

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Нутрицевтическая поддержка в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Грачева Е. В. *, Старовойтова Е. А., Куликов Е. С., Кириллова Н. А., Федосенко С. В.,
Балаганская М. А., Кромка Д. В.

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания – наиболее распространённая причина смерти во всем мире. В связи с этим существует потребность в поиске и реализации эффективных методов профилактики и лечения данной группы заболеваний. Модификация образа жизни – это важная составляющая комплекса профилактических и лечебных мер, включающая оптимизацию питания, повышение уровня физической активности, борьбу с вредными привычками. В настоящее время активно развивающимся направлением является использование биологически активных добавок к пище, с целью восполнения недостающих в рационе нутриентов и поддержания здоровья. В обзоре проведен анализ рандомизированных клинических исследований эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, выполненных за последние 5 лет. В представленных исследованиях изучались как краткосрочные эффекты (влияние на липидный спектр крови, уровень артериального давления), так и отдаленные результаты (развитие инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смертности). Указанная пищевая добавка продемонстрировала положительное влияние на ближайшие исходы, а именно снижение уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов (гиполипидемическое действие). Однако, весомого влияния на отдаленные результаты не было. Также представлена информация об исследованиях, в ходе которых изучались кардиопротективные эффекты таких пищевых добавок как: ресвератрол, красный дрожжевой рис, L-аргинин и куркумин. Анализ публикаций показал, что указанные пищевые добавки имеют потенциал уменьшения риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний за счет возможного гиполипидемического, эндотелиопротективного, антигипертензивного действия. Нутрицевтическая поддержка может стать эффективным дополнением к основному комплексу мер и помочь уменьшить показатели заболеваемости и смертности по причине сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, биологически активные добавки, нутрицевтики, профилактика



Для цитирования: Грачева Е. В., Старовойтова Е. А., Куликов Е. С., Кириллова Н. А., Федосенко С. В., Балаганская М. А., Кромка Д. В. Нутрицевтическая поддержка в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):298-306. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2909. EDN WOTHWI

Nutraceutical support in the prevention and treatment of cardiovascular diseases

gracheva E. V. *, Starovoytova E. A., Kulikov E. S., Kirillova N. A., Fedosenko S. V., Balaganskaya M. A., Kromka D. V.
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Cardiovascular disease is the most common cause of death worldwide. In this regard, there is a need to find and implement effective methods for the prevention and treatment of such diseases. Lifestyle modification is an important component of a complex of preventive and therapeutic measures, including nutrition optimization, increased physical activity, and breaking bad habits. Currently, an actively developing area is the use of biologically active additives to food, in order to replenish the missing nutrients in the diet and maintain health. In the course of the present review, an analysis was made of randomized clinical trials performed over the past 5 years. The studies investigated both the short-term effects of taking omega-3 polyunsaturated fatty acids (effect on the blood lipid spectrum, blood pressure levels) and long-term results (development of myocardial infarction, stroke, cardiovascular mortality). This supplement has demonstrated a positive effect on immediate outcomes, namely the reduction of total cholesterol, low-density lipoprotein, triglycerides (lipid-lowering effect). However, there was no significant effect on long-term results. It also provides information on studies that have examined the cardioprotective effects of supplements such as resveratrol, red yeast rice, L-arginine, and curcumin. An analysis of publications has shown that these supplements have the potential to reduce the risk of development and progression of cardiovascular diseases due to possible hypolipidemic, endothelial protective, and antihypertensive effects. Nutraceutical support can be an effective addition to the basic treatment and help reduce morbidity and mortality due to cardiovascular disease.

Keywords: cardiovascular diseases, omega-3 polyunsaturated fatty acids, biologically active supplements, nutraceuticals, prevention

For citation: Gracheva E. V., Starovoytova E. A., Kulikov E. S., Kirillova N. A., Fedosenko S. V., Balaganskaya M. A., Kromka D. V. Nutraceutical support in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):298-306. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2909. EDN WOTHWI

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ledene98@mail.ru

Received/Поступила: 02.05.2023

Review received/Рецензия получена: 30.05.2023

Accepted/Принята в печать: 26.06.2023

Введение

Сердечно-сосудистая патология была и остается ведущей причиной смертности населения во всем мире. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала статистические данные за прошедшие 20 лет (с 2000 по 2019 гг.), отмечается неуклонный рост числа смертей, вызванных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), особенно в странах с низким и средним уровнем доходов¹. Так, в западной части стран Тихого океана, с 2000 г. рост этого показателя превысил 2 миллиона и в 2019 г. составил почти 9 миллионов за год из зарегистрированных 55,4 миллионов случаев смерти. При этом, в Европейском регионе среди стран с высоким уровнем дохода было отмечено относительное снижение смертности от ишемической болезни сердца на 16% (327 000 случаев) за указанный период². Такому результату способствовала разработка и поддержка профилактических мер на уровне государства, в том числе направленных на оптимизацию пищевого поведения. Так, например, европейские подходы к питанию (средиземноморская система питания) продемонстрировали эффективность в сравнении с «западной» моделью питания. Однако, несмотря на наметившуюся положительную тенденцию, смертность по причине ССЗ по-прежнему остается на высоком уровне, особенно среди лиц трудоспособного возраста³.

В глобальном плане действий ВОЗ по профилактике хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и борьбе с ними отдельно отмечалась важность снижения таких модифицируемых факторов риска, как гиподинамия, нерациональное питание, курение, злоупотребление алкоголем⁴. Нерациональное питание является одним из основных модифицируемых факторов риска развития ССЗ, на который человек может воздействовать самостоятельно⁵.

