой и толстой кишке бактерии осуществляют деконъюгацию желчных кислот (отщепление таурина и глицина) с помощью ферментов гидролаз желчных солей (BSH), а также их 7 α -дегидроксилирование, превращая первичные желчные кислоты (холевую и хенодесоксихолевую) во вторичные (десоксихолевую и литохолевую) [7]. Вторичные желчные кислоты – мощные сигнальные молекулы. Они активируют ядерные рецепторы FXR (фарнезоидный X-рецептор) в печени и кишечнике [8]. Активация FXR в энтероците стимулирует синтез фактора роста фибробластов FGF19 (у человека), который подавляет синтез новых желчных кислот в печени. Одновременно через FXR снижается экспрессия генов липогенеза (SREBP-1c) и повышается клиренс ЛПНП [7].



Дисбиоз – нарушение баланса между Bacteroidetes и Firmicutes, снижение численности *Akkermansia muciniphila* – ведёт к изменению пула желчных кислот: накапливаются гидрофобные, цитотоксичные вторичные желчные кислоты, которые повреждают кишечный барьер, усиливают транслокацию бактериальных эндотоксинов и подавляют защитный FXR-сигналинг [7]. Это создаёт порочный круг: нарушенная циркуляция желчных кислот способствует гиперхолестеринемии и стеатозу печени [8].

Не все микробные сообщества одинаково опасны с позиции сердечно-сосудистого риска [7]. За последнее десятилетие сформировалось понятие атерогенного микробиома – профиля кишечной микробиоты, который независимо от традиционных факторов риска ассоциирован с более высокой частотой атеросклеротических бляшек, инфаркта миокарда и инсульта [8].

Ключевой особенностью атерогенного микробиома является способность к избыточной продукции триметиламин-N-оксида (ТМАО) [13]. Этот путь начинается с метаболизма пищевых фосфолипидов (лецитина), холина и L-карнитина [14]. Бактерии, обладающие генами *cutC/cntA* (в основном представители Firmicutes – *Anaerococcus*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Proteus*), превращают холин в триметиламин, который затем в печени под действием флавинодержающих монооксигеназ (FMO3) окисляется до ТМАО. Последний подавляет обратный транспорт холестерина, активирует макрофаги через NLRP3-инфламмасому, усиливает адгезию моноцитов к эндотелию и снижает деградацию ЛПНП [13].

Конкретные таксоны, ассоциированные с высоким атерогенным риском: Род *Collinsella* (отдел Actinobacteria) – положительно коррелирует с уровнем ЛПНП, триглицеридов и жёсткостью артерий [7]; Род Enterobacteriaceae (особенно *Escherichia coli*) – продуцирует большое количество ТМАО и ЛПС [12]; Род *Clostridium* (кластер XIVa) – несмотря на участие в продукции КЦЖК, некоторые виды (*C. hathewayi*) обладают высокой 7 α -дегидроксилазной активностью, смещая пул желчных кислот в сторону атерогенных вторичных форм [8]. Снижение Bacteroides и Prevotella – у больных с атеросклерозом часто наблюдается уменьшение доли Bacteroidetes при относительном росте Firmicutes, что ведёт к снижению продукции пропионата и бутирата [15].

Напротив, протективные таксоны включают *Akkermansia muciniphila* (восстанавливает кишечный барьер, снижает воспаление) [7], *Faecalibacterium prausnitzii* (мощный продуцент бутирата, противовоспалительный эффект) [5] и лактобациллы с бифидобактериями (снижают всасывание холестерина, подавляют рост условно-патогенных ТМАО-продуцентов) [9].

Таким образом, количественная оценка соотношения «атерогенных» и «антиатерогенных» таксонов, наряду с измерением уровня ТМАО и КЦЖК, может в будущем стать важным инструментом персонализированной оценки сердечно-сосудистого риска и мишенью для терапевтической модуляции (пробиотики, пребиотики, диета) [10].

Генетические факторы хозяина, влияющие на состав и функцию микробиома

Однако состав атерогенного микробиома во многом определяется генетикой хозяина. Состав кишечной микробиоты традиционно связывали с диетой и образом жизни, однако генетика хозяина вносит существенный вклад – наследуемость отдельных таксонов достигает 30-50%. Ключевой пример – ген FUT2 (фукозилтрансфераза 2), кодирующий фермент, который синтезирует антигены группы крови на эпителии и секретирует фукозилированные олигосахариды в слизь. Мутация rs601338 (G428A) приводит к фенотипу «несекретор»: у таких людей отсутствуют растворимые антигены, что нарушает адгезию комменсалов (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) и повышает риск болезни Крона. Другой важный ген – NOD2 (рецептор врождённого иммунитета к мурамилдипептиду). Его полиморфизмы (rs2066844, rs2066845, rs2066847) снижают продукцию α -дефензинов клетками Панета, что ведёт к избыточной колонизации терминального отдела подвздошной кишки протеобактериями (E.



coli с адгезивно-инвазивным фенотипом) и дефициту противовоспалительного *Faecalibacterium prausnitzii*. Также известны варианты генов LCT (лактаза, влияет на *Bifidobacterium*), MUC2 (муцин, колонизация *Akkermansia*) и TLR (Toll-подобные рецепторы, модуляция ответа на ЛПС) [3].

