

ТРИМЕТИЛАМИНОКСИД (ТМАО) КАК ПРЕДИКТОР РИСКА И МИШЕНЬ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМ

TRIMETHYLAMINOXIDE (TMAO) AS A RISK PREDICTOR AND A TARGET FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR AND CENTRAL NERVOUS SYSTEMS

I. Eremenko

Summary. Cardiovascular, cerebrovascular and neurodegenerative disorders, research for different ways for their prevention and treatment are actual problems of medicine. Recent studies have revealed potentially common pathogenetic links for all of this pathologies which are associated with the status of the gut microbiota. This review analyzes one of the key metabolites of the intestinal microbiota — trimethylamine-N-oxide (TMAO), and its relationship with the human body and the pathophysiology of metabolic syndrome, atherosclerosis, cardiovascular diseases, Alzheimer's disease. Special emphasis is placed on the participation of TMAO in the humoral regulation of metabolism, protein stability, and the immunotropic effects of TMAO. Author briefly described the pathophysiology of the above pathologies and the involvement of TMAO at certain stages of their pathogenesis. This review is attempt to critically examine TMAO as a significant metabolite of microflora and identify the role of TMAO as one of the links between the microbiota, metabolic disorders and complex processes underlying atherosclerosis and neurodegenerative disorders. In addition, author propose and describes perspective ways for the prevention and therapy based on the impact on the microbiota and its metabolites. The review is based on current research published in peer-reviewed journals.

Keywords: trimethylaminoxide, atherosclerosis, neurodegeneration.

Еременко Иван Иванович

Международная Школа «Медицина Будущего»;
Сеченовский Университет, Москва
dvavani@mail.ru

Аннотация. Одними из актуальных проблем современной медицины являются сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и нейродегенеративные заболевания, поиски подходов к их профилактике и лечению. Исследования последних лет выявили потенциально общие для этих патологий патогенетические звенья, связанные с состоянием кишечной микробиоты. В настоящей обзорной работе приведен анализ одного из ключевых метаболитов кишечной микробиоты — триметиламин-N-оксида (ТМАО), и его взаимосвязей с организмом человека и патофизиологией метаболического синдрома, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, а также болезни Альцгеймера. Особый акцент сделан на участие ТМАО в гуморальной регуляции метаболизма, стабильности белков, иммунотропные влияния ТМАО. Описана патофизиология вышеуказанных патологий и участие ТМАО на отдельных этапах их патогенеза. Автором сделана попытка критического рассмотрения ТМАО как значимого метаболита микрофлоры и выявление роли ТМАО как одного из звеньев, связывающих между собой микробиоту, метаболические расстройства и сложные процессы, лежащие в основе атеросклероза и нейродегенеративных расстройств. Помимо этого, предложены и рассмотрены перспективные средства для профилактики и терапии указанных патологий, основанные на воздействии на микробиоту и ее метаболиты. Обзор базируется на актуальных исследованиях, опубликованных в рецензируемых журналах.

Ключевые слова: триметиламиноксид, атеросклероз, нейродегенерация.

Введение

Наиболее угрожающими заболеваниями в XXI веке, по разным оценкам, занимающими лидирующие позиции в списках причин смертности, являются заболевания сердечно-сосудистой системы и цереброваскулярные заболевания [1]. Патогенетически обе эти причины тесно взаимосвязаны, в частности, они могут сочетаться (при системном атеросклерозе артерий); цереброваскулярные заболевания могут быть напрямую связаны с патологиями сердца и сосудов (например, тромбоэмболический инфаркт головного мозга, про-

исходящий из левого предсердия у больного мерцательной аритмией). К заболеваниям, вызывающим одни из самых высоких показателей инвалидизации, относятся дегенеративные заболевания центральной нервной системы, важнейшее из которых — болезнь Альцгеймера. Следует отметить, что все вышеперечисленные формы патологии представляют огромную сложность для профилактики и лечения: многие факторы, считающиеся факторами риска их развития, до сих пор окончательно не определены, а последствия данных заболеваний зачастую необратимы. В качестве одного из потенциально корректируемых факторов риска, общего для всех

указанных форм патологии рассматривается дисбиоз кишечника и других биотопов, в частности, ротовой полости, сопровождающийся патологическими сдвигами во всем организме, в частности, появлением потенциально токсичных метаболитов в биологических жидкостях организма [2, 3]. В настоящее время во всем мире ведется активное исследование самых разнообразных взаимосвязей микробиома кишечника со многими заболеваниями, и в данной работе подробно рассмотрен один из метаболитов кишечной микрофлоры — триметиламиноксид (ТМАО), изучение которого позволило некоторым специалистам считать его новым маркером, а также индикатором степени риска таких заболеваний, как атеросклероз, артериальная гипертензия и болезнь Альцгеймера [4].

Взаимосвязи кишечного микробиома и макроорганизма

Кажущееся на первый взгляд отсутствие взаимосвязи между дисбиозом кишечника и риском развития и прогрессирования таких системных заболеваний, как атеросклероз или болезнь Альцгеймера, опровергается многочисленными экспериментальными и клиническими данными. В частности, первые идеи о важной роли толстого кишечника и его микрофлоры были впервые широко высказаны И. И. Мечниковым в конце XIX столетия и были подкреплены данными об изменении в самочувствии и объективном состоянии пациентов после оперативной резекции различных участков толстого кишечника [5]. Однако лишь относительно недавно научное сообщество начало подробное изучение молекулярных механизмов взаимосвязей микрофлоры и организма, а также роль изменений в них с различными патологическими состояниями, выходящими за пределы желудочно-кишечного тракта. На сегодняшний день получены впечатляющие эксперименты, определившие конкретные механизмы, посредством которых отдельные представители микрофлоры влияют на гомеостаз всего организма. На основании большинства экспериментов все указанные механизмы можно разделить на три большие группы: гуморальные, нейрональные (трансневральные), а также иммунотропные (изменяющие иммунный гомеостаз) [6]. Триметиламиноксид (ТМАО) преимущественно рассматривается в контексте гуморальных, а также иммунотропных влияний микрофлоры.

