

Альтернативные подходы к коррекции гиперхолестеринемии: эффекты стандартизированных экстрактов красного риса и его синергистов

✉ О.А. Громова^{1, 2}, И.Ю. Торшин^{1, 2}

¹ Институт фармакоинформатики ФИЦ “Информатика и управление” РАН, Москва

² Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”

Эффективная и безопасная фармакотерапия гиперхолестеринемии – насущная задача современной кардиологии. У пожилых пациентов с недостаточной массой тела, дефицитом витамина D и патологиями, увеличивающими риск статининдуцированной миопатии (сахарный диабет, гипотиреоз, хронические заболевания печени и почек), а также у пациентов с непереносимостью статинов перспективно использовать стандартизированные экстракты красного риса, прошедшие ферментирование (ЭКРФ). Низкая токсичность и высокое содержание полифенолов, проантоцианидинов и “природных статинов” (в том числе монаколин К) в стандартизированных ЭКРФ обуславливает их более высокую биодоступность, выраженный гипохолестеринемический эффект и ряд других клинически важных эффектов. В статье представлены результаты фундаментальных и клинических исследований по изучению воздействия ЭКРФ на воспаление, апоптоз различных типов клеток, обмен углеводов, модуляцию липидного профиля, жесткости стенок сосудов у пациентов с различными коморбидными патологиями, затрагивающими сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: “природные статины”, ловастатин, проантоцианидины, полифенолы, Lactoflorene ХОЛЕСТЕРОЛ.

Введение

Статистика заболеваемости сердечно-сосудистыми патологиями свидетельствует о том, что в Российской Федерации именно эта группа болезней остается ведущей причиной смертности [1]. Высокий уровень **общего холестерина (ОХС)** является одним из главных модифицируемых факторов риска и смертности наряду с нерациональным питанием, микронутриентными дефицитами, повышенным артериальным давлением, высоким индексом массы тела, высоким уровнем глюкозы в плазме крови натощак, курением и гиподинамией [2].

Статины, хотя и остаются основными лекарственными средствами для лечения ги-

перлипидемии, могут применяться не у всех пациентов. У ряда лиц в результате приема статинов уровень креатинкиназы может повышаться в 10–40 раз вследствие рабдомиолиза. Тяжелые формы статининдуцированной миопатии характеризуются выраженной фибромиалгией, мышечным некрозом и миоглобинурией, приводящей к почечной недостаточности и смерти [3]. Помимо статинов факторами риска миопатий являются пожилой возраст, недостаточная масса тела, диета с низким содержанием белка, дефицит витамина D и ряд коморбидных патологий (сахарный диабет, гипотиреоз, хронические заболевания печени и почек, воспалительные или наследственные нервно-мышечные заболевания) [4].

Кроме того, долговременный прием статинов способствует снижению уровня

Контактная информация: Громова Ольга Алексеевна, unesco.gromova@gmail.com

каротиноидов, жирорастворимых витаминов А, D, E, которые важны для поддержания иммунитета, состояния мышечной и соединительной ткани [5]. Поскольку саркопения характерна для пожилого возраста даже в отсутствие ятрогенной нагрузки и резко снижает качество жизни, то у пациентов данной возрастной группы с высоким уровнем креатинкиназы возможно рассмотреть более безопасные подходы к снижению уровня холестерина в крови.

Назначение микронутриентов и стандартизированных фитоэкстрактов является одним из наиболее эффективных и безопасных комплементарных подходов к нормализации липидного профиля. В метаболизме жиров принимают участие более 10 микронутриентов, в том числе магний, кальций, цинк, витамины B₁, B₂, PP, B₆, коэнзим Q₁₀, ω₃-полиненасыщенные жирные кислоты [6]. Фитоэстрогены и другие фитостеролы (β-ситостерол, кампестерол, стигмастерол), присутствующие в растительных маслах, в орехах, зерновых и бобовых культурах, составляют конкуренцию холестерину в кишечнике и снижают уровень ОХС в крови. Потребление фитостеролов в количестве 2000 мг/сут может значимо (в среднем на 7–10%) снижать уровень ОХС и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [3].

Одним из наиболее перспективных направлений эффективной и безопасной терапии гиперхолестеринемии является использование **экстрактов красного риса (ЭКР) и ЭКР, прошедших ферментирование (ЭКРФ)**. Экстракты красного риса содержат значительные количества полифенольных соединений, в том числе проантоцианидинов и флавоноидов, проявляющих антиоксидантные, противовоспалительные и антигиперлипидемические свойства. Экстракты красного риса, получаемые путем ферментации риса дрожжевыми грибами *Monascus purpureus*, проявляют еще более выраженные антигиперлипидемические свойства [7].

