

Триметиламиноксид и его возможная роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний

Кочетков А.И.¹, Клепикова М.В.¹, Остроумова О.Д.^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Москва;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться главной причиной смертности во всем мире и в РФ, поэтому ведется изучение новых возможных факторов риска их развития и прогрессирования. К настоящему времени накоплены данные о прогностически неблагоприятном влиянии повышенного уровня триметиламиноксида (ТМАО) в контексте сердечно-сосудистых осложнений, а также обсуждается возможная роль фосфолипидов (ФЛ). Целью настоящего обзора был анализ литературных данных о потенциальной взаимосвязи ТМАО и ФЛ с сердечно-сосудистым риском (ССР), а также возможные пути решения этой проблемы. В качестве материалов и методов применялся поиск и анализ публикаций по данной тематике в реферативных базах Elibrary, PubMed, Medline, Google Scholar в период с их создания по 2021г. Было выявлено, что в высоких концентрациях ТМАО может оказывать провоспалительные эффекты, стимулировать атерогенез и повышать агрегационную способность тромбоцитов. Увеличение содержания ТМАО в крови повышает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца, ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин у больных с заболеваниями периферических артерий и хронической сердечной недостаточностью, коррелирует с объемом повреждения вещества головного мозга при инсульте. Важнейшее участие в образовании ТМАО принимает микробиота толстого кишечника, которая метаболизирует субстраты, в т.ч. ФЛ, до триметиламина, который, всасываясь, превращается в печени в ТМАО. На основании анализа имеющихся исследований можно сделать вывод, что избыточное

поступление в желудочно-кишечный тракт ФЛ и повышенной продукции ТМАО потенциально взаимосвязаны с увеличением ССР. Вместе с тем ФЛ на сегодняшний день применяются и как лекарственные препараты, в частности, как гепатопротекторы. Ввиду этого необходимы масштабные рандомизированные клинические исследования, направленные на изучение профиля ССР на фоне такой терапии. В настоящее время доступны и другие гепатопротекторы, которые лишены таких потенциальных рисков, поскольку не содержат ФЛ; одним из них является урсодезоксихолевая кислота, которая доказала свою эффективность и безопасность, в т.ч. у пациентов высокого ССР в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, триметиламиноксид, фосфолипиды, фосфатидилхолин, урсодезоксихолевая кислота, лекарственная безопасность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/08-2021

Рецензия получена 29/08-2021

Принята к публикации 02/09-2021



Для цитирования: Кочетков А.И., Клепикова М.В., Остроумова О.Д. Триметиламиноксид и его возможная роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(6):3014. doi:10.15829/1728-8800-2021-3014

Trimethylamine oxide and its possible role in the development and progression of cardiovascular disease

Kochetkov A. I.¹, Klepikova M. V.¹, Ostroumova O. D.^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Cardiovascular diseases continue to be the leading cause of death throughout the world and in Russia. Therefore, new possible risk factors for their development and progression are being studied. To date, information have been accumulated on unfavorable prognostic effect of elevated trimethylamine oxide (TMAO) levels on cardiovascular events, and the possible role of phospholipids (PLs) is being discussed. The aim of this review was to analyze the literature data on the potential relationship of TMAO and PLs with cardiovascular risk (CVR), as well as possible solutions to this problem. The search and analysis of publications was performed using Elibrary, PubMed, Medline, and

Google Scholar databases in the period from their creation to 2021. It was found that high TMAO concentrations can have pro-inflammatory effects, stimulate atherogenesis and increase platelet aggregation. An increase in the blood TMAO levels increases the risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease, is associated with an increased risk of cardiovascular and all-cause death in patients with peripheral arterial disease and heart failure, and correlates with the extent of brain regions involved in stroke. The most important part in TMAO formation is taken by the gut microbiota, which metabolizes substrates, including PLs, to trimethylamine, which, when absorbed, is

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Тел.: +7 (903) 169-68-28

[Кочетков А.И. — к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, ORCID: 0000-0001-5801-3742, Клепикова М.В. — к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, ORCID: 0000-0003-4258-1889, Остроумова О.Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0795-8225].

converted into TMAO in the liver. The analysis of available studies shows that the excessive intake of PLs into the gastrointestinal tract and the increased TMAO production are potentially interrelated with an increase in CVR. At the same time, PLs are currently used as drugs, in particular, as hepatoprotective agents. In view of this, large-scale randomized clinical trials are needed to study the CVR profile in patients receiving such therapy. Currently, other hepatoprotective agents are available that are devoid of such potential risks, since they do not contain PLs. One of these agents is ursodeoxycholic acid, which has proven its effectiveness and safety, including in patients with high CVR in routine clinical practice.

Keywords: cardiovascular risk, trimethylamine oxide, phospholipids, phosphatidylcholine, ursodeoxycholic acid, drug safety.

Relationships and Activities: none.

Kochetkov A. I. ORCID: 0000-0001-5801-3742, Klepikova M. V. ORCID: 0000-0003-4258-1889, Ostroumova O. D.* ORCID: 0000-0002-0795-8225.

*Corresponding author: ostroumova.olga@mail.ru

Received: 03/08-2021

Revision Received: 29/08-2021

Accepted: 02/09-2021

For citation: Kochetkov A. I., Klepikova M. V., Ostroumova O. D. Trimethylamine oxide and its possible role in the development and progression of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):3014. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3014

ДИ — доверительный интервал, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ТМА — триметиламин, ТМАО — триметиламинооксид, УДХК — урсodeзоксихолевая кислота, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, ФЛ — фосфолипиды, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, FFO — Food-frequency questionnaire, NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире [1, 2], и закономерно, что на фоне этого продолжается активное изучение их патогенеза и факторов, вносящих вклад в их развитие. Данные факторы можно разделить на внешние и внутренние, прежде всего генетически детерминированные [3, 4]. И здесь важно подчеркнуть, что преимущественное значение в возникновении ССЗ имеют именно экзогенные факторы, тогда как на долю внутренних факторов приходится только ~20% сердечно-сосудистого риска (ССР) [5].