Триметиламиноксид (ТМАО) и метаболизм

Триметиламиноксид (ТМАО) представляет собой небольшую органическую молекулу, продукт метаболизма бактериями кишечной микрофлоры таких соединений, как холин, бетаин и карнитин. ТМАО определяется в плазме крови, а также в некоторых других

биологических средах организма (в частности, существуют исследования, показывающие корреляцию между повышенным уровнем ТМАО в цереброспинальной жидкости и болезнью Альцгеймера) [7]. Некоторые исследователи полагают, что повышение содержания ТМАО и его предшественников ассоциировано с богатой насыщенными жирами и богатой холином диетой [8]. Определены и типы бактерий, синтезирующие ТМАО: к ним относятся представители типа Firmicutes — бактерии рода *Anaerococcus*, *Clostridium*, *Desulfitobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, а также представители Proteobacteria — *Desulfovibrio*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Actinobacter* [9]. Есть предположения, что это вещество может быть одним из звеньев, которым так называемая «западная» диета связаны с развитием ожирения и сахарного диабета (СД) II типа [10]. Крупное эпидемиологическое исследование показало, что содержание холина/бетаина/ТМАО в плазме крови коррелирует с прогрессированием неалкогольной жировой болезни печени — заболевания, тесно связанного с ожирением, метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью [11]. Небезызвестен и положительный эффект трансплантации микробиома кишечника людям с нормальной или сниженной массой тела пациентам, страдающим ожирением: имеются противоречивые данные относительно механизмов данной процедуры [12]. Показано снижение инсулинорезистентности, однако данный эффект кратковременный. Возможно, дополнительную роль играет временное снижение уровня ТМАО и некоторых других метаболитов микрофлоры, воздействующих на различные звенья патогенеза ожирения и метаболического синдрома: хронического воспаления в жировой ткани и патологические изменения фенотипа адипоцитов. Предполагают различные механизмы такой взаимозависимости: доказано, что ТМАО может опосредовать воспаление в различных тканях, в частности, в жировой, что изменяет метаболизм адипоцитов, увеличивает синтез ими резистина, снижая концентрацию GLUT4 (инсулин-зависимый рецептор глюкозы) на их мембране, усиливая инсулинорезистентность, что ассоциировано как с увеличением так называемого «абдоминального ожирения», так и с нарушением толерантности к глюкозе; помимо этого, появляются данные о важной роли оси ТМА/ФМОЗ/ТМАО (триметиламин/flavin монооxygenase 3/триметиламин-N-оксид) в качестве связующего звена между кишечной микробиотой, обменом холестерина и липидов и патофизиологии ожирения и атеросклероза [13]. Как полагают, ФМОЗ — фермент гепатоцитов, осуществляющий превращение ТМА в ТМАО; нокдаун ФМОЗ приводит к снижению всасывания холестерина в кишечнике, а также достоверно снижает соотношение ЛПНП/ЛПВП в сыворотке крови с изначально повышенным коэффициентом атерогенности, что подтверждает значительную роль ТМАО в этих процессах. Нарушение

обмена холестерина и триглицеридов, а также развитие инсулинорезистентности под действием ТМАО, действуя взаимосвязано, усугубляют одновременно два фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний — ожирение и нарушение толерантности к глюкозе (с высокой вероятностью перехода в СД II типа); помимо прочего, ТМАО непосредственно принимает участие в развитии атеросклероза. Очень важным и актуальным является исследование, которое подтвердило протективную роль вегетарианской диеты в развитии атеросклероза с точки зрения обмена ТМАО и его предшественников: авторы буквально называют употребление в пищу красного мяса (и других продуктов, содержащих L-карнитин) хронической интоксикацией L-карнитином [14]. В данной работе показана прямая корреляция между увеличением содержания L-карнитина в пище, усиление синтеза ТМАО кишечной микрофлорой и сразу несколько значимых эффектов: ТМАО и его предшественники изменяют всасывание холестерина в кишечнике, изменяют обмен желчных кислот в печени и их энтерогапатическую рециркуляцию, увеличивают накопление холестерина в макрофагах в местах с уже имеющимся атеросклерозом. В настоящее время проводятся активные исследования участия ТМАО в метаболизме липидов и в его роли в обмене углеводов, изучается возможность использования функциональных антагонистов холина/бетаина/ТМАО в качестве вспомогательных средств для более эффективного снижения веса: в частности, появляются исследования, говорящие о снижении концентрации ТМАО в сыворотке под действием ингибитора АПФ — эналаприла [15].

ТМАО и кардиоваскулярная патология

Участие ТМАО в патофизиологии атеросклероза

Одним из наиболее востребованных для исследователей микробиоты вопрос: могут ли метаболиты бактерий напрямую вызывать какие-либо патологии? Какова степень их участия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний: являются ли они ключевыми или, сопутствующими или направляющими процесс? Многие исследования роли ТМАО пока не дают окончательного ответа. Более того, статистические исследования взаимосвязи повышенного уровня ТМАО и его предшественников и некоторых ассоциированных патологий (сердечно-сосудистых, таких как инфаркт миокарда (ИМ), инсульты, фибрилляция предсердий, а также метаболических, таких как СД II типа), показывают противоречивые результаты. Некоторые из них показывают прямую взаимосвязь значимого увеличения риска развития указанных патологий с повышением уровня указанных метаболитов, а другие демонстрируют несущественное увеличение риска для сердечно-сосудистых