При ферментации ЭКР образуются монаколины, ингибирующие фермент **3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент**

А-редуктазу-1 (ГМГ-КоА-редуктаза-1) – таргетный белок статиновых препаратов. Гипохолестеринемический эффект (снижение уровня ОХС на 20%) наблюдается при дозе монаколина К примерно 3–10 мг/сут. Поэтому ЭКРФ должны стандартизоваться, по крайней мере, по содержанию монаколинов [8]. Продукты на основе стандартизированных ЭКРФ перспективны для применения у пациентов с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском, у которых отсутствуют показания к терапии статинами, отмечена неэффективность или непереносимость статинов [7].

Ниже последовательно рассмотрены результаты анализа молекулярных компонентов ЭКР и ЭКРФ, фармакокинетика и токсичность ЭКРФ, противовоспалительные, антиоксидантные эффекты ЭКРФ и их влияние на апоптоз, углеводный обмен, результаты фундаментальных и клинических исследований по изучению воздействия ЭКРФ на показатели липидного профиля, а также перспективы клинического применения ЭКРФ в терапии **артериальной гипертензии** (АГ) и хронической сердечной недостаточности.

Молекулярные компоненты ЭКР и ЭКРФ

При оценке фитохимических профилей различных сортов риса (черный, красный, коричневый, белый) в гепатоцеллюлярных клетках HepG2 человека было установлено, что черный и красный рис имели самое высокое общее содержание полифенолов и флавоноидов (цианидин-3-О-глюкозид, протокатеховая кислота, ванилиновая кислота), токоферолов и токотриенолов. Для черного и красного риса были отмечены максимальные показатели антиоксидантной активности [9]. Даже в отрубях красного риса обнаружено высокое содержание полифенолов (259,5 мкг/мг) и флавоноидов (187,4 мкг/мг), обуславливающих их антиоксидантную роль [10]. Основные полифенолы красного риса включают катехин, протокатеховую, кофеиновую, феруловую,

сиринговую, транс-пара-кумаровую кислоты и кверцетин. Исследованные образцы красного риса, приготовленные на пару, обеспечивали более высокую усвояемость компонентов, чем образцы черного риса ($p < 0,05$) [11].

Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, содержат 13 видов “природных статинов”, ненасыщенных жирных кислот, эргостерол, флавоноиды, полифенолы и другие вещества и могут рассматриваться как гиполипидемический комплекс природного происхождения [12]. В частности, в ЭКРФ найдены различные формы монаколинов: монаколин К, α, β -дегидромонаколин L, монаколин L2 [13]. При исследовании с помощью высокоэффективной тонкослойной хроматографии было установлено, что экстракты порошкообразного ЭКРФ содержат в среднем 8,7 мг/г (от 1,5 до 26,2 мг/г) монаколина К в форме лактона и гидроксикислоты, максимальное его содержание составило 41,4 мг/г [14].

Содержащийся в ЭКРФ монаколин К (вещество, идентичное ловастатину) — молекула с гиполипидемическим действием, ингибирующая ГМГ-КоА-редуктазу. Это соединение природного происхождения было найдено не только в ферментированном красном рисе, но и в грибах (вешенка обыкновенная, лат. *Pleurotus ostreatus*). Монаколин К в составе ЭКРФ хорошо переносится и также оказывает антипролиферативное и апоптотическое действие [15].

Фракции изофлавона, фитостерина и монаколина, содержащиеся в ЭКРФ, по-разному модулируют гомеостаз холестерина у мышей, находящихся на диете с высоким содержанием жиров. В течение 10 нед животные получали ловастатин (10 мг/кг/сут), ЭКРФ (1200 мг/кг/сут), а также изофлавоновую, фитостериновую, ловастатиновую фракции ЭКРФ по отдельности в фармакологически эквивалентных количествах. Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, увеличивали фекальную экскрецию липидов и желчных кислот, снижали уровни ОХС (на 40%),

триглицеридов (ТГ) (на 55%) и ЛПНП (на 46%) в сыворотке крови, повышая уровень **липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)** (на 31%) [16].

