

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

✉ И.Ю. Торшин<sup>1, 2</sup>, О.А. Громова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> *Институт фармакоинформатики ФИЦ “Информатика и управление” РАН, Москва*

<sup>2</sup> *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 натошак, 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, Е, 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 В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, коэнзим Q<sub>10</sub>, ω<sub>3</sub>-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 стандартизироваться, 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 непереносимость статинов или нежелание их принимать [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 гипополипидемический комплекс природного происхождения [12]. В частности, в ЭКРФ найдены различные формы монаколинов: монаколин К,  $\alpha, \beta$ -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 гипополипидемическим 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 печени 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-κB (ядерный фактор κB). 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-κB [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-κB [22]. Фракция проантоцианидинов ЭКР подавляла выработку ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α (ФНО-α) в макрофагах, индуцированную липополисахаридами. При этом снижалась экспрессия циклооксигеназы-2 и прекращалась активация провоспалительных факторов транскрипции AP-1 и NF-κB 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- $\kappa$ 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- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ , а также повышенную экспрессию  $TLR_4$ , активированного NF- $\kappa$ B и ФНО- $\alpha$ , 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 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  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- $\alpha$  и ИЛ-6 были снижены в группе ЭКРФ [26].

Экстракты красного риса, прошедшие ферментирование, достоверно снижали сывороточные уровни ФНО- $\alpha$  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  $30 \text{ кг/м}^2$ ) [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 PC12, 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<sup>-/-</sup> 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 ACAT-2 (ацил-КоА-холестеролацилтрансфераза-2), белка-регулятора экспрессии генов метаболита стерола SREBP-2 и ГМГ-КоА-редуктазы была снижена. В то же время ЭКРФ повышали экспрессию AMPK (аденозинмонофосфат-активированная протеинкиназа), CYP7A1 (холестерин-7- $\alpha$ -гидроксилаза) и стерол-12- $\alpha$ -гидроксилазы CYP8b1 [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 $\gamma$  (рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами,  $\gamma$ ). 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 приводили к повышению экспрессии гена *APOA5* в печени и уровня аполипопротеина A5 в плазме на фоне повышения экспрессии PPAR $\gamma$  в печени. Делеция гена *PPARG* устраняла эффекты ЭКРФ, что указывает на взаимосвязь более выраженных гипотриглицеридемических свойств ЭКРФ с активацией сигнального пути PPAR $\gamma$  [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 гиполипидемическую 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 простациклин 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% **доверительный**

**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 миокарда 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, MMP-2 и MMP-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  $\beta$  ( $8,4 \pm 3,1$  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 $\beta$  (скорость пульсовой волны) ( $6,7 \pm 1,2$  м/с; плацебо –  $6,1 \pm 1,0$  м/с;  $p = 0,013$ ) и уровень таких биохимических маркеров, как ЛПНП ( $3,4 \pm 0,6$  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 $\beta$ ) 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 представлены 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 Practic – 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* ВВ536 (37,5 мг лиофи-

лизата), коэнзим Q<sub>10</sub> (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 Q<sub>10</sub> и витамин РР – синергичны друг с другом в осуществлении контроля над метаболизмом жиров.

Экстракт красного ферментированного риса, стандартизированный 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 В<sub>3</sub>) 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 Q<sub>10</sub> 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 Q<sub>10</sub> существенно повышается. Однако с возрастом количество коэнзима Q<sub>10</sub> в организме в целом и в сердечной мышце в частности снижается. Поэтому рекомендуется дополнительный прием коэнзима Q<sub>10</sub>. Коэнзим Q<sub>10</sub> в синергизме с монокалином 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 (проантоцианидины и другие полифенолы, витамин РР и другие витамины группы В, коэнзим Q<sub>10</sub>, 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](http://www.atmosphere-ph.ru)*

### Alternative Approaches to Correcting Hypercholesterolemia: Effects of Standardized Red Rice Extracts and Its Synergists

I.Yu. Torshin and O.A. Gromova

Effective and safe pharmacotherapy of hypercholesterolemia is an important task of modern cardiology. In elderly patients with underweight, vitamin D deficiency and disorders that increase the risk of statin-induced myopathy (diabetes mellitus, hypothyroidism, chronic liver and kidney disease), as well as in patients with statin intolerance, it is promising to use standardized extracts of red yeast rice. Low toxicity and high content of polyphenols, proanthocyanidins, and natural statins (including monacolin K) in standardized extracts of red yeast rice determines their higher bioavailability, pronounced hypocholesterolemic effect, and several other clinically important effects. The article presents the results of fundamental and clinical studies on the effect of standardized extracts of red yeast rice on inflammation, apoptosis of various cell types, carbohydrate metabolism, lipid profile modulation, and vascular wall stiffness in patients with various comorbidities affecting cardiovascular system.

*Key words:* “natural statins”, lovastatin, proanthocyanidins, polyphenols, Lactoflorene CHOLESTEROL.

# Lactoflorene® ХОЛЕСТЕРОЛ

## ХОЛЕСТЕРИН ПОД КОНТРОЛЕМ

- профилактика и поддержание нормального уровня холестерина в крови
- контроль уровня холестерина у людей с умеренной гиперхолестеринемией
- снижение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний
- профилактика и поддержание нормального функционирования сердечно-сосудистой системы




### Иновационная формула



- 1 пакетик в день
- Курс приема 6-8 недель



[www.lactoflorene.eu](http://www.lactoflorene.eu)

 сделано в Италии

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