Гиперлипидемия и микробиота кишечника: роль пребиотиков, пробиотиков, статинов и фибратов

И.Н. Григорьева¹, Н.Л. Тов², Д.Л. Непомнящих²

¹ НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630090, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Цель исследования – охарактеризовать микробиоту кишечника и ее метаболиты при гиперлипидемии и проанализировать ассоциации между микробиотой кишечника и некоторыми биологическими (пребиотики и пробиотики) и гиполлипидемическими (статины, фибраты) препаратами при лечении гиперлипидемий. При гиперлипидемии повышено количество бактерий, продуцирующих токсические метаболиты, такие как липополисахарид и триметиламин-N-оксид (*Bacillota* (бывшие *Firmicutes*), *Pseudomonadota* (бывшие *Proteobacteria*), *Desulfovibrionaceae*), и снижено число кишечных продуцентов полезных короткоцепочечных жирных кислот и содержание гидролазы желчных солей (*Bacteroidota* (бывшие *Bacteroidetes*), *Verrucomicrobia*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Eubacterium*). Пребиотики могут улучшать липидный обмен, однако механизмы такого эффекта остаются неизвестными. Пробиотики (наиболее хорошо изучены *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) способны удалять холестерин из циркуляции (адсорбируя и ассимилируя его на клеточных мембранах), уменьшать его всасывание (стимулируя синтез желчных кислот *de novo*) и модулировать синтез (ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и снижая экспрессию генов семейства транспортеров АТФ-связывающей кассеты типа А1). *Lactobacillus*, помимо улучшения кишечного микробного профиля и липидного обмена, снижает массу тела, АД, воспаление и инсулинорезистентность. Статины и кишечная микробиота демонстрируют обоюдное влияние: лучший ответ на лечение статинами связан с более высоким разнообразием микробиоты, а статины способны восстанавливать измененную при патологии микробиоту (уменьшать количество потенциальных патогенов, таких как *Parabacteroides merdae*, и увеличивать количество полезных бактерий – *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Anaerostipes hadrus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, род *Oscillospira*, а также снижать уровень триметиламин-N-оксида в плазме). При этом влияние статинов на состав и функцию микробиоты кишечника не зависит от снижения уровня холестерина. Данные об эффектах фибратов на микробиоту, изученных на мышах, противоречивы: в одних работах фенофибрат может ослаблять системное воспаление и нарушения липидного обмена, вызванные высокожировой диетой, в других – наоборот, стимулирует ожирение и воспаление. **Заключение.** Микробиом кишечника открывает принципиально новые подходы к лечению кардиометаболических заболеваний в эпоху прецизионной медицины.

Ключевые слова: гиперлипидемия, холестерин, микробиота кишечника, пребиотики, пробиотики, статины, фибраты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Автор для переписки. Григорьева И.Н., e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Для цитирования. Григорьева И.Н., Тов Н.Л., Непомнящих Д.Л. Гиперлипидемия и микробиота кишечника: роль пребиотиков, пробиотиков, статинов и фибратов. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):6–16. doi: 10.18699/SSMJ20250301

Hyperlipidemia and gut microbiota: the role of prebiotics, probiotics, statins and fibrates

I.N. Grigor'eva¹, N.L. Tov², D.L. Nepomnyashchikh²

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov st., 175/1

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630090, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

Aim of the study was to characterize the intestinal microbiota and its metabolites in hyperlipidemia and analyze the associations between the intestinal microbiota and some biological (prebiotics and probiotics) and lipid-lowering (statins, fibrates) drugs in the treatment of hyperlipidemia. In hyperlipidemia, the number of bacteria producing toxic metabolites such as lipopolysaccharide and trimethylamine-N-oxide (TMAO) is increased (*Bacillota* (former *Firmicutes*), *Pseudomonadota* (former *Proteobacteria*), *Desulfovibrionaceae*) and the number of intestinal producers of beneficial short-chain fatty acids and bile salt hydrolase is decreased (*Bacteroidota* (former *Bacteroidetes*), *Verrucomicrobia*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Eubacterium*). Prebiotics can improve lipid metabolism, but the mechanisms of such effect remain unknown. Probiotics (the best studied are *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*) can remove cholesterol from circulation (by adsorbing and assimilating it on cell membranes), reduce intestinal absorption of cholesterol (by stimulating *de novo* bile acid synthesis), and modulate cholesterol synthesis (by inhibiting HMG-CoA reductase and reducing the expression of the ATP-associated cassette transporter type A1 gene family). *Lactobacillus*, in addition to improving the intestinal microbial profile and lipid metabolism, reduces body weight, blood pressure, inflammation, and insulin resistance. Statins and the intestinal microbiota demonstrate mutual influence: a better response to statin treatment is associated with a higher diversity of microbiota, statins are also able to restore the microbiota altered due to pathology to a healthier state (reduce the number of potential pathogens, such as *Parabacteroides merdae*, and increase the number of beneficial bacteria – *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Anaerostipes hadrus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* and the genus *Oscillospira*, and reduce plasma TMAO levels). Moreover, the effect of statins on the composition and function of the gut microbiota does not depend on a decrease in cholesterol level. The data on the effects of fibrates on the microbiota, studied in mice, are contradictory: in some studies, fenofibrate can reduce caused by a high-fat diet systemic inflammation and lipid metabolism disorders, while in others, on the contrary, it can increase obesity and inflammation. **Conclusions.** The gut microbiome opens up fundamentally new approaches to the treatment of cardiometabolic diseases in the era of precision medicine.

Key words: hyperlipidemia, cholesterol, gut microbiota, prebiotics, probiotics, statins, fibrates.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out within the framework of the topic of the state task “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

Correspondence author. Grigor'eva I.N., e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Citation. Grigor'eva I.N., Tov N.L., Nepomnyashchikh D.L. Hyperlipidemia and gut microbiota: the role of prebiotics, probiotics, statins and fibrates. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):6–16. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250301

Цель исследования – охарактеризовать микробиоту кишечника и ее метаболиты при гиперлипидемии и проанализировать ассоциации между микробиотой кишечника и некоторыми биологическими (пребиотики и пробиотики) и гиполлипидемическими (статины, фибраты) препаратами при лечении гиперлипидемий. Произведен поиск публикаций на русском или английском языке в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed/MEDLINE,

Google Scholar с 1975 г. до сентября 2024 г., чтобы определить приемлемые исследования, в которых изучены связи между составом микробиоты кишечника, липидами сыворотки крови и некоторыми лекарственными препаратами, с использованием следующих терминов: «дислипидемия», «уровень липидов в сыворотке», «общий холестерин (ОХС)», «холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)», «холестерин

липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)», «триглицериды (ТГ)», «микробиота кишечника», «пробиотики», «пребиотики», «статины», «фибраты». Извлечены все подходящие исследования и изучены ссылки на все выбранные исследования.

