

ПИТАНИЕ — КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА — СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. НОВОЕ ИЗМЕРЕНИЕ

© Ольга Александровна Маталыгина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Ольга Александровна Маталыгина — к.м.н., аллерголог, иммунолог.
E-mail: novikova-vp@mail.ru

Резюме: статья посвящена новой концепции зависимости сердечно-сосудистых заболеваний от микробиоты кишечника. Обсуждаются атерогенные свойства эндотоксина кишечной микрофлоры и метаболитов, образующихся в процессе бактериального пищеварения.

Ключевые слова: микробиота, атеросклероз, карнитин, холин.

NUTRITION — INTESTINAL MICROBIOTA — CARDIOVASCULAR DISEASES. A NEW DIMENSION

© Olga A. Matalygina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Olga A. Matalygina — Ph. D., allergist, immunologist. E-mail: novikova-vp@mail.ru

Summary: The article is devoted to a new concept of the dependence of cardiovascular diseases on the intestinal microbiota. The atherogenic properties of the endotoxin of the intestinal microflora and metabolites formed in the process of bacterial digestion are discussed.

Key words: microbiota, atherosclerosis, carnitine, choline.

Сердечнососудистые заболевания в сравнении с другими болезнями уносят самое большое число человеческих жизней. По оценкам ВОЗ, в 2008 г. от сердечнососудистых заболеваний умерло около 17,3 миллионов человек, что составляет 30% от общего количества умерших в мире.

Основой хронической кардиоваскулярной патологии в подавляющем большинстве случаев является атеросклероз. Разработаны различные профилактические и терапевтические модели управления атеросклерозом. Тем не менее, даже при использовании современной гиплипидемической терапии с применением высоких доз статинов, остаточный кардиоваскулярный риск остается высоким и составляет, как минимум 50% [1].

Эта ситуация побудила к поискам новых объектов для изучения патогенеза атеросклероза. Последнее десятилетие сфокусировано на изучении причастности к нему бактерий ки-

шечника. Постепенно формируется концепция зависимости кардиометаболических последствий от микробиоты.

Это направление не является принципиально новым. Еще в 1888 г. И.И. Мечников высказал предположение, что причиной возникновения многих болезней является совокупное действие на клетки и ткани макроорганизма разнообразных токсинов и других метаболитов, продуцируемых бактериями, во множестве обитающими в пищеварительном тракте. «Второе дыхание» эта мысль получило уже в 70-е годы 20 века, во многом благодаря работам А.М. Уголева.

Сейчас уже хорошо известно, что продукты метаболизма микробных «комменсалов», попадая в кровоток, могут как удовлетворять определенные потребности организма, так и негативно влиять на его функциональные и метаболические процессы. Кишечная микробиота определяет характер ответа «хозяина» на фак-

торы окружающей среды и участвует в формировании его метаболического фенотипа. Эта способность делает микробиоту одним из ведущих игроков на поле патофизиологии хронических заболеваний: сердечнососудистых заболеваний, а также ожирения, сахарного диабета, неалкогольного жирового гепатоза печени и остеопороза.

Роль микрофлоры кишечника в патогенезе атеросклероза в значительной мере прояснилась после открытия и изучения механизмов действия, так называемого, кишечного эндотоксина (ЭТ). По структуре он представляет собой липополисахарид, который встроен в наружную дополнительную мембрану грамотрицательных бактерий. Его назначение — принимать на себя удар иммунной системы человека. Благодаря особенностям расположения эндотоксина, мембраноатакующий комплекс комплемента (C5-C9) формируется не в мембране бактерии, а вне ее, что позволяет патогену избежать разрушения.