Среди экзогенных причин, повышающих вероятность возникновения ССЗ, в настоящее время особое внимание уделяется рациону питания, включающему в себя избыточное потребление насыщенных животных жиров, сахара, соли и продуктов из красного мяса [6, 7]. Одним из связующих звеньев между развитием ССЗ и потреблением продуктов животного происхождения, прежде всего красного мяса, яиц и морепродуктов является триметиламинооксид (ТМАО), который образуется в печени под действием флавиноидсодержащих монооксигеназ 1-5 типов [8]. В свою очередь, предшественником ТМАО служит триметиламин (ТМА), синтезируемый кишечной микробиотой из фосфолипидов (ФЛ) (в особенности фосфатидилхолина), холина, L-карнитина, бетаина, диметилглицина и эрготионеина [8].

В связи с этим был проведен обзор, целью которого явился анализ литературных данных о потенциальной взаимосвязи ТМАО и ФЛ с ССР, а также возможные пути решения данной проблемы. В качестве материалов и методов применялся поиск и анализ публикаций по данной тематике в реферативных базах E-library, PubMed, Medline, Google Scholar за период с их создания по 2021г. Поиск проводился по

ключевым словам: “триметиламинооксид”, “фосфолипиды”, “фосфатидилхолин”, “сердечно-сосудистый риск”, “микробиота”, “атеросклероз”, “сердечно-сосудистые заболевания”, “ишемическая болезнь сердца”, “хроническая сердечная-недостаточность”, “инсульт”, “урсodeзоксихолевая кислота”, лекарственная безопасность.

В результате было обнаружено, что с одной стороны, ТМАО выполняет в организме человека важную физиологическую функцию: являясь осмолитом, данная молекула поддерживает постоянство объема клеток и обеспечивает стабильность структуры белков и нуклеиновых кислот за счет энтропийных и энтальпийных механизмов и, тем самым, противодействует факторам, способствующим процессам денатурации, таким как изменение осмолярности, гидростатического давления и колебания концентрации мочевины [8, 9]. Есть данные о том, что ТМАО может выступать в роли шаперона и даже используется в таком качестве в исследованиях [8, 9]. Нормальный уровень ТМАО в крови составляет <3 мкмоль/л [9].

Вместе с тем, у ТМАО обнаружено существенное количество негативных эффектов, связанных с потенцированием атеросклероза и повышением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [8, 10-12]. Так, ТМАО угнетает обратный транспорт холестерина (ХС), способствует трансформации макрофагов в пенные клетки за счет повышения экспрессии на поверхности макрофагов проатерогенного сквенджер-рецептора (scavenger receptor) CD36, а также снижает представительство в печени катализирующей образование желчных кислот холестерол-7- α -1-гидроксилазы посредством влияния на ее рибонуклеиновую кислоту [10, 11]. ТМАО усиливает выраженность системного воспаления, сходным

образом занимающего важное место в атерогенезе [10-12]. Эта молекула активирует каскад воспалительных реакций в эндотелии и гладкой мускулатуре посредством вовлечения в процесс ядерного фактора- κ B, на фоне чего повышается экспрессия генов таких провоспалительных медиаторов, как моноцитарный хемотаксический протеин-1, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), циклооксигеназа 2, маркер макрофагов CD68 и интерлейкин-6 [10-12]. В дополнение к этому ТМАО дозозависимым образом может усиливать агрегационную способность тромбоцитов, благодаря увеличению в них содержания инозитол-трифосфата, создавая, тем самым, предпосылки к высвобождению кальция из депо во внутренней среде тромбоцитов, что, в свою очередь, активирует последние [10, 12].

Такие патогенетические основы роли ТМАО в возникновении и прогрессировании ССЗ подтверждаются клиническими данными.

В частности, в метаанализе Yao ME, et al. [13], объединившем данные 9 проспективных наблюдательных когортных исследований с участием 10301 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и острым коронарным синдромом, было показано, что повышенное содержание в крови ТМАО ассоциируется с увеличением риска больших неблагоприятных сердечных событий (все сердечно-сосудистые события, смерть, смерть от любой причины, инфаркт миокарда (ИМ) и др.) на 58% (отношение рисков (ОР) 1,58; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,35-1,84 ($p<0,001$)). При стратификации результатов в зависимости от периода наблюдения риск развития больших неблагоприятных сердечных событий у пациентов с повышенным уровнем ТМАО на протяжении ≥ 4 лет был выше на 96% (ОР 1,96; 95% ДИ: 1,52-2,52; $p<0,001$), а на протяжении от 1 года до 3 лет возрастал на 34% (ОР 1,34; 95% ДИ: 1,26-1,43; $p=0,004$). При анализе зависимости доза-эффект авторы выявили J-образную взаимосвязь между концентрацией ТМАО и развитием больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($p=0,033$): ОР составляло >1 при содержании ТМАО $>5,1$ мкмоль/л.

В другом проспективном исследовании [14] изучалась взаимосвязь между уровнем ТМАО, с одной стороны, и тяжестью заболевания, и смертностью пациентов с заболеваниями периферических артерий (ЗПА), с другой. В работу вошли 262 пациента с симптомными ЗПА (средний возраст 70 лет, 87% — мужчины), из которых 147 человек имели синдром перемежающейся хромоты, а 115 — критическую ишемию конечности. Средний период наблюдения составлял 4 года. Выявлено, что у пациентов с критической ишемией конечностей уровень ТМАО был статически значимо ($p<0,001$) выше в сравнении с больными с перемежающейся хромотой — 2,77 и 1,30 мкмоль/л, соответственно. В ходе

РОС-анализа установлено, что начиная с концентрации ТМАО в крови $>2,26$ мкмоль/л, повышается тяжесть ЗПА, а у пациентов с уровнем ТМАО, превышающим данное значение, риск ЗПА возрастает в >4 раза (отношение шансов (ОШ) 4,4; 95% ДИ: 2,1-9,1; $p<0,001$). В дополнение к этому у пациентов с ЗПА и ТМАО $>2,26$ мкмоль/л в >2 раза повышен риск сердечно-сосудистой смерти — ОР составляют от 2,15 до 3,44 в зависимости от поправки на те или иные факторы (значения p в диапазоне от 0,04 до $<0,001$).

