



Эффективность аутопробиотиков в коррекции липидного обмена

Барышникова Н. В.^{1,2}, Алферова Л. С.¹, Демченко Е. А.¹, Лавренова Н. С.¹, Цапиева А. Н.¹, Суворов А. Н.¹, Ермоленко Е. И.¹

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», (ул. Академика Павлова, 12А, Санкт-Петербург, 197376, Россия)

² ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, (ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия)

Для цитирования: Барышникова Н. В., Алферова Л. С., Демченко Е. А., Лавренова Н. С., Цапиева А. Н., Суворов А. Н., Ермоленко Е. И. Эффективность аутопробиотиков в коррекции липидного обмена. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;220(12): 97–102. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-97-102

✉ Для переписки:

Барышникова

Наталья

Владимировна

baryshnikova_nv

@mail.ru

Барышникова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник научно-образовательного центра «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины»

Алферова Любовь Сергеевна, младший научный сотрудник НИЛ персонифицированной микробной терапии отдела микробной терапии Научно-образовательного центра «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины»

Демченко Елена Алексеевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ персонифицированной микробной терапии отдела микробной терапии Научно-образовательного центра «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины»

Лавренова Надежда Сергеевна, научный сотрудник Научно-образовательного центра «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины»

Цапиева Анна Николаевна, к.б.н., заведующий лабораторией онколитических бактерий, Научно-образовательного центра «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины»

Суворов Александр Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделом персонализированной микробной Научно-образовательного центра «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины»

Ермоленко Елена Игоревна, д.м.н., заведующий лабораторией персонифицированной микробной терапии Научно-образовательного центра «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины»

Резюме

Цель исследования: оценка эффективности аутопробиотика на основе индигенных энтерококков в коррекции нарушений липидного обмена.

Материалы и методы: Под наблюдением находилось 17 пациентов с метаболическим синдромом и дислипидемией. Все пациенты до начала процедур исследования подписали информированное согласие. В качестве персонифицированного функционального пищевого продукта (ПФПП) назначался аутопробиотик (АП) на основе индигенных энтерококков. АП назначался по 50 мл 2 раза в день в течение 20 дней, использовалось 2 курса с интервалом в 1 месяц. Эффективность АП оценивалась по изменению показателей липидного обмена в две временные точки: V1 (до начала лечения), V2 (через 2 недели после окончания второго курса аутопробиотической терапии). Показатели липидного профиля: общий холестерин (ХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ) оценивались в сыворотке крови натощак в динамике до лечения и через две недели после окончания второго курса аутопробиотиков. В тех же временных точках дополнительно оценивался уровень С-реактивного белка (СРБ) как маркера хронического низкоактивного воспаления, которое может усугубить нарушения липидного профиля у больных метаболическим синдромом. Статистическая обработка проведена с помощью пакета компьютерных программ SPSS8.0.

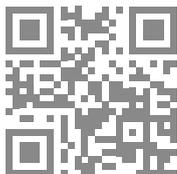
Результаты: После приема аутопробиотика выявлено статистически значимое улучшение большинства анализируемых показателей липидного обмена, а также уменьшение уровня С-реактивного белка.

Выводы: аутопробиотики могут быть многообещающим методом коррекции нарушений не только кишечной микробиоты, но и изменений липидного обмена. Актуальным представляется использование комбинации аутопробиотиков со статинами, т.к. при этом будет обеспечиваться воздействие на разные патогенетические пути развития дислипидемии. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы получить более глубокое понимание лежащих в основе выявленного эффекта механизмов.