ВОЗ разработаны рекомендации относительно компонентов здорового питания для взрослых людей, обеспечивающие защиту от ХНИЗ, включая болезни сердца. В соответствии с этими рекомендациями рациональное питание включает следующие компоненты:

– фрукты, овощи, бобовые, орехи и цельные злаки;

– потребление не менее 400 грамм (5 порций) овощей и фруктов в день;

– свободные сахара должны составлять менее 10%, а в целях обеспечения дополнительных преимуществ для здоровья – менее 5% от общей потребляемой энергии;

– жиры должны составлять менее 30% от общей потребляемой энергии, необходимо отдавать предпочтение ненасыщенным жирам (источниками являются: рыба, авокадо, орехи, подсолнечное, рапсовое и оливковое масло);

– сократить потребление насыщенных жиров (содержащихся в жирном мясе, сливочном масле, свином сале, сливках, пальмовом и кокосовом масле) менее 10% и трансжиров менее 1% от общей потребляемой энергии;

– заменить жирное мясо фасолью, бобовыми, чечевицей, рыбой, птицей или нежирными сортами мяса;

– отдавать предпочтение молочным продуктам (кефир, простокваша, йогурт, сыр) с низким содержанием жира;

– потребление менее 5 грамм соли в день, соль должна быть йодированной⁶.

Несмотря на разработанные правила рационального питания и популяризацию здорового образа жизни, проблема избыточной смертности по причине ХНИЗ остается крайне актуальной, а для решения этой проблемы необходима доработка имеющихся профилактических мер.

В настоящее время в России одним из документов, обобщающих имеющиеся данные о рациональном питании и образе жизни, являются методические рекомендации «Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования» Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) от 2021 г. [1]. В документе рассмотрены принципы здорового питания, методы коррекции пищевых привычек и модификации рациона при алиментарно-зависимых факторах риска ХНИЗ. Также рассматриваются возможности применения биологически активных добавок (БАД), как дополнение к традиционным мерам по изменению образа жизни с целью повышения эффективности профилактических мер в отношении возникновения и развития ССЗ [1].

В связи с доступностью и широкой распространенностью БАД, предлагающих нутриенты, потенциально дефицитные в ежедневном рационе, возникает вопрос в целесообразности их использования, как элемента профилактики ССЗ. В связи с этим цель данного обзора – анализ опубликованных результатов исследований с высоким уровнем доказательности, уточняющих необходимость потребления до-

¹ WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019 [cited by February 16, 2023]. Available from: www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019.

² The top 10 causes of death [cited by February 16, 2023]. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.

³ Здравоохранение в России 2019: статистический сборник. М.: Росстат; 2019. Доступен на: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>.

⁴ Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020 [cited by February 16, 2023]. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/442296/retrieve>

⁵ Cardiovascular diseases (CVDs) [cited by February 16, 2023]. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds.

⁶ Healthy diet [cited by February 16, 2023]. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet.

полнительных веществ для профилактики и лечения ССЗ.

Выполнен поиск и анализ исследований за период с 2017 по 2023 гг. в базе данных PubMed. Ключевыми словами для поиска были: *biologically active supplements, nutraceuticals, omega-3 polyunsaturated fatty acids, prevention, cardiovascular diseases*. В результате анализа отобрано 24 полнотекстовые публикации.

Представляют интерес ряд веществ, в отношении которых высказываются научно-обоснованные предположения об их профилактической и вспомогательной функции в комплексном лечении ССЗ. В данном обзоре рассматриваются омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), ресвератрол, L-аргинин, красный дрожжевой рис и куркумин.

Эффективность БАД в отношении профилактики и лечения ССЗ

Омега-3 ПНЖК – собирательное название для группы жирных кислот, в числе которых наиболее ценными считаются: альфа-линоленовая кислота, эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота. Омега-3 ПНЖК – компонент клеточных мембран в организме человека, являются незаменимыми жирными кислотами, поступающими из пищевых продуктов. Основные пищевые источники: растительные масла, рыба жирных сортов, морепродукты. Согласно Методическим рекомендациям МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (от 22 июля 2021 г.) физиологическая потребность взрослых в омега-3 жирных кислотах составляет 1-2% от суточного рациона⁷.

Активно ведутся исследования и высказываются предположения о кардиопротективном действии омега-3 ПНЖК. Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) в июне 2019 года отметило наличие исследований, подтверждающих, что потребление таких омега-3 ПНЖК, как эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота, в продуктах питания или пищевых добавках может снизить риск развития артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца⁸.

В целом все исследования по изучению возможной кардиопротективной функции омега-3 ПНЖК можно разделить на две группы: изучающие отдаленные

конечные точки (смертность от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт и т.д.) и ближайшие изменения (изменения в липидном спектре крови, уровень артериального давления (АД)).

В отношении влияния приема омега-3 ПНЖК на развитие серьезных сердечно-сосудистых событий было проведено несколько крупномасштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ) с общим количеством участников свыше 50 тысяч человек и средним периодом наблюдения более 5 лет. Данные исследования не подтвердили эффективность приема пищевых добавок омега-3 ПНЖК в отношении снижения частоты развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смертности, повторной реваскуляризации [2-5].