Содержание в крови ТМАО взаимосвязано с тяжестью инсульта и объемом вещества головного мозга. В кросс-секционном исследовании Wu C, et al. [15] изучали зависимость объема повреждения головного мозга у пациентов с ишемическим инсультом ($n=377$). Контрольную группу составили 50 здоровых добровольцев. Глубина поражения вещества ткани мозга оценивалась с помощью магнитно-резонансной томографии (1,5-3Т, диффузионно-взвешенный режим), тяжесть инсульта — с помощью шкалы инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Степень тяжести инсульта трактовалась как легкая при >6 баллов по NIHSS. Авторы обнаружили, что у пациентов с ишемическим инсультом отмечалась статистически значимо ($p<0,001$) большая концентрация ТМАО по сравнению с контрольной группой — 5,1 и 3,1 мкмоль/л, соответственно. Кроме того, уровень ТМАО у больных с легким инсультом (3,6 мкмоль/л) был статистически значимо ($p<0,001$) ниже по сравнению с теми, у кого наблюдался умеренно-тяжелый тяжелый инсульт (средний уровень ТМАО по двум последним подгруппам — 6,5 мкмоль/л). Увеличение содержания в крови ТМАО на каждый 1 мкмоль/л после поправки на сосудистые факторы ассоциировалось со статистически значимым повышением тяжести инсульта на 1,13 балла по NIHSS (95% ДИ: 1,04-1,29; $p<0,001$) и ростом объема поражения головного мозга на 1,69 мл (95% ДИ: 1,41-2,03; $p<0,001$). В ходе ROC-анализа установлено, что отрезным значением, выше которого наблюдается умеренно тяжелое и тяжелое течение инсульта, является уровень 4,95 мкмоль/л (чувствительность 70,2%, специфичность 79,9%). Таким образом, повышенное содержание в крови ТМАО представляет собой независимый предиктор тяжести ишемического инсульта и объема поражения ткани головного мозга.

В другом популяционном кросс-секционном исследовании [16] одной из целей являлось изучение взаимосвязи между уровнем ТМАО в рационе питания и цитокиновым профилем у лиц Баварской популяции в возрасте 18-80 лет во внегоспитальных условиях. Было установлено, что у лиц, потребляющих большее количество молока

и в целом имеющих больший объем ежедневного рациона питания, наблюдается увеличение содержания в крови ТМАО: 3,13 мкмоль/л для верхнего квартиля потребления молока и 2,08 мкмоль/л для нижнего квартиля потребления молока (p для тренда 0,008). Лица из верхнего квартиля по содержанию ТМАО по сравнению с нижним квартилем имели статистически значимо большие уровни ФНО- α (p для тренда 0,04), растворимых рецепторов $p55$ и $p75$ к ФНО- α (p для тренда в обоих случаях $<0,0001$), различия варьировали от 14,4 до 17,3%. Следовательно, можно сделать вывод, что содержание ТМАО, так или иначе, зависит от особенностей пищевого поведения, а сам данный показатель взаимосвязан с процессами воспаления.

ТМАО обладает предиктивной ценностью и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В рамках проспективного исследования [17] изучалась взаимосвязь уровня данного вещества в крови со смертностью от всех причин у стабильных пациентов с ХСН ($n=720$), у которых ранее в плановом порядке была выполнена коронарография, фракция выброса, в среднем, 35% (25-50%). Контрольную группу составили 300 здоровых лиц. Период наблюдения в работе равнялся 5 годам. У пациентов с ХСН наблюдались статистически значимо более высокие уровни ТМАО в сравнении со здоровыми лицами — 5,0 и 3,5 мкмоль/л, соответственно ($p<0,001$). Отмечалась слабая, но статистически значимая корреляция между уровнем ТМАО и мозгового натрийуретического пептида ($r=0,23$; $p<0,001$). Повышенный уровень ТМАО среди пациентов с ХСН ассоциировался с увеличением риска смерти от всех причин в 3,4 раза (квартиль 4 в сравнении с квартилем 1 — ОР 3,42; 95% ДИ: 2,24-5,23 ($p<0,001$)). После поправки на традиционные факторы риска и содержание мозгового натрийуретического пептида повышенный уровень ТМАО сохранял свою предиктивную значимость в отношении смертности от всех причин на протяжении 5-летнего периода — ОР 2,2; 95% ДИ 1,42-3,43 ($p<0,001$). Аналогичным образом прогностическая значимость ТМАО в контексте смертности от всех причин сохранялась и после добавления в регрессионную модель расчетной скорости клубочковой фильтрации — ОР 1,75; 95% ДИ: 1,07-2,86 ($p<0,001$).

Как упоминалось выше, одним из источников образования ТМА (а в последующем и ТМАО), является фосфатидилхолин [8-10]. Фосфатидилхолин представляет отчасти собирательное понятие и объединяет в себе вещества, относящиеся к ФЛ [8-10]. Фосфатидилхолин состоит из остатка трехатомного спирта глицерина, к которому в первом положении через фосфатную группу присоединен остаток холина, а во втором и третьем положении посредством сложноэфирных связей присоединены остат-

ки высших жирных кислот, причем, как правило, одна из них — насыщенная, а другая ненасыщенная, т.е. имеющая одну или несколько двойных связей между атомами углерода в своем скелете [8-10, 18]. Таким образом, фосфатидилхолины могут различаться между собой в зависимости от вариантов фрагментов жирных кислот, входящих в их состав. В клинической практике также часто встречается термин лецитин, нередко отождествляемый с фосфатидилхолином, но это не совсем верно [8-10]. Лецитин представляет собой смесь ФЛ (фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтанолламин), получаемых из бобов сои, а также в избытке содержится в яичном желтке, шпинате, орехах и субпродуктах [8-10, 18]. Таким образом, фосфатидилхолин является составным компонентом лецитина. Фосфатидилхолин относится к амфифильным соединениям: фосфатная группа и остаток холина формируют гидрофильную “головку”, а две цепочки жирных кислот образуют гидрофобный “хвост”. Благодаря таким амфифильным свойствам ФЛ в водной среде агрегируют и образуют двухслойные стабильные мембранные структуры, в которых гидрофобные “хвосты” направлены вовнутрь, а гидрофильные “головки” — наружу [18]. Именно эти свойства обуславливают в организме важнейшую функцию ФЛ, в т.ч. и фосфатидилхолина, — формирование мембран клеток и органелл (например, митохондрий) [18, 19]. На этом свойстве ФЛ в целом и фосфатидилхолина в частности основано применение их в качестве лекарственных средств для терапии заболеваний печени, чем достигается стабилизация мембран гепатоцитов и повышается их способность к репарации [18]. К другим функциям ФЛ относится формирование и стабилизация липопротеинов в крови, участие в сборке и секреции липопротеинов очень низкой плотности и хиломикронов, отграничение от цитоплазмы внутриклеточных депозитов нейтральных жиров (чем предотвращается их липотоксичность), регуляция липогенеза *de novo*, обеспечение нормальной работы митохондрий [19].