Ключевые слова: ожирение, аутопробиотики, холестерин, липиды, микробиота

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: HWSMSF



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-220-12-97-102>

The effectiveness of autoprobiotics in the correction of lipid metabolism

N. V. Baryshnikova^{1,2}, L. S. Alferova¹, E. A. Demchenko¹, N. S. Lavrenova¹, A. N. Tsapieva¹, A. N. Suvorov¹, E. I. Ermolenko¹

¹ Institute of Experimental Medicine, (12A, Akademika Pavlova str., St. Petersburg, 197376, Russia)

² Pavlov First St. Petersburg State Medical University, (6/8, L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia)

For citation: Baryshnikova N.V., Alferova L.S., Demchenko E.A., Lavrenova N.S., Tsapieva A.N., Suvorov A.N., Ermolenko E.I. The effectiveness of autoprobiotics in the correction of lipid metabolism. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12): ...-... (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-97-102

✉ Corresponding

author:

Natalia V.

Baryshnikova

baryshnikova_nv

@mail.ru

Natalia V. Baryshnikova, MD, PhD, senior researcher of 1Scientific and Educational Center "Molecular Foundations of Interaction between Microorganisms and Humans" NCMU "Center for Personalized Medicine"; *ORCID: 0000-0001-7429-0336*

Lyubov S. Alferova, Junior Researcher of the Research Institute of Personalized Microbial Therapy of the Department of Microbial Therapy of the 1Scientific and Educational Center "Molecular Foundations of Interaction between Microorganisms and Humans" NCMU "Center for Personalized Medicine"

Elena A. Demchenko — MD, Leading Researcher of the Institute of Personalized Microbial Therapy of the Department of Microbial Therapy of the 1Scientific and Educational Center "Molecular Foundations of Interaction between Microorganisms and Humans" NCMU "Center for Personalized Medicine"; *ORCID: 0000-0002-7173-0575*

Nadezhda S. Lavrenova, researcher of the 1Scientific and Educational Center "Molecular Foundations of Interaction between Microorganisms and Humans" NCMU "Center for Personalized Medicine"

Anna N. Tsapieva, PhD, Head of the Laboratory of Oncolytic Bacteria, Scientific and Educational Center "Molecular Foundations of Interaction between Microorganisms and Humans" NCMU "Center for Personalized Medicine"; *ORCID: 0000-0001-7878-6339*

Alexander N. Suvorov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Personalized Microbial Research and Educational Centre "Molecular Foundations of Interaction between Microorganisms and Humans" NCMU "Centre for Personalized Medicine"; *ORCID: 0000-0003-2312-5589*

Elena I. Ermolenko, Doctor of Medical Sciences, Head, Laboratory of Personalized microbial therapy of the Research and educational centre for molecular basis of interaction between microorganisms and human ца World-class research centre for personalized medicine; *ORCID: 0000-0002-2569-6660*

Summary

Objective: evaluation of the effectiveness of an autoprobiotic based on indigenous enterococci in the correction of lipid metabolism disorders.

Materials and Methods: 17 patients with metabolic syndrome and dyslipidemia were under observation. All patients signed an informed consent prior to the start of the study procedures. An autoprobiotic (AP) based on indigenous enterococci was prescribed as a personalized functional food product (PFPF). AP was prescribed 50 ml 2 times a day for 20 days, 2 courses were used with an interval of 1 month. The effectiveness of AP was assessed by changes in lipid metabolism at two time points: V1 (before the start of treatment), V2 (2 weeks after the end of the second course of autoprobiotic therapy). Lipid profile indicators: total cholesterol (CL), low-density lipoproteins (LDL), high-density lipoproteins (HDL), triglycerides (TG) were evaluated in fasting blood serum in dynamics before treatment and two weeks after the end of the second course of autoprobiotics. At the same time points, the level of C-reactive protein (CRP) was additionally assessed as a marker of chronic low-level inflammation, which can aggravate lipid profile disorders in patients with metabolic syndrome. Statistical processing was carried out using the SPSS8.0 computer software package.

Results: After taking the autoprobiotic, a statistically significant improvement was revealed in most of the analyzed parameters of lipid metabolism, as well as a decrease in the level of C-reactive protein ($p < 0.05$).

