

# Модуляция кишечной микробиоты как средство первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных катастроф

В. А. Ахмедов, <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>, [v\\_akhmedov@mail.ru](mailto:v_akhmedov@mail.ru)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5

## Резюме

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с дислипидемией, являются ведущими причинами смертности и инвалидизации населения. Особенности медикаментозной терапии гиперхолестеринемии диктуют необходимость учета индивидуальных особенностей пациентов, среди которых преобладают лица с коморбидными состояниями, принимающие большое количество препаратов, назначаемых узкими специалистами, и имеющие риск формирования побочных эффектов от лечения. Неблагоприятной коморбидностью является сочетание дислипидемии с хроническими запорами и циститами, особенно у пациентов в пре- и постменопаузальном периоде.

**Результаты.** Как показывают данные современной литературы, такая коморбидность является весьма тревожной в аспекте повышения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов. Безусловно, таким пациентам помимо коррекции показателей холестерина требуется и параллельная безопасная коррекция коморбидных состояний, ассоциированных с повышенным риском формирования кардиоваскулярных катастроф, в частности запоров, вздутия живота, рецидивирующих циститов. Как показывают данные современной литературы, проблема частично решается путем модуляции микробиоты кишечника. В статье представлен обзор результатов исследований и подходов к комплексной терапии таких больных.

**Заключение.** Имеющаяся на российском фармацевтическом рынке линейка нутрицевтиков, представляющих собой сочетание пробиотиков и ряда синергидных компонентов с доказанной эффективностью, позволяет за счет модуляции микробиоты кишечника успешно и безопасно избавляться от состояний, сопровождающихся высоким риском формирования и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и может использоваться как инструмент первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных катастроф.

**Ключевые слова:** микробиота, коморбидность, холестерин, дислипидемия, профилактика.

**Для цитирования:** Ахмедов В. А. Модуляция кишечной микробиоты как средство первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных катастроф. Лечащий Врач. 2023; 10 (26): 60–65. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.009>

**Конфликт интересов.** Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Modulation of the intestinal microbiota as a means of primary and secondary prevention of cardiovascular catastrophes

Vadim A. Akhmedov, <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>, [v\\_akhmedov@mail.ru](mailto:v_akhmedov@mail.ru)

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia

## Abstract

**Background.** Cardiovascular diseases associated with dyslipidemia are the leading causes of mortality and disability of the population. The peculiarities of drug therapy of hypercholesterolemia dictate the need to take into account the individual characteristics of patients, among whom persons with comorbid conditions predominate, taking a large number of drugs prescribed by narrow specialists and having a risk of side effects from treatment. Unfavorable comorbidity is a combination of dyslipidemia with chronic constipation and cystitis, especially in patients in the pre and postmenopausal period.

**Results.** According to recent data, this comorbidity is very unfavorable in terms of increasing the risk of adverse cardiovascular events in patients. Of course, in such patients, in addition to correcting cholesterol indicators, a parallel safe correction of comorbid conditions associated with an increased risk of cardiovascular catastrophes, in particular, constipation, bloating, recurrent cystitis, is also required. As the data of recent literature show, this problem is partially solved by modulating the intestinal microbiota. The article provides an overview of research results and approaches to complex therapy for such patients.

**Conclusion.** The line of nutraceuticals available on the Russian pharmaceutical market, which are a combination of probiotics and a number of synergistic components with proven effectiveness, allows, due to the modulation of the intestinal microbiota, to successfully and safely relieve patients from conditions accompanied by a high risk of the formation and progression of cardiovascular diseases and can be used as a tool for primary and secondary prevention of cardiovascular catastrophes.

**Keywords:** microbiota, comorbidity, cholesterol, dyslipidemia, prevention.

**For citation:** Akhmedov V. A. Modulation of the intestinal microbiota as a means of primary and secondary prevention of cardiovascular catastrophes. *Lechaschi Vrach*. 2023; 10 (26): 60-65. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.009>

**Conflict of interests.** Not declared.

Стабильность и постоянство микробиома являются одним из ключевых факторов здоровья не только желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и многих других органов и систем организма человека. Для стабилизации состояния микробиоты в клинической практике часто применяются пробиотики, по своей сути являющиеся живыми бактериями, способными колонизировать различные отделы кишечника и подавлять рост патогенной и условно-патогенной микрофлоры. При модуляции состояния микрофлоры кишечника пробиотики начинают проявлять достаточно широкий потенциал терапевтического воздействия, способствуя стабилизации консистенции стула [1], улучшению состояния пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и антибиотик-ассоциированной диареей, дивертикулярной болезнью кишечника [2, 3]. Помимо органов ЖКТ модуляция микробиоты кишечника находит применение в лечении и превенции острых респираторных вирусных инфекций и гриппа [4], лечении и профилактике инфекций мочевыводящих путей [5], профилактике развития опухолей [6], снижении системного воспаления, оксидативного стресса, уровня глюкозы и улучшении почечной функции у пациентов с сахарным диабетом с развившейся диабетической нефропатией [7], а также в предотвращении формирования и лечении аллергических реакций [8].