Вместе с тем необходимо понимать, что при избыточном поступлении в организм ФЛ, в т.ч. фосфатидилхолина, создаются условия для избыточной продукции ТМА кишечной микробиотой [3, 9, 11]. Поступая в кишечник, ФЛ (лецитин, фосфатидилхолин) подвергаются воздействию кишечных липаз и фосфодиэстераз с образованием большого количества метаболитов, включая глицерофосфохолин, фосфохолин и, наконец, непосредственно холин [3, 9, 10]. В свою очередь, холин-содержащие продукты, накапливаясь в толстом кишечнике, служат субстратом для превращения микробиотой в ТМА, который всасываясь кровью, метаболизируется в печени до ТМАО, и последний уже реализует все описанные выше отрицательные эффекты на систем-

ном уровне, прежде всего негативно сказывающиеся на состоянии сердечно-сосудистой системы [3, 9, 10].

В среднем, в обычном рационе питания содержится ~500 мг свободного холина [9]. Наиболее богаты данным веществом красное мясо, рыба, мясо птицы и яйца. Также в достаточном количестве холин представлен в цельнозерновых продуктах, сое и отдельных овощах, например, в цветной и кочанной капусте [9]. Не менее важен и тот факт, что фосфатидилхолин в избытке присутствует в ряде лекарственных препаратов, в частности, применяющихся для терапии деменции и для лечения заболеваний печени — гепатопротекторы, активным началом которых служат эссенциальные ФЛ. Это, в свою очередь, закономерно поднимает вопрос о безопасности такой терапии и потенциальных рисках нежелательных лекарственных реакций и лекарственно-индуцированных заболеваний, поскольку по сути в такой ситуации пациент получает дополнительных пул веществ-предшественников ТМАО. Выходом из этого может быть применение аналогичных по своей терапевтической направленности лекарственных препаратов, но имеющих в качестве своих действующих веществ другие субстанции, не относящиеся к классу ФЛ. В качестве альтернативы к такому подходу возможно рассмотреть ограничение потребления холин- и ФЛ-содержащих продуктов, но, безусловно, в реальности такой принцип крайне сложен к применению в клинической практике, поскольку с одной стороны, весьма сложно рассчитать точное содержание данных субстратов в рационе питания, а с другой — требует полного комплайенса между врачом и пациентом [9]. Известно, что холин всасывается в тонком кишечнике с помощью переносчиков, и такой транспорт оказывается, как минимум, на 50% нагруженным от своей максимальной транспортирующей возможности при содержании холина в просвете кишечника на уровне 200–300 мкмоль [9]. Если пациент употребляет продукты питания и/или лекарственные препараты, богатые фосфатидилхолином (который расщепляется липазами кишечника до холина) и/или непосредственно холином, то концентрация последнего повышается до тех пределов, когда она уже превышает транспортные возможности переносчиков, локализованных в слизистой оболочке тонкого кишечника, и избыток его перемещается дальше в нижние отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), где холин превращается микробиотой в ТМА — предшественник проатерогенного ТМАО [9].

Взаимосвязь между избыточным поступлением в организм фосфатидилхолина/холина и повышенной продукцией ТМАО подтверждена в ряде экспериментальных и клинических исследований [7, 20–22]. В одной из ранних работ [20] на модели лабора-

торных грызунов было установлено, что при низком содержании холина в рационе питания (1,5 ммоль/кг) лишь 9 мкмоль (6% от дозы) его достигали тех отделов толстого кишечника (слепой и ободочной кишки), в которых присутствуют бактерии, способные метаболизировать данное вещество в ТМА. После увеличения содержания в диете холина до 15 ммоль/кг уже 237 мкмоль (16% от дозы) достигали слепой и ободочной кишки. При обеих нагрузочных дозах 64–65% поступившего в ЖКТ холина всасывалось в системный кровоток через 3 часа после введения. Также обнаружено, что при дозах пищевого холина <7 ммоль/кг экскреция ТМА и ТМАО с мочой увеличивалась лишь в незначительной степени. При увеличении же дозы пищевого холина до 15 ммоль/кг выделение с мочой ТМА и ТМАО за сутки возрастало в непропорционально высокой степени — до 226 и 3617 мкмоль/кг, соответственно; для сравнения аналогичные показатели в контрольной группе, не получавшей нагрузку холином, составляли 11 мкмоль/кг ТМА и 100 мкмоль/кг ТМАО. Одним из важнейших выводов исследования стало то, что в ситуации, когда интестинальные транспортеры холина, обеспечивающие его всасывание, перегружены, избыточный объем данного нутриента поступает в толстый кишечник, где при участии микробиоты превращается в ТМА.

В 2011г в журнале Nature было опубликовано интересное по своей методологии исследование Wang Z, et al. [21], в котором центральное значение отводилось принципам метаболомики, иными словами, изучению конечных и промежуточных продуктов обмена веществ в биологической системе и анализу уникальных низкомолекулярных метаболитов, характерных для тех или иных биохимических процессов. Целью работы являлся поиск метаболитических профилей, лишенных потенциальных систематических ошибок, которые наилучшим образом позволяли бы спрогнозировать риск ССЗ. На первом этапе из биобанка были отобраны образцы плазмы крови пациентов (n=50), прошедших полное кардиологическое обследование и у которых в последующие 3 года возник ИМ, инсульт или смертельный исход. Контрольную группу составили сопоставимые по полу и возрасту здоровые лица (n=50). С помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии было обнаружено 40 соединений-кандидатов, демонстрирующих корреляции с риском ССЗ. В дальнейшем с использованием биоданных еще 50 лиц, это перечисление было сокращено до 18 аналитов и уже среди них лишь 3 соединения с соотношением масса-заряд 76, 104 и 118 имели статистически значимые (p<0,001) взаимосвязи между собой, свидетельствующие о потенциально общем метаболическом пути их образования. В последующем при применении ядерного магнитного резонанса, жидкостной и газовой хроматографии

в сочетании с масс-спектрометрией и многоэтапной дериватизацией первые 2 вещества были однозначно идентифицированы как ТМАО и холин. На следующем этапе работы с целью подтверждения гипотезы о том, что все 3 метаболита образуются в ходе биохимического преобразования пищевого фосфатидилхолина, была сформирована группа лабораторных грызунов, которых с помощью зонда кормили фосфатидилхолином, выделенным из желтка яиц, на фоне чего мониторировали концентрацию трех данных аналитов в крови. В итоге как среди самцов, так и среди самок грызунов пищевая нагрузка фосфатидилхолином вела к повышению содержания в крови всех трех метаболитов — холина, ТМАО и вещества с соотношением масса-заряд, равным 118. В дальнейшем при применении дейтеризации авторы выявили, что последнее вещество представляет собой бетаин — производное фосфатидилхолина, также служащее предшественником при синтезе ТМА микробиотой толстого кишечника.