С. Matsumoto и соавт. изучали влияние потребления омега-3 ПНЖК (морская рыба или пищевые добавки) на возникновение АГ у мужчин [6]. Количество участников составило 12279 человек (средний возраст $53,0 \pm 8,7$ лет), изначально не страдавших АГ. Оценка уровня потребления омега-3 проводилась на основании пищевых опросников и интерпретации по таблицам состава пищевых продуктов. Средний период наблюдения составил 15,8 лет – за это время у 51,3% участников развилась АГ. Исследователи не обнаружили связи между потреблением рыбы или приемом пищевых добавок омега-3 ПНЖК и возникновением АГ. Однако, участники исследования в большинстве случаев употребляли омега-3 в суммарном объеме менее 2 г/сут, и это может объяснять отсутствие значимой роли в развитии АГ (недостаточный уровень потребления) [6].

В некоторых исследованиях также встречается информация о том, что дополнительный прием пищевых добавок, содержащих омега-3 ПНЖК приводит к увеличению риска развития фибрилляции предсердий. Так, в исследовании REDUCE-IT [7] приняли участие 8179 пациентов, принимавших статины и страдавших гипертриглицеридемией, повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), с анамнезом атеросклероза или сахарного диабета 2 типа были рандомизированы в группы приема икосапент этила (этиловый эфир омега-3 ПНЖК-эйкозапентаеновой кислоты) 4 г/сут или плацебо. Согласно результатам данного исследования, в группе икосапент этила частота наступления таких неблагоприятных событий, как сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, была на 25% ниже, чем в контрольной группе. Однако, в группе вмешательства было отмечено незначительное, но статистически значимое увеличение частоты госпитализаций по поводу фибрилляции предсердий (3,1% против 2,1% в группе плацебо, $p=0,004$). Поэтому необходимы дальнейшие исследования с целью изучения связи приема омега-3 ПНЖК и развития фибрилляции предсердий [7].

⁷ Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» от 22 июля 2021 г. Доступен на: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402716140>.

⁸ FDA Announces New Qualified Health Claims for EPA and DHA Omega-3 Consumption and the Risk of Hypertension and Coronary Heart Disease [cited by February 16, 2023]. Available from: www.fda.gov/food/cfsan-constituent-updates/fda-announces-new-qualified-health-claims-epa-and-dha-omega-3-consumption-and-risk-hypertension-and

В то же время, исследования, направленные на изучение влияния приема пищевых добавок омега-3 ПНЖК на ближайшие изменяемые показатели (такие как липидный спектр крови) демонстрируют большую эффективность. Так, М. Yuan и соавт. (2020 г.) оценили эффективность приема омега-3 ПНЖК у пациентов с острым инфарктом миокарда, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (n=60) [8]. Пациенты были рандомизированы в две группы, одной из которых был назначен ежедневный прием 2 г омега-3 ПНЖК в течение трех месяцев в дополнение к стандартной поддерживающей терапии. Вторая группа получала только поддерживающую терапию ССЗ согласно актуальным клиническим рекомендациям. В результате по сравнению с изолированным применением только стандартной поддерживающей терапии, добавление омега-3 ПНЖК привело к снижению в крови уровня триглицеридов (ТГ) на 6,3% ($p<0,05$), аполипопротеина В на 4,9% ($p<0,05$) и липопротеина (а) на 37,0% ($p<0,05$), а также к повышению уровня оксида азота (NO) крови на 62,2% ($p<0,05$) [8].

В исследовании E.S.G. Stroes и соавт. 162 пациента с тяжелой гипертриглицеридемией (≥ 500 мг/дл) были рандомизированы в группы приема 2 г/сутки омега-3 ПНЖК или 2 г/сутки оливкового масла продолжительностью 12 недель [9]. Показатели липидного профиля оценивались в начале исследования, через 6, 10 и 12 недель. В группе омега-3 ПНЖК к концу исследования наблюдалось более выраженное снижение уровней ТГ (на 28,1%), холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности (ХС не-ЛПВП) на 8,8% в сравнении с группой оливкового масла, где уровень снижения ТГ составил 10,2%, а ХС не-ЛПВП – 0,4%. Более выраженный эффект наблюдался у пациентов с изначальной концентрацией ТГ > 885 мг/дл. Данные результаты свидетельствуют о том, что статистически значимое снижение уровня ТГ и ХС не-ЛПВП от исходного уровня за 12 недель вмешательства произошло в группе омега-3 по сравнению с оливковым маслом [9].

В клиническом исследовании, проведенном J. E. Jun и соавт. 200 пациентов в возрасте от 20 до 79 лет с высоким риском ССЗ (в соответствии с корейскими рекомендациями по дислипидемии) были рандомизированы в группы приема аторвастатина 20 мг/сут в комбинации с омега-3 ПНЖК 4 г/сут, либо в комбинации с плацебо [10]. Продолжительность вмешательства составила 8 недель. К концу исследования были получены следующие результаты: в группе омега-3 снизились в сравнении с исходными значениями уровни ТГ на 29,8% против 3,6% ($p<0,001$), не-ЛПВП – на 10,1% против 4,9% ($p<0,001$), а изменения оказались значительнее, чем в группе аторвастатина [10].

Таким образом, исследования последних лет подчеркивают следующую тенденцию: прием омега-3 ПНЖК приводит к снижению некоторых факторов

риска развития ССЗ, а именно способствует снижению уровней ХС ЛПНП, ТГ, ХС не-ЛПВП, общего холестерина. Влияние на развитие конкретных сердечно-сосудистых событий не доказано, возможно, это связано с мультифакторностью данных состояний.

Из всех пищевых добавок с возможным кардиопротективным действием омега-3 ПНЖК являются наиболее изученными, проводились исследования с большим количеством участников.