Изофлавоновая фракция ЭКРФ снижала уровни холестерина и ТГ на 24 и 52% соответственно и увеличивала элиминацию печенью желчных кислот (на 79%) за счет усиления активности транспортера для экспорта желчных кислот (белок BSEP) и подавления активности транспортера импорта желчных кислот (белок NTCP), участвующего в реабсорбции желчных кислот. *Фитостероловая фракция ЭКРФ* снижала уровни ОХС, ТГ и ЛПНП в сыворотке на 33, 29 и 39% соответственно и повышала уровень ЛПВП на 28%. Эти эффекты фитостероловой фракции сопровождались заметным снижением всасывания холестерина в кишечнике и ингибированием транскрипции гена *NPC1L1*, кодирующего белок адсорбции холестерина. *Монаколиновая фракция ЭКРФ* проявила фармакологические эффекты, сопоставимые с эффектами ловастатина. Таким образом, 3 разные фракции ЭКРФ оказывают влияние на снижение холестерина посредством различных молекулярных механизмов [16].

Фармакокинетика и токсичность ЭКРФ

Ловастатин в составе ЭКРФ характеризуется повышенной растворимостью и биодоступностью. В ЭКРФ скорость растворения ловастатина при использовании различных растворов была выше, степень кристалличности ловастатина была снижена, значения площади под фармакокинетической кривой и максимальной концентрации ловастатина и его активного метаболита, ловастатиновой кислоты, были значительно выше у добровольцев, получавших ЭКРФ [17].

Мышам на фоне диеты с высоким содержанием жиров в течение 6 нед внутрибрюшинно вводили ЭКРФ, обогащенные изофлавонами. Введение ЭКРФ способствовало увеличению площади под фармако-

кинетической кривой ловастатина. Улучшение фармакокинетики ловастатина отмечалось на фоне повышения активности карбоксилэстеразы. Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, также подавляли воспаление и приводили к более высокой максимальной концентрации активного ловастатина, что указывает на фармакокинетическое взаимодействие ловастатина с другими ингредиентами ЭКРФ [18].

При 26-недельном токсикологическом исследовании ЭКРФ (500, 1000 или 2000 мг/кг) у собак породы бигль было отмечено снижение уровней ОХС и ТГ. У собак, получавших 2000 мг/кг ЭКРФ, было установлено повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы ($p < 0,05$), которое нивелировалось менее чем за 4 нед [19].

Острую и хроническую токсичность ЭКРФ оценивали у крыс. Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, не вызывали токсических эффектов у крыс вплоть до использования дозы 10 г/кг, поэтому LD_{50} (полулетальная доза) было невозможно определить. При исследовании хронической токсичности ЭКРФ (500, 1000 или 2000 мг/кг per os, 26 нед) было установлено, что они не влияли на массу тела, прием пищи, показатели мочи и крови [20].

Противовоспалительные и антиоксидантные эффекты ЭКРФ

Противовоспалительные эффекты ЭКР и ЭКРФ обусловлены в первую очередь полифенольными соединениями, которые снижают активность таких важнейших провоспалительных каскадов, как MAPK (митогенактивируемая протеинкиназа) и NF- κ B (ядерный фактор κ B). Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, ингибируя сигнальный путь MAPK в фибробластах кожи, тормозят УФО-индуцированную (УФО – ультрафиолетовое облучение) экспрессию MMP-1 (матриксная металлопротеиназа-1), активность MMP-2, MMP-3, экспрессию провоспа-

лительных интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ИЛ-8 за счет снижения активности JNK (с-Jun N-терминальная киназа)/p38/MAPK и провоспалительного фактора NF- κ B [21].

Проантоцианидиновая фракция ЭКР оказывает противовоспалительное действие на макрофаги (клеточная линия Raw264.7) через ингибирование сигнальных путей MAPK, AP-1 (активирующий белок-1) и NF- κ B [22]. Фракция проантоцианидинов ЭКР подавляла выработку ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в макрофагах, индуцированных липополисахаридами. При этом снижалась экспрессия циклооксигеназы-2 и прекращалась активация провоспалительных факторов транскрипции AP-1 и NF- κ B в ядре клеток на фоне снижения активности сигнальных каскадов ERK (киназа, регулируемая внеклеточными сигналами)/JNK/MAPK, вероятно, за счет проантоцианидинов и катехинов.

Важным компонентом противовоспалительного действия ЭКРФ является антиоксидантный эффект, обусловленный воздействием на метаболизм глутатиона. В эксперименте у мышей с парацетамоловой моделью повреждения печени ЭКРФ поддерживали уровни активного глутатиона, тем самым осуществляя гепатопротекцию. При приеме парацетамола у животных наблюдалось увеличение активности печеночных трансаминаз (GOT (глутаминовая шавелевоуксусная трансаминаза) и GPT (глутаминовая пировиноградная трансаминаза)), уменьшение соотношения GSH (восстановленный глутатион) и GSSG (окисленный глутатион). При введении ЭКРФ нормализовались значения показателей GPT/GOT и GSH/GSSG [23].

Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, уменьшали нефропатию, вызванную контрастным веществом у крыс, за счет подавления окислительного стресса, воспалительных реакций и апоптоза нефроцитов. Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, восстанавливали почечную функцию за счет снижения уровня мочевины в крови, креатинина, малонового диальдегида, ФНО- α и ИЛ-6

при увеличении продукции оксида азота в почках. По результатам гистологических исследований, эти молекулярные эффекты сопровождались уменьшением патологических изменений тканей почек и подавлением апоптоза клеток почечных канальцев. Терапевтические эффекты ЭКРФ были сопоставимы с таковыми аторвастатина в фармакологически эквивалентной дозе [24].

Использование ЭКРФ ассоциировалось с более успешными результатами сердечно-легочной реанимации у крыс. При этом отмечалось ингибирование провоспалительных сигнальных путей TLR_4 (Toll-подобный рецептор 4)/NF- κ B. Низкие (20 мг/кг/сут, через зонд, 2 нед) или высокие (200 мг/кг/сут, через зонд, 2 нед) дозы ЭКРФ вводились перед воспроизведением модели остановки сердца с последующей сердечно-легочной реанимацией. Воспроизведение данной модели вызывало значительное увеличение уровней сывороточного ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β , а также повышенную экспрессию TLR_4 , активированного NF- κ B и ФНО- α в ткани гиппокампа. Лечение и низкими, и высокими дозами ЭКРФ подавляло экспрессию/активацию указанных провоспалительных цитокинов. Отметим, что ЭКРФ в высоких дозах превосходили активность ловастатина в снижении уровней белков ИЛ-1 β и ФНО- α в ткани гиппокампа [25].

Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, восстанавливали повреждения в почках и снижали уровни провоспалительных факторов транскрипции в моделях гиперлипидемии у крыс. При введении ЭКРФ уровни ОХС, ТГ и ЛПНП в плазме значимо снижались, в то время как уровень ЛПВП повышался ($p < 0,05$). Уровни экспрессии провоспалительных ФНО- α и ИЛ-6 были снижены в группе ЭКРФ [26].

Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, достоверно снижали сывороточные уровни ФНО- α и ИЛ-6 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и гиперлипидемией [27]. Интересно, что даже однократное употребление в пищу красного риса оказывало противо-

воспалительное и антиоксидантное действие у пациентов с ожирением ($n = 22$; индекс массы тела более 30 кг/м^2) [28]. После приема 1 чашки красного риса общая антиоксидантная активность крови увеличивалась на 21% через 1 ч ($p < 0,001$). Концентрация **малонового диальдегида** (МДА), биомаркера перекисного окисления липидов, снизилась на 9,6% через 4 ч ($p < 0,05$), а уровень провоспалительного ИЛ-6 снизился на 13,6% через 30 мин. Коричневый рис не оказывал влияния на анализируемые биомаркеры. У здоровых участников ($n = 24$) красный рис также снижал уровни МДА (на 9,2%) и ИЛ-6 (на 14,1%) [29].

Снижение активности упомянутых выше маркеров воспаления важно для торможения повреждений сосудистой стенки и образования тромбов. Кроме того, ЭКРФ непосредственно ингибируют фактор свертывания крови III (**тканевый фактор**, ТФ) за счет подавления активности НАДФН-оксидазы (НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат). Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, достоверно подавляли ЛПНП-индуцированную экспрессию ТФ в макрофагах. В эксперименте на модели атеросклероза, индуцированного высокохолестериновой диетой, прием ЭКРФ (300 мг/кг/сут) значительно улучшал показатели свертываемости крови. При этом степень ингибирования экспрессии ТФ была выше при приеме ЭКРФ, чем при приеме только ловастатина [30].

Эффекты воздействия ЭКРФ на апоптоз различных типов клеток

Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, проявляют дифференциальное воздействие на апоптоз, замедляя апоптоз нефроцитов, нейроцитов, эндотелиоцитов и в то же время усиливая апоптоз опухолевых клеток. В эксперименте на модели стрептозоцининдуцированного диабета у крыс ЭКРФ (1200 мг/кг/сут, 6 мес) регулировали уровни белков Bcl-2 и снижали апоптоз нефроцитов. Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование,

значительно снижали индекс гипертрофии почки (отношение массы правой почки к массе тела), уменьшали 24-часовую экскрецию альбумина с мочой, апоптоз почечных клеток, снижали уровни активной каспазы-9, проапоптотических белков Вах, в то же время повышая экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2 ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) [31].