Микробиота при гиперлипидемии

Гиперлипидемия включает увеличение содержания ОХС, ХС ЛПНП и ТГ [1]. Многочисленные исследования подчеркнули важность желудочно-кишечного микробиома, состоящего из триллионов бактерий, грибов, архей, простейших и вирусов, в регулировании здоровья и заболеваний хозяина [2–11]. Микробиота кишечника участвует в возникновении и развитии гиперлипидемии и, регулируя хранение, расщепление и распределение липидов, представляет собой терапевтическую мишень, способную обратить вспять существующие гиперлипидемию, ожирение и связанные с ними метаболические синдромы [2]. В кале крыс с гиперлипидемией содержится значительно больше бактерий, продуцирующих липополисахариды (ЛПС) (например, *Bilophila*, *Oscillibacter* и *Sutterella*), повреждающих слизистую оболочку (*Bilophila* и *Akkermansia muciniphila*), и меньше бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) (*Lactobacillus*, *Alloprevotella*, *Coprococcus*, *Eubacterium* и *Ruminococcus*) и обладающих активностью гидролазы желчных солей (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium* и *Lactobacillus*), и других полезных бактерий (*Alistipes* и *Turicibacter*) [2]. Гиперлипидемия также изменяет структуру микробиоты кишечника у крыс, приводя к снижению экскреции солей желчных кислот в слепой кишке [3]. Кишечный микробный метаболит триметиламин N-оксид (ТМАО), связанный с метаболизмом ХС, способен снижать экспрессию холестерин-7 α -гидроксилазы CYP7A1, ключевого фермента синтеза желчных кислот, уменьшать пул желчных кислот, ингибировать транспорт ХС и способствовать его накоплению в клетке [4].

У пациентов с гиперхолестеринемией (без применения препаратов, снижающих уровень ХС) наблюдали изменения в микробиоте кишечника, включая истощение *Bifidobacterium*, увеличение кластера *Clostridium XIVa* и увеличение соотношения *Bacillota/Bacteroidota* (Международным комитетом по систематике прокариот (ICSP) в 2021 г. бактерии *Firmicutes* переименованы в *Bacillota*, *Bacteroidetes* – в *Bacteroidota* [5]). Кроме того, лечение антибиотиками мышей, нокаутированных по аполипопротеину Е, быстро приво-

дит к повышению уровня ХС в сыворотке крови, обратимому после прекращения приема антибиотиков, что демонстрирует взаимосвязь между микробиотой кишечника и липидами крови [6].

Пациенты с атеросклерозом имеют специфические бактериальные профили кишечника, характеризующиеся обогащением *Pseudomonadota* (бывшие *Proteobacteria*), включая *Enterobacter* spp. и *Escherichia-Shigella*, а также *Streptococcus* spp. [7]. Кроме того, по сравнению со здоровыми людьми, у лиц с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и гиперлипидемией наблюдается снижение количества бактерий, продуцирующих КЦЖК, таких как *Akkermansia*, *Roseburia intestinalis* или *Faecalibacterium prausnitzii*, наряду с другими типичными кишечными комменсалами, такими как *Bacteroides* spp., *Prevotella copri* или *Alistipes shahii* [6].

В клинических условиях медикаментозное лечение гиперлипидемии осуществляется в основном с помощью четырех классов препаратов: средства, снижающие уровень ХС (статины [8], ингибиторы абсорбции ХС и секвестранты желчных кислот), средства, снижающие уровень ТГ (фибраты [9], ниацин и омега-3 жирные кислоты), некоторые новые терапевтические средства – моноклональные антитела к PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9), алирокумаб [10], эволокумаб, ингибитор микросомального переносчика триглицеридов ломитапид, ингибитор синтеза аполипопротеина В мипомерсен и натуральные растительные лекарства [11]. Клинические исследования показали эффективность в лечении гиперлипидемии пребиотиков и пробиотиков, способных благотворно изменять кишечную микробиоту [12–38].

Пребиотики

Пребиотики представляют собой органические вещества, которые хотя и не усваиваются хозяином, но избирательно стимулируют метаболизм и размножение полезных бактерий в организме, где они играют важную роль в улучшении микроэкологии кишечника и регулировании липидного обмена [12]. Кроме того, пребиотики могут улучшать липидный обмен, усиливая эффекты пробиотиков и синтез КЦЖК, а также восстанавливать барьерную функцию кишечника [12]. Инулин способен модулировать липидный обмен (снижать уровень ХС ЛПНП и повышать содержание ХС ЛПВП), воздействуя на микробиоту кишечника [13]. Теабраунин из чая пуэр увеличивает концентрацию конъюгированных желчных кислот в подвздошной кишке, которые ин-

гибируют сигнальный путь кишечного рецептора желчных кислот/фарнезоид X-фибробластного фактора роста 15 FXR-FGF15 (bile acid/farnesoid X receptor-fibroblast growth factor 15), что увеличивает потери желчных кислот с калом, снижает содержание ХС в печени и липогенез, активизирует печеночный липолиз и, в итоге, уменьшает выраженность гиперхолестеринемии у мышей и у людей [3].

Добавка в высокожировую диету (ВЖД) мышей чеснока (*Allium sativum* L.), который содержит пребиотические компоненты и фруктаны, значительно улучшила вызванные ею дислипидемию и нарушение микробиома кишечника: снизила содержание ОХС, ХС ЛПНП (но не ХС ЛПВП и ТГ) и увеличила α -разнообразие микробиома кишечника, особенно увеличив относительное обилие семейства Lachnospiraceae и уменьшив относительное обилие рода *Prevotella* [14]. Другие авторы считают, что пребиотики не оказывают существенного благотворного влияния на метаболизм липидов или глюкозы у людей [15]. Таким образом, результаты испытаний пребиотиков на людях в отношении влияния на липидный обмен остались противоречивыми и предложенные основные механизмы, ответственные за эти эффекты, неубедительны [16]. Например, к людям не применимо объяснение, что гипотриглицеридемическое действие инулина может быть связано с подавлением синтеза жирных кислот *de novo* в печени, поскольку экзогенные пищевые жирные кислоты обеспечивают все необходимые субстраты для синтеза триглицеридов липопротеинов очень низкой плотности и потому скорость синтеза жирных кислот *de novo* крайне мала.