В последние годы все больший интерес приобретает изучение возможности применения пробиотиков в комплексном лечении и профилактике сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, снижении кардиоваскулярного риска за счет их плеiotропного эффекта. В исследовании, проведенном в Китае у пациентов с атеросклерозом, микробиота кишечника была проанализирована методом 16S-секвенирования. Было обнаружено, что микробный состав кишечника пациентов с коронарным атеросклерозом значительно отличался от здоровых добровольцев и что различия в составе кишечных микробов могут быть использованы для прогнозирования риска атеросклероза [9].

При атеросклерозе пробиотики могут прямо или косвенно замедлять прогрессирование атерогенеза с помощью следующих механизмов: регулируя липидный обмен, улучшая функцию эндотелия сосудов и влияя на поляризацию макрофагов [10]. Недавние исследования показали, что пробиотики могут улучшать эндотелиальную дисфункцию, подавляя окислительный стресс и воспаление сосудов, восстанавливая структуру эндотелия и повышая уровень оксида азота, что потенциально задерживает прогрессирование коронарного атеросклероза на ранней стадии [11]. В экспериментальном исследовании было доказано, что некоторые пробиотики обладают превосходной антиоксидантной способностью [12]. Так, *Lactococcus lactis* MG5125, *Bifidobacterium bifidum* MG731 и *Bifidobacterium animalis* MG 741 эффективно повышали общую антиоксидантную способность и ослабляли окислительный стресс, вызванный перекисью водорода ( $H_2O_2$ ),

как у мышей, так и в клетках HepG2, исходя из чего авторами было предположено, что этот эффект может быть связан с повышением уровня глутатиона и выработкой нескольких антиоксидантных ферментов этими пробиотиками. Кроме того, авторы также обнаружили, что эти пробиотики могут играть важную роль в опосредовании перекисного окисления липидов [12].

Благотворное воздействие пробиотиков на эндотелиальную дисфункцию также было обнаружено в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании с участием 81 белой женщины, у которой прием пробиотиков, состоящих из лактобактерий, бифидобактерий, стрептококков и энтерококков снижал систолическое артериальное давление (АД), уровень провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), тромбомодулина и других параметров, связанных с дисфункцией эндотелия. Примечательно, что высокая доза пробиотиков ( $1 \times 10^{10}$  КОЕ/день) показала более значительный эффект, чем низкая ( $2,5 \times 10^9$  КОЕ/день) [13]. Ось «кишечник — сердце» относится к двунаправленной взаимосвязи между кишечной микробиотой и сердцем [14]. Дисбаланс оси «кишечник — сердце», возникающий в результате изменения состава кишечной микробиоты, играет важную роль в прогрессировании атеросклероза [14].

При сравнении образцов кала здоровых людей, а также пациентов с осложнениями атеросклероза, такими как инфаркт миокарда и инсульт, были обнаружены четкие различия в составе флоры между двумя группами образцов кала, со значительным обогащением рода *Collins* в кале пациентов с симптомным атеросклерозом [15]. Кроме того, было показано, что обилие кишечных микробов, таких как *Bacteroides*, *Clostridium* и *Lactobacillus*, полезно для прогнозирования ишемической болезни сердца (ИБС) [16]. Применение пробиотиков, таких как бифидобактерии, может оказывать антагонистическое воздействие на некоторые специфические вредные бактерии в кишечнике и повышать уровень полезных таксонов микроорганизмов [17]. Добавление пробиотиков может усиливать противовоспалительные и антиоксидантные свойства и сопровождаться активностью, регулирующей обмен веществ и работу кишечника также в условиях ремоделирования сердца. Таким образом, пробиотики обладают большим потенциалом для ослабления или предотвращения ремоделирования сердца у пациентов с сердечной недостаточностью или после перенесенного инфаркта миокарда [18].

Важное клиническое значение в снижении кардиоваскулярного риска имеет штамм *Bifidobacterium longum* BB536 [19]. Данный штамм BB536 оказывает влияние на становление нормализации липидного профиля крови, а также способствует активации синтеза фитоэстрогенов (эквол, даидзеин) из изофлавонов соевого молока, что является дополнительным механизмом нормализации жирового состава крови [19].