Conclusions: autoprobiotics can be a promising method of correcting disorders not only of the intestinal microbiota, but also changes in lipid metabolism. It seems relevant to use a combination of autoprobiotics with statins, because this will provide an impact on different pathogenetic pathways of dyslipidemia. However, further research is needed to gain a deeper understanding of the underlying mechanisms of the identified effect.

Keywords: obesity, autoprobiotics, cholesterol, lipids, microbiota

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

Введение

Кишечная микробиота служит центральным регулятором метаболизма хозяина [1]. Более того, ее можно рассматривать как своеобразный «метаболический орган», нарушение работы которого может способствовать возникновению метаболических нарушений, включая нарушения липидного обмена [2–5]. Например, у лиц с гиперхолестеринемией наблюдается сниженное разнообразие бактерий по сравнению с лицами с нормальным уровнем липидов в крови [6]. У пациентов с метаболическим синдромом, в отличие от лиц без метаболических нарушений, наблюдаются изменения в составе микробиоты кишечника, характеризующиеся повышенными уровнями *Roseburia inulinivorans*, *Ruminococcus* spp., *Prevotella* spp., *Eubacterium rectale*, *Bacteroides* spp. и *Streptococcus* spp. [7]. Типы *Bacilliota* и *Fusobacteria* демонстрируют отрицательную корреляцию с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности, в то время как типы *Cyanobacteria* и *Lentisphaerae* демонстрируют положительную корреляцию [8]. В случае дисбактериоза кишечника изменения концентрации определенных бактериальных метаболитов могут выступать в качестве триггеров для развития атеросклероза, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, ожирения и сахарного диабета [9]. Например, более низкие уровни бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), относящиеся к родам *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Acidaminococcus* и *Clostridium*, а также некоторые представители типа *Bacteroidota*, также могут быть связаны с повышенным накоплением жира за счет активации связанного с G-белком рецептора 43 (GPR43) и последующей инсулин-опосредованной агрегацией адипоцитов [10]. Снижение уровня лактобацилл, клостридий, лиистерий и бифидобактерий в кишечнике может нарушить деконъюгацию первичных желчных кислот, что приводит к уменьшению образования вторичных желчных кислот [11]. Следовательно, первичные желчные кислоты могут накапливаться ненормально, подавляя путь FXR-TGR5 и в конечном итоге приводя к повышению уровня холестерина [12, 13]. Повышенные уровни кишечных бактерий, продуцирующих триметиламин (ТМА), относящихся к типам *Bacilliota* и *Pseudomonadota*, могут привести к увеличению выработки N-оксида триметиламина (ТМАО), который проявляет атерогенный эффект [14, 15]. У пациентов с дисбактериозом кишечника после приема антибиотиков гиполлипидемические эффекты симвастатина и ловастатина были снижены [16, 17]. Развитие нарушений липидного обмена у лиц с изменениями в микробиоте кишечника включает в себя несколько стадий [13, 18, 19, 20]:

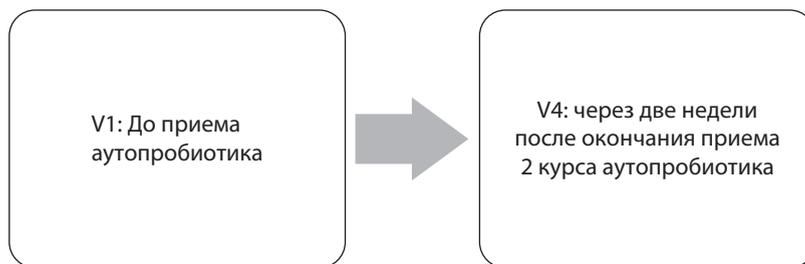
1. Изменения кишечной микробиоты
2. Изменения уровня метаболитов, вырабатываемых кишечной микробиотой: короткоцепочечных жирных кислот, вторичных желчных кислот и триметиламина; нарушение моторики кишки; действие провоспалительного фактора бактериального происхождения: липополисахарида