Пребиотики

Пребиотические микроорганизмы с наиболее хорошо изученным эффектом снижения содержания ХС у людей и животных относятся в основном к родам *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [17, 18]. В метаанализах, включавших 30 [19] и 32 рандомизированных контролируемых испытания (РКИ) [20] показано, что у пациентов с пребиотическими штаммами *Bifidobacterium lactis* (*B. lactis*) и *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*), VSL #3 и *L. plantarum* снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП по сравнению с контрольной группой составляло от 7,30 до 13,27 мг/дл. В метаанализе 15 РКИ ($n = 788$) обнаружены статистически значимые объединенные эффекты в виде снижения содержания ОХС, ЛПНП, индекса массы тела, причем испытание штамма *L. acidophilus* продемонстрировало более значительное уменьшение концентрации ЛПНП ($p < 0,001$) по сравнению

с другими типами штаммов [21]. В метаанализе 15 РКИ ($n = 976$) среди пробиотических видов рода *Lactobacillus* наибольшее снижение уровня ОХС наблюдали при использовании *L. plantarum*, а содержания ХС ЛПНП – при использовании *L. plantarum* и *L. reuteri* [22]. Другое исследование продемонстрировало, что штамм *L. acidophilus* наиболее эффективен в уменьшении концентрации ОХС и ХС ЛПНП (в среднем на 0,35 ммоль/л) у людей и с нормальным, и с умеренно повышенным уровнем ОХС [23]. Сходное влияние у взрослых с нормо- и гиперлипидемией оказывало применение штаммов *L. plantarum* СЕСТ 7527, 7528 и 7529 [24].

L. acidophilus снижает массу тела, ожирение, воспаление и резистентность к инсулину у мышей, получавших ВЖД, путем модулирования пути аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы и стерол-регуляторного элемента, связывающего белка-1с/рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом-альфа – АМПК-SREBP-1с/PPAR α (AMP-activated protein kinase and sterol regulatory element-binding protein-1c / peroxisome proliferator-activated receptors- α), а также активируя бурую жировую ткань и улучшая энергетический, глюкозный и липидный обмен веществ [25]. У людей старше 60 лет с гиперхолестеринемией, принимавших *L. plantarum* ECGC 13110402 в течение 6–12 недель, статистически значимо снизился уровень ОХС (на 37,6 %), ТГ (на 53,9 %), ХС ЛПВП (на 14,7 %) и АД (на 6,6 %) [26]. Возможные механизмы антигипертензивного потенциала пробиотиков включают улучшение липидного профиля, снижение резистентности к инсулину, модулирование содержания ренина, биоконверсию биоактивных изофлавонов и снижение массы тела [27].

Прием штамма *B. bifidum* ТМС3115 людьми с легкой дислипидемией увеличивает у них количество *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*), *Bacteroides* и *Actinomycetota* (бывшие *Actinobacteria*) [5], снижает количество *Pseudomonadota* (бывшие *Proteobacteria*) [5] и *Fusobacteria* и благотворно влияет на метаболизм липидов в сыворотке крови, уменьшая концентрацию ОХС, ТГ и ХС ЛПНП [28]. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном РКИ у детей с дислипидемией после приема пробиотиков (*B. animalis* подвид *lactis* MB 2409, *B. bifidum* MB 109В и *B. longum* подвид *longum* BL04) в течение трех месяцев по сравнению с плацебо снизился уровень ОХС (на 3,4 %, $p = 0,02$) и ХС ЛПНП (на 3,8 %, $p = 0,001$) [29].

Поддерживая баланс метаболитов (желчные кислоты, ЛПС, КЦЖК и ТМАО) в кишечнике, пребиотики способны снижать синтез ХС в печени и, следовательно, содержание липидов в крови

[18, 30]. Определены бактерии, синтезирующие ТМАО: филумы *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*) (роды *Anaerococcus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Desulfovibrio*, *Eubacterium*), *Pseudomonadota* (бывшие *Proteobacteria*) (роды *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Actinobacter*, *Citrobacter*), *Actinomycetota* (бывшие *Actinobacteria*) (роды *Mobiluncus*, *Olsenella*) и *Bacteroidota* (бывшие *Bacteroidetes*) (род *Bacteroides*) [7]. Введение *L. plantarum* (ZDY04) снизило уровень ТМАО в сыворотке не за счет влияния на экспрессию в печени флавинонооксигеназы-3 и метаболизм холина, ТМА и ТМАО, а посредством модулирования микробиоты кишечника мышей, увеличив численность *Lachnospiraceae* на 78,8 % и *Bacteroidaceae* с 1,8 до 3,6 % и уменьшив относительное количество бактерий рода *Mucispirillum* на 67 %; кроме того, *L. plantarum* опосредовал атеропротективный эффект у мышей, нокаутированных по гену аполипопротеина А, за счет уменьшения размера атеросклеротического поражения, наблюдаемого в секциях аортального синуса и во всей аорте [31].

Однако другие исследователи не обнаружили значительных эффектов пробиотиков на липиды сыворотки. Так, введение *L. rhamnosus* LC705 и *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS не повлияло на их уровень у здоровых мужчин [32], и лиофилизированный *L. acidophilus* не оказывал никакого эффекта на сывороточные липиды у 80 добровольцев с гиперхолестеринемией [33]. Не выявлено существенного влияния добавок с пробиотиками *Lactobacillus* на содержание ТГ и ХС ЛПВП [22]. Прием больными сахарным диабетом 2 типа симбиотиков, содержащих пробиотики (семейство *Lactobacillus*, семейство *Bifidobacterium*, *Streptococcus thermophilus*), пребиотики (фруктоолигосахарид), витамины группы В, лактозу, мальтодекстрин, никак не повлиял на уровень липидов, глюкозы, мочевины и креатинина [34].

Существует ряд возможных механизмов элиминации ХС пробиотиками, включая адсорбцию ХС на клеточных поверхностях и, таким образом, удаление его из циркуляции; ассимиляцию ХС в клеточных мембранах бактерий во время роста – механизм, который увеличивает прочность мембраны и устойчивость к лизису; преобразование ХС в копростанол в кишечнике бактериальными холестеринредуктазами, а затем прямой вывод с фекалиями [27]. Также пробиотики повышают активность гидролазы желчных солей, что увеличивает количество деконъюгированных желчных кислот, которые слабее всасываются в кишечнике (меньше участвуют в образовании мицелл, состоящих из ХС, желчных солей и фосфолипидов, не-

обходимых для абсорбции ХС в кишечнике), выводятся с калом, и для восполнения их количества в гомеостатическом ответе для синтеза желчных кислот *de novo* используется ХС, что приводит к снижению его уровня в сыворотке [26]. Другими словами, гидролазы желчных солей катализируют гидролиз С24-ациламидной связи конъюгированных желчных кислот и, таким образом, удаляют их из энтерогепатической циркуляции, способствуя утилизации ХС в печени [35].