При деструкции клеток ЭТ выходит во внешнюю среду, не теряя своей активности. Эффекты его действия зависят, прежде всего, от концентрации. В очень низких концентрациях он постоянно присутствует в общем кровотоке и полезен в качестве обязательного участника гомеостаза. Фундаментальной является способность ЭТ реагировать с самыми различными клеточными рецепторами: CD14, 18, 54, TLR, др. [2]. Это определяет его свойства как неспецифического активатора метаболических систем клетки и позволяет квалифицировать его как своеобразный «экзогормон». Он активирует все адаптивные системы, в том числе, иммунитет и гемостаз. Глобальная роль ЭТ определяется его способностью регулировать активность врожденного иммунитета.

Таким образом, в физиологических концентрациях ЭТ обеспечивает функцию выживания организма во внешней среде. Однако есть ситуации, которые приводят к значительному повышению его концентрации в общем кровотоке и возникновению так называемой эндотоксинальной агрессии (ЭА), что меняет вектор действия ЭТ с положительного на отрицательный [2]. При попадании в системный кровоток значительных количеств ЭТ и взаимодействии его с клеточными и гуморальными системами крови иницируются дополнительные биохимические и патофизиологические процессы. В частности, ЭТ снижает способность полиморфноядерных лейкоцитов реагировать на различные антигенные стимулы и угнетает бактерицидную активность гранулоцитов, приводя к

депрессии антибактериальной резистентности организма. Индуцированное ЭТ образование свободных радикалов кислорода, лизосомных ферментов, лейкотриенов и других биологически активных соединений может приводить к серьезному повреждению клеток и тканей [3].

Предположение о возможности участия ЭТ в патогенезе атеросклероза впервые было высказано в 1987 г. М.Ю. Яковлевым [4].

Что мы уже знаем об участии микробиоты кишечника в развитии атеросклероза?

Основные переносчики холестерина (ХС) — липопротеины, но работают они в противоположных направлениях:

- ЛПВП связывают ХС в тканях и транспортируют его в печень, проявляя тем самым антиатерогенное действие;
- ЛПНП перемещают ХС из печени в ткани. Достигая эндотелия сосудов, при определенных условиях они отдают ему ХС, способствуя образованию атеросклеротической бляшки.

ЭТ грамотрицательных бактерий кишечника способен вмешиваться в оба эти пути:

- В условиях ЭА ЛПВП начинают активно связывать ЭТ. Перегружаясь им, они оставляют значительное количество свободного ХС, повышая его уровень в сыворотке. В дополнение к этому ЭТ может гиперактивировать ключевой фермент синтеза ХС (ГМГ-КоА-редуктазы) в печени, что приводит к индукции гиперхолестеринемии, особенно у лиц, имеющих наследственную предрасположенность [5].
- С другой стороны, ЭТ способен связываться с ЛПНП и в их составе перемещаться к эндотелию сосудов. При повышении уровня ЛПНП он проникает в сосуды в большом количестве, фиксируется на эндотелии, гладких мышцах и макрофагах интимы артерий, связываясь с находящимися на мембране этих клеток, образующими рецепторами Toll-подобного типа. В результате происходит генерализованное повреждение мембран эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки и активация макрофагов, локализованных в интима артерий [6]. Активированные макрофаги в избыточном количестве поглощают холестерин из ЛПНП и превращаются вследствие этого в пенистые клетки, появление которых является одним из ранних признаков формирования атером [7].

Со временем такие пенистые клетки разрываются, изливая жиры, активирующие агрега-

цию тромбоцитов, приводящую к формированию тромбов. Способствует тромбозу активная продукция поврежденным эндотелием цитокинов и молекул клеточной адгезии [8].

Эндотоксинемия, обусловленная повышенной кишечной транслокацией бактерий, поддерживает активность коагуляционного каскада в стенках сосудов [9].