заболеваний и существенное только для СД II типа [16, 17]. Использование статистических методов в исследовании роли отдельных факторов риска (таких как ТМАО и его предшественников) в развитии конкретных патологий требует создание максимально однородных по другим показателям групп, чтобы чувствительность исследования к изучаемому фактору была максимальной — добиться этого достаточно трудно, однако крупный мета-анализ, основанный на результатах 19 исследований, суммарно изучивших более 19 000 пациентов, продемонстрировал увеличение риска сердечно-сосудистых событий [18]. Некоторые механизмы, доступные для изучения *in vitro/in vivo* на животных, изучены лучше. Доказано, что триметиламиноксид *in vitro* вызывает повреждение эндотелия, опосредованное оксидативным стрессом (одно из ключевых звеньев патогенеза атеросклероза и сердечно-сосудистых патологий) [19]. Помимо этого, под действием ТМАО в эндотелии активируется синтез HMGB1 (high-mobility group box protein 1), являющегося провоспалительным медиатором, опосредующим активацию эндотелия [20], увеличивается его проницаемость для липопротеидов низкой и очень низкой плотности, а также усиливается миграция моноцитов через эндотелий в стенку сосуда — под влиянием триметиламиноксида происходят воспалительные изменения эндотелия, характерные для атеросклероза [21]. Точный механизм этих влияний не выяснен: предполагается, что ТМАО может изменять свойства плазмолеммы эндотелиальных клеток и может оказывать токсическое воздействие; не исключается также геномный эффект: возможно, что данное вещество может регулировать экспрессию/репрессию некоторых генов в эндотелии и клетках воспаления [22]. Помимо этого, метаболические эффекты ТМАО, в частности, его влияния на обмен липидов, холестерина и желчных кислот опосредуют сразу несколько патогенетических механизмов развития атеросклероза: ТМАО изменяет всасывание экзогенного холестерина в кишечнике, влияет на синтез эндогенного холестерина в гепатоцитах (как указывалось ранее, важную роль в этих процессах играет печеночный фермент FMO3); возможно ТМАО также влияет на синтез рецепторов ЛПНП и непосредственно ЛПНП [23]. Эффекты на обмен веществ в совокупности увеличивают риски развития атеросклероза, так как в конечном итоге в сыворотке крови повышается содержание общего холестерина, а также соотношение ЛПНП/ЛПВП («коэффициент атерогенности»). Помимо этого, ТМАО влияет на активность одних из ключевых клеток в атеросклерозе, а именно макрофагов — «пенистых клеток», фагоцитирующих ЛПНП в интима пораженных сосудов с помощью скэвенджер-рецепторов: ТМАО затрудняет внутриклеточное переваривание ЛПНП, усиливая его накопление в интима сосудов [24]. Пока нет подробных данных о подобных эффектах предшественников ТМАО, таких, как L-карнитин, тем не менее многие авторы го-

ворят о не менее значимой роли этих метаболитов [25]. Указанные выше эффекты ТМАО и его предшественников на развитие инсулинорезистентности и возможности их участия в патогенезе СД и метаболического синдрома также указывают на другие возможные эффекты ТМАО, в частности, опосредованные воспалением, высказаны предположения относительно возможной роли ТМАО в формировании провоспалительного фенотипа в эндотелии, а также в возможной положительной регуляции одного из ключевых маркеров, ассоциированных с этим состоянием: С-реактивного протеина (СРП) [26].

ТМАО и ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Острый коронарный синдром

Примечательны крупные эпидемиологические исследования, утверждающие значимость ТМАО, а также и других метаболитов как факторов риска острых тромботических событий [27]. Большая часть исследований говорит о том, что практически для всех острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний повышение сывороточной концентрации ТМАО и его предшественников является фактором риска [28]. Такая неоднозначность выводов демонстрирует еще неполное понимание нами соотношения патогенности и протективности эффектов отдельных представителей микробиоты в острых сердечных событиях. Тем не менее, выявлены патогенетические механизмы, благодаря которым ТМАО может способствовать развитию таких состояний: была показана его способность увеличивать агрегацию и активацию тромбоцитов, что в совокупности с вышеуказанной его способностью вызывать дисфункцию эндотелия объясняет его участие в острых тромботических событиях [29]. Помимо этого, уровни ТМАО в сыворотке коррелируют с содержанием СРП в сыворотке и локальным повышением ИЛ-1 (интерлейкин-1) в интиме артерий, пораженных атеросклерозом; эти провоспалительные вещества являются независимыми факторами риска острого коронарного синдрома, а совместно могут еще больше повышать риск [26, 30]. Теоретический механизм в таком случае приблизительно следующий: ТМАО, усиливая местную воспалительную реакцию в нестабильной бляшке (plaque vulnerable), способствует ее разрыву (за счет хемоаттракции нейтрофилов, их активации, усилению фагоцитоза и выброса лизосомальных ферментов во внеклеточную среду и усилению катаболических процессов в бляшке), что является инициальным звеном острого тромбоза; усиленная под действием ТМАО способность тромбоцитов к агрегации и активированный эндотелий усиливают образование тромба в месте разрыва, что клинически может проявляться любой формой коронарного синдрома, в зависимости от тяжести указанных процессов.