Ресвератрол

Ресвератрол (3, 5, 4'-тригидроксистерильбен) – полифенол растительного происхождения, содержится в винограде, красном вине, орехах, какао-бобах, ягодах, листьях эвкалипта. Имеются данные об антиоксидантных, противовоспалительных, антитромботических свойствах ресвератрола [11].

Являясь индуктором фермента NO-синтазы, ресвератрол повышает синтез NO, обуславливая эндотелиопротективные свойства, предупреждая повреждение клеток, опосредованное ишемией. Антиоксидантные свойства ресвератрола связаны со способностью повышать концентрацию глутатиона в моноцитах и лимфоцитах. Данный полифенол также снижает экспрессию провоспалительных цитокинов в эндотелии сосудов [12].

Исследование влияния ресвератрола на параметры гемодинамики и ишемии миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (n=85) продемонстрировало увеличение фракции выброса левого желудочка на 9,7%, снижение эпизодов ишемии на 45,9%, а также улучшение диастолической функции левого желудочка [13]. Результаты были достигнуты при приеме 100 мг/сут ресвератрола в дополнение к стандартной терапии в течение 2 месяцев [13].

Гиполипидемическое действие ресвератрола подтверждается исследованием, проведенным L. E. Simental-Mendía и соавт. [14]. Пациенты с впервые поставленным диагнозом дислипидемии (n=71, в возрасте от 20 до 65 лет) были рандомизированы в группы приема ресвератрола в дозе 100 мг/сут в течение 2 месяцев, либо плацебо. Наблюдалось снижение концентрации общего холестерина ($201,4 \pm 34,4$ мг/дл против $220,6 \pm 37,4$ мг/дл; $p=0,04$) и ТГ ($133,4 \pm 55,3$ мг/дл против $166,7 \pm 68,5$ мг/дл; $p=0,04$) в группе ресвератрола в сравнении с плацебо [14].

В.С.А. Marques и соавт. [15] изучали эндотелиопротективные свойства ресвератрола: 24 пациента (от 45 до 65 лет) с АГ и эндотелиальной дисфункцией были рандомизированы в группы приема 300 мг транс-ресвератрола или плацебо однократно. Перед вмешательством и через 1,5 часа после были измерены АД на плечевой артерии, систолическое АД в аорте и потоко-опосредованная вазодилатация.

В группе транс-ресвератрола была значительно увеличена потоко-опосредованная вазодилатация, особенно у женщин с более высоким уровнем ХС ЛПНП. Разницы между исходными и конечными значениями АД и систолического давления в аорте обнаружено не было [15].

R. Gal и соавт. провели исследование по изучению влияния ресвератрола на реологические свойства крови у 60 пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (менее 40%), получавших стандартную терапию [16]. Срок вмешательства составил 3 месяца, пациенты были рандомизированы в группы приема 100 мг ресвератрола ежедневно или плацебо. Исходно и в конце вмешательства оценивались гематокрит, вязкость цельной крови и плазмы, агрегация и деформируемость эритроцитов, также проводился тест с 6-минутной ходьбой. Прием ресвератрола привел к снижению агрегации эритроцитов, что может оказывать положительное влияние на микроциркуляцию, снабжение тканей кислородом, и, как следствие, приводить к повышению толерантности к физической нагрузке у больных сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Дистанция 6-минутной ходьбы значительно улучшилась ($275 \pm 19,3$ м против $298 \pm 21,6$ м; $p < 0,05$) в группе ресвератрола по сравнению с исходным уровнем, но не изменилась в группе плацебо [16].

Представленные исследования демонстрируют возможную эффективность ежедневного приема ресвератрола в дозировке 100 мг/сут продолжительностью 2-3 месяца для первичной и вторичной профилактики ССЗ. В представленных исследованиях ресвератрол продемонстрировал гиполипидемическое действие, а именно, снижение общего холестерина и ТГ, эндотелиопротективное действие, улучшение диастолической и систолической функции миокарда левого желудочка, положительное влияние на реологию крови. Однако, данные имеют ряд ограничений: выборки малого объема, отсутствие анализа отдаленных сердечно-сосудистых событий, вопросы повышения биодоступности ресвератрола, конкретизация эффектов. Для преодоления указанных ограничений необходимы дальнейшие исследования.

Красный дрожжевой рис

Красный дрожжевой рис – это ферментированный рис, полученный с помощью добавления к белому рису плесени *Monascus purpureus*. В процессе ферментации образуется основное действующее вещество – монаколин К (МКА), обладающий статиноподобными свойствами за счет способности ингибировать 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА редуктазу. МКА является структурным аналогом ловастатина [17].

В связи с этим представляют интерес гиполипидемические эффекты красного дрожжевого риса.

V. Chen и соавт. провели исследование эффективности и безопасности пищевой добавки красного дрожжевого риса, богатого МКА, в отношении снижения уровня общего холестерина и ХС ЛПНП в сравнении с изменением образа жизни [18]. В исследовании приняли участие 117 пациентов с дислипидемией от умеренной до тяжелой степени (ХС ЛПНП $> 3,4$ ммоль/л и $< 4,9$ ммоль/л, или общий холестерин $> 5,2$ ммоль/л и $< 7,2$ ммоль/л) и низким риском развития ССЗ в соответствии с китайскими рекомендациями по лечению дислипидемии у взрослых. Участники случайным образом были распределены на 3 группы вмешательства (длительностью 60 дней): изменение образа жизни, изменение образа жизни и добавление низкой дозы МКА (1 пакетик чая в день, содержащего 3 г красного дрожжевого риса), изменение образа жизни и высокая доза МКА (2 пакетика чая в день). В результате исследования не было замечено различия в эффективности между низкой и высокой дозировками МКА – в обоих случаях эффективность оказалась выше, чем изменение образа жизни без использования пищевых добавок. В группе пациентов, которые изменили образ жизни и получали низкую дозу МКА, за период 60 дней произошло снижение холестерина ХС ЛПНП в среднем на 15,5%, снижение уровня общего холестерина – на 15,3%, а снижение ХС не-ЛПВП – на 35,4%. Серьезных побочных эффектов от применения указанной БАД за время исследования отмечено не было [18].

