

ТМАО(ТРИМЕТИЛАМИНОКСИД): НЕБОЛЬШАЯ МОЛЕКУЛА БОЛЬШИХ ОЖИДАНИЙ**Баловнева Елена Владимировна**

студент, Оренбургский государственный медицинский университета, РФ, г. Оренбург

Лебедева Елена Николаевна

научный руководитель, канд. биол. наук, доцент, Оренбургский государственный медицинский университета, РФ, г. Оренбург

Уже давно широко известно, что употребление в пищу продуктов, которые богаты холестерином и насыщенными жирами, таких как красное мясо, яичный желток, молоко и многие другие, опосредованно с повышением риска сердечно-сосудистых патологий. Проведенные исследования показали, что в состав этих продуктов входят такие компоненты как: фосфатидилхолин, холин, L-карнитин, которые в свою очередь способствуют ускоренному развитию атеросклероза. Новый путь атерогенеза представляет собой превращение перечисленных выше нутриентов, которые содержат группу триметиламина, при непосредственном участии микробиоты. В результате сложных биохимических реакций происходит образование проатерогенного маркера – триметиламин-N-оксида(ТМАО). Впервые связи ТМАО и риска сердечно-сосудистых катастроф была установлена с использованием метаболомного скрининга. Автором было продемонстрировано, что образование ТМАО из пищевых источников фосфатидилхолина зависит от метаболизма кишечной микробиоты. При этом установлена прямая корреляция уровня ТМАО и повышенным риском возникновения наиболее часто встречаемых сердечно-сосудистых катастроф. Для подтверждения этого факта, было проведено исследование с участием двух групп здоровых пациентов, между которыми существовало различие в отсутствии или наличием предшествующего недельного курса терапии антибиотиками широкого спектра действия. Обе группы одинаково употребляли в пищу вареные яйца с желтком вместе с равнозначным количеством фосфатидилхолина, который в свою очередь был мечен дейтерием. В результате исследования было доказано что, продукты метаболизма фосфатидилхолина, включая и ТМАО, были повышены в группе без антибиотикотерапии, в то время как использование антибиотиков предотвращало повышение уровня ТМАО. Данное исследование подтверждает главную роль кишечной микробиоты в реализации данного метаболического пути у людей. Более того, установили связь между тощаковыми значениями ТМАО в плазме и развитием основных сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт или смерть) на протяжении 3-х лет наблюдения. Высокие значения ТМАО продолжали демонстрировать прогностическую ценность даже после корректировки по традиционным факторам риска, маркерам воспаления и оценки функции почек. Полученные информация позволяют нам заподозрить, что патогенетический вклад зависимого от микробиоты пути формирования ТМАО распространяется за пределы влияния на прогрессию атеросклероза и его последствий. И так, установлено, что самые высокие значения ТМАО наблюдаются у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). К тому же, стало известно неблагоприятное прогностическое значение ТМАО у стабильных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которое не имело связи с общепринятыми факторами риска, маркеров системного воспаления, а также мозгового натрийуретического пептида и скорости клубочковой фильтрации. Не менее интересен тот факт, что уровень ТМАО имеет тенденцию к существенному увеличению у пациентов с конечными стадиями хронической болезни почек. В результате исследования, метаболомные данные, полученные из когорты Фремингемского исследования, отметили ТМАО как один из метаболитов, циркулирующих в плазме здоровых людей, который в свою очередь определяет развитие хронической болезни почек в будущем. Данное исследования полностью меняет современное представление о