Нейропротективные эффекты вторичных метаболитов ЭКРФ (алифатические гидроксаматы ловастатина) были установлены на нейронах линии РС12, обработанных нейротоксичным 6-гидроксидофамином. Производные ловастатина стабилизировали потенциал митохондриальной мембраны и снижали апоптоз нейронов за счет снижения активности каспаз-3, -8 и -9 [32].

Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, ослабляют прогрессирование атеросклеротических бляшек путем подавления апоптоза, опосредованного стрессом в эндоплазматическом ретикулуме. У мышей с делецией гена ApoE^{-/-} более низкая доза ЭКРФ (600 мг/кг/сут) улучшала стабильность бляшки без уменьшения площади бляшки, тогда как более высокие дозы (1200 мг/кг/сут) ЭКРФ резко подавляли прогрессирование роста атеросклеротических бляшек. Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, значительно ингибировали активацию стресса эндоплазматического ретикулума, о чем свидетельствовали сниженные уровни фосфорилированных форм сигнальных белков PERK, IRE1, eIF2, C-ATF6, XBP1 и CHOP и уменьшение числа апоптотических клеток на фоне снижения экспрессии гена NF-κB [33].

Ускорение апоптоза опухолевых клеток обуславливает противоопухолевый эффект стандартизированных ЭКРФ. Например, экстракты рисовой шелухи подавляли пролиферацию клеток рака молочной железы (линия MCF-7) посредством ингибирования циклинзависимых киназ, что тормозило фазу клеточного деления G0/G1 [34]. Обогащенная проантоцианидинами фракция ЭКРФ подавляла инвазию клеток аде-

нокарциномы легкого (линия клеток A549) и усиливала ФНО-α-индуцированный апоптоз опухолевых клеток. Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, влияли на активацию каспазы-8 ферментом PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимераза). Ингибитор аутофагии ослаблял эффект ФНО-α-индуцированной гибели клеток, указывая на то, что ЭКРФ усиливали гибель опухолевых клеток не только за счет активации их апоптоза, но и посредством усиления аутофагии и снижения активности пролиферативных каскадов MAPK, Akt и AP-1 [35].

Воздействие ЭКРФ на обмен углеводов

Экстракты красного риса характеризуются противодиабетическим действием. В частности, ЭКР подавляют активность α-глюкозидазы и α-амилазы – двух ключевых глюкозидаз, необходимых для переваривания крахмала у человека. При воздействии ЭКР всасывание глюкозы адипцитами увеличивалось в 2,5 раза на фоне повышения экспрессии транспортеров глюкозы (GLUT1, GLUT4) и генов, кодирующих белки сигнального пути инсулина. В наибольшей степени эти эффекты касались проантоцианидиновой фракции ЭКР [36]. Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, снижают экспрессию генов глюконеогенеза, что также важно для реализации антигипергликемических эффектов ЭКРФ [37].

Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, снижали функциональные и морфологические нарушения островков поджелудочной железы у мышей с моделью сахарного диабета 2-го типа за счет ингибирования окислительного стресса. Они также оказывали протективное действие на β-клетки островков поджелудочной железы в защиту от гипергликемического повреждения. Введение ЭКРФ вызывало повышенную экспрессию белков-сенсоров глюкозы [38], что указывает на снижение резистентности клеток к инсулину.

Фундаментальные исследования воздействия ЭКРФ на показатели липидного профиля

У мышей, находившихся на диете с высоким содержанием жиров, фенольные соединения в составе ЭКРФ оказывали гипохолестеринемический эффект, снижая синтез холестерина в печени. Экспрессия АСАТ-2 (ацил-КоА-холестеролацилтрансфераза-2), белка-регулятора экспрессии генов метаболизма стерола SREBP-2 и ГМГ-КоА-редуктазы была снижена. В то же время ЭКРФ повышали экспрессию АМРК (аденозинмонофосфат-активированная протеинкиназа), СYP7A1 (холестерин-7- α -гидроксилаза) и стерол-12- α -гидроксилазы СYP8b1 [39].

В эксперименте у крыс с гипертриглицеридемией ЭКРФ способствовали более значительному снижению уровня ТГ, чем симвастатин. Повышенная эффективность ЭКРФ была обусловлена активацией сигнального пути PPAR γ (рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, γ). Модель гипертриглицеридемии создавалась при помощи диеты с высоким содержанием фруктозы. Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, и симвастатин использовались в фармакологически эквивалентных дозах (80 и 1 мг/кг/сут соответственно). Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, характеризовались более высокими гипотриглицеридемическими эффектами по сравнению с симвастатином. В частности, ЭКРФ приводил к повышению экспрессии гена *APOA5* в печени и уровней аполипопротеина A5 в плазме на фоне повышения экспрессии PPAR γ в печени. Делеция гена *PPARG* устраняла эффекты ЭКРФ, что указывает на взаимосвязь более выраженных гипотриглицеридемических свойств ЭКРФ с активацией сигнального пути PPAR γ [40].