В исследовании T. Minamizuka и соавт. изучали влияние низких суточных доз красного дрожжевого риса (200 мг/сут), содержащего 2 мг МКА на липиды и АД у пациентов с легкой дислипидемией – уровень ХС ЛПНП от 3,62 ммоль/л до 4,65 ммоль/л ($n=18$), в сравнении с диетотерапией (контроль, $n=8$) на протяжении 8 недель [19]. Уровень ХС ЛПНП в группе красного дрожжевого риса снизился больше по сравнению с группой диетотерапии (в среднем на 0,96 ммоль/л против -0,20 ммоль/л, соответственно; $p=0,030$), также снизился уровень общего холестерина (на 0,92 ммоль/л в группе красного дрожжевого риса, в контрольной группе изменения были незначительными; $p=0,014$). Систолическое АД в группе красного дрожжевого риса снизилось в среднем на 6,8 мм рт.ст. в отличие от группы сравнения, где наблюдалось повышение АД на 4,9 мм рт.ст. ($p=0,040$). Диастолическое АД снизилось в среднем на 2,4 мм рт.ст. в группе красного дрожжевого риса, в группе диетотерапии был отмечен подъем на 7,9 мм рт.ст. ($p=0,018$) в сравнении с начальными показателями. Серьезных нежелательных явлений за время исследования отмечено не было [19].

TJ Wang и соавт. (2019 г.) провели рандомизированное контролируемое двойное слепое клиническое

исследование (n=69) по изучению эффективности красного дрожжевого риса, обогащенного МКА/гамма-аминомасляной кислотой, в отношении коррекции гиперлипидемии [20]. Продолжительность вмешательства составила 3 месяца. Ежедневно пациенты принимали 400 мг/сут красного дрожжевого риса (содержащего МКА 8 мг) или 335 мг/сут красного дрожжевого риса (содержащего гамма-аминомасляную кислоту 0,14 мг) в зависимости от группы, в которую были распределены. Контроль анализов осуществлялся пятикратно (до вмешательства, через 1 месяц, через 2 месяца, через 3 месяца после вмешательства, через 1 месяц после окончания), оценивались первичные исходы: показатели общего холестерина, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, ТГ, а так же вторичные исходы: АД, индекс массы тела, функция почек (азот мочевины крови, креатинин, скорость клубочковой фильтрации), печени (билирубин общий, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтрансфераза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), электролитный состав (Na, Cl, Ca, P, K), глюкоза сыворотки крови, инсулин, С-реактивный белок. Наиболее значимые результаты были получены в группе МКА – снизились общий холестерин (на 15,6%) и ХС ЛПНП (на 15,3%), отмечалось снижение ТГ, но оно не было статистически значимым [20].

В исследовании А. Mazza и соавт. [21] изучалось действие пищевой добавки, содержащей 10 мг МКА на липидный и углеводный профиль пациентов с эссенциальной гипертензией, гиперхолестеринемией, с низким сердечно-сосудистым риском (n=60). Срок вмешательства составил 1 месяц. Средний возраст участников – $51,5 \pm 7,8$ лет. Пациенты были рандомизированы в группы приема нутрицевтической добавки, содержащей красный дрожжевой рис, поликозанола (алифатические спирты, производные восков растений), ресвератрола и пиколината хрома (биодоступная форма хрома) + соблюдение диеты, либо только диета. Положительный результат был получен в обеих группах, однако в группе пищевой добавки он был более значимым. Таким образом, при приеме пищевой добавки с МКА удалось добиться снижения от исходного уровня общего холестерина (с $230,93 \pm 28,0$ мг/дл до $188,63 \pm 18,1$ мг/дл; $p < 0,001$), ХС ЛПНП (с $153,10 \pm 22,5$ мг/дл до $116,54 \pm 17,7$ мг/дл; $p < 0,001$), глюкозы крови ($89,1 \pm 7,6$ мг/дл до $83,7 \pm 4,6$ мг/дл; $p < 0,001$) [21].

Другое исследование А. Mazza и соавт. проводилось для изучения эффективности пищевой добавки, содержащей красный дрожжевой рис и коэнзим Q10 (1 капсула/сут, содержит 10 мг МКА и 30 мг коэнзим Q10), в сравнении с соблюдением только средиземноморской диеты у пациентов с метаболическим синдромом, АГ и гиперхолестеринемией (n=104) [22]. Срок вмешательства составил 2 месяца. В группе пищевой добавки помимо снижения уровня общего холестерина (на 17,2%), ХС ЛПНП (на 21,8%),

уровня ТГ (на 16%) и глюкозы (на 3,4%), отмечалось большее снижение систолического (-5,2 против -3,0 мм рт.ст.) и диастолического (-4,9 против -2,9 мм рт.ст.) АД в сравнении с группой пациентов, придерживающихся только диеты [22].