Хроническая ИБС

Описанные выше процессы, в частности, прогрессирующий атеросклероз и непосредственно связанные с ним ишемические повреждения миокарда зачастую приводят к развитию клинического синдрома хронической сердечной недостаточности. Особенно интересно проследить, как взаимосвязано прогрессируют часто сочетающиеся у одного пациента патологические процессы: атеросклероз, дисфункция миокарда, инсулинорезистентность и ожирение. Показано, что застойные явления в кишечной стенке, возникающие вследствие хронической сердечной недостаточности, могут вызывать повышение проницаемости кишечного слизистого барьера, что в свою очередь ведет к увеличению содержания метаболитов кишечной микрофлоры (в частности, ТМАО, карнитина и липополисахарида (LPS)) в крови воротной вены, а также в системном кровотоке; помимо этого, в кишечнике происходят дисбиотические сдвиги и снижается концентрация бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (short chain fatty acids, SCFAs), играющих протективную и антагонистическую роль по отношению к ТМАО [31]. Выше описаны эффекты ТМАО на регуляцию обмена холестерина и липидов в гепатоцитах: в конечном итоге повышается коэффициент атерогенности сыворотки. Усиливающаяся под воздействием ТМАО инсулинорезистентность в жировой ткани, а также персистенция провоспалительного фенотипа адипоцитов также изменяют метаболизм липидов в сторону увеличения атерогенности. В результате совокупные метаболические эффекты ТМАО приводят к прогрессированию атеросклероза и ишемическим повреждениям миокарда. Более того, показана способность ТМАО непосредственно влиять на сократимость кардиомиоцитов: ТМАО может вызывать дезорганизацию Т-канальцевой сети и дисфункцию регуляции содержания Ca^{2+} , что может усиливать полимеризацию тубулина и нарушать процесс механического сокращения кардиомиоцитов, усугубляя таким образом систолическую дисфункцию миокарда [32], что еще больше усиливает явления сердечной недостаточности, приводящие к еще большему повышению проницаемости кишечного барьера,— таким образом замыкается порочный круг, связывающий микрофлору, метаболизм липидов и ИБС.

Приведенных данных достаточно для того, чтобы сделать определенные выводы: необходимы дальнейшие исследования потенциально атерогенных метаболитов микрофлоры, так как в дальнейшем это открывает сразу несколько перспектив для клинической практики. Во-первых, содержание указанных (а, возможно, и других метаболитов) в сыворотке крови — перспективный метод скрининга и контроля активности атеросклероза, весьма вероятно, что повышенный их уровень будет признан фактором риска атеросклероза. Во-вторых, от-

крывается новый терапевтический подход к комплексной профилактике и терапии атеросклероза, связанный с воздействием на кишечную микробиоту.

ТМАО и болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера представляет собой огромную проблему для здравоохранения: по данным Alzheimer's association в мире деменцией страдает почти 50 миллионов человек, при этом, как минимум, 75% всех случаев деменции вызваны болезнью Альцгеймера, что сопряжено с огромными экономическими потерями и с серьезной инвалидизацией большого числа пожилых людей [33]. В XXI веке прогнозируется рост числа заболевших данной болезнью, при этом не до конца ясно, с чем именно связан такой рост, поэтому неудивительно, что в мире активно ведется всестороннее изучение возможных причин и механизмов развития болезни Альцгеймера, а также самых разных подходов к ее лечению и профилактике. В некоторых крупных статьях, посвященных болезни Альцгеймера, упоминалось возможное влияние микробиоты на развитие данного заболевания, однако, на тот момент не было исследований, которые могли бы в полной мере опровергнуть или подтвердить такую возможность [34]. Тем не менее, в нескольких крупных работах было продемонстрировано наличие сразу нескольких патофизиологических осей, связывающих различные биотопы организма и центральную нервную систему. Эти «оси» связывают хроническое воспаление и нарушение проницаемости слизистых полости рта и кишечника с повышением содержания микробных метаболитов и антигенов в биологических средах организма [35]. Персистирующая иммунная стимуляция может затрагивать и головной мозг, так как некоторые из указанных агентов могут проникать через гемато-энцефалический барьер — показано, что у пациентов с различными патологическими процессами в ротовой полости или кишечнике может развиваться особая форма ответа нервной ткани — нейровоспаление. По данным исследований последних лет, оно может играть ключевую роль в развитии нейродегенеративных процессов [36]. Немаловажно, что в патогенезе нейровоспаления особую роль могут играть такие микробные метаболиты, как ТМАО и карнитин. Одно крайне интересное крупное статистическое исследование показало, что сразу несколько метаболитов кишечной флоры (им были даны специальные названия с приставкой AD (Alzheimer's Disease): AD-3,4-дигидроксибензолуксусная кислота, AD-маннитол и AD-янтарная кислота, а также ТМАО-AD) ассоциированы с развитием болезни Альцгеймера [37]. В данном исследовании, значимом для понимания степени участия микрофлоры в патогенезе деменции, продемонстрирована взаимосвязь диеты, богатой насыщенными жирами и продуктами, содержащими L-карнитин (красное мясо), уровнем ТМАО в цереброспинальной

жидкости (ЦСЖ), и степени когнитивных нарушений, независимо от их этиологии. Авторам удалось установить, что кишечные метаболиты напрямую взаимосвязаны с болезнью Альцгеймера, но косвенно связаны и с не менее значимым видом деменции — так называемой сосудистой деменции, которая возникает, чаще всего, на фоне атеросклеротического поражения сосудов головного мозга и хронической ишемии мозга. Другое статистическое исследование, проведенное с использованием линейного регрессионного анализа, продемонстрировало, что уровень ТМАО статистически значимо повышен в группе людей с подтвержденной болезнью Альцгеймера по сравнению с группой здоровых людей [38]. Наличие прямой взаимосвязи между повышенным уровнем ТМАО в ЦСЖ и развитием болезни Альцгеймера статистически доказано, однако механизмы этой взаимосвязи, как и патогенеза развития этой болезни, остаются непонятными и интригующими. Для понимания того, как именно бактериальные метаболиты могут влиять на процессы, происходящие в мозге, необходимо остановиться на уже выясненных компонентах патогенеза болезни Альцгеймера [39].