Помимо продукции КЦЖК, кишечные микроорганизмы, в частности виды *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, синтезируют экзополисахариды, т.е. внеклеточные полисахариды, секретируемые или прикрепленные к клеточной стенке бактерий, которые влияют на их адгезию и обеспечивают защиту от стрессов окружающей среды, а также действуют как пребиотики, влияя на микробиом ЖКТ и снижая уровень ХС в сыворотке [36]. Так, экзополисахариды из *L. plantarum* BR2 снизили содержание ХС в бесклеточной среде на 47,5 % [37].

Мутации со снижением экспрессии и функции генов белков АТФ-связывающей кассеты (АВС), основных транспортеров оттока стеролов, приводят к накоплению ксеностеролов в плазме, связанному с изменениями липидного профиля, гипергликемией, повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [38]. Пробиотические бактерии могут модулировать ключевой транспорт ХС путем снижения экспрессии генов семейства транспортеров АВС типа А1 (АВСА1, АТФ-binding cassette family transporter-type A1), кластера дифференцировки 36 (CD36, cluster of differentiation 36), скэвинджер-рецептора класса В члена 1 (SCARB1, scavenger receptor class В member 1), С1-подобного белка Ниманна – Пика 1 (NPC1L1, Neimann-Pick C1-Like 1) – таким способом *Lactobacillus* значительно уменьшают всасывание ХС в кишечнике [39]. Пробиотики также способны модулировать синтез ХС, ингибируя 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу (HMGCR, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase), в частности, посредством продукции КЦЖК, что позволяет перераспределять ХС из плазмы в печень [40].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) – это перенос функциональных бактерий из фекалий здоровых животных или людей в кишечный тракт пациентов определенным образом (например, ректально) для регуляции микробиоты кишечника. ТФМ, полученная на фоне кормления мышей ВЖД с ресвератролом, природным полифенолом, изменила липидный обмен, стимулировала развитие бежевых адипоцитов в белой жировой ткани, уменьшила инсулинорезистент-

ность, воспаление и улучшила барьерную функцию кишечника [41]. У людей ТФМ показала обнадеживающие результаты в лечении воспалительных заболеваний кишечника и инфекции *Clostridioides difficile* [42].

Статины

Показано, что кишечная микробиота модулирует метаболизм более 30 одобренных лекарственных препаратов [43], в частности, увеличивая биодоступность статинов [8], которые в настоящее время являются наиболее широко используемым средством лечения гиперлипидемии. Аторвастатин и розувастатин значительно увеличили численность родов *Bacteroides*, *Butyricimonas* и *Mucispirillum* у крыс, находящихся на ВЖД [44]. Бактерии родов *Bacteroides* и *Butyricimonas* продуцируют масляную кислоту (КЦЖК), которая играет ключевую роль в улучшении метаболизма, в том числе при гиперлипидемии и гипергликемии [44]. У людей представленность *Blautia* и *Anaerostipes* положительно связана с выработкой масляной кислоты. Данные бактерии истощены у пациентов с острым коронарным синдромом, однако у таких больных, получавших статины, уровень *Blautia* и *Anaerostipes* сопоставим с таковым у здоровых людей [45], т.е. статины способны восстанавливать профиль микробиоты кишечника, измененный в условиях заболевания, в сторону более здорового состояния (уменьшая количество потенциально патогенных бактерий, таких как *Parabacteroides merdae*, но увеличивая численность полезных бактерий, таких как *Bifidobacterium longum subsp. longum*, *Anaerostipes hadrus* и *Ruminococcus obeum*) [45].

При оценке связи между составом кишечных бактерий и реакцией на статины у чувствительных к ним пациентов с гиперлипидемией наблюдали более высокое биоразнообразие микробиоты кишечника, увеличение родов *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* и *Bifidobacterium* и уменьшение рода *Clostridium* по сравнению с группой пациентов с гиперлипидемией, устойчивой к статинам [46]. В клиническом исследовании после терапии розувастатином уровень ОХС и ХС ЛПНП в крови половины пациентов снизился до нормального, а у других оставался высоким [47]. Учитывая, что различные составы микробиома кишечника у людей могут объяснять наблюдаемые различия в эффективности лечения розувастатином, авторы обнаружили, что численность бактерий филума *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*) и *Fusobacteria* отрицательно коррелировала с содержанием ХС ЛПНП, в то время как количество *Cyanobacteria* и *Lentisphaerae* – положительно.

Микробиота кишечника продемонстрировала вариации в своем составе, разнообразии и таксонах в связи с гиполипидемическим эффектом розувастатина: представленность 29 таксонов была больше в группе с нормолипемией на фоне статины, в то время как других 13 таксонов – в группе с недостаточным гиполипидемическим эффектом статины. Авторы считают, что модулирование микрофлоры кишечника может усилить эффективность статинов [47]. В обоих исследованиях [46, 47] более высокое разнообразие микробиома кишечника было связано с лучшим ответом на лечение статинами, что дает возможность предположить потенциальную роль кишечной микробиоты в действии статинов.

По сравнению со здоровыми людьми и с лицами с гиперхолестеринемией, не леченными статинами, пациенты с гиперхолестеринемией, получавшие аторвастатин, показали обогащение видов противовоспалительных бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* и род *Oscillospira*) и понижение числа бактерий провоспалительного вида (*Desulfovibrio* sp.) и видов, ассоциированных с желчными кислотами (*Bifidobacterium bifidum*, *Bilophila wadsworthia*) [48].

К полезным эффектам статинов *per se* относятся стимулирование экспрессии печеночных белков, которые функционируют как регуляторы синтеза желчных кислот (холестерин-7 α -гидроксилаза CYP7A1, 25-гидроксихолестерин-7 α -гидроксилаза CYP7B1, фарнезоидный X-рецептор FXR); удвоение концентрации литохоловой кислоты или снижение уровня фосфолипидов [49]. Тем не менее при введении симвастатина одновременно с антибиотиком все эти эффекты (в том числе гиполипидемический) уменьшались вплоть до полной отмены, свидетельствуя о том, что кишечный бактериальный состав может иметь большое значение в активности статины, в частности, за счет подавления синтеза желчных кислот из ХС [49]. В другой работе также обнаружили, что при уменьшении микробного разнообразия кишечника холестеринснижающий эффект розувастатина ослабляется [50]. Отмечено, что антибиотики могут влиять и на фармакокинетику, и на фармакодинамику ловастатина, и, следовательно, микробиом кишечника способен самостоятельно модулировать терапевтический эффект статинов [51].