В экспериментальном исследовании, проведенном на крысах с гиперхолестеринемией, вызванной обогащенной холестерином диетой, прием *B. longum* BB536 в течение 8 недель сопровождался значительным снижением общего холестерина, отложения липидов в печени и размера адипоцитов, оказывая позитивное влияние на функцию печени и почек [20]. В другом экспериментальном исследовании был показан защитный эффект верблюжьего молока, ферментированного *B. longum* BB536, на липидный профиль крови у крыс с гиперхолестеринемией. При этом у экспериментальных животных отмечалось снижение прироста массы тела на 40%, триглицеридов сыворотки — на 45%, а также было отмечено снижение общего холестерина на 30%, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — на 54%, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) — на 42%. Дополнительными метаболическими эффектами были снижение уровня аспаратаминотрансферазы на 31%, аланинаминотрансферазы — на 39%, мочевины — на 34% и креатинина — на 25% при увеличении уровней липопротеинов низкой плотности на 18%, альбумина — на 37% и общего белка — на 29% [21].

Гиполипидемическое действие было также показано при приеме йогурта на основе *B. longum* BB536, которое сопровождалось значительным уменьшением концентрации в крови общего холестерина, ЛПНП и ЛПОНП [22].

Помимо эффективного использования пробиотиков для снижения риска атеросклероза и кардиального риска у коморбидных пациентов, принимающих большое количество медикаментов и имеющих большой риск развития побочных эффектов от назначения синтетических статинов, в последние годы представляют интерес экстракты красного риса, содержащие значительные количества полифенольных проантоцианидинов, флавоноидов и природных статинов (не менее 13 разновидностей, в т. ч. монаколин К) и тем самым оказывающие антиоксидантный, противовоспалительный и гиполипидемический эффект, дополнительно улучшая обмен углеводов, модулируя липидный профиль и уменьшая жесткость сосудистых стенок [23, 24].

В экстрактах красного риса были обнаружены различные формы монаколинов: монаколин К (также известен как ловастатин),  $\alpha$ -,  $\beta$ -дегидромонаколин L, монаколин L2 и др. [25]. Монаколин К обладает антипролиферативным и апоптотическим эффектом и может применяться у пациентов с непереносимостью других статинов, что нашло отражение в рекомендациях Международной группы экспертов по липидам [26]. Для пациентов с метаболическим синдромом представляет интерес комбинация препаратов, содержащих красный дрожжевой рис и коэнзим Q<sub>10</sub>. В исследовании, в которое были включены 104 пациента с метаболическим синдромом без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, из которых 52 человека получали один раз в день пероральный препарат, содержащий красный дрожжевой рис и коэнзим Q<sub>10</sub>, добавленный в их рацион на 2 месяца, а группа сравнения (52 пациента) придерживалась только программы диеты, было показано, что в обеих группах наблюдалось значительное снижение АД, триглицеридов холестерина ЛПНП и глюкозы. Однако в основной группе наблюдалось большее снижение систолического АД (-5,2 против 3,0 мм рт. ст.), диастолического АД (-4,9 против 2,9 мм рт. ст.), общего холестерина (-17,2%), холестерина ЛПНП (-21,8%), триглицеридов (-16,0%) и глюкозы сыворотки крови (-3,4%) по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ) [27], что позволило сделать вывод о безопасности, хорошей переносимости такой комбинации

красного дрожжевого риса и коэнзима Q<sub>10</sub> в ведении пациентов с метаболическим синдромом.

Не менее интересные результаты были получены в применении комбинации *B. longum* BB536 и экстракта красного риса (10 мг монаколина К на 1 дозу), что сопровождалось улучшением значений биомаркеров атеросклероза у пациентов с умеренной гиперхолестеринемией ( $n = 33$ ; 18–70 лет). Назначение нутрицевтика сопровождалось снижением показателя общего холестерина на 10,4% [28]. Следовательно, комбинированный прием смеси *B. longum* BB536, экстракта красного риса (10 мг/сут монаколина К), ниацина и коэнзима Q<sub>10</sub> (Lactoflorene® Холестерол) является безопасным и весьма многообещающим нутрицевтическим подходом к улучшению липидного профиля крови и кардиоваскулярного риска.

Не менее значимое внимание в современной литературе отводится проблеме запора и кардиоваскулярного риска. В недавно проведенном менделевском рандомизационном анализе с двумя выборками было показано наличие причинно-следственной связи запора с фибрилляцией предсердий [29]. В другом исследовании был проведен анализ данных 3 359 653 пациентов, у 237 855 (7,1%) из них были выявлены запоры. После многофакторных поправок на демографические данные, распространенные сопутствующие заболевания, лекарственные препараты и социально-экономический статус у пациентов с запорами (по сравнению с людьми без запоров) смертность от всех причин была на 12% выше (отношение рисков [OR] 1,12; 95% ДИ 1,11–1,13), частота ИБС — на 11% выше (OR 1,11; 95% ДИ 1,08–1,14) и на 19% выше была частота ишемического инсульта (OR 1,19; 95% ДИ 1,15–1,22).