На следующем этапе работы анализировалась роль именно микробиоты в образовании ТМАО из пищевого фосфатидилхолина. Для этого грызунам энтерально вводился меченый дейтерием фосфатидилхолин. На фоне этого, демонстрируя временную зависимость от поступления в ЖКТ меченого фосфатидилхолина, в периферической крови определялся ТМАО с наличием в молекуле дейтерия, т.е. была доказано, что субстратом для синтеза ТМАО являлись именно пищевые ФЛ (фосфатидилхолин). В дополнение к этому, как показали авторы, назначение грызунам антибиотиков широкого спектра действия для подавления микробиоты кишечника на протяжении 3 нед., предшествующих введению меченого фосфатидилхолина, ассоциировалось с полным отсутствием дейтеризированного ТМАО в крови, несмотря на поступление в организм такого же меченого фосфатидилхолина. Эта часть работы в очередной раз доказала важнейшую роль кишечных бактерий в цепочке превращений пищевых ФЛ в ТМАО.

Дальнейшая часть рассматриваемого исследования [21] состояла в изучении прогностической значимости в отношении ССЗ уровней в крови ТМАО, холина и бетаина, которые определялись посредством жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии. Для этого использовались данные биобанка 1876 лиц, прошедших комплексное кардиологическое обследование, причем в эту выборку не включались пациенты, лабораторно-инструментальные показатели которых анализировались в описанной выше первой части работы. Было обнаружено, что повышенный уровень холина, ТМАО и бетаина дозозависимым образом ассоциировался с наличием ССЗ в целом и их отдельными клиническими вариантами, такими как заболевания периферических артерий, ИБС и наличие ИМ в анамнезе.

Затем авторы проанализировали [21], является ли наблюдаемая сильная взаимосвязь между содержанием в крови метаболитов фосфатидилхолина и ССР отражением индукции проатерогенных механизмов. Для этого в исследовании использовались лабораторные грызуны с неэкспрессируемыми генами аполипопротеина (апо) Е и в силу этого предрасположенные к развитию атеросклероза (одной из функций апо Е является обеспечение поглощения печенью остатков липопротеинов очень низкой плотности и хиломикронов, а также транспорт липидов из лимфатической системы в крови и поддержание метаболизма ХС). В момент отлучения от грудного вскармливания животные переводились либо на обычный рацион питания (содержание холина 0,08-0,09% от общей пищи), диету с промежуточным содержанием холина (0,5%), повышенным его содержанием (1,0%) или повышенным содержанием ТМАО (0,12%). В результате обнаружено, что по достижению возраста 20 нед. и у самок, и у самцов в группах с дополнительной нагрузкой холином и ТМАО наблюдалось увеличение общей площади атеросклеротического поражения в области корня аорты. Среди животных, получавших нутритивную поддержку холином и ТМАО, отмечалось лишь незначительное увеличение содержания в крови холина, тогда концентрация ТМАО возрастала в существенно большей и статистически значимой степени. Одновременно оценивались уровни в крови общего ХС, триглицеридов (ТГ), глюкозы и дополнительно — содержание ТГ в печени, как факторов, потенциально взаимосвязанных с наблюдаемым прогрессированием атеросклеротического процесса, однако статистически значимых изменений в указанных параметрах выявлено не было. Более того, обнаруживалась статистически значимая прямая корреляция между концентрацией в крови ТМАО и размерами атеросклеротических бляшек. В дополнение к этому установлено, что увеличение содержания в рационе питания холина, ТМАО или бетаина ведет к индукции скэвенджер-макрофагов, участвующих в атерогенезе, и в целом ускоряет его.

В другом проспективном клиническом исследовании [22] изучалась взаимосвязь между микробиота-зависимым метаболизмом фосфатидилхолина, уровнем ТМАО и сердечно-сосудистыми осложнениями у человека. В первую часть работы было включено 40 здоровых добровольцев, не имеющих хронических заболеваний и не принимающих антибиотиков и пробиотиков как на момент включения, так и в течение предшествующего месяца. Участники получали *per os* 250 мг меченого дейтерием фосфатидилхолина, а также потребляли два куриных яйца, сваренных вкрутую в ходе визита 1. Шести из них также назначались антибактериальные препараты на протяжении одной недели —

метронидазол 500 мг 2 раза/сут. в сочетании с ципрофлоксацином 500 мг один раз/сут. После этого на визите 2 нагрузка меченым фосфатидилхолином повторялась. Последнее (третье) введение *per os* меченого фосфатидилхолина осуществлялось через 1 мес. или позже после отмены антибактериальных препаратов. После каждого введения фосфатидилхолина оценивалась концентрация метаболитов холина в плазме крови и моче. Во вторую часть исследования вошло 4007 пациентов (средний возраст 63 года), которые прошли плановую коронароангиографию, и 74% из них имели $\geq 50\%$ стеноз как минимум одной коронарной артерии, 42% перенесли ИМ, 72% имели артериальную гипертензию и 32% — сахарный диабет (СД). Фосфатидилхолин и его метаболиты определялись в образцах крови, полученных непосредственно в момент чрескожного вмешательства. Во второй части работы период наблюдения составил 3 года. В результате обнаружено, что на фоне нагрузки фосфатидилхолином в крови увеличивались уровни метаболитом холина, ТМАО и ТМАО с дейтерием, т.е. образованного из пищевого меченого фосфатидилхолина. Содержание в плазме ТМАО существенно снижалось на фоне применения антибактериальных препаратов, а затем вновь увеличивалось после их отмены. Повышенный уровень ТМАО статистически значимо ассоциировался с повышением риска возникновения больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, инсульт) — ОР для верхнего квартиля концентрации ТМАО по сравнению с нижним в модели без поправок 2,54 (95% ДИ: 1,98-3,28; $p < 0,001$) и ОР 1,43 (95% ДИ: 1,05-1,94; $p < 0,02$) для модели с поправками на множественные сопутствующие факторы. Авторы пришли к выводу, что ТМАО образуется в т.ч. из фосфатидилхолина и важную роль в этом метаболическом процессе играет микробиота кишечника, а повышенный уровень ТМАО представляет собой предиктор сердечно-сосудистых осложнений.