У людей желчные кислоты и статины имеют одни и те же транспортеры в кишечнике: Р-гликопротеин (ABCB1), белок, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью 2 (MRP2, или ABCC2), и полипептид, транспортирующий органические анионы 1B1 1B1

SLCO21A6 (OATP1B1, organic anion-transporting polypeptide 1B1, в настоящее время переименован в solute carrier organic anion transporter family member) [52]. Пул желчных кислот может конкурировать с препаратами, снижающими уровень ХС, за транспортеры, тем самым влияя на их биодоступность и терапевтическую эффективность [53]. Такой эффект доказан для конкурентного взаимодействия вторичных желчных кислот с симвастатином за транспортер SLCO1B1 101 [43]. В этом процессе микробиота кишечника может играть важную роль, регулируя профиль желчных кислот: концентрация симвастатина в плазме крови положительно коррелирует с уровнем ряда вторичных желчных кислот [8]. Считается, что микробиота кишечника модулирует профиль желчных кислот, влияя на их конкурентное взаимодействие с желчными кислотами за транспортеры в клетках-хозяевах, что приводит к различиям в биодоступности и терапевтической эффективности статинов у разных людей из-за различий в конфигурациях микробиома кишечника [53].

Терапия статинами значительно уменьшает уровень ТМАО в плазме, что предполагает потенциальный вклад опосредованного ими подавления продукции ТМАО в снижение риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE) в дополнение к улучшению липидного профиля и к ослаблению воспаления [54].

В отличие от других исследователей, J.A. Caparrós-Martín et al. сообщают, что после лечения статинами уровень ХС не изменился, а микробное разнообразие снизилось, при этом основными таксонами были обогащенное семейство Bacteroidales S24.7 и истощенные представители филюма *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*), принадлежащие к семействам *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, которые входят соответственно в кластеры *Clostridium XIVa* и *IV* [55]. Кроме того, нарушилась продукция масляной кислоты, что указывает на функциональный дисбактериоз в кишечнике; наблюдаемые эффекты были опосредованы прегнановым X-рецептором PXR (pregnan-X-receptor) [55]. J.A. Caparrós-Martín et al. обнаружили, что влияние статинов на состав и функцию микробиоты кишечника не зависит от снижения уровня ХС, что показано при исследовании эффекта добавленного к терапии статинами вводимого подкожно алирокумаба, ингибитора PCSK9: алирокумаб достоверно снижал концентрацию ОХС, ТГ, ХС ЛПНП у пациентов с гиперлипидемией, но не был связан с изменениями таксономических профилей фекально-ассоциированной бактериальной микробиоты [10].

Почти во всех исследованиях наблюдались изменения в разнообразии микробиома кишечника после приема статинов, и в то же время их липидснижающий эффект был скомпрометирован при наличии кишечного бактериального дисбактериоза. Несмотря на это, на сегодняшний день недостаточно информации для персонализации выбора лечения гиперлипидемии на основе состава микробиома кишечника [56].

Фибраты

Фибраты – производные фибриновой кислоты, синтезированные для лечения гипертриглицеридемии и других дислипидемий посредством активации рецептора PPAR α . В исследовании у мышей *ob/ob* фенофибрат снизил численность *Bacteroidota* (бывшие *Bacteroidetes*) и *Actinomycesetota* (бывшие *Actinobacteria*) и увеличил численность *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*) на уровне типа [9], а уменьшение соотношения *Bacteroidota* (бывшие *Bacteroidetes*) / *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*) способствует развитию ожирения в различных моделях [57]. Также обнаружено, что фенофибрат снижает численность филюма *Actinomycesetota* (бывшие *Actinobacteria*), рода *Allobaculum* и порядка *Erysipelotrichales* и увеличивает количество представителей класса *Clostridia* [9]. Показано, что количество *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* и *Micrococcaceae* положительно коррелирует с ожирением [58]. Хотя лечение фенофибратом снизило численность *Micrococcaceae*, оно значительно увеличило относительную численность *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* на уровне семейства [9]. Эти данные свидетельствуют о том, что фенофибрат «усиливает» ожирение посредством модуляции микробиоты кишечника.

Напротив, X. Wang et al. обнаружили, что фенофибрат (0,1 % м/м) восстанавливает сниженное соотношение *Bacteroidota* (бывшие *Bacteroidetes*) / *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*) у мышей C57BL/6J, получавших ВЖД [59]. Показано, что КЦЖК бутират и пропионат активируют β -окисление в митохондриях, стимулируя рецепторы PPAR γ [60]. Однако фенофибрат снизил относительное обилие *Bacteroidia*, *Actinomycesetota* (бывшие *Actinobacteria*), *Allobaculum* и *Anaplasmataceae* [9], которые участвуют в производстве КЦЖК [61]. Вопреки данным [9], в работе X. Wang et al. лечение фенофибратом мышей на ВЖД увеличило численность бактерий, ассоциированных с КЦЖК, *Bacteroidota* (бывшие *Bacteroidetes*) на уровне типа, *Porphyromonadaceae* на уровне семейства, а также неклассифицированных родов семейств *Porphyromonadaceae*, *Barnesiella*, *Alloprevotella* и *Bifidobacterium*

[59]. Также добавка фенофибрата снижала обилие бактерий, содержащих ЛПС, у мышей на ВЖД, включая *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*) и *Pseudomonadota* (бывшие *Proteobacteria*) на уровне типа, *Desulfovibrionaceae* – на уровне семейства, а также неклассифицированных родов семейств *Desulfovibrionaceae*, *Acetatifactor*, *Flavonifractor*, *Oscillibacter* и *Anaerotruncus* [59]. Также фенофибрат уменьшил дислипидемию и улучшил повреждение барьерной функции кишечника у мышей на ВЖД [59].

В третьей работе кормление ВЖД мышей C57BL/6J увеличило относительную представленность *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*), *Pseudomonadota* (бывшие *Proteobacteria*), *Actinomyces* (бывшие *Actinobacteria*) (на уровне типа) и *Deferribacteres*, *Rikenellaceae*, *Desulfovibrionaceae*, *Clostridiales* и *Oscillibacter* (на уровне рода), тогда как относительное количество *Bacteroidota* (бывшие *Bacteroidetes*), *Verrucomicrobia* (на уровне типа) и *Epsilonbacteraeota*, *Ruminococcaceae* и *Parasutterella* (на уровне рода) снизилось [62]. Лечение фенофибратом обратило вспять вышеуказанные изменения численности бактерий, что способствовало снижению ожирения, гепатостеатоза, инсулинорезистентности у мышей с данной моделью неалкогольной жировой болезни печени [62]; так например, снижение относительной численности *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*) может быть связано с уменьшением накопления липидов в печени при данной патологии [63].