3. Развитие хронического низкоуровневого воспаления и повышенной проницаемости эпителиального кишечного барьера (синдром дырявой кишки)
4. Эндотоксинемия и повреждение клеток ретикулоэндотелиальной системы печени, усиление патологического воздействия токсикантов другого (немикробного) происхождения, дисфункция гепатоцитов
5. Окислительный стресс и перекисное окисление липидов, дислипидемия и нарушения обмена веществ

Как видно выше, изменения в микробиоте кишечника тесно связаны с нарушениями липидного обмена. Следовательно, коррекция дисбиоза кишечника может внести значительный вклад в восстановление метаболических процессов. Идея о пользе кисломолочных продуктов для здоровья человека восходит к началу XX века, когда И. И. Мечников предположил, что молочнокислые бактерии «предотвращают гниение в кишечнике» и «помогают поддерживать силы организма» [21]. Имеются многообещающие доказательства того, что коррекция и восстановление нарушений кишечной микробиоты может привести к улучшению липидного обмена [22, 23]. Наиболее часто используемыми штаммами являются различные штаммы бифидобактерий и лактобацилл: *Bifidobacterium animalis*, *B. longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. reuteri*, *L. bulgaricus*, *L. sporogenes* и др. [24]. Однако применение пробиотиков, несмотря на их высокую безопасность, также имеет свои недостатки, такие как необходимость длительного курса лечения (1 месяц и более). Использование пробиотических штаммов может не оказывать выраженного положительного влияния на микробиоту желудочно-кишечного тракта, поскольку они проходят транзитом через тонкую и ободочную кишку. Более того, остается неясным, как выбрать подходящий пробиотик для каждого человека для достижения наилучшего эффекта.

Была предложена технология персонализированной симбиотической терапии с использованием персонифицированных функциональных пищевых продуктов (ПФПП). Эта технология основана на использовании аутопробиотиков – полезных местных микробов собственной микробиоты человека в форме ПФПП, которые используются для профилактики и лечения различных заболеваний. Аутопробиотики – это штаммы нормальной микробиоты, которые выделены от конкретного человека и предназначены для коррекции его уникальной микробиоты, с последующим прямым и опосредованным благотворным влиянием на организм. Аутопробиотики, полученные из индигенных *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. или *Enterococcus faecium*, имеют преимущества перед пробиотиками, поскольку они формируют иммунологическую толерантность в раннем возрасте и не вступают в конфликт с другой резидентной микробиотой в организме человека [25].

Рисунок 1. Временные точки оценки эффективности аутопробиотиков на основе индигенных энтерококков у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями липидного обмена



В результате аутопробиотик является уникальным ПФПП, обладающим *индивидуальными* характеристиками поскольку каждый аутопробиотик изготавливается на основе полезных бактерий, выделенных из биоматериала конкретного человека, обладает высокой безопасностью и выживаемостью (за счет ранней адаптации к условиям существования в организме в составе кишечного микробиоценоза).

Ранее проведенные исследования уже продемонстрировали эффективность аутопробиотиков на основе индигенных штаммов *Lactobacillus* spp. в восстановлении и стабилизации уровней

ключевых представителей нормальной кишечной микробиоты (таких как *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. и *E. coli*) при лечении дисбиотических расстройств, возникающих в результате применения антибактериальных препаратов [26]. Кроме того, индигенные штаммы *Enterococcus* spp. показали многообещающие результаты в лечении желудочно-кишечной патологии и неврологических заболеваний [25, 27].

Цель работы – оценка эффективности индигенных непатогенных энтерококков в коррекции нарушений липидного обмена у больных с метаболическим синдромом.