Терапия ЭКРФ (1200 мг/сут) увеличивала экспрессию регуляторной микроРНК miR-33 у пациентов со сниженным уровнем ЛПВП ($n = 42$). Средний уровень ЛПВП увеличился на 11,2% от исходного

($p < 0,001$) на фоне повышения относительной экспрессии miR-33 с 0,81 до 1,73 ($p = 0,012$) [41].

Клинические исследования воздействия ЭКРФ на липидный профиль

Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, содержат натуральный статин монаколин К (ловастатин) и могут применяться у пациентов с непереносимостью синтетических статинов. Пациенты с семейной гиперхолестеринемией, прекратившие прием статинов вследствие осложнений со стороны мышц ($n = 55$), были переведены на гипOLIПИДЕМИЧЕСКУЮ диету (1500–1800 ккал/сут, 30% липидов, 19% белков, 52% углеводов) и прием ЭКРФ (3 мг/сут). Через 6 мес лечения было отмечено статистически значимое снижение уровня ЛПНП – на 17% ($p < 0,005$), а через 12 мес – на 24%. Ни у одного пациента не было выявлено повышенных уровней аминотрансфераз или **С-реактивного белка (СРБ)** в сыворотке крови [42].

Установлены множественные антиатеросклеротические эффекты ЭКРФ у человека. Пациенты с дислипидемией ($n = 20$) получали ЭКРФ по 1200 мг/сут в течение 8 нед, что способствовало снижению уровня ЛПНП ($87,26 \pm 24,45$ мг/дл; в контроле – $123,34 \pm 23,99$ мг/дл; $p < 0,001$), ОХС ($4,14 \pm 0,87$ ммоль/л; в контроле – $5,08 \pm 1,03$ ммоль/л; $p < 0,001$), ТГ ($0,95 \pm 0,38$ ммоль/л; в контроле – $1,55 \pm 0,61$ ммоль/л; $p < 0,05$), окисленного ЛПВП ($36,36 \pm 5,31$ мг/дл; в контроле – $49,20 \pm 15,01$ мг/дл; $p < 0,05$) и ИЛ-6 ($8,50 \pm 7,40$ пг/мл; в контроле – $10,40 \pm 9,49$ пг/мл; $p < 0,05$) в крови [43].

Эффекты ЭКРФ у пациентов с дислипидемией ($n = 116$) изучались в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Уровень холестерина не-ЛПВП составил примерно 208 мг/дл, а ЛПНП – 175 мг/дл. Ежедневный прием ЭКРФ (1200 мг/сут) в течение 4–12 нед приводил к статистически значимому ($p < 0,001$) снижению уровней

холестерина не-ЛПВП (–24%) и ЛПНП (–27%) в сравнении с плацебо. Удвоение дозы ЭКРФ (с 1200 до 2400 мг/сут) вызвало дополнительное снижение концентрации ЛПНП на 4,6% [44].

У пациентов с ишемической болезнью сердца ЭКРФ снижают концентрацию липопротеина (а) и СРБ в сыворотке крови, определяемых натощак или после приема пищи ($p < 0,001$). В группе плацебо не наблюдалось значительных изменений [45].

Показано влияние ЭКРФ на липидный профиль крови, тромбоксан A_2 и простаглицлин у пациентов с гиперлипидемией. После 8 нед лечения ЭКРФ уровень ОХС снизился на 21,6% ($p < 0,01$), ЛПНП – на 33,3% ($p < 0,01$), ТГ – на 23,3%, липопротеина (а) – на 28,2%, тромбоксана B_2 – на 34,2% [46].

В сравнительный анализ применения ЭКРФ и симвастатина при дислипидемии вошло 10 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 905 пациентов с дислипидемией. Было установлено, что ЭКРФ и симвастатин не продемонстрировали статистически значимых различий ни по одному из изученных исходов [47]. В целом было выполнено не менее 4 систематических обзоров и метаанализов антигиперхолестеринемических эффектов ЭКРФ.

Данные метаанализа 11 рандомизированных клинических исследований указывают на перспективность использования ЭКРФ (400–1200 мг/сут, 8 нед) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и гиперлипидемией ($n = 1548$). По сравнению со статинами ЭКРФ продемонстрировали несколько меньший эффект в отношении снижения уровней ОХС, ТГ и повышения уровня ЛПВП. Между тем в обеих группах было отмечено практически одинаковое повышение уровней ЛПНП по сравнению с контролем [48].