Еще в одном исследовании [7] изучалась взаимосвязь между потреблением фосфатидилхолина и сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин среди пациентов, включенных в Nurses' Health Study (1980-2012гг; 80978 женщин) и в Health Professionals Follow-Up Study (1986-2012гг; 39434 мужчин), которые на этапе включения не имели ССЗ и онкологических заболеваний. Особенности рациона питания и уровень потребления фосфатидилхолина оценивались с помощью специального опросника (Food-frequency questionnaire, FFQ). В более ранних исследованиях [23] доказана предиктивная значимость FFQ в отношении уровня общего гомоцистеина крови, который, в свою очередь, является валидированным и биологически релевантным параметром, характеризующим потребление холина и его дериватов.

Информация о продуктах питания — основных источниках фосфатидилхолина — бралась из предшествующих работ [24, 25], а также из базы данных Министерства сельского хозяйства США (United States Department of Agriculture database) [26]. В ходе регрессионного анализа с поправками на множественные факторы, потенциально способные повлиять на достоверность результатов (демографические показатели, сопутствующие заболевания, образ жизни и особенности пищевого поведения), было обнаружено, что повышенное потребление фосфатидилхолина ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин — ОР для верхнего квартиля потребления фосфатидилхолина по сравнению с нижним, соответственно, 1,26 (95% ДИ: 1,15-1,39; p для тренда $< 0,0001$) и 1,11 (95% ДИ: 1,06-1,17; $p < 0,0001$), причем обнаруженные взаимосвязи демонстрировали большую силу среди пациентов с СД. На основании полученных результатов был сделан вывод, что увеличение потребления фосфатидилхолина является независимым прогностически неблагоприятным фактором, повышающим риск сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин.

Таким образом, представленные выше данные о роли ФЛ не только как важного компонента внутренней среды организма, но и как фактора, способного повышать ССР и ассоциироваться с повышением смертности в определенных ситуациях диктуют необходимость принимать во внимание избыточное потребление данных субстратов пациентами и корректировать его, если это возможно. Для практикующего врача крайне важно иметь настороженность в отношении лекарственно-индуцированных заболеваний и состояний, поскольку они зачастую не принимаются во внимание, что в свою очередь несет за собой ухудшение прогноза для пациента и может снизить как качество, так и продолжительность его жизни. Выше уже упоминалось, что в настоящее время ФЛ довольно активно применяются в клинической практике, особенно в качестве гепатопротекторов при лечении заболеваний печени. Новые данные о роли ФЛ как субстрата для образования ТМАО и неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектах последнего закономерно требуют обсуждения вопроса кардиологической безопасности терапии ФЛ и организации масштабных рандомизированных клинических исследований для изучения этой потенциальной проблемы. На том уровне развития медицинской науки и клинического опыта, который существует на сегодняшний день, рекомендации по профилактике и лечению лекарственно-индуцированных заболеваний сводятся к общим принципам их терапии [27]. Первоочередным и наиболее важным из них является отмена причинного препарата и замена его на другой, не обладающий той или иной нежелательной

лекарственной реакцией, либо изначальное применение препарата, имеющего более благоприятный профиль безопасности. Безусловно, такая стратегия доступна далеко не во всех клинических ситуациях. Однако, если вновь возвращаться к группе препаратов-гепатопротекторов, здесь альтернативы эссенциальным ФЛ присутствуют, и одним таких лекарственных средств, доказавших свою высокую терапевтическую эффективность и отличный профиль безопасности, является урсодезоксихолевая кислота (препарат Урсосан, Промед Прага ЦС, Чехия).

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) обладает высокими полярными свойствами, благодаря чему, подобно ФЛ, встраивается в мембраны гепатоцитов, эпителиоцитов протоковой системы печени и слизистой ЖКТ, стабилизирует их структуру и оказывает протективные эффекты, препятствуя цитотоксическому действию солей желчных кислот [28]. УДХК стимулирует холерез, богатый бикарбонатами, тем самым эффективно разрешая внутриспеченочный холестаз. УДХК уменьшает насыщенность желчи ХС посредством подавления его всасывания в кишечнике и уменьшения синтеза в печени и, соответственно, снижая его секрецию в желчь. УДХК повышает растворимость ХС в желчи, за счёт формирования с ним жидких кристаллов; за счёт уменьшения насыщенности желчи ХС происходит вывод его из желчных конкрементов, результатом чего является растворение желчных камней, содержащих ХС, и профилактика образования новых конкрементов [28]. УДХК также реализует и иммуномодулирующие эффекты, регулируя процессы апоптоза гепатоцитов и эпителиоцитов протоковой системы печени и ЖКТ [28].

Эффективность и безопасность УДХК изучалась в ряде исследований [29, 30]. Следует привести данные многоцентрового российского исследования реальной клинической практики РАКУРС (изучение влияния на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с нарушенной функцией печени урсодезоксихолевой кислоты) [29], целью которого, как следует из названия, являлось изучение эффективности и безопасности сочетанного применения статинов и УДХК (препарат Урсосан) у пациентов с высоким ССР, имеющих различные хронические заболевания печени. В исследование включались взрослые лица, имеющие ССЗ атеросклеротического генеза и/или СД, уровень общего ХС $\geq 4,5$ ммоль/л или ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) $\geq 2,0$ ммоль/л, ранее диагностированное заболевание печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей и/или измененные лабораторные показатели, подтверждающие патологию печени. Основными критериями не включения служили прием прочих гепатопротекторов, обтурационная желтуха, цирроз печени в стадии декомпенсации, острые инфекционно-воспалительные