Пациенты, принимавшие один и  $\geq 2$  видов (по сравнению с отсутствием) слабительных препаратов, имели аналогичный более высокий риск смертности от всех причин (OR [95% ДИ], 1,15 [1,13–1,16] и 1,14 [1,12–1,15] соответственно), развития ИБС (OR [95% ДИ], 1,11 [1,07–1,15] и 1,10 [1,05–1,15] соответственно) и перенесенный ишемический инсульт (OR [95% ДИ], 1,19 [1,14–1,23] и 1,21 [1,16–1,26] соответственно) [30]. В датском исследовании было также показано, что запоры и сопровождающее их вздутие живота ассоциировались с повышенным риском развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в частности венозных тромбозов [31]. Особенно неблагоприятным сочетанием является запор у лиц с ожирением. Даже для пациентов с функциональным заболеванием, таким как СРК, имеющих избыточную массу тела или ожирение, было характерно более тяжелое течение со склонностью к запорам, более распространенными клинически выраженными тревогой и депрессией, более выраженным синдромом абдоминальной боли и низким уровнем качества жизни, что, безусловно, даже на этом этапе может закладывать риск формирования у них сердечно-сосудистых заболеваний с возрастом [32].

Исходя из этого, не менее важное значение отводится воздействию на данный механизм. Как оказалось, помимо гиполипидемического действия, содержащийся в нутрицевтике Lactoflorene® Холестерол *B. longum* BB536 оказывает влияние на снижение и этого патогенетического механизма риска кардиальных катастроф, уменьшая вздутие живота и запор. Даже при монотерапии *B. longum* BB536 были отмечены безопасность и частичная эффективность при лечении хронических запоров у пожилых людей [33]. Прием смеси *B. longum* BB536, *L. rhamnosus* и витамина B<sub>6</sub> пациентами с непереносимостью лактозы и желудочно-кишечными симптомами на безлактозной диете ( $n = 23$ ) сопровождался улучшением состояния кишечной микробиоты, уменьшением вздутия живота



( $p = 0,028$ ) и запора ( $p = 0,045$ ). Прием данной смеси пробиотиков увеличивал количество видов бактерий, участвующих в переваривании лактозы (в т. ч. бифидобактерий), а содержание токсичного фенола уменьшалось [34].

Помимо *B. longum* BB536 имеется ряд других штаммов, оказывающих влияние на вздутие живота и запор, в частности *B. lactis* HN019. Как было показано, *B. lactis* HN019 сокращает время прохождения через кишечник и увеличивает частоту дефекации при функциональных запорах, возможно, за счет модуляции оси «кишечник — мозг — микробиота», главным образом через серотониновый сигнальный путь, посредством короткоцепочечных жирных кислот, полученных в результате микробной ферментации [35]. Таким образом, *B. lactis* HN019 ТМ является пробиотиком, который может способствовать облегчению расстройств, связанных с нарушением перистальтики кишечника [35]. Благодаря данному механизму пробиотик снижает вероятность кардиального риска как у здоровых молодых пациентов с функциональными расстройствами кишечника, так и у уже имеющих высокий кардиальный риск.

На российском рынке присутствует нутрицевтик Lactoflorene® Плоский живот, содержащий *B. lactis* HN019 ТМ. Кроме того, в состав данного нутрицевтика входит *L. acidophilus* NCFM с рядом важных свойств. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что назначение йогурта, содержащего *Lactobacillus acidophilus* NCFM и *Bifidobacterium lactis* HN019, сопровождалось значительным сокращением времени прохождения содержимого через толстую кишку через две недели терапии, показав отличный эффект при лечении запоров [36]. Содержащаяся в данном нутрицевтике  $\alpha$ -галактозидаза также обладает доказанной эффективностью в отношении вздутия живота [37]. Назначение  $\alpha$ -галактозидазы, принимаемой с продуктами с высоким содержанием галактоолигосахаридов (ГОС), обеспечивало клинически значимое уменьшение вздутия живота у чувствительных к ГОС пациентов с СРК [37]. Дополнительно содержащиеся в нутрицевтике  $\beta$ -галактозидаза, а также экстракты ромашки, мелиссы, пассифлоры и имбиря усиливают эффективность воздействия на вздутие живота. Следовательно, применение нутрицевтика Lactoflorene® Плоский живот является дополнительным компонентом снижения кардиоваскулярного риска у здоровых людей и страдающих запорами и вздутием живота, оказывая эффект как при первичной, так и при вторичной профилактике прогностически неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний.

Не менее важное значение отводится в современной литературе безопасным направлениям терапии хронического цистита. И это неслучайно. Описанный при интерстициальном цистите болевой синдром в мочевом пузыре проявляется тазовой болью с расстройствами мочеиспускания или без них, при этом в клинической картине у молодых пациентов преобладают частые позывы к мочеиспусканию, дизурия, диспареуния и боль в наружных половых органах, а у пожилых пациентов преобладают никтурия и недержание мочи [38]. Безусловно, данная проблема оказывает влияние на повседневную деятельность, физическое здоровье, психосоциальное функционирование и качество жизни пациентов и может способствовать повышению АД и увеличивать риск формирования и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [39]. Более того, при возникновении инфекции мочевыводящих путей врачи, как правило, назначают антибиотики, которые часто влекут за собой формирование кишечного дисбиоза, а он, в свою очередь, может провоцировать реци-

дивы болезни [40], а также за счет развития у пациентов запоров и вздутия живота повышать риск сердечно-сосудистых катастроф. Данный факт диктует необходимость поиска альтернативных и безопасных способов терапии пациентов с хроническим циститом.

В последние годы появились исследования успешного применения пробиотиков в профилактике и комплексной терапии цистита. Назначение суппозиторий, содержащих бесклеточный супернатант из штамма *L. crispatus* GA198322, ингибировало рост/образование биопленки широкого спектра патогенов за счет фактора, способствующего агрегации, и лизина, что позволяет препятствовать развитию рецидивирующего цистита у пациентов независимо от устойчивости патогенов к противомикробным препаратам [41]. Не менее интересные данные были получены относительно *Lactobacillus acidophilus* в экспериментальном исследовании [42]. Применение данного пробиотика у крыс с геморрагическим циститом, индуцированным приемом циклофосфамида, сопровождалось уропротекторным эффектом в отношении действия циклофосфамида на мочевой пузырь как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [42].

При оценке эффективности новой пероральной комбинации D-маннозы, экстракта граната, пребиотиков и пробиотиков для лечения острого цистита у женщин было отмечено, что применение данного нутрицевтика у 33 пациенток в течение 15 дней сопровождалось уменьшением типичных симптомов цистита с 11,5 (10,5–12,6) до 4,9 (4,0–5,9) через 15 дней и до 2,7 (2,1–3,3) через 30 дней от начала лечения ( $p$ -значения  $< 0,0001$ ) [43]. Это позволило исследователям сделать вывод, что действие соединений, вводимых в этой новой комбинации, может быть полезно в эффективном лечении симптомов острого цистита у женщин без применения антибиотиков в подавляющем большинстве случаев.

Таким образом, модуляция кишечной микробиоты помогает как ЖКТ, так и влагалищу противостоять инвазии и адгезии уропатогенов, регулирует кишечную флору, уменьшает запоры в правильных дозах, укрепляет иммунную систему, а также увеличивает популяцию лактобацилл, которые модулируют сбалансированный pH во влагалище [44]. Следовательно, восстановление сбалансированной микробной флоры имеет важное значение при наличии различных факторов, способствующих развитию инфекций мочевыводящих путей (ИМП), таких как ношение синтетического белья, использование геля для стирки нижнего белья с отдушкой и тампонов [44].

На российском фармацевтическом рынке представлен нутрицевтик Lactoflorene® Цист. Решение комбинировать *L. paracasei* и натуральные ингредиенты с синергетическим действием против патогенов в мочевыводящих путях и стенках влагалища дало значительное преимущество Lactoflorene® Цист перед другими типами нутрицевтиков. В исследовании профессора Викариотто изучалась эффективность долгосрочной профилактики с использованием нутрицевтического продукта Lactoflorene® Цист. В состав продукта входят пробиотический штамм *Lactobacillus paracasei* LC11, экстракт клюквы CanPure™ и D-манноза растительного происхождения — такое сочетание направлено на предотвращение рецидивирующих несложных инфекций мочевыводящих путей [45].