В настоящий момент наиболее современная и правдоподобная теория возникновения болезни Альцгеймера базируется на том, что это заболевание возникает вследствие нарушения обмена и конформации определенных нейрональных белков (белка-предшественника амилоида, amyloid-precursor-protein, APP) с формированием β -амилоида, а также нарушения функции тау-протеина, основная функция которого — связь с нейрофиламентами и поддержание их конфигурации. Данные предположения основаны, прежде всего, на богатом опыте патологоанатомических находок, патогномичных для болезни Альцгеймера («сенильных бляшек», а также патологических клубков в нейронах, содержащих гиперфосфорилированный тау-протеин в головном мозге), а также на многочисленных исследованиях *in vivo* и *in vitro*, давших подробные объяснения, как устроен патогенез указанной патологии. Было выяснено, что β -амилоид, обладающий доказанной нейротоксичностью, склонный к агрегации и формированию амилоидных сенильных бляшек, которые также могут непосредственно оказывать токсическое действие на нейроны. В норме обмен APP происходит по двум путям: неамилоидогенный (когда APP расщепляется на поверхности нейрона сначала α -секретазой, а затем γ -секретазой, при этом образуется растворимый фрагмент) и амилоидогенный (когда APP подвергается эндоцитозу, затем расщепляется внутриклеточно β -секретазой, а затем γ -секретазой — при этом образуется две изоформы A β -амилоидного белка). Другой патогенетический путь развития болезни Альцгеймера, связанный с тау-протеином и нейрофиламентами, гораздо менее изучен, и предполагается, что он играет сопутствующую, а не основную роль. Тем

не менее, оба пути связаны как с генетическими причинами (а также эпигенетическими изменениями генов, задействованных в обмене указанных белков), так и внешними воздействиями, в частности, с метаболитами кишечной микрофлоры. Примечательно, что ТМАО, как демонстрируют исследования, связан с обоими указанными выше путями, и были продемонстрированы не только возможные механизмы его участия в патофизиологии болезни Альцгеймера, но и перспективы терапевтического воздействия на него.

В контексте участия ТМАО важной является теория о так называемых «внутренне неустойчивых белках» (intrinsically disordered proteins, IDPs), к которым относятся упомянутые выше β -амилоид тау-протеин [40]. Биохимические исследования данных белков показали наличие комплексной регуляции их конформации и функционирования огромным множеством факторов (генетических, включая эпигенетические изменения генов, кодирующих данные белки), а также гуморальных (в частности, в нескольких крупных работах были рассмотрены ТМАО, мочевины, и многие другие вещества, так или иначе воздействующие на белки). Было показано, что *in vitro* данная регуляция осуществляется на тончайшем уровне, что дало предпосылки для разработки гипотезы о «суперпозиции ансамблей» — о сложной и многокомпонентной системе регуляции «ансамблями» (термин, употребляемый для характеристики совокупности различных внутренних и внешних факторов) структуры и функционирования белков в живом организме [41]. Эта теория необходима и для более точного понимания и эффективного исследования патологий, связанных с нарушением конформации белков (в числе которых и болезнь Альцгеймера), так как она позволяет расширить наши знания о факторах, влияющих на белки, участвующих в патогенезе заболеваний, и создает предпосылки для воздействия на них для профилактики и лечения.

В последние годы теория суперпозиции ансамблей активнейшим образом исследуется с самых разных точек зрения, но одним из ключевых направлений является изучение влияния триметиламиноксида на состояние белков. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что ТМАО играет роль «защитного фактора» — в физико-химической концепции — это означает, что он предотвращает нарушение конформации сложного белка и усиливает его агрегацию (что может вызвать некоторую путаницу: если ТМАО усиливает агрегацию патологического белка, каковым является β -амилоид, то с медицинской точки зрения он оказывает не протективное, а деструктивное для нервной системы влияние) [42]. Точные молекулярные механизмы данного эффекта неизвестны: есть данные и в пользу непосредственной стабилизации белковых агрегатов за счет связывания ТМАО с их

отдельными внутренними участками [43]. В другой достаточно крупной работе, изучавшей разделение белков в двух водных двухфазных системах (aqueous two-phase systems, ATPSs), различавшихся тем, что в одной присутствовал ТМАО, а в другой — нет, было показано отсутствие прямого влияния ТМАО на белки и выдвинуто предположение, что ТМАО влияет на свойства растворителя, тем самым опосредованно изменяя свойства белков [44]. В любом случае, эти биофизические исследования подтверждают возможность непосредственного участия ТМАО в нейродегенеративных процессах, связанных с нарушением строения и функционирования протеинов, и могут служить объяснением установленной прямой взаимосвязи между концентрацией ТМАО в ЦСЖ и тяжестью болезни Альцгеймера.

Помимо участия ТМАО в сложной биофизической регуляции стабильности амилоидогенного протеина, показана более сложная и обширная способность ТМАО в регуляции функционирования тау-протеина. Белок тау участвует в аксональном транспорте, регулирует функционирование рецепторов синаптической мембраны (в частности, за счет регуляции экзо/эндоцитоза N-метил-D-аспартатных рецепторов), играет важную роль в поддержании структуры нейрофибрилл [45]. Таупатии — группа разнородных заболеваний, общим признаком которых является наличие патологического фолдинга тау-протеина — к ним относятся кортико-базальная дегенерация, фронтотемпоральная деменция с паркинсонизмом, болезнь Пика, прогрессирующий надъядерный паралич. Их объединяет инициальное нарушение (например, вследствие мутации или эпигенетических нарушений) функционирования белка тау, что обуславливает накопление патологического тау, скопление «клубков» нейрофибрилл, исчезновение дендритных шипиков и нарушение ультраструктуры синапса, что является морфологическим проявлением тау [41]. Патогенетические механизмы данных заболеваний остаются неясными: есть данные в пользу повышения чувствительности нейронов к эксайтотоксичности, но нельзя исключать и прямую токсичность агрегатов тау для нервных клеток. Как было сказано ранее, для болезни Альцгеймера характерно гиперфосфорилирование тау-протеина, которое в свою очередь нарушает структуру нейропиля и может усугублять нейротоксичность амилоидных белков. Нарушение конформации тау, его патологическое свертывание может усугубляться ТМАО: биофизические исследования говорят о том, что *in vitro* ТМАО поддерживает и усиливает агрегацию патологического тау — тау относится к классу вышеупомянутых IDPs, и его конформация достаточно сильно изменчива [46]. Основная сложность заключается в изучении подобных влияний бактериальных метаболитов *in vivo*, так как вероятнее всего инициальным звеном описанных выше нейродегенеративных заболеваний являются первичные нару-

шения генов указанных белков (APP и тау-протеина), а ТМАО и ему подобные агенты только поддерживают и усиливают патологический процесс их агрегации и нейротоксичности.