В метаанализе 13 исследований с применением ЭКРФ у пациентов с гиперлипидемией ($n = 804$) было установлено значительное снижение в сыворотке крови уровней ОХС (–0,97 ммоль/л; 95% до-

верительный интервал (ДИ) –1,13 ... –0,80; $p < 0,001$), ТГ (–0,23 ммоль/л; 95% ДИ –0,31 ... –0,14; $p < 0,001$) и ЛПНП (–0,87 ммоль/л; 95% ДИ –1,03 ... –0,71; $p < 0,001$) в сравнении с плацебо [49].

По данным метаанализа 93 рандомизированных контролируемых исследований была отмечена эффективность применения ЭКРФ у пациентов с первичной гиперлипидемией ($n = 9625$). Подтверждено достоверное снижение уровней ОХС (–0,91 ммоль/л; 95% ДИ –1,12 ... –0,71), ТГ (–0,41 ммоль/л; 95% ДИ –0,6 ... –0,22), ЛПНП (–0,73 ммоль/л; 95% ДИ –1,02 ... –0,43) и повышение уровня ЛПВП (на 0,15 ммоль/л; 95% ДИ 0,09–0,22). Эффективность ЭКРФ была сопоставима с эффективностью правастатина, симвастатина, ловастатина, аторвастатина, флувастатина [50].

Клиническое применение ЭКРФ в терапии АГ и сердечной недостаточности

В эксперименте ЭКРФ (200 мг/кг/сут) подавляли ремоделирование сосудов у спонтанно гипертензивных крыс. Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, значительно снижали концентрацию окисленного ЛПВП, уменьшали индекс массы левого желудочка и отношение площади стенки к просвету в грудной аорте ($p < 0,05$), также способствуя повышению уровня оксида азота в сыворотке крови ($p < 0,05$). Экспрессия фибулина-3, ММР-2 и ММР-9 была повышена в стенке аорты и достоверно снижалась при использовании ЭКРФ [51].

Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, снижали жесткость стенки аорты у пациентов с АГ ($n = 100$). Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие ЭКРФ (1200 мг/сут) или плацебо в течение 6 мес. По сравнению с плацебо ЭКРФ значительно снизили индекс жесткости β ($8,4 \pm 3,1$ усл. ед.; плацебо – $6,8 \pm 2,1$ усл. ед.; $p = 0,007$), модуль упругости давления деформации E_p ($122,8 \pm 43,9$ кПа; плацебо – $100,7 \pm$

$\pm 33,2$ кПа; $p = 0,009$), PWV β (скорость пульсовой волны) ($6,7 \pm 1,2$ м/с; плацебо – $6,1 \pm 1,0$ м/с; $p = 0,013$) и таких биохимических маркеров, как ЛПНП ($3,4 \pm \pm 0,6$ ммоль/л; плацебо – $2,9 \pm 0,5$ ммоль/л; $p = 0,001$), СРБ ($2,1$ мг/л; плацебо – $1,4$ мг/л; $p = 0,02$), ММР-9 ($17,2 \pm 2,4$ нг/мл; плацебо – $12,7 \pm 3,8$ нг/мл; $p < 0,001$). При приеме ЭКРФ улучшение показателей жесткости сосудистой стенки (в частности, PWV β) коррелировало со снижением уровней СРБ ($r = 0,144$; $p = 0,043$) и ММР-9 ($r = 0,278$; $p = 0,030$) [52].

У пациентов с гипертрофией левого желудочка на фоне АГ ($n = 60$) комбинированная терапия ЭКРФ (1200 мг/сут) и блокатором рецепторов ангиотензина II валсартаном (80 мг/сут) в течение 12 мес способствовала снижению индекса массы миокарда левого желудочка, уменьшению частоты сердечных сокращений, снижению уровней систолического и диастолического артериального давления, а также уменьшению уровня ОХС [53].

Прием ЭКРФ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ($n = 68$) способствовал улучшению функционального класса сердечной недостаточности, снижению концентрации СРБ, уменьшению конечного диастолического и систолического размера левого желудочка ($p < 0,05$), увеличению фракции выброса [54].