Важным фактором первичного повреждения эндотелия признается инфекция и сопутствующие ей клеточные и гуморальные реакции [10]. В конце 80-х, начале 90-х годов XX века исследованиями финских ученых у пациентов с коронарной болезнью были выявлены в повышенных титрах антитела к *Chlamydophila pneumoniae*, а непосредственно из атером были выделены живые возбудители. Оказалось, что они способны размножаться в макрофагах, в гладкомышечных и эндотелиальных клетках артерий человека, то есть, в клетках, вовлекаемых в процесс развития атеросклеротических повреждений. Присутствие инфекции в этих клетках индуцирует продукцию молекул адгезии, нарушает захват ЛПНП и их метаболизм, стимулирует накопление атерогенных липидов и эфиров холестерина макрофагами, преобразуя их в пенистые клетки [11, 12].

Что мы не знаем, но хотели бы узнать?

Существуют ли другие механизмы атерогенеза, которые связаны с кишечной микробиотой?

В последние годы стал открываться новый путь атерогенеза, который возникает из пищевых взаимоотношений человека и микроорганизмов. Рассмотрим его. Из всех имеющихся на сегодняшний день теорий патогенеза АС доминирует липолитическая. Ключевой момент теории — нарушение обмена липопroteидов, с развитием гиперлипидемии, образование модифицированных ЛПНП и ЛПОНП. Эта теория хорошо объясняет, почему употребление в пищу продуктов, богатых насыщенными жирами и холестерином, таких как красное мясо, яичный желток и другие, повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Однако исследования последних лет показали, что ускорять развитие атеросклероза эти продукты могут за счет таких компоненты, как холин и L-карнитин.

Холин входит в состав фосфатидилхолина и является жизненно важной молекулой. Свою основную функцию он реализует через построение клеточных мембран, а его метаболиты, являющиеся донорами метильных групп, влияют на ДНК и метилирование гистонов [14]. Тяжелая недостаточность холина может

клинически проявляться неврологическими нарушениями [15].

L-карнитин функционирует как транспортер жирных кислот в митохондрии, но в отличие от холина, не является обязательным компонентом нашего рациона, поскольку в достаточном количестве продуцируется в организме из лизина [16].

К продуктам, наиболее богатым холином, относят яичные желтки, молоко, печень, зародыши пшеницы, некоторые орехи, красное мясо. Последнее фактически рассматривается как эксклюзивный источник L-карнитина [17]. L-карнитин является также популярной пищевой добавкой, применяемой для сжигания жира. Многие положительные эффекты карнитина научно доказаны, но до сих пор не известно, вреден ли его избыток. Норма потребления L-карнитина для взрослого человека составляет 300 мг, тогда как для похудения и улучшения спортивных показателей оптимальными считаются дозы от 500 мг до 2 г в сутки

Новый путь атерогенеза представляет собой сложную цепочку превращений холина и L-карнитина в вещество, обладающее выраженными атерогенными свойствами — триметиламин-N-оксид (ТМАО). Было выявлено, что его образование из пищевых носителей холина и карнитина зависит от метаболизма кишечной микробиоты [18, 19].

Как это происходит?

Сложная экосистема кишечника содержит 100 триллионов микроорганизмов, представленных 5 тысячами видов [20]. Основные таксоны, представленные в кишечной микробиоте, состоят из жгутиковых бактерий отдела *Firmicutes* и рода *Bacteroides*. Их доля остается стабильной у большинства индивидов в течение длительного времени. Вместе с тем, состав оставшейся части микробиоты обладает значительной динамикой, на который, в частности, влияют пищевые предпочтения человека [21]. Так, избыточное употребление продуктов-концентраторов карнитина и холина способствует процветанию бактерий, для которых эти пищевые вещества являются главным пищевым субстратом [22]. Предполагают, что к ним относятся некоторые виды бактериоидов, поскольку они обладают фосфатидилхолин в холин, и бактерии класса *Erysipelotrichia* [23].

В процессе бактериального пищеварения образуется молекула — триметиламин (ТМА). Она подвергается абсорбции через стенку кишки и попадает в системный кровоток, да-

лее по портальной системе транспортируется в печень, где за счет активности семейства флавиновых монооксидаз (ФМО) трех типов происходит ее конвертация в триметиламин-N-оксид (ТМАО) [24].