Таким образом, фенофибрат может как ослаблять [59, 62], так и усиливать вызванные ВЖД системное воспаление и нарушения липидного обмена [9] – возможно, существуют методологические различия, например, обусловленные выбранными моделями (мышей *ob/ob* и *C57BL/6J*).

Заключение

Микробиота кишечника открывает принципиально новые подходы к лечению заболеваний в эпоху прецизионной медицины, поскольку учет индивидуальных микробных реакций на терапию позволит выбрать оптимальные лекарственные препараты и повысить их эффективность и безопасность. В частности, многофункциональность изменений микробиоты кишечника и ее метаболитов в ответ на гиперлипидемию делает микробиом возможным драйвером лечения и профилактики кардиометаболических заболеваний. Подающий большие надежды потенциал терапии на основе микробиома кишечника еще предстоит проверить в клинических испытаниях, разработанных в соответствии с современными методами фармакомикробиотики.

Список литературы / References

1. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Ахмеджанов Н.М., ... Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Рос. кардиол. ж.* 2023;28(5):250–297. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471
2. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., Arabidze G.G., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Akhmedzhanov N.M., ... Shlyakhto E.V. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5): 250–297. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471
3. Song J.J., Tian W.J., Kwok L.Y., Wang Y.L., Shang Y.N., Menghe B., Wang J.G. Effects of microencapsulated *Lactobacillus plantarum* LIP-1 on the gut microbiota of hyperlipidaemic rats. *Br. J. Nutr.* 2017;118(7):481–492. doi: 10.1017/S0007114517002380
4. Huang F., Zheng X., Ma X., Jiang R., Zhou W., Zhou S., Zhang Y., Lei S., Wang S., Kuang J., ... Jia W. Theabrownin from Pu-erh tea attenuates hypercholesterolemia via modulation of gut microbiota and bile acid metabolism. *Nat. Commun.* 2019;10(1):4971. doi: 10.1038/s41467-019-12896-x
5. Григорьева И.Н. Атеросклероз и триметиламин-N-оксид – потенциал кишечной микробиоты. *Рос. кардиол. ж.* 2022;27(9):142–147. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5038
6. Grigorieva I.N. Atherosclerosis and trimethylamine-N-oxide – the gut microbiota potential. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(9):142–147. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5038
7. Robitzki D. Newly Renamed Prokaryote Phyla Cause Uproar. Available at: clck.ru/3M3Y2r
8. Kappel B.A., de Angelis L., Puetz A., Ballanti M., Menghini R., Marx N., Federici M. Antibiotic-induced gut microbiota depletion exacerbates host hypercholesterolemia. *Pharmacol. Res.* 2023;187:106570. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106570
9. Jie Z., Xia H., Zhong S.L., Feng Q., Li S., Liang S., Zhong H., Liu Z., Gao Y., Zhao H., ... Kristiansen K. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat. Commun.* 2017;8(1):845. doi: 10.1038/s41467-017-00900-1
10. Kaddurah-Daouk R., Baillie R.A., Zhu H., Zeng Z.B., Wiest M.M., Nguyen U.T., Wojnoonski K., Watkins S.M., Trupp M., Krauss R.M. Enteric microbiome metabolites correlate with response to simvastatin treatment. *PLoS One.* 2011;6(10):e25482. doi: 10.1371/journal.pone.0025482
11. Zhang Y., Jia X.B., Liu Y.C., Yu W.Q., Si Y.H., Guo S.D. Fenofibrate enhances lipid deposition via mod-

ulating PPAR γ , SREBP-1c, and gut microbiota in *ob/ob* mice fed a high-fat diet. *Front. Nutr.* 2022;9:971581. doi: 10.3389/fnut.2022.971581

10. Caparrós-Martín J.A., Maher P., Ward N.C., Saladié M., Agudelo-Romero P., Stick S.M., Chan D.C., Watts G.F., O'Gara F. An analysis of the gut microbiota and related metabolites following PCSK9 inhibition in statin-treated patients with elevated levels of lipoprotein(a). *Microorganisms.* 2024;12(1):170. doi: 10.3390/microorganisms12010170

11. Jia X., Xu W., Zhang L., Li X., Wang R., Wu S. Impact of gut microbiota and microbiota-related metabolites on hyperlipidemia. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021;11:634780. doi: 10.3389/fcimb.2021.634780

12. Delzenne N.M., Williams C.M. Prebiotics and lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 2002;13(1):61–67. doi: 10.1097/00041433-200202000-00009

13. Liu F., Prabhakar M., Ju J., Long H., Zhou H.W. Effect of inulin-type fructans on blood lipid profile and glucose level: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2017;71(1):9–20. doi: 10.1038/ejcn.2016.156

14. Chen K., Xie K., Liu Z., Nakasone Y., Sakao K., Hossain A., Hou D.X. Preventive effects and mechanisms of garlic on dyslipidemia and gut microbiome dysbiosis. *Nutrients.* 2019;11(6):1225. doi: 10.3390/nu11061225

15. McRorie J.W., Gibb R.D., McKeown N.M. Inulin-type fructans have no significant beneficial effects on lipid or glucose metabolism. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2017;71(5):677. doi: 10.1038/ejcn.2017.15

16. Li L., Li P., Xu L. Assessing the effects of inulin-type fructan intake on body weight, blood glucose, and lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Sci. Nutr.* 2021;9(8):4598–4616. doi: 10.1002/fsn3.2403

17. Miremadi F., Sherkat F., Stojanovska L. Hypocholesterolaemic effect and anti-hypertensive properties of probiotics and prebiotics: A review. *J. Funct. Foods.* 2016;25:497–510. doi: 10.1016/j.jff.2016.06.016

18. Abdi M., Esmaili Gouvarchin Ghaleh H., Ranjbar R. *Lactobacilli* and *Bifidobacterium* as anti-atherosclerotic agents. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2022;25(8):934–946. doi: 10.22038/IJBMS.2022.63860.14073

19. Cho Y.A., Kim J. Effect of probiotics on blood lipid concentrations: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(43):e1714. doi: 10.1097/MD.0000000000001714

20. Wang L., Guo M.J., Gao Q., Yang J.F., Yang L., Pang X.L., Jiang X.J. The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(5):e9679. doi: 10.1097/MD.00000000000009679

21. Sun J., Buys N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Med.* 2015;47(6):430–440. doi: 10.3109/07853890.2015.1071872

22. Wu Y., Zhang Q., Ren Y., Ruan Z. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178868. doi: 10.1371/journal.pone.0178868