Среди имеющихся в России средств ЭКРФ представлен комплексом Lactoflorene ХОЛЕСТЕРОЛ (компания Montefarmaco, Италия, с 1945 г. специализируется на производстве пробиотических комплексов и функциональных продуктов для коррекции питания, сертифицирована по европейским стандартам качества GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика)). Комплекс Lactoflorene ХОЛЕСТЕРОЛ содержит ЭКРФ, стандартизированные по монаколину К (350,9 мг, 3% монаколина), и ряд синергичных компонентов: пребиотики сорбитол (1253 мг) и мальтодекстрин (1575,5 мг), пробиотические бактерии *Bifidobacterium longum* BB536

(37,5 мг лиофилизата), коэнзим Q₁₀ (21 мг) и витамин РР (никотинамид, 19,4 мг), которые поддерживают метаболизм жиров. Lactoflorene ХОЛЕСТЕРОЛ – это комплексная формула, которая помогает поддерживать уровень холестерина в норме и способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Каждый из компонентов в составе Lactoflorene ХОЛЕСТЕРОЛ – бифидобактерии, красный ферментированный рис, коэнзим Q₁₀ и витамин РР – синергичны друг с другом в осуществлении контроля над метаболизмом жиров.

Экстракт красного ферментированного риса, стандартизированного по монаколину, помогает снизить выработку и усилить распад холестерина, тем самым уменьшая концентрацию в крови ЛПНП, поддерживающих хроническое воспаление и тромбообразование. Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, напротив, повышают концентрацию ЛПВП, т.е. способствуют развитию антиатерогенного эффекта.

Витамин РР (витамин В₃) обеспечивает энергетический обмен, помогает снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, способствует предотвращению повреждения поджелудочной железы, обладает мягким успокаивающим воздействием на нервную систему. Витамин РР способствует нормализации повышенных уровней ЛПНП, ТГ и сниженного уровня ЛПВП [55].

Коэнзим Q₁₀ в составе Lactoflorene ХОЛЕСТЕРОЛ выполняет важную роль в образовании энергии, нормализует липидный состав крови, замедляет процессы старения и способствует снижению побочных эффектов от приема статинов. Потребность сердца и сердечно-сосудистой системы в пожилом возрасте в коэнзиме Q₁₀ существенно повышается. Однако с возрастом количество коэнзима Q₁₀ в организме в целом и в сердечной мышце в частности снижается. Поэтому рекомендуется дополнительный прием коэнзима Q₁₀. Коэнзим Q₁₀ в синергизме с монаколином и

витамином РР регулирует развивающиеся при атеросклерозе нарушения биосинтеза холестерина, аутофагии и дисфункцию митохондрий [56].

Бифидобактерии *Bifidobacterium longum* BB536 — наиболее хорошо изученный с точки зрения доказательной медицины штамм бифидобактерий [57, 58]. *Bifidobacterium longum* BB536 при попадании в кишечник в составе Lactoflorene ХОЛЕСТЕРОЛ хорошо приживается, колонизируется, способствует восстановлению нормального функционирования микрофлоры кишечника, а также ограничивает всасывание производных холестерина, которые вырабатываются с желчью, попадают в кишечник и могут обратно всасываться в кровь. Бифидобактериальный штамм BB536 обрывает рециркуляцию холестерина путем блокирования его всасывания в желудочно-кишечном тракте, снижает уровень хронического воспаления в кишечнике, модулируя экспрессию провоспалительных цитокинов и TLR [57]. Штамм BB536 также способствует обезвреживанию провоспалительных и проканцерогенных нитрозаминов [58]. Lactoflorene ХОЛЕСТЕРОЛ применяется 1 раз в день курсом 6–8 нед. Продукт представлен в пакетах с двумя камерами (DuoCam), что позволяет смешивать пробиотики и другие функциональные ингредиенты непосредственно перед применением и сохранять активность и свойства компонентов продукта.

Заключение

Гиперлипидемия осложняет заболевания, коморбидные сердечно-сосудистой

патологии (ожирение/метаболический синдром, тромбофилия, сахарный диабет 2-го типа, остеоартрит, цереброваскулярные заболевания и др.). Коррекция нарушенного профиля липидов в крови посредством приема синтетических статинов не всегда применима. Альтернативной технологией коррекции липидного профиля является использование статинов природного происхождения, поступающих вместе с синергичными микронутриентами (проантоцианиды и другие полифенолы, витамин РР и другие витамины группы В, коэнзим Q₁₀, витамин D). Эти микронутриенты помимо поддержки липидного метаболизма также способствуют снижению воспаления, тромбообразования и улучшению обмена сахаров. Оздоровлению липидного метаболизма также способствуют пробиотические штаммы бифидо- и лактобактерий. Наиболее хорошо изученным источником “природных статинов” являются ЭКРФ. Важная особенность этих экстрактов — возможность их стандартизации по содержанию “природных статинов” и полифенолов. Стандартизация ЭКРФ позволила достичь воспроизводимых клинических результатов в терапии гиперхолестеринемии при ишемической болезни сердца, АГ, ожирении, сахарном диабете и других коморбидных патологиях, ассоциированных с пожилым возрастом.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru