

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ЖУРАЕВА М.А., ХОЛИКОВА Д.С.

**МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У
ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

(МОНОГРАФИЯ)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

«Утверждаю»
Председатель Научно-технического совета
Министерства здравоохранения
_____ Ш.К. Атаджанов
« ____ » _____ 2025 г.

ЖУРАЕВА М.А., ХОЛИКОВА Д.С.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У
ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

(Монография)

УДК: 612.35:612.343:615.35:616-092.11:616.36-002.2

ББК: 54.1

Ж91

Автор:

Жўраева
Мохигул
Азимжоновна

-доктор медицинских наук, профессор
кафедры, подготовка семейных врачей,
Андижанский государственный
медицинский институт

Холиқова
Дилрабохон
Собиржоновна

доцент кафедры пропедевтики
внутренних болезней, Андижанский
государственный медицинский институт
(PhD)

Рецензенты:

Гадоев А.Г.

- доктор медицинских наук, профессор
кафедры внутренних болезней в семейной
медицине №2, Ташкентская медицинская
академия

Мусашайхов У.Х.

- доктор медицинских наук, заведующий
кафедрой пропедевтики внутренних
болезней, Андижанский государственный
медицинский институт

Монография утверждена и рекомендована к публикации Научно-техническим советом Министерства здравоохранения Узбекистана, протокол № _____ от «___» _____ 2025 г.

Секретарь экспертного совета АГМИ

К.М.Н.

Тен Д.О.

ISBN:

Список сокращений

- США** – Соединенные Штаты Америки
- АЛТ** – аланинаминотрансфераза
- АСТ** – аспаратаминотрансфераза
- ООН** – Организация Объединенных Наций
- ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения
- КМТК** – кишечный микробный тканевой комплекс
- ИБС**-ишемической болезнью сердца
- ИЛ** – интерлейкины
- ИМТ** – индекс массы тела
- ТМА** – триметиламин
- ТМАО** – триметиламин-N-оксид
- ТГ** – триглицериды
- ХЦК** – холецистокинин
- ХЦК-А** – рецепторы холецистокинина А
- ХЦК-В** – рецепторы холецистокинина В
- ОХС** – общий холестерин
- УЗИ** – ультразвуковое исследование
- ЛПНП** – липопротеины низкой плотности
- ПТИ** – протромбиновый индекс
- ИБС** – ишемическая болезнь сердца
- ЛПВП** – липопротеины высокой плотности
- СОЭ** – скорость оседания эритроцитов
- ССЗ**-Сердечно-сосудистые заболевания
- ЭКГ** – электрокардиография

АД – артериальное давление

КЗК – короткоцепочечные жирные кислоты

ЖКТ- желудочно-кишечный тракт

АННОТАЦИЯ

В монографии представлен метод определения ТМАО у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и стабильной стенокардией. Установлено, что выявленные показатели коррелируют с кишечным дисбиозом. В рамках комплексной терапии ИБС и стабильной стенокардии усовершенствованы лечебно-профилактические мероприятия с применением антагонистов рецепторов холецистокинина и универсального пробиотика против дисбактериоза.

Монография предназначена для научных работников, клиницистов, магистров и студентов медицинских институтов, занимающихся научными исследованиями в данной области.

АННОТАЦИЯ

Монографияда ЮИК турғун зўриқиш стенокардияси билан касалланган беморларда ТМАОни аниқлаш усулидан фойдаланилган ва олинган кўрсаткичлар ичак дисбиози билан корреляцион боғлиқлиги аниқланган. ЮИК турғун зўриқиш стенокардияси комплекс терапиясида холецистокинин рецептори антагонисти ва дисбиозга қарши универсал пробиотик қўлланилган ҳолда даво ва профилактика чора тадбирлари такомиллаштирилган.

Ушбу монография мазкур муаммо доирасида илмий-тадқиқот ишини олиб бораётган тадқиқотчилар, тиббиёт институтининг клиник ординаторлари, магистрлари ва талабаларига мўлжалланган.

ANNOTATION

In the monograph, the TMAO determination method was used in patients with ischemic heart disease (IHD) and stable angina pectoris. It was found that the obtained indicators correlate with intestinal dysbiosis. In the complex therapy of IHD and stable angina pectoris, treatment and preventive measures have been improved using cholecystokinin receptor antagonists and a universal probiotic against dysbiosis.

This monograph is intended for researchers, clinical supervisors, masters, and students of medical institutes conducting research in this field.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из ведущих причин смертности в мире. По итогам 2019 года от болезней сердечно-сосудистой системы скончались 17,9 миллиона человек, что составляет 32% от общего числа смертей в мире. Из них 85% были связаны с инфарктом миокарда и инсультами [37,38,63]. Исключение таких поведенческих факторов риска, как курение, нездоровое питание, ожирение, гиподинамия и чрезмерное употребление алкоголя, играет ключевую роль в снижении заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Развитие сердечно-сосудистых заболеваний связано с атеросклерозом – патологическим процессом, сопровождающимся хроническим воспалением артерий и окислением липидов [26,31,81].