Материалы и методы

Популяция пациентов

В исследование были включены 17 пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями липидного обмена. Все пациенты подписали информированное согласие. Критериями включения были: возраст пациентов от 25 до 60 лет, абдоминальное ожирение, оцениваемое по окружности талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, артериальная гипертензия (артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт.ст.), уровень холестерина липопротеидов (ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин/39 мг/дл; $< 1,2$ ммоль/л у женщин/46 мг/дл) или повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой

плотности (холестерин ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л/116 мг/дл) или повышенный уровень триглицеридов (ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л/150 мг/дл). Критериями невключения пациентов в исследование были тиреотоксикоз, гипотиреоз, сахарный диабет 1 типа, декомпенсированный сахарный диабет 2 типа, онкологические заболевания, органическая патология кишечника, острые кишечные инфекции в течение последних шести месяцев, прием антибактериальных препаратов или пробиотиков в течение последних 6 месяцев.

Терапия аутопробиотиками

Всем пациентам мы назначали ПФПП, содержащий аутопробиотик (АП) на основе индигенных непатогенных энтерококков. Аутопробиотические энтерококки были получены, как описано в патенте РФ № 2546253 [28], в несколько этапов:

1. у пациентов, которые не принимали антибиотики и/или пробиотики в течение не менее 10 дней до сбора, брали образцы кала объемом не менее 1 мл;
2. индигенные штаммы энтерококков были выделены из кала пациента. образцы с использованием питательной среды, содержащей азот натрия и кристаллический фиолетовый краситель;

3. чистые культуры тестировали методом ПЦР на отсутствие генов патогенности;
4. выбирали непатогенные колонии, пригодные для изготовления аутопробиотика и культивировали в аэробных условиях в течение 14–16 часов при 37 °С;
5. готовили два литра индивидуального аутопробиотического продукта, содержащего не менее 10^8 КОЕ на 1 мл.

Лечение: АП назначался по 50 мл 2 раза в день в течение 20 дней, использовалось 2 курса с интервалом в 1 месяц. Эффективность АП оценивалась в двух временных точках (рис. 1).

Этические аспекты

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации “Этические принципы проведения медицинских исследований с участием

людей” с поправками от 2013 года и “Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации 19.06.2003 № 266.

Рисунок 2. Уровень показателей липидного профиля в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом до и после приема аутопробиотика на основе индигенных энтерококков (результаты представлены в виде медианы (25%; 75%)) MS (V1) – до начала терапии MS+AP (V4) – через 2 недели после окончания второго курса АП

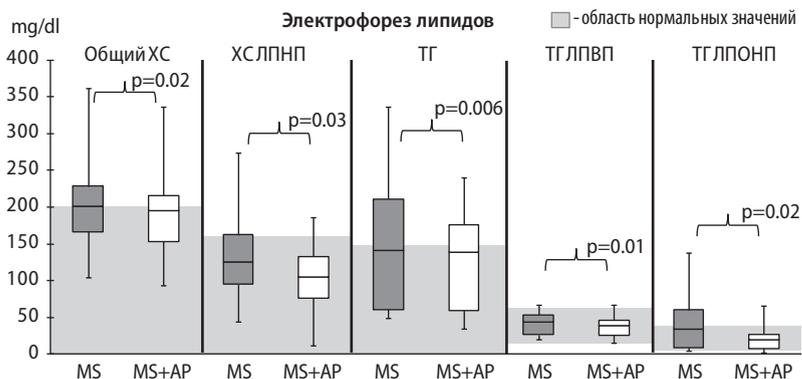
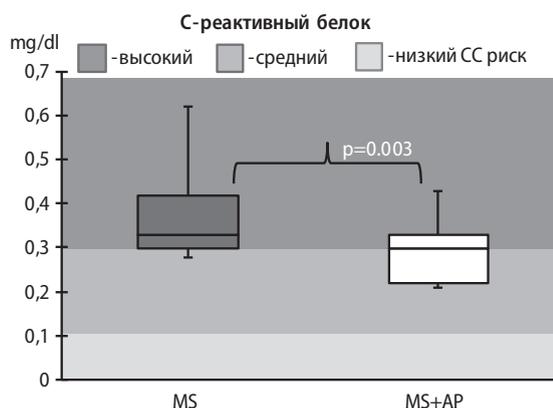