Таким образом, МКА, содержащийся в красном дрожжевом рисе, при приеме в дозировке от 2 до 10 мг в стуки в течение 1-2 месяцев продемонстрировал снижение ХС ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов, уровня глюкозы крови, систолического и диастолического АД. Для однозначной рекомендации включения в рацион пищевой добавки красного дрожжевого риса, как кардиопротективного вещества, необходимы дальнейшие масштабные исследования с целью подтверждения полученных результатов, определения рациональной дозировки, синергетического взаимодействия с другими веществами, выявления побочных эффектов.

L-аргинин

L-аргинин – условно незаменимая аминокислота, является предшественником синтеза NO. Пищевыми источниками L-аргинина являются орехи (арахис, грецкие орехи), рыба, соевый белок [23]. Действие L-аргинина опосредовано образованием NO, который является участником в процессах вазодилатации, передачи нервных импульсов, регуляции тонуса гладких мышц, снижения агрегации тромбоцитов.

Механизм действия L-аргинина активно изучался в конце XX – начале XXI вв., однако, крупномасштабных исследований по изучению кардиопротективных эффектов не проводилось.

F. Shiraseb и соавт. провели метаанализ, изучая влияние пероральных пищевых добавок L-аргинина на АД. В данный метаанализ были включены 22 РКИ [24]. Было отмечено значительное снижение систолического АД (взвешенная разность средних = -6,40 мм рт.ст.; 95% доверительный интервал (ДИ) [-8,74, -4,05]; $p < 0,001$) и диастолического АД (взвешенная разность средних = -2,64 мм рт.ст.; 95% ДИ [-3,94, -1,40]; $p < 0,001$) после приема L-аргинина. Эффективная суточная доза составила ≥ 4 г, причем доза, превышающая 9 г/сут не показала каких-либо преимуществ [24].

Двойное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, выполненное М. Salmani и соавт., с участием пациентов с сердечной недостаточностью (n=50), проводилось в течение 10 недель [25]. Пациенты были рандомизированы в группы приема 3 г/сут L-аргинина или плацебо. Исходно и после вмешательства оценивали сердечную функцию (эхокардиография и тест с 6-минутной ходьбой), АД и качество жизни (на основе опросника Миннесоты «Жизнь с сердечной недостаточностью»). После завершения вмешательства наблюдалась значительная положитель-

ная динамика в группе L-аргинина в сравнении с группой плацебо: улучшение фракции выброса ($-6,5 \pm 8,7\%$ против $-0,7 \pm 7,8\%$ соответственно; $p=0,037$), функции левого желудочка ($p=0,043$), диастолической дисфункции ($p=0,01$) и изменение размеров левого желудочка во время диастолы (4 ± 6 мм против $0,3 \pm 6,9$ мм; $p=0,065$), снижение диастолического АД. Также в группе L-аргинина улучшились физические показатели и общий балл опросника качества жизни ($10 \pm 6,7$ против $4,1 \pm 9,4$; $p=0,011$) [25].

В представленных исследованиях были продемонстрированы следующие положительные кардиопротективные эффекты L-аргинина: снижение АД, улучшение показателей систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка, повышение уровня качества жизни. Для подтверждения полученных результатов необходимо проведение крупномасштабных исследований.

Куркумин

Куркумин – полифенольное вещество, вырабатываемое растениями *Curcuma longa* и определяющее желтый цвет куркумы. Куркумин – основной компонент приправы карри, используемой в восточной кухне. Обладает способностью модулировать внутриклеточные сигнальные пути, подавляет выработку провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа, при этом оказывая антиоксидантное, противовоспалительное, противоопухолевое действие [26].

В исследовании S. Tabaei и соавт. изучалась возможность куркумина уменьшить повреждение миокарда после острого инфаркта миокарда [27]. Пациенты ($n=72$) были распределены в две группы – в группе вмешательства пациенты получали капсулы куркумина с добавкой пиперина (алкалоид черного перца) (500 мг/сут, 95% куркуминоидов), контрольная группа получала капсулу плацебо. Продолжительность исследования составила 8 недель. Оценка показателей (фракция выброса, тропонин I, липидный спектр, гликированный гемоглобин, печеночные трансаминазы, показатели функции почек, электролиты) производилась исходно и в конце исследования. В группе куркумина в сравнении с плацебо значительно снизились показатели гликированного гемоглобина ($-0,3 \pm 2,2$ против $1,1 \pm 1,3$; $p=0,002$), ХС ЛПНП ($-10,3 \pm 20,7$ против $0,2 \pm 22,5$; $p=0,039$), аланинаминотрансферазы ($-10,2 \pm 28,5$ против $7,3 \pm 39,2$; $p=0,029$), аспатаминотрансферазы ($6,4 \pm 39,5$ против $38,0 \pm 69,0$; $p=0,018$). Концентрация ХС ЛПВП повысилась в группе куркумина в сравнении с плацебо ($4,5 \pm 8,9$ против $-1,6 \pm 7,7$; $p=0,002$). На показатели фракции выброса, тропонина I, функции почек, электролиты значимого влияния вмешательство не оказало [27].

Влияние куркумина на повреждение миокарда, но уже после планового чрескожного коронарного вмешательства изучалось N Aslanabadi и соавт. [28]. Пациенты ($n=110$) были рандомизированы в 2 группы: в группе вмешательства пациенты получили 480 мг однократно наномицеллы куркумина перорально и стандартное лечение перед чрескожным коронарным вмешательством, в группе контроля пациенты получили только стандартное лечение. Производилась оценка концентрации креатинфосфокиназы MB и тропонина I в сыворотке крови – до процедуры, через 8 часов, через 24 часа после процедуры. Однако существенной разницы показателей между обеими группами выявлено не было [28].

Также представляют интерес возможные эндотелиопротективные свойства куркумина.

MS Campbell и соавт. изучали эффект от использования биодоступной формы куркумина (с добавлением растворимых пищевых волокон пажитника) в отношении биомаркеров ССЗ и функции артерий у молодых мужчин с ожирением [29]. Участники ($n=22$) были распределены в группу вмешательства – биодоступная форма куркумина или в контрольную группу – растворимые пищевые волокна пажитника в дозе 500 мг/сут на протяжении 12 недель. Наблюдалось снижение уровня гомоцистеина и повышение уровня ХС ЛПВП в группе куркумина. Существенных изменений уровня глюкозы, инсулина, лептина, адипонектина, биомаркеров окислительного стресса, функций эндотелия, центрального артериального давления в обеих группах отмечено не было [29].

Среди мужчин и женщин в возрасте 45-74 лет ($n=39$) было проведено исследование (J. R. Santos-Parker и соавт., 2017 г.) влияния приема куркумина в дозе 2000 мг/день на протяжении 12 недель на эндотелиальную функцию резистивной (микрососудистой) и кондуктивной (макрососудистой) артерии, измеряемую с помощью эндотелийзависимой дилатации [30]. Авторами сделан вывод о том, что прием пищевой добавки куркумина улучшает функцию эндотелия путем повышения биодоступности оксида азота и снижения окислительного стресса сосудов [30].

Исследования демонстрируют возможное эндотелиопротективное и гиполипидемическое действие куркумина в дозе до 2000 мг/сут. Актуален вопрос по способам повышения уровня биодоступности куркумина при пероральном приеме и профилю его безопасности. Текущие исследования ограничены малой выборкой. В связи с этим существует необходимость проведения крупномасштабных исследований для подтверждения вышеперечисленных результатов.

Заключение

Современные клинические исследования указывают на дополнительную эффективность приема до-

бавок в отношении первичной и вторичной профилактики ССЗ. Так, БАД могут использоваться в составе гиполипидемической, антигипертензивной терапии или самостоятельно, как источник недостающих в питании нутриентов или как вещества с кардиопротективным действием, однако, подход должен быть комплексным, где пищевые добавки являются одним из компонентов профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии.

На данном этапе наблюдается дефицит исследований с высоким уровнем доказательности, с большим количеством участников, поэтому эффективность и безопасность конкретных добавок и их дозировки не определены. Проведение крупномасштабных РКИ в различных когортах также позволит

выявить зависимость эффекта БАД от конкретных факторов, например: пола, возраста, наследственности, образа жизни, анамнеза по заболеваниям сердечно-сосудистой системы и др. Необходимо детально изучить взаимодействие активных компонентов БАД с стандартными лекарственными средствами, используемыми для профилактики и лечения ССЗ, с целью выявления удачных в терапевтическом плане комбинаций и исключения побочных эффектов при совместном приеме. Комплексный подход позволит снизить заболеваемость и смертность от ССЗ и повысить качество жизни пациентов.

Отношения и Деятельность. Нет. Relationships and Activities. None.