Перспективы воздействия и микробные метаболиты

Необходимо подчеркнуть, что микробиота любого биотопа, особенно толстого кишечника, крайне разнородная и многокомпонентная субстанция, каждый представитель которой может синтезировать сотни метаболитов, так или иначе влияющих на организм-хозяин. Противоречивые, иногда трагичные результаты клинических исследований различных манипуляций с микрофлорой (особенно это касается трансплантации микробиоты) наглядно доказывают, что преждевременное и необоснованное использование такой терапии может привести к печальным последствиям. Значимое участие в осуществлении регуляторной функции микробиоты принимают сотни известных веществ (разнообразные короткоцепочечные жирные кислоты, производные индола, вторичные желчные кислоты, полифенолы, витамины, производные липидов) и многие еще даже не открытые вещества [47]. Выше описаны бактерии, продуцирующие ТМАО, но весьма вероятно, что они синтезируют и другие вещества, возможно, оказывающее протективную роль в патофизиологии указанных патологий. Наиболее эффективным является подход, заключающийся в изучении микробиоты пациентов с конкретным заболеванием, выявление патологических изменений и сдвигов в соотношении разных микроорганизмов и точечная терапевтическая коррекция микрофлоры при конкретных патологических состояниях. Есть обнадеживающие результаты использования про- и пребиотиков, а также отдельные случаи успешного воздействия на микробиоту с помощью антибиотиков у больных атеросклерозом и нарушениями метаболизма глюкозы и липидов [48]. Другой перспективный подход — блокирование синтеза и реализации патологических эффектов уже изученных метаболитов. Интересны исследования вещества ресвератрола — природного полифенола, содержащегося в некоторых фруктах и ягодах (в частности, в плодах винограда). Было показано, что он обладает антиатерогенным и антиоксидантным свойством при достаточно плохой биодоступности, что позволило высказать гипотезу о его ключевых влияниях непосредственно в кишечнике [49]. Работы последних лет продемонстрировали, что ресвератрол подавляет синтез ТМАО микробиотой кишечника, повышает рост *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Опосредованные ресвератролом эффекты включают регуляцию энтерогепатической рециркуляции желчных кислот и их синтеза в печени. Продemonстрировано усиление фармакологической активности гипоглике-

мического средства метформина при его применении вместе с плодами ягод, богатых полифенолами, включая ресвератрол — весьма возможно, что этот позитивный эффект обусловлен снижением влияния ТМАО, усиливающего инсулинорезистентность в жировой ткани, а также изменяющего метаболизм холестерина и триглицеридов. Есть данные в пользу прямого нейропротективного эффекта ресвератрола в профилактике и терапии болезни Альцгеймера, однако необходимые дополнительные исследования его эффективности [50]. Исходя из исследований, подтвердивших роль «западной» диеты и употребления богатых холином продуктов (красного мяса, куриных яиц), наиболее безопасной и оптимальной профилактической мерой следует считать соблюдение диеты, ограничивающей указанные продукты, а также обогащение рациона свежими фруктами и ягодами.

Заключение и выводы

Комплексное изучение человеческой микробиоты демонстрирует факты, ставящие патологические процессы, так или иначе изменяющие ее состав или метаболизм, в один ряд с уже доказанными звеньями патогенеза многих человеческих заболеваний и, в частности, рассмотренных в данной работе атеросклероза и болезни Альцгеймера. Достаточно подробно уже описаны молекулярные механизмы влияния триметиламиноксида — одного из доказанных ключевых метаболитов микробиоты — на метаболические процессы (особенно метаболизм триглицеридов и холестерина, участие в прогрессировании инсулинорезистентности). Доказано его участие в процессах воспаления, играющих важную роль в патофизиологии атеросклероза, а также в активации сложного состояния — нейровоспаления, участвующего в процессах нейродегенерации. Помимо этого, триметиламиноксид способен влиять на конформацию и стабильность белков, участвующих в патогенезе болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний. С точки зрения клинической практики особенно важно, что изменение диеты и коррекция бактериального состава микрофлоры изменяет и концентрации описанных потенциально патогенных метаболитов в биологических жидкостях организма, и уже есть подтвержденные случаи успешности такого подхода в терапии некоторых хронических патологий, особенно метаболического синдрома. Такая терапия может сочетать в себе и этиологический, и патогенетический подходы: точечная антибиотикотерапия нейтрализует источник патогенного метаболита (фактически — токсина), изменение диеты снижает содержание субстратов-предшественников этих метаболитов. Помимо нацеленных на микробиоту подходов перспективным может стать разработка антагонистов описанных веществ, в том числе ТМАО. На данный момент нельзя утверждать, что

микробиота — ключевое звено патогенеза таких комплексных заболеваний, как метаболический синдром, атеросклероз и болезнь Альцгеймера, однако сам факт участия микробиоты в их развитии доказан. Для расши-