Рисунок 3. Уровень С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом до и после приема аутопробиотика на основе индигенных энтерококков (результаты представлены в виде медианы (25%; 75%)) MS (V1) – до начала терапии MS+AP (V4) – через 2 недели после окончания второго курса АП



Исследование липидного профиля

Показатели липидного профиля: общий холестерин (ХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ) оценивались в сыворотке крови натощак в динамике до лечения и через две недели

после окончания второго курса аутопробиотиков. В тех же временных точках дополнительно оценивался уровень С-реактивного белка (СРБ) как маркера хронического низкоактивного воспаления, которое может усугубить нарушения липидного профиля у больных метаболическим синдромом.

Результаты

После приема аутопробиотика выявлено статистически значимое улучшение большинства анализируемых показателей липидного обмена (рис. 2), а также уменьшение уровня СРБ (рис. 3).

Выводы

Проведено пилотное исследование с оценкой терапии больных с метаболическим синдромом и нарушением липидного обмена с использованием ПФПП на основе аутопробиотических *E. faecium*. Отмечены улучшения параметров липидного обмена и снижение уровня СРБ как параметра, характеризующего воспаление. Таким образом, аутопробиотики могут быть многообещающим методом коррекции нарушений не

только кишечной микробиоты, но и изменений липидного обмена. Актуальным представляется использование комбинации аутопробиотиков со статинами, т.к. при этом будет обеспечиваться воздействие на разные патогенетические пути развития дислипидемии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы получить более глубокое понимание лежащих в основе выявленного эффекта механизмов.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России, соглашение № 075–15–2022–302 (20.04.2022).

The work was carried out with the support of the Ministry of Education and Science of Russia, Agreement No 075–15–2022–302 (20.04.2022).