23. Shimizu M., Hashiguchi M., Shiga T., Tamura H.O., Mochizuki M. Meta-analysis: effects of probiotic supplementation on lipid profiles in normal to mildly hypercholesterolemic individuals. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139795. doi: 10.1371/journal.pone.0139795

24. Fuentes M.C., Lajo T., Carrión J.M., Cuñé J. Cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults. *Br. J. Nutr.* 2013;109(10):1866–1872. doi: 10.1017/S000711451200373X

25. Kang Y., Kang X., Yang H., Liu H., Yang X., Liu Q., Tian H., Xue Y., Ren P., Kuang X., ... Fan W. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates obesity in mice through modulation of gut microbiota dysbiosis and intestinal permeability. *Pharmacol. Res.* 2022;175:106020. doi: 10.1016/j.phrs.2021.106020

26. Costabile A., Buttarazzi I., Kolida S., Quercia S., Baldini J., Swann J.R., Brigidi P., Gibson G.R. An *in vivo* assessment of the cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults. *PLoS One.* 2017;12(12):e0187964. doi: 10.1371/journal.pone.0187964

27. Lye H.S., Rahmat-Ali G.R., Liong M.T. Mechanisms of cholesterol removal by lactobacilli under conditions that mimic the human gastrointestinal tract. *International Dairy Journal.* 2010;20(3):169–175. doi: 10.1016/j.idairyj.2009.10.003

28. Wang K., Yu X., Li Y., Guo Y., Ge L., Pu F., Ma X., Cui W., Marrota F., He F., Li M. *Bifidobacterium bifidum* TMC3115 can characteristically influence glucose and lipid profile and intestinal microbiota in the middle-aged and elderly. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2019;11(4):1182–1194. doi: 10.1007/s12602-018-9441-8

29. Guardamagna O., Amaretti A., Puddu P.E., Raimondi S., Abello F., Cagliero P., Rossi M. *Bifidobacteria* supplementation: effects on plasma lipid profiles in dyslipidemic children. *Nutrition.* 2014;30(7-8):831–836. doi: 10.1016/j.nut.2014.01.014

30. Kim Y., Yoon S., Lee S.B., Han H.W., Oh H., Lee W.J., Lee S.M. Fermentation of soy milk via *Lactobacillus plantarum* improves dysregulated lipid metabolism in rats on a high cholesterol diet. *PLoS One.* 2014;9(2):e88231. doi: 10.1371/journal.pone.0088231

31. Qiu L., Tao X., Xiong H., Yu J., Wei H. *Lactobacillus plantarum* ZDY04 exhibits a strain-specific property of lowering TMAO via the modulation of gut microbiota in mice. *Food Funct.* 2018;9(8):4299–4309. doi: 10.1039/C8FO00349A

32. Hatakka K., Mutanen M., Holma R., Saxelin M., Korpela R. *Lactobacillus rhamnosus* LC705 together

- with *Propionibacterium freudenreichii* ssp *shermanii* JS administered in capsules is ineffective in lowering serum lipids. *J. Am. Coll. Nutr.* 2008;27(4):441–447. doi: 10.1080/07315724.2008.10719723
33. Lewis S.J., Burmeister S. A double-blind placebo-controlled study of the effects of *Lactobacillus acidophilus* on plasma lipids. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005;59(6):776–780. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602139
34. Ebrahimi Z.S., Nasli-Esfahani E., Nadjarzade A., Mozaffari-Khosravi H. Effect of symbiotic supplementation on glycemic control, lipid profiles and microalbuminuria in patients with non-obese type 2 diabetes: a randomized, double-blind, clinical trial. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2017;16:23. doi: 10.1186/s40200-017-0304-8
35. Song M., Yun B., Moon J.H., Park D.J., Lim K., Oh S. Characterization of selected *Lactobacillus* strains for use as probiotics. *Korean J. Food Sci. Anim. Resour.* 2015;35(4):551–556. doi: 10.5851/kosfa.2015.35.4.551
36. Korcz E., Kerényi Z., Varga L. Dietary fibers, prebiotics, and exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria: potential health benefits with special regard to cholesterol-lowering effects. *Food Funct.* 2018;9(6):3057–3068. doi: 10.1039/c8fo00118a
37. Sasikumar K., Kozhummil Vaikkath D., Devendra L., Nampoothiri K.M. An exopolysaccharide (EPS) from a *Lactobacillus plantarum* BR2 with potential benefits for making functional foods. *Biore-sour. Technol.* 2017;241:1152–1156. doi: 10.1016/j.biortech.2017.05.075
38. Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Суворова Т.С., Непомнящих Д.Л. Полиморфизмы генов-транспортеров оттока стеролов g5 и g8 АТФ-связывающей кассеты при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете 2 типа. *Атеросклероз.* 2024;20(1):6–15. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-6-15
- Grigor'eva I.N., Notova T.E., Suvorova T.S., Nepomnyashchikh D.L. Polymorphisms of the ATP-binding cassette sterol efflux transporter genes g5 and g8 in cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis = Atherosclerosis.* 2024;20(1):6–15. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-6-15
39. Lim F.T., Lim S.M., Ramasamy K. *Pediococcus acidilactici* LAB4 and *Lactobacillus plantarum* LAB12 assimilate cholesterol and modulate ABCA1, CD36, NPC1L1 and SCARB1 in vitro. *Benef. Microbes.* 2017;8(1):97–109. doi: 10.3920/BM2016.0048
40. Chen K., Li S., Chen F., Li J., Luo X. Regulation of the *Lactobacillus* strains on HMGCoA reductase gene transcription in human HepG2 cells via nuclear factor- κ B. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2016;26(2):402–407. doi: 10.4014/jmb.1507.07086
41. Wang P., Li D., Ke W., Liang D., Hu X., Chen F. Resveratrol-induced gut microbiota reduces obesity in high-fat diet-fed mice. *Int. J. Obes. (Lond).* 2020;44(1):213–225. doi: 10.1038/s41366-019-0332-1
42. Yadegar A., Bar-Yoseph H., Monaghan T.M., Pakpour S., Severino A., Kuijper E.J., Smits W.K., Terveer E.M., Neupane S., Nabavi-Rad A., ... Kao D. Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes. *Clin. Microbiol. Rev.* 2024;37(2):e0006022. doi: 10.1128/cmr.00060-22
43. Sun C., Chen L., Shen Z. Mechanisms of gastrointestinal microflora on drug metabolism in clinical practice. *Saudi Pharm. J.* 2019;27(8):1146–1156. doi: 10.1016/j.jpsps.2019.09.011
44. Kim J., Lee H., An J., Song Y., Lee C.K., Kim K., Kong H. Alterations in gut microbiota by statin therapy and possible intermediate effects on hyperglycemia and hyperlipidemia. *Front. Microbiol.* 2019;10:1947. doi: 10.3389/fmicb.2019.01947
45. Hu X., Li H., Zhao X., Zhou R., Liu H., Sun Y., Fan Y., Shi Y., Qiao S., Liu S., Liu H., Zhang S. Multi-omics study reveals that statin therapy is associated with restoration of gut microbiota homeostasis and improvement in outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Theranostics.* 2021;11(12):5778–5793. doi: 10.7150/thno.55946
46. Sun B., Li L., Zhou X. Comparative analysis of the gut microbiota in distinct statin response patients in East China. *J. Microbiol.* 2018;56(12):886–892. doi: 10.1007/s12275-018-8152-x
47. Liu Y., Song X., Zhou H., Zhou X., Xia Y., Dong X., Zhong W., Tang S., Wang L., Wen S., Xiao J., Tang L. Gut microbiome associates with lipid-lowering effect of rosuvastatin *in vivo*. *Front. Microbiol.* 2018;9:530. doi: 10.3389/fmicb.2018.00530
48. Khan T.J., Ahmed Y.M., Zamzami M.A., Siddiqui A.M., Khan I., Baothman O.A.S., Mehanna M.G., Kuerban A., Kaleemuddin M., Yasir M. Atorvastatin treatment modulates the gut microbiota of the hypercholesterolemic patients. *OMICS.* 2018;22(2):154–163. doi: 10.1089/omi.2017.0130
49. He X., Zheng N., He J., Liu C., Feng J., Jia W., Li H. Gut microbiota modulation attenuated the hypolipidemic effect of simvastatin in high-fat/cholesterol-diet fed mice. *J. Proteome Res.* 2017;16(5):1900–1910. doi: 10.1021/acs.jproteome.6b00984
50. Wang L., Wang Y., Wang H., Zhou X., Wei X., Xie Z., Zhang Z., Wang K., Mu J. The influence of the intestinal microflora to the efficacy of Rosuvastatin. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):151. doi: 10.1186/s12944-018-0801-x
51. Yoo D.H., Kim I.S., Van Le T.K., Jung I.H., Yoo H.H., Kim D.H. Gut microbiota-mediated drug interactions between lovastatin and antibiotics. *Drug Metab. Dispos.* 2014;42(9):1508–1513. doi: 10.1124/dmd.114.058354
52. Chen C., Mireles R.J., Campbell S.D., Lin J., Mills J.B., Xu J.J., Smolarek T.A. Differential interaction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors with ABCB1, ABCC2, and OATP1B1. *Drug Metab. Dispos.* 2005;33(4):537–546. doi: 10.1124/dmd.104.002477