В этом одноцентровом исследовании приняли участие женщины с острой ИМП и рецидивирующими неосложненными ИМП в анамнезе. Участницы исследования сначала получали лечение фосфомицином (3 г один раз в день

в течение 2 дней) для устранения любой основной инфекции, затем принимали Lactoflorene® Цист один раз в день в течение 10 дней каждого месяца на протяжении 90 дней (группа 1), Lactoflorene® Цист один раз в день в течение 90 дней (группа 2) или без лечения (группа 3, контроль). Основной конечной точкой исследования была частота рецидивов ИМП в течение периода исследования. Также фиксировались любые нежелательные явления, связанные с лечением. В данном исследовании приняли участие в общей сложности 55 женщин (средний возраст — 39,3 года; диапазон — 20–46 лет). По завершении исследования было отмечено, что значительно более высокая доля женщин в контрольной группе страдала ИМП в течение периода исследования по сравнению с двумя группами, которые принимали Lactoflorene® Цист (52,9% против 16,0% в 1-й группе и 15,5% во 2-й группе;  $p < 0,01$ ). Аналогичным образом более высокая доля пациенток в 1-й (65,8%) и 2-й группе (68,7%) не имели признаков ИМП во время исследования по сравнению с контрольной группой. При этом не сообщалось о каких-либо побочных явлениях у женщин, принимавших участие в исследовании. На основании данного исследования был сделан вывод, что профилактический прием Lactoflorene® Цист был эффективным и безопасным при рецидивирующих неосложненных ИМП у женщин в менопаузе [45].

## Заключение

Современные аспекты первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, которые являются ведущими причинами смертности и инвалидизации населения, в настоящее время приобретают особую актуальность и значимость для практического здравоохранения. Особенности фармакотерапии гиперхолестеринемии — одного из ведущих факторов риска инфаркта миокарда и инсульта — обязывают врачей тщательно учитывать персональные особенности пациентов, в частности их возраст, специфику питания и двигательной активности. В настоящее время в клинической практике преобладают коморбидные пациенты, принимающие большое количество препаратов, назначаемых узкими специалистами по каждой из нозологий. Более того, частой коморбидностью является сочетание дислипидемии с хроническими запорами и циститами, особенно у лиц в пре- и постменопаузальном периоде, и, как показывают данные современной литературы, данная коморбидность является очень тревожной в плане повышения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов.

При назначении терапии статинами требуется пожизненное лечение, поэтому выбор статина, наиболее безопасного для каждого конкретного пациента, особенно коморбидного, имеет ключевое клиническое значение, тем более у хрупких пациентов пожилого возраста с учетом спектра выявляемых побочных эффектов статинов. Именно поэтому применение природных статинов (монаколины К, J, L) характеризуется потенциальными преимуществами в виде высокого профиля безопасности, дифференцированного накопления в тканях, отсутствия избыточной активации систем переработки ксенобиотиков, а также наличия более выраженного противовоспалительного, цитопротективного и противоопухолевого эффектов. Безусловно, таким пациентам требуется и параллельная безопасная коррекция коморбидных состояний, ассоциированных с повышенным риском формирования кардиоваскулярных катастроф, в частности запоров, вздутия живота, рецидивирующих циститов. Имеющаяся на российском фармацевтическом рынке линейка нутрицевти-

ков Lactoflorene® Холестерол, Lactoflorene® Плоский живот и Lactoflorene® Цист, представляющих собой сочетание пробиотиков и ряда синергидных компонентов с доказанной эффективностью, позволяет за счет модуляции микробиоты кишечника успешно и безопасно избавлять пациентов от состояний, сопровождающихся высоким риском формирования и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, и может использоваться как инструмент первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных катастроф. ■