заболевания желчевыводящих путей, а также другая тяжелая коморбидная патология. Если пациент уже получал статины, то врач рекомендовал добавить к терапии Урсосан. Если больной не принимал статины, то врач сначала инициировал их прием, а затем к статинотерапии рекомендовал добавить УДХК. Для контроля приверженности к терапии применялась специальная анкета, одобренная независимым этическим комитетом. Период наблюдения составлял 6 мес. В исследование вошли 262 пациента высокого ССР, из них 31% имел верифицированный стеноз коронарных артерий, 28% перенесли ИМ в анамнезе, 45% — атеросклероз периферических артерий, 43% — СД, 9,5% — инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе. В конце периода наблюдения произошло статистически значимое снижение содержания в крови общего ХС и ХС ЛНП. При анализе лабораторных показателей, безопасности терапии, не отмечено отрицательной динамики активности аланин- и аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, а также повышения уровня билирубина в сыворотке крови. При оценке приверженности к терапии выявлено, что 196 пациентов принимали УДХК, а остальные 56 — не принимали. Группы пациентов, принимавших и не принимавших УДХК, были сопоставимы по возрасту, массе тела и исходным нарушениям липидного обмена. Обнаружено, что целевые уровни ХС ЛНП в группе пациентов, принимавших УДХК, у статистически значимо ($p=0,01$) большего количества лиц (37%), по сравнению с теми, кто не демонстрировал приверженность к терапии УДХК (20%). Авторы пришли к заключению, что добавление УДХК к статинотерапии у пациентов с высоким ССР и сопутствующими заболеваниями печени позволяет дополнительно снизить уровень общего ХС и ХС ЛНП, а также препятствует повышению активности печеночных трансаминаз, т.е. защищает гепатоциты от цитолиза.

В многоцентровой неинтервенционной наблюдательной программе УСПЕХ (Урсодезоксихолевая кислота как Средство Профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у пациентов на разных стадиях неалкогольной жировой болезни печени) [30] в работу входили мужчины и женщины в возрасте 20–75 лет с диагностированной неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании со значением индекса стеатоза печени FLI (Fatty Liver Index) >60 и компенсированной функцией печени (нормальное значение сывороточного альбумина и протромбинового индекса). Включенные в исследование пациенты ($n=139$) получали УДХК (препарат Урсосан) в дозе 15 мг/кг в течение 24 нед. Также всем пациентам предоставлялись рекомендации по модификации образа жизни и диеты. На фоне применения УДХК у пациентов с НАЖБП

наблюдалось снижение активности аланинаминотрансферазы с 58 до 32 Ед/л ($p < 0,001$), аспаратаминотрансферазы с 32 до 26 Ед/мл ($p < 0,001$), гамма-глутамилтранспептидазы с 41 до 28 Ед/л ($p < 0,001$), концентрации общего ХС с $6,20 \pm 1,40$ до $5,83 \pm 1,24$ ммоль/л ($p < 0,001$), ТГ с 3,5 до 2,2 ммоль/л ($p < 0,001$), ХС ЛНП с $3,96 \pm 1,0$ до $3,8 \pm 0,88$ ммоль/л ($p < 0,001$) и индекса стеатоза печени FLI с $86 \pm 10,1$ до $72,8 \pm 17,8$ ($p < 0,001$). Кроме того, у женщин уменьшилась толщина комплекса интима-медиа сонных артерий с $1,136 \pm 0,230$ до $1,111 \pm 0,215$ мм ($p = 0,048$) и десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений с 7,8 до 4,9 баллов ($p = 0,022$). По итогам исследования был сделан вывод, что использование УДХК при НАЖБП ведет к снижению активности воспалительных процессов в печени и ее стеатоза, а также улучшает показатели липидного обмена, иными словами, несет за собой потенциальный антиатерогенный эффект. Применения УДХК не вело к прогрессированию фиброза печени. Поскольку никто из участников исследования не достиг нормальной массы тела к концу периода наблюдения, описанные положительные изменения необходимо связывать непосредственно с эффектами УДХК.

Таким образом, на сегодняшний день повышенное содержание ТМАО в крови потенциально может рассматриваться как фактор, повышающий ССР в силу проатерогенных, провоспалительных и протромботических эффектов этой молекулы [8, 10–12], и что важно, прогностически неблагоприятная предиктивная значимость избыточного уровня ТМАО подтверждается данными клинических исследований у различных категорий пациентов — с ИБС, ЗПА, ХСН, инсультом. Другим практически важным направлением научных исследований закономерно является изучение субстратов, которые могут являться, в конечном счёте, предшественниками ТМАО. Одними из таких веществ служат ФЛ (в особенности фосфатидилхолин), которые при обязательном участии микробиоты толстого кишечника превращаются сначала в ТМА, а затем, всасываясь в системный кровоток, в печени трансформируются в ТМАО. Безусловно, принципиальная необхо-

димость поступления в организм ФЛ неоспорима, поскольку они обеспечивают состоятельность жизненно важных процессов в биологических системах, прежде всего, функционирование и структурную организацию мембран клеток и органелл. Вместе с тем, как показывают исследования, ситуация меняется, когда ФЛ поступают в ЖКТ в избытке, т.е. превышая способность транспортных систем кишечника реализовать их всасывание. В этом случае излишек ФЛ остается в просвете кишечника, продвигается дальше в его нижние отделы, где может метаболизироваться микробиотой до ТМА, а затем уже гепатоцитами до ТМАО. Следует отметить, что ФЛ, в т.ч. Фосфатидилхолин, могут поступать не только с пищевыми продуктами, но и с лекарственными препаратами. Одними из таких лекарственных средств являются гепатопротекторы, содержащие в себе эссенциальные ФЛ; в силу новых данных о рисках, ассоциированных с повышенным уровнем ТМАО, возникает вопрос о потенциальной сердечно-сосудистой безопасности применения долгосрочной терапии ФЛ. Данная проблема, несомненно, требует масштабных рандомизированных клинических исследований для ее всестороннего понимания. Вместе с тем необходимо отметить, что в арсенале современного клинициста есть и другие гепатопротекторы, которые лишены таких возможных рисков, и одним из них является УДХК (препарат Урсосан, Промед Прага ЦС, Чехия). Следует подчеркнуть, что Урсосан доказал свою эффективность и безопасность, в т.ч. у пациентов высокого ССР в условиях реальной клинической практики, а также продемонстрировал возможность снижать выраженность субклинических проявлений атеросклероза, способствуя уменьшению толщины комплекса интима-медиа у отдельных категорий больных. Такие данные позволяют рекомендовать этот препарат как гепатопротектор для широкого круга больных и особенно имеющих сопутствующие ССЗ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Порогова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Novakovic M, Rout A, Kingsley T, et al. Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. World J Cardiol. 2020;12(4):110-22. doi:10.4330/wjc.v12.i4.110.
- Tang WH, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. J Clin Invest. 2014;124(10):4204-11. doi:10.1172/JCI72331.
- Nabel EG. Cardiovascular disease. N Engl J Med. 2003;349(1):60-72. doi:10.1056/NEJMra035098.
- Brown JM, Hazen SL. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. Annu Rev Med. 2015;66:343-59. doi:10.1146/annurev-med-060513-093205.
- Ivashkin VT, Kashukh YeA. Impact of L-carnitine and phosphatidylcholine containing products on the proatherogenic metabolite ТМАО production and gut microbiome changes in patients with coronary artery disease. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2019;88(4):25-33. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Кашух Е.А. Влияние потребления продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, на продукцию проатерогенного метаболита