53. Wan Y., Zuo T. Interplays between drugs and the gut microbiome. *Gastroenterol. Rep. (Oxf)*. 2022;10:goac009. doi: 10.1093/gastro/goac009
54. Li D.Y., Li X.S., Chaikijurajai T., Li L., Wang Z., Hazen S.L., Tang W.H.W. Relation of statin use to gut microbial trimethylamine n-oxide and cardiovascular risk. *Am. J. Cardiol.* 2022;178:26–34. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.05.010
55. Caparrós-Martín J.A., Lareu R.R., Ramsay J.P., Peplies J., Reen F.J., Headlam H., Ward N.C., Croft K.D., Newsholme P., Hughes J.D., O’Gara F. Statin therapy causes gut dysbiosis in mice through a PXR-dependent mechanism. *Microbiome*. 2017;5(1):95. doi: 10.1186/s40168-017-0312-4
56. Dias A.M., Cordeiro G., Estevinho M.M., Veiga R., Figueira L., Reina-Couto M., Magro F.; the Clinical Pharmacology Unit, São João Hospital University Centre. Gut bacterial microbiome composition and statin intake-A systematic review. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2020;8(3):e00601. doi: 10.1002/prp2.601
57. Grigor'eva I.N. Gallstone disease, obesity and the firmicutes/bacteroidetes ratio as a possible biomarker of gut dysbiosis. *J. Pers. Med.* 2020;11(1):13. doi: 10.3390/jpm11010013
58. Xiang J.Y., Chi Y.Y., Han J.X., Kong P., Liang Z., Wang D., Xiang H., Xie Q. *Litchi chinensis* seed prevents obesity and modulates the gut microbiota and mycobiota compositions in high-fat diet-induced obese zebrafish. *Food Funct.* 2022;13(5):2832–2845. doi: 10.1039/d1fo03991a
59. Wang X., Yu C., Liu X., Yang J., Feng Y., Wu Y., Xu Y., Zhu Y., Li W. Fenofibrate ameliorated systemic and retinal inflammation and modulated gut microbiota in high-fat diet-induced mice. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:839592. doi: 10.3389/fcimb.2022.839592
60. de Vos W.M., Tilg H., Van Hul M., Cani P.D. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut.* 2022;71(5):1020–1032. doi: 10.1136/gut-2021-326789
61. Machate D.J., Figueiredo P.S., Marcelino G., Guimarães R.C.A., Hiane P.A., Bogo D., Pinheiro V.A.Z., Oliveira L.C.S., Pott A. Fatty acid diets: regulation of gut microbiota composition and obesity and its related metabolic dysbiosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11):4093. doi: 10.3390/ijms21114093
62. Zhang D., Ma Y., Liu J., Wang D., Geng Z., Wen D., Chen H., Wang H., Li L., Zhu X., ... Ma L. Fenofibrate improves hepatic steatosis, insulin resistance, and shapes the gut microbiome via TFEB-autophagy in NAFLD mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2023;960:176159. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176159
63. Lu S., Zhang T., Gu W., Yang X., Lu J., Zhao R., Yu J. Volatile oil of *Amomum villosum* inhibits nonalcoholic fatty liver disease via the gut-liver axis. *Biomed. Res. Int.* 2018;2018:3589874. doi: 10.1155/2018/3589874

Сведения об авторах:

Григорьева Ирина Николаевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0069-7744, e-mail: grigorieva2024@yandex.ru
Тов Никита Львович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9734-1826, e-mail: nikita.tov@gmail.com
Непомнящих Давид Львович, д.м.н., проф., e-mail: dln_nco@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Grigor'eva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0069-7744, e-mail: grigorieva2024@yandex.ru
Nikita L. Tov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9734-1826, e-mail: nikita.tov@gmail.com
David L. Nepomnyashchikh, doctor of medical sciences, professor, e-mail: dln_nco@mail.ru

Поступила в редакцию 15.11.2024
После доработки 11.02.2025
Принята к публикации 25.03.2025

Received 15.11.2024
Revision received 11.02.2025
Accepted 25.03.2025