## Литература/References

1. Lei Y., Xu M., Huang N., et al. Meta-analysis of the effect of probiotics or synbiotics on the risk factors in patients with coronary artery disease. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1154888.
2. Гаус О. В., Ливзан М. А. Модуляция микробиоты кишечника как ведущий фактор патогенеза формирования фенотипов синдрома раздраженного кишечника. *РМЖ.* 2023; 5: 12–19. [Gaus O. V., Livzan M. A. Gut microbiota modulation as a leading factor in the pathogenesis of the IBS phenotypes. *RMJ.* 2023; 5: 12–19. (In Russ.)]
3. Ливзан М. А., Гаус О. В., Лисовский М. А. Дивертикулярная болезнь: микробиота в фокусе внимания клинициста. *РМЖ.* 2023; 1: 20–26. [Livzan M. A., Gaus O. V., Lisovsky M. A. Diverticular disease: gut microbiota in the clinician's practice. *RMJ.* 2023; 1: 20–26. (In Russ.)]
4. Alcazar C. G., Paes V. M., Shao Y., et al. The association between early-life gut microbiota and childhood respiratory diseases: a systematic review. *Lancet Microbe.* 2022; 3 (11): e867–e880.
5. Elkafas H., Walls M., Al-Hendy A., et al. Gut and genital tract microbiomes: Dysbiosis and link to gynecological disorders. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 1059825.
6. Srivastava S., Dubey A. K., Madaan R., et al. Emergence of nutrigenomics and dietary components as a complementary therapy in cancer prevention. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022; 29 (60): 89853–89873.
7. Dai Y., Quan J., Xiong L., et al. Probiotics improve renal function, glucose, lipids, inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2022; 44 (1): 862–880.
8. Flocchi A., Cabana M. D., Mennini M. Current Use of Probiotics and Prebiotics in Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10 (9): 2219–2242.
9. Jie Z., Xia H., Zhong S. L., et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Communications.* 2017; 8: 845.
10. Zhai T., Wang P., Hu X., et al. Probiotics Bring New Hope for Atherosclerosis Prevention and Treatment. *Oxid Med Cell Longev.* 2022; 2022: 3900835.
11. Pavlidou E., Fasoulas A., Mantzourou M., et al. Clinical Evidence on the Potential Beneficial Effects of Probiotics and Prebiotics in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (24): 15898.
12. Lee J. Y., Kang C. H. Probiotics alleviate oxidative stress in H2O2-exposed hepatocytes and t-BHP-induced C57BL/6 mice. *Microorganisms.* 2022; 10 (2): 234.
13. Tripoli N. J., Leber B., Blattl D., et al. Short communication: Effect of supplementation with Lactobacillus casei Shirota on insulin sensitivity, beta-cell function, and markers of endothelial function and inflammation in subjects with metabolic syndrome — a pilot study. *Journal of Dairy Science.* 2013; 96: 89–95.
14. Kamo T., Akazawa H., Suzuki J. I., et al. Novel concept of a heart-gut axis in the pathophysiology of heart Failure. *Korean Circulation Journal.* 2017; 47: 663–669.
15. Karlsson F. H., Fak F., Nookaew I., et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nature Communications.* 2012; 3: 1245.
16. Emoto T., Yamashita T., Kobayashi T., et al. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphism: gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease. *Heart and Vessels.* 2017; 32: 39–46.