- триметиламин-N-оксида и кишечный микробиом у пациентов с ишемической болезнью сердца. Вопросы питания. 2019;88(4):25-33. doi:10.24411/0042-8833-2019-10038.
7. Zheng Y, Li Y, Rimm EB, et al. Dietary phosphatidylcholine and risk of all-cause and cardiovascular-specific mortality among US women and men. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(1):173-80. doi:10.3945/ajcn.116.131771.
8. Papandreou C, Moré M, Bellamine A. Trimethylamine N-Oxide in Relation to Cardiometabolic Health-Cause or Effect? *Nutrients*. 2020;12(5):1330. doi:10.3390/nu12051330.
9. Ufnal M, Zadło A, Ostaszewski R. TMAO: A small molecule of great expectations. *Nutrition*. 2015;31(11-12):1317-23. doi:10.1016/j.nut.2015.05.006.
10. Kanitsoraphan C, Rattanawong P, Charoensri S, et al. Trimethylamine N-Oxide and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(4):207-13. doi:10.1007/s13668-018-0252-z.
11. Drapkina OM, Kaburova AN. Gut microbiota — a new companion on the path of cardiovascular diseases progression: surprising roles of long-time neighbors. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):66-7. (In Russ.) Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Кишечная микробиота — новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: неожиданные роли старых соседей. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(1):66-71. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-66-71.
12. Drapkina OM, Shirobokikh OE. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):567-74. (In Russ.) Драпкина О.М., Широбоких О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(4):567-74. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574.
13. Yao ME, Liao PD, Zhao XJ, et al. Trimethylamine-N-oxide has prognostic value in coronary heart disease: a meta-analysis and dose-response analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):7. doi:10.1186/s12872-019-01310-5.
14. Roncal C, Martínez-Aguilar E, Orbe J, et al. Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) Predicts Cardiovascular Mortality in Peripheral Artery Disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):15580. doi:10.1038/s41598-019-52082-z.
15. Wu C, Xue F, Lian Y, et al. Relationship between elevated plasma trimethylamine N-oxide levels and increased stroke injury. *Neurology*. 2020;94(7):e667-77. doi:10.1212/WNL.0000000000008862.
16. Rohrmann S, Linseisen J, Allenspach M, et al. Plasma Concentrations of Trimethylamine-N-oxide Are Directly Associated with Dairy Food Consumption and Low-Grade Inflammation in a German Adult Population. *J Nutr*. 2016;146(2):283-9. doi:10.3945/jn.115.220103.
17. Tang WH, Wang Z, Fan Y, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(18):1908-14. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.617.
18. Ilchenko LY, Oskanova RS, Fedorov IG. Essential phospholipids: from the pharmacological properties to the therapeutic effect. *Therapy*. 2015;2:56-63. (In Russ.) Ильченко Л.Ю., Осканова Р.С., Федоров И.Г. Эссенциальные фосфолипиды: от фармакологических свойств к терапевтическому эффекту. *Терапия*. 2015;2:56-63.
19. van der Veen JN, Kennelly JP, Wan S, et al. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2017;1859(Pt B):1558-72. doi:10.1016/j.bbamem.2017.04.006.
20. Zeisel SH, daCosta KA, Youssef M, et al. Conversion of dietary choline to trimethylamine and dimethylamine in rats: dose-response relationship. *J Nutr*. 1989;119(5):800-4. doi:10.1093/jn/119.5.800.
21. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57-63. doi:10.1038/nature09922.
22. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575-84. doi:10.1056/NEJMoa1109400.
23. Chiuvé SE, Giovannucci EL, Hankinson SE, et al. The association between betaine and choline intakes and the plasma concentrations of homocysteine in women. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(4):1073-81. doi:10.1093/ajcn/86.4.1073.
24. Zeisel SH, Mar MH, Howe JC, et al. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods [published correction appears in *J Nutr*. 2003;133(9):2918]. *J Nutr*. 2003;133(5):1302-7. doi:10.1093/jn/133.5.1302.
25. Li Y, Wang DD, Chiuvé SE, et al. Dietary phosphatidylcholine intake and type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*. 2015;38(2):e13-14. doi:10.2337/dc14-2093.
26. Patterson KY, Bhagwat SA, Williams JR, Howe JC, Holden JM. USDA Database for the Choline Content of Common Foods [Internet]. Release Two. Beltsville (MD): USDA; 2008. Available from: <http://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/80400525/Data/Choline/Choln02.pdf>. (8 July 2021).
27. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance. Farmateka*. 2020;6:113-26. (In Russ.) Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека*. 2020;6:113-26. doi:10.18565/pharmateka.2020.6.113-126.
28. Medical product label of the drug Ursosan. State Register of Medicines. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Урсосан. Государственный реестр лекарственных средств. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0feb21d2-d7fa-47da-b7c9-75a9322f8879&t= (8 июля 2021).
29. Martsevish Slu, Kutishenko NP, Drozdova Llu, et al. Ursodeoxycholic acid-enhanced efficiency and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder, and/or biliary tract diseases: the RACURS study. *Ter Arkh*. 2014;86(12):48-52. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. Рабочая группа исследования РАКУРС. "Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсodeоокси-choлевой кислоты" Терапевтических архив. 2014;86(12):48-52. doi:10.17116/terarkh2014861248-52.
30. Mayevskaya MV, Nadinskaia MYu, Lunkov VD, et al. An effect of ursodeoxycholic acid on inflammation, steatosis and liver fibrosis and atherogenesis factors in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Results of the USPEH study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):22-9. (In Russ.) Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д. и др. Влияние урсodeоокси-choлевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(6):22-9. doi:10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29.