рения наших знаний о регуляторных свойствах микробиоты и для разработки подходов к профилактике и терапии, связанных с воздействием на них, необходимо продолжение исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану / Кумар В., Аббас А. К., Фаусто Н., Астер Дж. К.; пер. с англ.; под ред. Е. А. Коган. В 3 т. Том 1: главы 1–10. — М.: Логосфера, 2014. — 624 с. — глава 10
2. Meghil MM, Cutler CW. Oral Microbes and Mucosal Dendritic Cells, "Spark and Flame" of Local and Distant Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Vol. 21 № 5 P:1643. doi:10.3390/ijms21051643
3. Ma J, Li H. The Role of Gut Microbiota in Atherosclerosis and Hypertension. *Front Pharmacol.* 2018 Vol. 9 P:1082. doi:10.3389/fphar.2018.01082
4. Janeiro MH, Ramírez MJ, Milagro FI, Martínez JA, Solas M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients.* 2018 Vol. 10 № 10 P:1398. doi:10.3390/nu10101398
5. Basted AC, Logan AC, Selhub EM. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part I — autointoxication revisited. *Gut Pathog.* 2013 Vol. 5 № 1 P:5. doi: 10.1186/1757-4749-5-5
6. Kataoka K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease. *J Med Invest.* 2016 Vol. 63 № 1–2 P:27–37. doi:10.2152/jmi.63.27
7. Del Rio D, Zimetti F, Caffarra P, et al. The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine-N-Oxide Is Present in Human Cerebrospinal Fluid. *Nutrients.* 2017 Vol. 9 № 10 P:1053. doi:10.3390/nu9101053
8. Fu BC, Hullar MAJ, Randolph TW, et al. Associations of plasma trimethylamine N-oxide, choline, carnitine, and betaine with inflammatory and cardiometabolic risk biomarkers and the fecal microbiome in the Multiethnic Cohort Adiposity Phenotype Study. *Am J Clin Nutr.* 2020 Vol. 111 № 6 P:1226–1234. doi:10.1093/ajcn/nqaa015
9. Fennema D, Phillips IR, Shephard EA. Trimethylamine and Trimethylamine N-Oxide, a Flavin-Containing Monooxygenase 3 (FMO3)-Mediated Host-Microbiome Metabolic Axis Implicated in Health and Disease [published correction appears in *Drug Metab Dispos.* 2016 Dec Vol. 44 № 12 P:1949]. *Drug Metab Dispos.* 2016 Vol. 44 № 11 P:1839–1850. doi:10.1124/dmd.116.070615
10. Leustean AM, Ciociu M, Sava A, et al. Implications of the Intestinal Microbiota in Diagnosing the Progression of Diabetes and the Presence of Cardiovascular Complications. *J Diabetes Res.* 2018;2018:5205126. doi:10.1155/2018/5205126
11. Aragonès G, Colom-Pellicer M, Aguilar C, et al. Circulating microbiota-derived metabolites: a "liquid biopsy?". *Int J Obes (Lond).* 2020 Vol. 44 № 4 P:875–885. doi:10.1038/s41366-019-0430-0
12. Kang Y, Cai Y. Gut microbiota and obesity: implications for fecal microbiota transplantation therapy. *Hormones (Athens).* 2017 Vol. 16 № 3 P:223–234. doi:10.14310/horm.2002.1742
13. Warriar M, Shih DM, Burrows AC, et al. The TMAO-Generating Enzyme Flavin Monooxygenase 3 Is a Central Regulator of Cholesterol Balance. *Cell Rep.* 2015 Vol. 10 № 3 P:326–338. doi:10.1016/j.celrep.2014.12.036
14. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013 Vol. 19 № 5 P:576–585. doi:10.1038/nm.3145
15. Konop M, Radkowski M, Grochowska M, Perlejewski K, Samborowska E, Ufnal M. Enalapril decreases rat plasma concentration of TMAO, a gut bacteria-derived cardiovascular marker. *Biomarkers.* 2018 Vol. 23 № 4 P:380–385. doi:10.1080/1354750X.2018.1432689
16. Li XS, Wang Z, Cajka T, et al. Untargeted metabolomics identifies trimethyllysine, a TMAO-producing nutrient precursor, as a predictor of incident cardiovascular disease risk. *JCI Insight.* 2018 Vol. 3 № 6 P: e99096. doi:10.1172/jci.insight.99096
17. Roncal C, Martínez-Aguilar E, Orbe J, et al. Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) Predicts Cardiovascular Mortality in Peripheral Artery Disease. *Sci Rep.* 2019 Vol. 9 № 1 P:15580. doi:10.1038/s41598-019-52082-z
18. Heianza Y, Ma W, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Heart Assoc.* 2017 Vol. 6 № 7 P: e004947. doi:10.1161/JAHA.116.004947
19. Ke Y, Li D, Zhao M, et al. Gut flora-dependent metabolite Trimethylamine-N-oxide accelerates endothelial cell senescence and vascular aging through oxidative stress [published correction appears in *Free Radic Biol Med.* 2018 Dec Vol. 129 P:608–610]. *Free Radic Biol Med.* 2018 Vol. 116 P:88–100. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.007
20. Singh GB, Zhang Y, Boini KM, Koka S. High Mobility Group Box 1 Mediates TMAO-Induced Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2019 Vol. 20 № 14 P:3570. doi:10.3390/ijms20143570
21. Seldin MM, Meng Y, Qi H, et al. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor-κB. *J Am Heart Assoc.* 2016 Vol. 5 № 2 P: e002767. doi:10.1161/JAHA.115.002767
22. Geng J, Yang C, Wang B, et al. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway. *Biomed Pharmacother.* 2018 Vol. 97 P:941–947. doi:10.1016/j.biopha.2017.11.016
23. Canyelles M, Tondo M, Cedó L, Farràs M, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Trimethylamine N-Oxide: A Link among Diet, Gut Microbiota, Gene Regulation of Liver and Intestine Cholesterol Homeostasis and HDL Function. *Int J Mol Sci.* 2018 Vol. 19 № 10 P:3228. doi:10.3390/ijms19103228