Генетика влияет на колонизацию не только через иммунитет, но и через доступность метаболических субстратов [3]. Например, полиморфизмы SLC22A5 (транспортёр карнитина OTCN2) повышают концентрацию карнитина в просвете кишечника, что селективно стимулирует рост бактерий, продуцирующих проатерогенный триметиламин (*Emergencia timonensis*, *Ihubacter massiliensis*) [13]. Аналогично, варианты гена CYP7A1 (лимитирующий фермент синтеза желчных кислот) меняют пул первичных желчных кислот, создавая преимущество для *Clostridium scindens* и *Bacteroides fragilis*, которые превращают их во вторичные формы, способствующие воспалению [7]. Важно, что генетическая предрасположенность реализуется только в определённых диетических условиях – гены задают «коридор возможностей», а среда определяет траекторию [3].

Взаимодействие двунаправленно: микробиота модулирует экспрессию генов хозяина через эпигенетику. Короткоцепочечные жирные кислоты (бутират) ингибируют гистоновые деацетилазы (HDAC), делая хроматин доступным для транскрипции генов барьерной функции (TJP1, OCLN) и обратного транспорта холестерина (ABCA1) [5]. Напротив, ЛПС при дисбиозе активирует ДНК-метилтрансферазы, вызывая гиперметилирование и сайленсинг защитных генов [7]. Триметиламин (предшественник ТМАО) ингибирует гистоновую деметилазу KDM6B, повышая репрессивную метку H3K27me3 в промоторах гена рецептора ЛППП [13]. Микробиота также регулирует микроРНК (например, бутират индуцирует miR-7-5p, подавляющую HMGCR) [5]. Эти изменения могут быть долгоживущими, что открывает перспективы эпигенетического репрограммирования через пробиотики и пребиотики [10].

Метаболизм холина и L-карнитина микробами и образование ТМАО

Генетические особенности, в частности полиморфизм SLC22A5, влияют на доступность карнитина в кишечнике, что напрямую модулирует бактериальную продукцию триметиламина – предшественника ТМАО. Триметиламин-N-оксид (ТМАО) – проатерогенный метаболит, образующийся из пищевых предшественников: холина (яйца, печень, соя), L-карнитина (красное мясо) и фосфатидилхолина [13]. Кишечные бактерии, преимущественно Firmicutes и Proteobacteria (*Anaerococcus*, *Clostridium*, *E. coli*), экспрессируют холин-ТМА-лиазу (оперон *cutC/cutD*), расщепляющую холин до триметиламина (ТМА) и ацетальдегида [14]. Для L-карнитина действует карнитин-ТМА-лиаза (гены *cntA/cntB*), превращающая его в ТМА через γ -бутиробеталин [13]. Уровень продукции ТМА зависит от численности этих бактерий, которая, как обсуждалось, частично контролируется генетикой хозяина (полиморфизмы SLC22A5) [3].

ТМА всасывается в кровь и поступает в печень, где флавиносодержащая монооксигеназа 3 (FMO3) окисляет его до ТМАО [13]. ТМАО выводится с мочой, но частично рециркулирует в кишечник, где некоторые бактерии могут восстанавливать его обратно в ТМА, создавая петлю положительной обратной связи [11].

Ген FMO3 (1q24.3) имеет функциональные полиморфизмы (rs2266782, rs2266780), ассоциированные с повышенным уровнем ТМАО и риском инфаркта миокарда. У носителей этих вариантов эффект проявляется только при высоком потреблении красного мяса – пример взаимодействия «ген × среда» [13]. Редкие мутации вызывают триметиламинурию («синдром запаха рыбы») [11].