17. Din A. U., Hassan A., Zhu Y., et al. Amelioration of TMAO through probiotics and its potential role in atherosclerosis, *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2019; 103: 9217-9228.
18. Taslim N. A., Yusuf M., Ambari A. M., et al. Anti-Inflammatory, Antioxidant, Metabolic and Gut Microbiota Modulation Activities of Probiotic in Cardiac Remodeling Condition: Evidence from Systematic Study and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2023; 15 (4): 1049-1061.
19. Громова О. А., Торшин И. Ю. Пробиотический штамм *Bifidobacterium longum* BB536 — нутрицевтик широкого профиля. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 198 (2): 77-85. [Gromova O. A., Torshin I. Yu. Probiotic strain *Bifidobacterium longum* BB536 — a nutraceutical of a wide profile. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 198 (2): 77-85. (In Russ.)]
20. Al-Sheraji S. H., Amin I., Azlan A. et al. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 on lipid profile and histopathological changes in hypercholesterolaemic rats. *Benef Microbes*. 2015; 6 (5): 661–668.
21. El-Zahar K. M., Hassan M. F. Y., Al-Qaba S. F. Protective Effect of Fermented Camel Milk Containing *Bifidobacterium longum* BB536 on Blood Lipid Profile in Hypercholesterolemic Rats. *J Nutr Metab*. 2021; 2021: 1557945.
22. Al-Sheraji S. H., Ismail A., Manap M. Y., et al. Hypocholesterolaemic effect of yoghurt containing *Bifidobacterium pseudocatenulatum* G4 or *Bifidobacterium longum* BB536. *Food Chem*. 2012; 135 (2): 356-361.
23. Громова О. А., Торшин И. Ю. Хемореактомный анализ природных и синтетических статинов указывает на более благоприятный профиль безопасности монаколина К. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 199 (3): 74-85. [Gromova O. A., Torshin I. Yu. Chemoreactome analysis of natural and synthetic statins indicates a more favorable safety profile of monacolin K. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; 199 (3): 74-85.]
24. Minamizuka T., Koshizaka M., Shoji M., et al. Low dose red yeast rice with monacolin K lowers LDL cholesterol and blood pressure in Japanese with mild dyslipidemia: A multicenter, randomized trial. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2021; 30 (3): 424-435.
25. Benjian C., Xiaodan H., Huiting P., et al. Effectiveness and safety of red yeast rice predominated by monacolin K  $\beta$ -hydroxy acid form for hyperlipidemia treatment and management. *J Tradit Chin Med*. 2022; 42 (2): 264-271.
26. Banach M., Catapano A. L., Cicero A. F. G., et al. Red yeast rice for dyslipidaemias and cardiovascular risk reduction: A position paper of the International Lipid Expert Panel. On Behalf Of The International Lipid Expert Panel Ilep. *Pharmacol Res*. 2022; 183: 106370.
27. Mazza A., Lenti S., Schiavon L., et al. Effect of Monacolin K and COQ10 supplementation in hypertensive and hypercholesterolemic subjects with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother*. 2018; 105: 992-996.
28. Ruscica M., Pavanetto C., Gandini S., et al. Nutraceutical approach for the management of cardiovascular risk — a combination containing the probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 and red yeast rice extract: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2019; 18 (1): 13.
29. Dong Q., Chen D., Zhang Y., et al. Constipation and cardiovascular disease: A two-sample Mendelian randomization analysis. *J. Front Cardiovasc Med*. 2023; 10: 1080982.
30. Sumida K., Molnar M. Z., Potukuchi P. K., et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2019; 281: 114-120.
31. Sundboll J., Szépligeti S. K., Adelborg K., et al. Constipation and risk of cardiovascular diseases: a Danish population-based matched cohort study. *BMJ Open*. 2020; 10 (9): e037080.
32. Федорин М. М., Ливзан М. А., Гаус О. В. Клинические особенности и пищевые предпочтения у лиц с синдромом раздраженного кишечника на фоне избыточной массы тела и ожирения. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5): 306-311.
- [Fedorin M. M., Livzan M. A., Gaus O. V. Clinical features and food preferences in persons with irritable bowel syndrome against the background of overweight and obesity. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5): 306-311. (In Russ.)]
33. Takeda T., Asaoka D., Nojiri S., et al. Usefulness of *Bifidobacterium longum* BB536 in Elderly Individuals With Chronic Constipation: A Randomized Controlled Trial. *N. Am J Gastroenterol*. 2023; 118 (3): 561-568.
34. Bonfrate L., Di Palo D. M., Celano G., et al. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 and *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in IBS patients. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50 (3): e13201.
35. Cheng J., Laitila A., Ouwehand A. C. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 Effects on Gut Health: A Review. *Front Nutr*. 2021; 8: 790561.
36. Magro D. O., de Oliveira L. M., Bernasconi I., et al. Effect of yogurt containing polydextrose, *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* HN019: a randomized, double-blind, controlled study in chronic constipation. *Nutr J*. 2014; 13: 75.
37. Tuck C. J., Taylor K. M., Gibson P. R., et al. Increasing Symptoms in Irritable Bowel Symptoms With Ingestion of Galacto-Oligosaccharides Are Mitigated by  $\alpha$ -Galactosidase Treatment. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113 (1): 124-134.
38. Li J., Yi X., Ai J. Broadening Horizons: The Advancement of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23: 14594.
39. Homma Y., Akiyama Y., Tomoe H., et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int. J. Urol*. 2020; 27: 578-589.
40. Clemens J. Q., Erickson D. R., Varela N. P., et al. Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J. Urol*. 2022; 208: 34-42.
41. Watanabe T., Sadahira T., Hirakawa H., et al. Exploration of the protein-dependent mechanism of *Lactobacillus crispatus* GAI98322 to prevent recurrent cystitis. *J Infect Chemother*. 2023; 29 (10): 1001-1004.
42. Minhos L. F., da Silva de Lima Gehlen A. C., Júnior F. F. B., et al. Evaluation of the Efficacy of *Lactobacillus acidophilus* in the Treatment of Cyclophosphamide-induced Hemorrhagic Cystitis in Wistar Rats. *Curr Pharm Biotechnol*. 2023; 24 (3): 438-449.
43. Pugliese D., Acampora A., Porreca A., et al. Effectiveness of a novel oral combination of D-Mannose, pomegranate extract, prebiotics and probiotics in the treatment of acute cystitis in women. *Arch Ital Urol Androl*. 2020; 92 (1): 34-38.
44. Karlsson M., Scherbak N., Khalaf H., et al. Substances released from probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 potentiate NF- $\kappa$ B activity in *Escherichia coli*-stimulated urinary bladder cells. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2012; 66 (2): 147-156.
45. Murina F., Vicariotto F., Lubrano C. Efficacy of an orally administered combination of *Lactobacillus paracasei* LC11, cranberry and D-mannose for the prevention of uncomplicated, recurrent urinary tract infections in women. *Urologia*. 2021; 88 (1): 64-68.

#### Сведения об авторе:

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; v\_akhmedov@mail.ru

#### Information about the author:

Vadim A. Akhmedov, Dr. of Sci. (Med.) Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; v\_akhmedov@mail.ru

Поступила/Received 05.08.2023

Поступила после рецензирования/Revised 06.09.2023

Принята в печать/Accepted 26.09.2023