24. He H, Lian X, Tang Z. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2017 Vol.42 № 8 P:986–990. doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2017.08.018
25. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med. 2013 Vol.19 № 5 P:576–585. doi:10.1038/nm.3145
26. Farhangi MA, Vajdi M. Novel findings of the association between gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide and inflammation: results from a systematic review and dose-response meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020 P:1–23. doi:10.1080/10408398.2020.1770199
27. Li XS, Obeid S, Klingenberg R, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors. Eur Heart J. 2017 Vol.38 № 11 P:814–824. doi:10.1093/eurheartj/ehw582
28. Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. Eur Heart J. 2017 Vol.38 № 39 P:2948–2956. doi:10.1093/eurheartj/ehx342
29. Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. Cell. 2016 Vol.165 № 1 P:111–124. doi:10.1016/j.cell.2016.02.011
30. Boini KM, Hussain T, Li PL, Koka S. Trimethylamine-N-Oxide Instigates NLRP3 Inflammasome Activation and Endothelial Dysfunction. Cell Physiol Biochem. 2017 Vol.44 № 1 P:152–162. doi:10.1159/000484623
31. Chen X, Li HY, Hu XM, Zhang Y, Zhang SY. Current understanding of gut microbiota alterations and related therapeutic intervention strategies in heart failure. Chin Med J (Engl). 2019 Vol.132 № 15 P:1843–1855. doi:10.1097/CM9.0000000000000330
32. Jin B, Ji F, Zuo A, et al. Destructive Role of TMAO in T-Tubule and Excitation-Contraction Coupling in the Adult Cardiomyocytes. Int Heart J. 2020 Vol. 61 № 2 P:355–363. doi:10.1536/ihj.19-372
33. Alzheimer's disease facts and figures [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. Alzheimers Dement. 2020 10.1002/alz.12068. doi:10.1002/alz.12068
34. Zheng X, Zhang X, Kang A, Ran C, Wang G, Hao H. Thinking outside the brain for cognitive improvement: Is peripheral immunomodulation on the way?. Neuropharmacology. 2015 Vol.96 Pt A P:94–104. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.06.020
35. Sochocka M, Donskow-Lysoniewska K, Diniz BS, Kurpas D, Brzozowska E, Leszek J. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease—a Critical Review. Mol Neurobiol. 2019 Vol.56 № 3 P:1841–1851. doi:10.1007/s12035-018-1188-4
36. Zhu S, Jiang Y, Xu K, et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. J Neuroinflammation. 2020 Vol. 17 № 1 P:25. doi:10.1186/s12974-020-1705-z
37. Xu R, Wang Q. Towards understanding brain-gut-microbiome connections in Alzheimer's disease. BMC Syst Biol. 2016;10 Suppl 3(Suppl 3): P: 63. doi:10.1186/s12918-016-0307-y
38. Vogt NM, Romano KA, Darst BF, et al. The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2018 Vol.10 № 1 P:124. doi:10.1186/s13195-018-0451-2
39. Stone JG, Casadesu G, Gustaw-Rothenberg K, et al. Frontiers in Alzheimer's disease therapeutics. Ther Adv Chronic Dis. 2011 Vol. 2 № 1 P:9–23. doi:10.1177/2040622310382817
40. Martinelli AHS, Lopes FC, John EBO, Carlini CR, Ligabue-Braun R. Modulation of Disordered Proteins with a Focus on Neurodegenerative Diseases and Other Pathologies. Int J Mol Sci. 2019 Vol. 20 № 6 P: 1322 doi:10.3390/ijms20061322
41. Levine ZA, Larini L, LaPointe NE, Feinstein SC, Shea JE. Regulation and aggregation of intrinsically disordered peptides. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Vol. 112 № 9 P: 2758–2763. doi:10.1073/pnas.1418155112
42. Muttathukattil AN, Reddy G. Osmolyte Effects on the Growth of Amyloid Fibrils. J Phys Chem B. 2016 Vol. 120 № 42 P: 10979–10989. doi:10.1021/acs.jpcc.6b09215
43. Hong J, Xiong S. TMAO-Protein Preferential Interaction Profile Determines TMAO's Conditional In Vivo Compatibility. Biophys J. 2016 Vol. 111 № 9 P: 1866–1875. doi:10.1016/j.bpj.2016.09.035
44. da Silva NR, Ferreira LA, Teixeira JA, Uversky VN, Zaslavsky BY. Effects of sodium chloride and sodium perchlorate on properties and partition behavior of solutes in aqueous dextran-polyethylene glycol and polyethylene glycol-sodium sulfate two-phase systems. J Chromatogr A. 2019 Vol. 1583 P: 28–38. doi:10.1016/j.chroma.2018.11.015
45. Jadhav, Santosh et al. "Tau-mediated synaptic damage in Alzheimer's disease." Translational neuroscience Vol. 6 № 1 P: 214–226. 23 Oct. 2015, doi:10.1515/tnsci-2015-0023
46. Eschmann NA, Do TD, LaPointe NE, et al. Tau Aggregation Propensity Engrained in Its Solution State. J Phys Chem B. 2015 Vol. 119 № 45 P:14421–14432. doi:10.1021/acs.jpcc.5b08092
47. Cresci, Gail A, and Emmy Bawden. "Gut Microbiome: What We Do and Don't Know." Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition 2015 Vol. 30 № 6 P: 734–746. doi:10.1177/0884533615609899
48. Nath, Arijit et al. "Biological Activities of Lactose-Based Prebiotics and Symbiosis with Probiotics on Controlling Osteoporosis, Blood-Lipid and Glucose Levels." Medicina (Kaunas, Lithuania) 2018 Vol. 54 № 6 P: 98. 3 doi:10.3390/medicina54060098
49. Chen, Ming-liang et al. "Resveratrol Attenuates Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis by Regulating TMAO Synthesis and Bile Acid Metabolism via Remodeling of the Gut Microbiota." mBio 2016 Vol. 7 № 2 P: e02210–15. doi:10.1128/mBio.02210-15
50. Yan, Yan et al. "Research Progress on Alzheimer's Disease and Resveratrol." Neurochemical research 2020 Vol. 45 № 5 P: 989–1006. doi:10.1007/s11064-020-03007-0