Литература | References

- Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019; 20(4):461–472. doi: 10.1007/s11154–019–09512–0.
- Sun C, Wang Z, Hu L, Zhang X, Chen J, Yu Z, Liu L, Wu M. Targets of statins intervention in LDL–C metabolism: Gut microbiota. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:972603. doi: 10.3389/fcvm.2022.972603.
- Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut–liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020, 72:558–77. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
- Martinez KB, Leone V, Chang EB. Western diets, gut dysbiosis, and metabolic diseases: are they linked? *Gut Microbes*. 2017, 8:130–42. doi: 10.1080/19490976.2016.1270811.
- Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet–microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016, 535:56–64. doi: 10.1038/nature 18846.
- Rebolledo C, Cuevas A, Zambrano T, Acuña JJ, Jorquera MA, Saavedra K, Martínez C, Lanás F, Serón P, Salazar LA, Saavedra N. Bacterial Community Profile of the Gut Microbiota Differs between Hypercholesterolemic Subjects and Controls. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8127814. doi: 10.1155/2017/8127814.
- Alferova L.S., Ermolenko E. I., Chernikova A. T. et al. Autoprobiotic enterococci as a component of metabolic syndrome complex therapy. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(6):98–114. (In Russ.) doi: 10.18705/2782–3806–2022–2–6–98–114.
- Liu Y., Song X., Zhou H. et al. Gut Microbiome Associates With Lipid-Lowering Effect of Rosuvastatin in Vivo. *Front Microbiol*. 2018 Mar 22;9:530. doi: 10.3389/fmicb.2018.00530.
- Drapkina O.M., Shirobokikh O. E. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):567–574. (In Russ.) doi: 10.20996/1819–6446–2018–14–4–567–574.
- Kimura I, Ozawa K, Inoue D. et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun*. 2013;4:1829. doi: 10.1038/ncomms2852.
- Kumar P.S., Mason M. R., Brooker M. R., O'Brien K. Pyrosequencing reveals unique microbial signatures associated with healthy and failing dental implants. *J Clin Periodontol*. 2012;39(5):425–33. doi: 10.1111/j.1600–051X.2012.01856.x.
- Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev*. 2009;89(1):147–91. doi: 10.1152/physrev.00010.2008.
- Schoeler M., Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(4):461–472. doi: 10.1007/s11154–019–09512–0.
- Zhu Y., Li Q., Jiang H. Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N-oxide. *APMIS*. 2020;128(5):353–366. doi: 10.1111/apm.13038
- Bennett B.J., de Aguiar Vallim T. Q., Wang Z. et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab*. 2013;17(1):49–60. doi: 10.1016/j.cmet.2012.12.011.
- He X., Zheng N., He J., Liu C., Feng J., Jia W., Li H. Gut Microbiota Modulation Attenuated the Hypolipidemic Effect of Simvastatin in High-Fat/Cholesterol-Diet Fed Mice. *J Proteome Res*. 2017;16(5):1900–1910. doi: 10.1021/acs.jproteome.6b00984.
- Yoo D.H., Kim I. S., Van Le T. K., Jung I. H., Yoo H. H., Kim D. H. Gut microbiota-mediated drug interactions between lovastatin and antibiotics. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(9):1508–13. doi: 10.1124/dmd.114.058354.
- Samsonova N.G., Zvenigorodskaya L. A., Cherkashova E. A., Lazebnik L. B. [Intestinal dysbiosis and atherogenic dyslipidemia]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2010;(3):88–94. Russian. PMID: 20499450
- Adak A., Khan M. R. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2019, 76:473–93. doi: 10.1007/s00018–018–2943–4.
- Bogiatzi C., Gloor G., Allen-Vercoe E. et al. Metabolic products of the intestinal microbiome and extremes of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2018;273:91–97. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.015.
- Nagpal R., Behare P. V., Kumar M. et al. Milk, milk products, and disease free health: an updated overview. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2012;52(4):321–33. doi: 10.1080/10408398.2010.500231.
- Falcinelli S., Rodiles A., Hatef A., Picchiatti S., Cossignani L., Merrifield D. L., Unniappan S., Carnevali O. Influence of Probiotics Administration on Gut Microbiota Core: A Review on the Effects on Appetite Control, Glucose, and Lipid Metabolism. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017: S50–S56. doi: 10.1097/MCG.0000000000001064.
- Mu J., Guo X., Zhou Y., Cao G. The Effects of Probiotics/Synbiotics on Glucose and Lipid Metabolism in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2023;15(6):1375. doi: 10.3390/nu15061375.
- Kumar M., Nagpal R., Kumar R., Hemalatha R., Verma V., Kumar A., Chakraborty C., Singh B., Marotta F., Jain S., Yadav H. Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:902917. doi: 10.1155/2012/902917.
- Suvorov A., Karaseva A., Kotyleva M. et al. Autoprobiotics as an approach for restoration of personalised microbiota. *Front. Microbiol*. 2018; 9:1869. doi: 10.3389/fmicb.2018.01869.
- Ermolenko E.I., Molostova A. S., Baryshnikova N. V., Svarval A. V., Gladyshev N. S., Kashchenko V. A., Suvorov A. N. The clinical effectiveness of probiotics and autoprobiotics in treatment of *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*, 2022;12(4):726–734. doi: 10.15789/2220–7619-TCE-1927.
- Ermolenko E.I., Abdurasulova I. N., Kotyleva M. P., Svirido D. A., Matsulevich A. V., Karaseva A. B. Effects of Indigenous enterococci on the Intestinal Microbiota and the Behavior of Rats. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 2018, 48(4):496–505. DOI: 10.1007/s11055–018–0591
- Simanenkov V.I., Suvorov A. N., Solovyova O. I. A method for obtaining a personalized autoprobiotic product and a method for treating irritable bowel syndrome using this product. RF Patent for invention No. 2546253/02.03.2015. Byul. No. 10. Available at: <http://www.find-patent.ru/patent/254/2546253.html> (accessed on 30 June 2023).