ТМАО способствует атеросклерозу через несколько механизмов. Во-первых, он подавляет экспрессию ABCA1 и ABCG1, нарушая обратный транспорт холестерина из макрофагов. Во-вторых, активирует NF- κ B и NLRP3-инфламмасому, усиливая продукцию IL-



1 β , IL-6 и TNF α – хроническое васкулярное воспаление [13]. В-третьих, ТМАО индуцирует окислительную модификацию ЛПНП и снижает активность рецептора ЛПНП на гепатоцитах, замедляя клиренс атерогенных липопротеинов [14]. В-четвёртых, потенцирует АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, повышая риск тромбоза [13]. В клинических исследованиях высокий уровень ТМАО ассоциирован с увеличением толщины комплекса интима-медиа и 2,5-кратным риском сердечно-сосудистых событий [14]. Перспективные стратегии снижения ТМАО включают диетические ограничения (красное мясо, яйца), пробиотики (например, *Lactobacillus plantarum*) и ингибиторы бактериальной ТМА-лиазы [10].

Влияние короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) на метаболизм липидов

В отличие от проатерогенного ТМАО, продукция короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) теми же бактериальными таксонами оказывает прямое гиполипидемическое действие. Микробная ферментация полисахаридов наиболее активно происходит в толстой кишке, где ежедневно вырабатывается около 300 ммоль короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), из которых только 10 ммоль выводится из организма. Основными образующимися КЦЖК являются ацетат, пропионат и бутират в соотношении 60: 25: 15 соответственно. КЦЖК являются естественными ингибиторами гистонадеацетилаз (HDAC) в Т-клетках, что позволяет модулировать воспаление, подавляя иммунный ответ Т-клеток. Пропионат способствует снижению липогенеза и уровня холестерина. Ацетат и бутират, активируя рецепторы GPR41 и GPR43, модулируют метаболизм липидов крови. Также КЦЖК подавляют накопление жира в печени, восстанавливают инсулинорезистентность и регулируют окисление липидов [5].

Перспективы модуляции микробиома для профилактики атеросклероза с учётом генетического профиля

Таким образом, целенаправленная стимуляция продукции КЦЖК через диету и пробиотики становится перспективной стратегией профилактики атеросклероза, эффективность которой зависит от генетического профиля пациента. Модуляция микробиома кишечника представляет собой перспективную стратегию профилактики атеросклероза [9]. Пробиотические штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* модулируют липидный обмен через продукцию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [5], которые регулируют экспрессию белков-транспортёров обратного транспорта холестерина и ингибируют всасывание холестерина в кишечнике через белок NPC1L1 [6]. КЦЖК также воздействуют на рецепторы GPR41/43 и ингибируют гистонадеацетилазы, запуская противовоспалительные реакции [5]. Пребиотики (пищевые волокна) стимулируют рост *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium*, увеличивая концентрацию пропионата и бутирата, что приводит к снижению уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, улучшению эндотелиальной функции и уменьшению системного воспаления [9]. Эффективность вмешательств варьирует в зависимости от географических, этнических и диетических факторов [1], что требует персонализированных подходов, интегрирующих данные о генетике хозяина, метаболическом статусе и составе микробиома [3]. Инновационные стратегии включают трансплантацию фекальной микробиоты, снижающую уровень триметиламин-N-оксида (ТМАО) и уменьшающую атеросклеротические поражения [11], а также ингибирование бактериальной триметиламин-лиазы и увеличение потребления клетчатки [13]. Наиболее перспективной является комбинация диеты, богатой клетчаткой, и целенаправленного использования пробиотиков [10].

Выводы

В результате проведенного исследования установлено, что микробиом кишечника представляет собой полноценный метаболический орган, играющий ключевую роль в регуляции липидного обмена и системного воспаления. Особое внимание заслуживает



явление дисбиоза, характеризующееся снижением количества таких важных представителей микробиоты как *Akkermansia* и *Faecalibacterium*, а также изменением соотношения *Firmicutes* к *Bacteroidetes*, что напрямую связано с развитием атеросклероза.

Значительную роль в патогенезе атеросклероза играет метаболит ТМАО, обладающий проатерогенными свойствами. Он подавляет механизмы обратного транспорта холестерина, активизирует воспалительные процессы и способствует тромбообразованию. В противовес этому действию выступают короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират), которые оказывают защитное влияние: снижают синтез холестерина, активизируют рецепторы GPR41/43 и участвуют в модуляции эпигенетических процессов.

Генетические особенности организма существенно влияют на формирование микробиома и его функционирование. Полиморфизмы генов FUT2, NOD2, SLC22A5, CYP7A1 и FMO3 определяют состав кишечной микробиоты, причем степень наследуемости достигает 50%. Важно отметить, что генетическая предрасположенность реализуется только в определенных условиях внешней среды, особенно при конкретном типе питания.