Каков патогенетический вклад зависимого от микробиоты ТМАО в прогрессию атеросклероза? Ключевые моменты его патофизиологического действия:

- нарушение метаболизма стеролов различной локализации, включая сосудистую стенку, печень и кишечник [19];
- нарушение обратного транспорта холестерина ЛПВП, что ведет к повышению способности макрофагов накапливать холестерин и трансформироваться в пенистые клетки в атеросклеротических бляшках. Это происходит за счет увеличения экспрессии на поверхности макрофагов проатерогенного скевинджеррецептора CD36 и скевинджер-рецептора А [19];
- ингибирование накопления желчи в печени и снижение экспрессии белков, ответственных за синтез и транспорт желчных кислот, что связано с изменением стероидного метаболизма за счет уменьшения экспрессии матричной РНК печеночных ферментов, которые катализируют синтез желчных кислот [22].

В поддержку связи между богатыми L-карнитином и холином продуктами и составом кишечной микробиоты выступают работы, определившие различия между вегетарианцами и людьми, употребляющими животные жиры [25]. Сниженное потребление пищевых источников L-карнитина и холина не дает развиваться бактериям, синтезирующим ТМАО. Даже при включении L-карнитина в рацион людей, длительное время соблюдавших растительную диету, уровень ТМАО в крови и моче остается низким. Таким образом, широко бытующее мнение о том, что главным фактором риска развития атеросклероза является потребление большого количества насыщенных жиров и холестерина, поколеблено. Исследования 2013г не подтвердили данной связи [22]. Экспериментальные исследования на мышах выявили, что при добавлении в корм L-карнитина развитие атеросклеротических поражений у них происходило в отсутствие изменений в составе и содержании липидов и липопротеинов. С другой стороны, у мышей, получающих L-карнитин в комплексе с антибиотиками, нарушений не возникало [22]. Эти наблюдения подтверждают определяющую роль кишечной микробиоты в инициации АС.

Возможности модификации уровня ТМАО и его системных эффектов.

Выявленные связи между пищевыми предпочтениями человека и метаболической активностью микрофлоры его кишечника позволяют выдвигать новые гипотезы профилактики и лечения атеросклероза. Важнейшими точками приложения воздействий могут стать манипуляции с диетой и кишечной микробиотой. Самым очевидным способом влияния становится уменьшение потребления продуктов, богатых четвертичными аминами [26]. Такой простой способ наверняка может проявить себя как эффективная стратегия профилактики атеросклероза, особенно учитывая, что основные источники ТМАО богаты холестерином. Однако мы еще не располагаем данными о продолжительности периода модификации диеты, который был бы достаточен для формирования предпочтительного состава микрофлоры [24]. Рассматривается также возможность применения специфических оральных сорбентов ТМА, локализующих свое действие в просвете кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раскрыты горизонты новаторской темы в кардиоваскулярной патологии. Она основана на открытии неожиданных связей между структурными и функциональными «компартаментами» организма. Передовые позиции в сердечно-сосудистой медицине начинает занимать кишечная микробиота, проявляющая себя в роли крупнейшего эндокринного органа, способного к образованию широкого спектра биологически активных метаболитов. Высокая пластичность микробной популяции может стать основой новых методов профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Горнякова Н.Б. Резидуальный (остаточный) риск у больных очень высокого риска с атерогенными дислипидемиями, находящихся на терапии статинами. Проспективное исследование «Кристалл». Часть 1: цель, задачи, дизайн и исходные характеристики включенных пациентов. Атеросклероз и дислипидемии. 2013; 1(10): 26–34.
2. Яковлев М.Ю. Эндотоксинавая агрессия как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных. Успехи современной биологии. 2003; Т. 123(1): 31–40.
3. Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю., Галанкин В.Н. Эндотоксин и система полиморфноядерного лейкоцита. Архив патологии. М.: 1989; № 5: 3–11.

4. Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый шок. Казанский мед. журн. 1987; № 3: 161–167.
5. Memon R.F. et al. Endotoxin, tumor necrosis factor? and interleikin-1 decrease hepatic squalene synthase activity, protein, and mrna levels in syrian hamsters. *Journal of lipid research*. 1997. 38: 1620–1629.
6. Anikhovskayaa I. A., Kubatieva A.A., Yakovleva M. Yu. Endotoxin Theory of Atherosclerosis. *Human Physiology*. 2015; 41(1): 89–97.
7. Erridge C., Stewart J., Poxton I.R. Monocytes heterozygous for the Asp299Gly and Thr399Ile mutations in the Toll-like receptor 4 gene show no deficit lipopolysaccharides signaling. *J Exp Med*. 2003; 197(12): 1787–1791.
8. Кузнецов В.В., Гуляев Н.И. Атеросклероз и дислипидемии (клиника, диагностика, лечение). Учебно-методическое пособие. СПб.: БМА; 2012.
9. Van der Poll T., Levi M., Braxton C.C. et al. Parenteral nutrition facilitates activation of coagulation but not of fibrinolysis during human endotoxemia. *J. Infect. Dis*. 1998; 177: 793–795.
10. Libby P., Egan D., Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation*. 1997; 96(11): 4095–103.
11. Matsuura E., Kobayashi K., Lopez L.R. Preventing autoimmune and infection triggered atherosclerosis for an enduring healthful lifestyle. *Autoimmunity Rev*. 2008; 7(3): 214–22;
12. Sagastagoitia J.D., Saez Y., Vacas M. et al. Association between inflammation, lipid and haemostatic factors in patients with stable angina. *Thromb Res*. 2007; 120(1): 53–59.
13. Micha R., Wallace S.R., Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2010; 121(21): 2271–83.
14. Ueland P.M. Choline and betaine in health and disease. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34(1): 3–15.
15. Dumas M.E., Barton R.H., Toye A., et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(33): 12511–6.
16. Marcovina S.M., Sirtori C., Peracino A., et al. Translating the basic knowledge of mitochondrial functions to metabolic therapy: role of L-carnitine. *Transl Res*. 2013; 161(2): 73–84.
17. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S. et al. Intestinal Microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J*. 2013; 368: 1575–84.
18. Bennett B.J., De Aguiar Vallim T.Q., Wang Z. et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metabolism*. 2013; 17(1): 49–60.
19. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011; 472(7341): 57–63.
20. Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I. et al. Diversity, Stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012; 489(7415): 220–30.
21. Ding T., Schloss P.D. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature*. 2014; 509(7500): 357–60.
22. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., Sheehy B.T., et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. 2013; *Nat Med*.(19): 576–585.
23. Serino M., Blasco-Baque V., Nicolas S., et al. Far from the eyes, close to the heart: dysbiosis of gut microbiota and cardiovascular consequences. *Curr Cardiol Rep*. 2014; 16(11): 540.
24. Ierardi E., Sorrentino C., Principi M., et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine: a novel insight in the cardiovascular risk scenario. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2015; 4(4): 289–92.
25. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505(7484): 559–63.
26. Tang W.H., Hazen S.L. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2014; 124(10): 4204–11.