многосторонности процессов атерогенеза, и требуют основательного анализа пищевых источников ТМАО, а также этапов образования этой молекулы и механизмов, способствующих атеросклерозу. Основным главенствующим предшественником обсуждаемого маркера атерогенеза являются четвертичные амины, которые входят в состав пищи: холин, фосфатидилхолин и L-карнитин, которые под влиянием кишечной микробиоты трансформируются в его предшественник – ТМА. Данная молекула абсорбируется через стенку кишки и попадая в системный кровоток, далее по портальной системе доставляется в печень, где за счет активности флавиновых монооксидаз (ФМО) трех типов происходит конвертация молекулы в ТМАО. Одна из основных ролей в развитии атеросклероза принадлежит провоцированным ТМАО-нарушениям обратного захвата холестерина, что и является одним из объяснений тесной взаимосвязи между ТМАО, холином, карнитином и риском сердечно-сосудистых катастроф. Еще одним путем реализации атерогенного потенциала ТМАО служит усиление способности макрофагов накапливать в своей цитоплазме молекулы холестерина и превращаться в пенистые клетки, которые составляют основу атеросклеротической бляшки. Это явление провоцируется увеличением экспрессии на поверхности макрофагов проатерогенного скевинджер-рецепторов CD36 и A . Так же ТМАО может оказывать влияние на стероидный метаболизм, путем уменьшения экспрессии матричной РНК печеночных ферментов, которые участвуют в катализации синтеза желчных кислот. К продукты, наиболее часто используемым в рационе , и содержащие большое количество холина, относят яичные желтки, молоко, печень, зародыши пшеницы, некоторые орехи, красное мясо. Холин, является жизненно важной молекулой, реализуя свою основную функцию через построение клеточных мембран (входит в состав фосфатидилхолина). Однако, холин не может быть полностью исключен из рациона, так как его тяжелая недостаточность может стать причиной неврологических нарушений. L-карнитин выполняет основную функцию в качестве транспортера жирных кислот в митохондрии и, в отличие от холина, не является неотъемлемым компонентом нашего повседневного рациона, поскольку необходимое его количество продуцируется в организме из лизина. На самом деле метаорганизменный путь деградации L-карнитина является важнейшим источником проатерогенного ТМАО, что было доказано на биологических моделях. К примеру, добавление L-карнитина к диете мышей с гиперлипидемией приводило к изменению микробного состава кишечника, последующему повышению ТМАО и способствовало развитию атеросклероза. Так как, главным пищевым продуктом, содержащим L-карнитина в наибольшем количестве является красное мясо, был изучен уровень ТМАО в группах вегетарианцев, а также тех, кто не ограничивал себя в употреблении мяса. В ходе оценки результатов было обнаружено закономерное снижение способности к образованию ТМАО и его предшественника ТМА среди вегетарианцев в сравнении с употребляющей мясные продукты группой сравнения. Это наталкивает на выводы, что именно постоянное присутствие мясных продуктов в рационе, источников L-карнитина, способствует изменению качественного и количественного взаимоотношения среди «комменсалов» кишечника с явным преимущественным содержанием, использующих L-карнитин в качестве источника энергии. Как следствие таких перемен – происходит интенсификация образования проатерогенного ТМАО, рост его плазменной концентрации и повышения риска сердечно-сосудистого катастроф. Интересен тот факт, что весьма длительное время L-карнитин использовался как элемент обогащения диеты, однако последние полученные данные служат поводом для осознания неправдивости этих данных, демонстрируя главенствующую роль L-карнитина в ускорении атерогенеза. Следует обратить внимание, что с каждым новым годом сердечно-сосудистые заболевания приобретают все большее количество признаков системного состояния. Этот факт основывается на открытии порой очень неожиданных связей между функциональными и структурными «компартаментами» нашего организма. Кишечная микробиота занимая все более передовые позиции в сердечно-сосудистой патологии, все чаще ассоциируется с большим эндокринного органа, который производит огромный спектра биологически активных метаболитов. Таким образом, при выборе терапевтических стратегий необходимо учесть, что этот эндокринный орган характеризуется пластичностью микробной популяции, а уточнение путей влияния ТМАО на атерогенез имеет интерес для разработки таргетной терапии.

Список литературы:

1. Cambien F, Tired L. Genetics of cardiovascular diseases: from single mutations to the whole

genome. *Circulation* 2007; 116(15): 1714-24.

2. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21):2195-207.

3. Vinje S, Stoes E, Nieuwdorp M, et al. The gut microbiome as novel cardiometabolic target: the time has come *Eur Heart J* 2014;35(14):883-7