Установлено синергетическое взаимодействие между дисбиозом и генетическими факторами, которое значительно ускоряет развитие инсулинорезистентности, воспалительных процессов и атерогенной дислипидемии. Это взаимодействие создает замкнутый патологический круг, способствующий прогрессированию атеросклероза.

Перспективным направлением профилактики атеросклероза является целенаправленная модуляция микробиома посредством комплексного воздействия: диеты, применения пробиотиков, пребиотиков и ингибиторов ТМА-лиазы. Однако эффективность таких подходов требует персонализированного подхода с учетом индивидуальных генетических особенностей каждого пациента.

Список литературы:

1. Булатова Е. М., Богданова Н. М., Лобанова Е. А., Габруская Т. В. Кишечная микробиота: современные представления // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2009. № 3. URL: (дата обращения: 06.04.2026).
2. Юдина Ю. В., Корсунский А. А., Аминова А. И., Абдуллаева Г. Д., Продеус А. П. Микробиота кишечника как отдельная система организма // Доказательная гастроэнтерология. 2019. Т. 8, № 4. С. 36–43.
Yudina Yu. V., Korsunsky A. A., Aminova A. I., Abdullaeva G. D., Prodeus A. P. Gut microbiota as a separate body system // Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2019. Vol. 8, No. 4. P. 36–43. DOI: 10.17116/dokgastro2019804-05136
3. Dąbrowska K., Witkiewicz W. Correlations of Host Genetics and Gut Microbiome Composition // Frontiers in Microbiology. 2016. Vol. 7. Art. 1357. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01357
4. Шейбак В. М. Микробиом кишечника человека и его влияние на метаболизм // Журнал ГрГМУ. 2015. № 2 (50). URL: (дата обращения: 06.04.2026).
5. Иванов А. А., Трошина И. А., Голубева Т. И., Михайлов М. С. Короткоцепочечные жирные кислоты: метаболизм, функции и диагностический потенциал при метаболических нарушениях // Пермский медицинский журнал. 2024. № 6. URL: (дата обращения: 06.04.2026).
6. Ким Н. В., Зотов В. А., Алексеев В. А., Шевелева С. А. Изучение содержания короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике у людей с нарушениями липидного обмена // Вопросы питания. 2023. № 2 (546). URL: (дата обращения: 06.04.2026).
7. Верховская Е. В., Колесова Е. П., Ванюркин А. Г., Зайкова Е. К., Калинина О. В., Чернявский М. А., Маслянский А. Л., Яковлев А. Н., Бабенко А. Ю., Конради А. О., Шляхто Е. В. Микробиом и атеросклероз: состояние проблемы // АГ. 2024. № 5. URL: (дата обращения: 06.04.2026).



8. Афинеевская А. Ю., Мальков О. А., Говорухина А. А. Роль кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза и перспективные меры профилактики (обзор) // Журнал медико-биологических исследований. 2020. Т. 8, № 2. С. 184–193. DOI: 10.37482/2542-1298-Z009
9. Кастоева Д.У., Кусиева А.М., Цурова Р.А. В сборнике: Научный форум: медицина, биология и химия. Сборник статей по материалам LXXXV международной научно-практической конференции. Москва, 2026. С. 14-17.
10. Карпунина Н. С., Карпунина Т. И. Микробиота кишечника у кардиологических больных: фактор агрессии или фактор защиты? // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 8 (156). С. 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-4-9
11. Hoyles L., Jiménez-Pranteda M. L., Chilloux J. et al. Metabolic retroconversion of trimethylamine N-oxide and the gut microbiota // Microbiome. 2018. Vol. 6, № 1. Art. no. 73. DOI: 10.1186/s40168-018-0461-0
12. Jie Z., Xia H., Zhong S. L. et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease // Nature Communications. 2017. Vol. 8. P. 845. DOI: 10.1038/s41467-017-00900-1
13. Koeth R. A., Wang Z., Levison B. S. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis // Nature Medicine. 2013. Vol. 19, № 5. P. 576–585. DOI: 10.1038/nm.3145
14. Tang W. H. W., Wang Z., Levison B. S. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk // New England Journal of Medicine. 2013. Vol. 368, № 17. P. 1575–1584. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400
15. Emoto T., Yamashita T., Sasaki N., Hirota Y., Hayashi T., So A., Kasahara K., Yodoi K., Matsumoto T., Mizoguchi T., Ogawa W., Hirata K.-i. Analysis of Gut Microbiota in Coronary Artery Disease Patients: a Possible Link between Gut Microbiota and Coronary Artery Disease // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2016. Vol. 23, № 8. P. 908–921. DOI: 10.5551/jat.32672.