REFERENCES

1. Zubareva M.YU., Rozhkova T.A., Gornyakova N.B. Rezidual'nyj (ostatochnyj) risk u bol'nyh ochen' vysokogo riska s aterogennymi dislipidemiymi, nahodyashchisya na terapii statinami. [Residual (residual) risk in patients with very high risk of atherogenic dyslipidemia with being on statin therapy]. *Prospektivnoe issledovanie «Kristall»*. CHast' 1: cel', zadachi, dizajn i iskhodnye harakteristiki vkluchennyh pacientov. Ateroskleroz i dislipidemii. 2013; 1(10): 26–34.
2. YAKovlev M.YU. EHndotoksinovaya agressiya kak predozbolezny ili universal'nyj faktor patogenezabolevaniy cheloveka i zhivotnyh. [Endotoxin aggression as a prepain or a universal factor in the pathogenesis of human and animal diseases]. *Uspekhi sovremennoj biologii*. 2003; T. 123(1): 31–40.
3. Permyakov N.K., YAKovlev M.YU., Galankin V.N. EHndotoksin i sistema polimorfnoyadernogo lejkocita. [Endotoxin and the system of the polymorphonuclear leukocyte]. *Arhiv patologii*. M.: 1989; № 5: 3–11.
4. YAKovlev M.YU. EHndotoksinovyj shok. [Endotoxin shock]. *Kazanskij med. zhurn*. 1987; № 3: 161–167.
5. Memon R.F. et al. Endotoxin, tumor necrosis factor? and interleikin-1 decrease hepatic squalene synthase activity, protein, and mrna levels in syrian hamsters. *Journal of lipid research*. 1997. 38: 1620–1629.
6. Anikhovskayaa I. A., Kubatieva A.A., Yakovleva M. Yu. Endotoxin Theory of Atherosclerosis. *Human Physiology*. 2015; 41(1): 89–97.
7. Erridge C., Stewart J., Poxton I.R. Monocytes heterozygous for the Asp299Gly and Thr399Ile mutations in the

- Toll-like receptor 4 gene show no deficit lipopolysaccharides signaling. *J Exp Med*. 2003; 197(12): 1787–1791.
8. Кузнецов В.В., Гуляев Н.И. Атеросклероз и дислипидемии (клиника, диагностика, лечение). Учебно-методическое пособие. СПб.: ВМА; 2012.
 9. Van der Poll T., Levi M., Braxton C.C. et al. Parenteral nutrition facilitates activation of coagulation but not of fibrinolysis during human endotoxemia. *J. Infect. Dis*. 1998; 177: 793–795.
 10. Libby P., Egan D., Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation*. 1997; 96(11): 4095–103.
 11. Matsuura E., Kobayashi K., Lopez L.R. Preventing autoimmune and infection triggered atherosclerosis for an enduring healthful lifestyle. *Autoimmunity Rev*. 2008; 7(3): 214–22;
 12. Sagastagoitia J.D., Saez Y., Vacas M. et al. Association between inflammation, lipid and haemostatic factors in patients with stable angina. *Thromb Res*. 2007; 120(1): 53–59.
 13. Micha R., Wallace S.R., Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2010; 121(21): 2271–83.
 14. Ueland P.M. Choline and betaine in health and disease. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34(1): 3–15.
 15. Dumas M.E., Barton R.H., Toye A., et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(33): 12511–6.
 16. Marcovina S.M., Sirtori C., Peracino A., et al. Translating the basic knowledge of mitochondrial functions to metabolic therapy: role of L-carnitine. *Transl Res*. 2013; 161(2): 73–84.
 17. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S. et al. Intestinal Microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J*. 2013; 368: 1575–84.
 18. Bennett B.J., De Aguiar Vallim T.Q., Wang Z. et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metabolism*. 2013; 17(1): 49–60.
 19. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011; 472(7341): 57–63.
 20. Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I. et al. Diversity, Stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012; 489(7415): 220–30.
 21. Ding T., Schloss P.D. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature*. 2014; 509(7500): 357–60.
 22. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., Sheehy B.T., et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. 2013; *Nat Med*.(19): 576–585.
 23. Serino M., Blasco-Baque V., Nicolas S., et al. Far from the eyes, close to the heart: dysbiosis of gut microbiota and cardiovascular consequences. *Curr Cardiol Rep*. 2014; 16(11): 540.
 24. Ierardi E., Sorrentino C., Principi M., et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine: a novel insight in the cardiovascular risk scenario. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2015; 4(4): 289–92.
 25. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505(7484): 559–63.
 26. Tang W.H., Hazen S.L. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2014; 124(10): 4204–11.