References/Литература

1. Drapkina O.M., Karamnova N.S., Kontsevaya A.V., al. Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases (ROPNIZ). Alimentary-dependent risk factors for chronic non-communicable diseases and eating habits: dietary correction within the framework of preventive counseling. Methodological Guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2952. (In Russ.) [Драпкина О.М., Карамнова Н.С., Концевая А.В., и др. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2952.] DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952.
2. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. N Engl J Med. 2019;380(1):23-32. DOI:10.1056/NEJMoa1811403.
3. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1540-1550. DOI:10.1056/NEJMoa1804989.
4. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. Circulation. 2021;143(6):528-539. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209.
5. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(22):2268-2280. DOI:10.1001/jama.2020.22258.
6. Matsumoto C, Yoruk A, Wang L, et al. Fish and omega-3 fatty acid consumption and risk of hypertension. J Hypertens. 2019;37(6):1223-1229. DOI:10.1097/HJH.0000000000002062.
7. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. J Am Coll Cardiol. 2019;73(22):2791-2802. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.032.
8. Yuan M, Zhang Y, Hua T, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation improves lipid metabolism and endothelial function by providing a beneficial eicosanoid-pattern in patients with acute myocardial infarction: A randomized, controlled trial. Clin Nutr. 2021;40(2):445-459. DOI:10.1016/j.clnu.2020.05.034.
9. Stroes ESG, Susekov AV, de Bruin TWA, et al. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Lipidol. 2018;12(2):321-330. DOI:10.1016/j.jacl.2017.10.012.
10. Jun JE, Jeong IK, Yu JM, et al. Efficacy and Safety of Omega-3 Fatty Acids in Patients Treated with Statins for Residual Hypertriglyceridemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. Diabetes Metab J. 2020;44(1):78-90. DOI:10.4093/dmj.2018.0265.
11. Teplova VV, Isakova EP, Klein OI, et al. Natural polyphenols: biological activity, pharmacological potential, means of metabolic engineering. Applied Biochemistry and Microbiology. 2018;54(3):221-237 (In Russ.) [Теплова В.В., Исакова Е.П., Кляйн О.И. и др. Природные полифенолы: биологическая активность, фармакологический потенциал, пути метаболической инженерии. Прикладная биохимия и микробиология. 2018;54(3):221-237]. DOI:10.1134/S0003683818030146.
12. Moiseeva AM, Zheleznyak NV, Generalova AG, Moiseev DV. Phytoalexin resveratrol: assays, mechanism of action, perspective of clinical use. Vestnik farmacii. 2012; 1(55):63-73 (In Russ.) [Моисеева А.М., Железняк Н.В., Генералова А.Г., Моисеев Д.В. Фитоалексин ресвератрол: методы определения, механизмы действия, перспективы клинического применения. Вестник фармации. 2012;1(55):63-73].
13. Chekalina NI. Resveratrol has a positive effect on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. Wiad Lek. 2017;70(2 pt 2):286-291.
14. Simental-Mendia LE, Guerrero-Romero F. Effect of resveratrol supplementation on lipid profile in subjects with dyslipidemia: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. Nutrition. 2019;58:7-10. DOI:10.1016/j.nut.2018.06.015.
15. Marques BCAA, Trindade M, Aquino JCF, et al. Beneficial effects of acute trans-resveratrol supplementation in treated hypertensive patients with endothelial dysfunction. Clin Exp Hypertens. 2018;40(3):218-223. DOI:10.1080/10641963.2017.1288741.
16. Gal R, Praksch D, Kenyeres P, et al. Hemorheological Alterations in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Treated by Resveratrol. Cardiovasc Ther. 2020;2020:7262474. DOI:10.1155/2020/7262474.
17. Endo A. Monacolin K. A new hypocholesterolemic agent produced by a Monascus species. J Antibiot (Tokyo). 1979;32(8):852-4.
18. Benjian C, Xiaodan H, Huiting P, et al. Effectiveness and safety of red yeast rice predominated by monacolin K β -hydroxy acid form for hyperlipidemia treatment and management. J Tradit Chin Med. 2022;42(2):264-271. DOI:10.19852/j.cnki.jtcm.2022.02.007.
19. 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. DOI:10.6133/apcn.202109_30(3).0009.
20. Wang TJ, Lien AS, Chen JL, et al. A Randomized Clinical Efficacy Trial of Red Yeast Rice (*Monascus pilosus*) Against Hyperlipidemia. Am J Chin Med. 2019;47(2):323-335. DOI: 10.1142/S0192415X19500150.
21. Mazza A, Schiavon L, Rigatelli G, et al. The short-term supplementation of monacolin K improves the lipid and metabolic patterns of hypertensive and hypercholesterolemic subjects at low cardiovascular risk. Food Funct. 2018;9(7):3845-3852. DOI:10.1039/c8fo00415c.
22. 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. DOI:10.1016/j.biopha.2018.06.076.
23. Souci SW, Fachmann W, Kraut H. Food composition and nutrition tables. 5th ed. Stuttgart: Medpharm Scientific Publisher; 1994.
24. Shiraseb F, Asbaghi O, Bagheri R, et al. Effect of L-Arginine Supplementation on Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. Adv Nutr. 2022;13(4):1226-1242. DOI:10.1093/advances/nmab155.
25. Salmani M, Alipoor E, Navid H, et al. Effect of L-arginine on cardiac reverse remodeling and quality of life in patients with heart failure. Clin Nutr. 2021;40(5):3037-3044. DOI:10.1016/j.clnu.2021.01.044.
26. Kostyuk VA. Biological activity of curcumin and perspectives for the pharmacological use. Journal of the Grodno State Medical University. 2022;20(2):144-151 (In Russ.) [Костюк В.А. Биологическая активность куркумина и перспективы его фармакологического использования. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022; 20(2):144-151]. DOI:10.25298/2221-8785-2022-20-2-144-151.
27. Tabae S, Sahebkar A, Aghamohammadi T, et al. The Effects of Curcumin Plus Piperine Supplementation in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trial. Adv Exp Med Biol. 2021;1328:199-211. DOI:10.1007/978-3-030-73234-9_13.
28. Aslanabadi N, Entezari-Maleki T, Rezaee H, et al. Curcumin for the prevention of myocardial injury following elective percutaneous coronary intervention; a pilot

- randomized clinical trial. Eur J Pharmacol. 2019;858:172471. DOI:10.1016/j.ejphar.2019.172471.
29. Campbell MS, Ouyang A, I M K, et al. Influence of enhanced bioavailable curcumin on obesity-associated cardiovascular disease risk factors and arterial function: A double-blinded, randomized, controlled trial. Nutrition. 2019;62:135-139. DOI:10.1016/j.nut.2019.01.002.
30. Santos-Parker JR, Strahler TR, Bassett CJ, et al. Curcumin supplementation improves vascular endothelial function in healthy middle-aged and older adults by increasing nitric oxide bioavailability and reducing oxidative stress. Aging (Albany NY). 2017;9(1):187-208. DOI:10.18632/aging.101149.

Сведения об Авторах/About the Authors

Грачева Елена Владимировна [Elena V. Gracheva]

ORCID 0009-0006-4629-1124

Старовойтова Елена Александровна [Elena A. Starovoytova]

eLibrary SPIN 3943-0261, ORCID 0000-0002-4281-1157

Куликов Евгений Сергеевич [Evgeny S. Kulikov]

eLibrary SPIN 9934-1476, ORCID 0000-0002-0088-9204

Кириллова Наталья Александровна [Natalya A. Kirillova]

eLibrary SPIN 8308-5833, ORCID 0000-0001-9549-9614

Федосенко Сергей Вячеславович [Sergey V. Fedosenko]

eLibrary SPIN 1730-3808, ORCID 0000-0001-6655-3300

Балаганская Марина Андреевна [Marina A. Balaganskaya]

eLibrary SPIN 2540-9387, ORCID 0000-0002-7072-4130

Кромка Данила Владимирович [Danila V. Kromka]

ORCID 0009-0009-7151-7537