Ранее использовавшиеся термины «эубиоз», «микрoэкология» и «нормобиоценоз» в современной медицине всё чаще заменяются понятием «микробиота». В ряде исследований установлено, что активизация иммунно-воспалительной системы играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, при этом кишечная микробиота оказывает стимулирующее влияние на этот процесс.

Кишечная микробиота имеет сложную взаимосвязь с питанием, пищевыми волокнами, слизью, гликокаликсом, эпителием, клеточными элементами, межклеточным матриксом слизистой оболочки, а также с кровеносными сосудами, лимфоидной тканью и нервными сплетениями, объединенными в единую кишечную микробную тканевую комплекс (КМТК).

Несмотря на применение в нашей стране ряда эффективных лекарственных препаратов для лечения ишемической болезни сердца (ИБС), смертность от неё остаётся высокой.

Причины возникновения и прогрессирования атеросклероза, механизмы атеротромбоза и агрегации тромбоцитов давно привлекают внимание исследователей. Внедрение новых лабораторных методов диагностики позволило изучить состав и метаболическую активность кишечного

микробиома при различных заболеваниях. В 90% случаев ИБС наблюдаются нарушения кишечной микробиоты и метаболизма (ожирение, дислипотеидемия).

При таких заболеваниях микробиота выполняет триггерную роль, способствуя развитию атеросклероза, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, воспалительных заболеваний кишечника и других патологий. Исследование взаимосвязи между различными видами бактерий открывает новые перспективы в применении лекарственных средств и терапевтических подходов.

Кишечный микробиом представляет собой совокупность микроорганизмов, населяющих желудочно-кишечный тракт и образующих разнообразные экосистемы. Поддержание нормального состава кишечной микробиоты является одним из ключевых факторов, определяющих состояние здоровья человека. Однако её дисбиотическое состояние способствует развитию различных заболеваний, включая атеросклероз [4,16].

Ранняя диагностика заболеваний и их осложнений, а также профилактические меры способствуют улучшению качества жизни пациентов.

ГЛАВА I

ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОГО ДИСБИОЗА НА АТЕРОСКЛЕРОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

§1.1. Эпидемиология ишемической болезни сердца

Согласно данным Организации Объединённых Наций, на протяжении многих лет основной причиной заболеваемости и смертности в общей популяции в 55% случаев являются сердечно-сосудистые заболевания, вызванные атеросклерозом. При этом две трети из них приходится на ишемическую болезнь сердца, инсульт и заболевания периферических артерий.

В 2012 году от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 17,5 млн человек, что составило 31% от общего числа смертей. Из них 7,4 млн человек скончались от ИБС, а 6,7 млн – от инсульта. Старение населения и изменение образа жизни способствуют увеличению распространённости сердечно-сосудистых заболеваний в развивающихся странах: 75% смертей от этих заболеваний приходится на людей с низким и средним уровнем доходов [2, 91].

По данным Всемирной организации здравоохранения, «...сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения широко распространены среди взрослого населения и являются основной причиной преждевременной смертности и инвалидности в большинстве экономически развитых стран мира. Более 75% таких заболеваний регистрируется в странах с низким и средним уровнем доходов. Согласно глобальной статистике, из 17,9 млн смертей, вызванных сердечно-сосудистыми заболеваниями, около 7 млн обусловлены ишемической болезнью сердца». В развитых странах доля ИБС среди всех случаев смерти составляет 21,7%. В последние годы наблюдается тенденция к росту заболеваемости, и ожидается, что её распространённость увеличится в 1,7 раза.

По данным ООН за 2020 год, смертность от ИБС в Узбекистане составила 69 725 случаев или 43,19% от общего числа смертей. Возрастная смертность составила 354,54 случая на 100 000 населения, что является третьим по величине показателем в мире. ИБС широко распространена среди взрослого населения и является одной из ведущих причин смертности. Исследования показывают, что в возрастной группе 20–44 лет ИБС выявляется у 5–8% мужчин, а среди людей в возрасте 45–69 лет – у 18–24,5%. Среди женщин этот показатель составляет 13–15%. По данным Европейского общества кардиологов, ИБС наблюдается у 30–40 тыс. человек на 1 млн населения. В США среди 11 млн больных ИБС ежегодно умирает более 500 тыс. человек. Однако в реальности этот показатель может быть выше, так как только 40–50% пациентов знают о своём заболевании и получают необходимое лечение, тогда как у 50–60% пациентов болезнь остаётся не диагностированной. С возрастом частота ИБС увеличивается, и гендерные различия в её распространённости стираются. Больные со стабильной стенокардией умирают в 2 раза чаще, чем люди без этого заболевания, а мужчины в среднем живут на 8 лет меньше.

§1.2. Ишемическая болезнь сердца и дисбиоз

Известно, что ИБС – это патологическое состояние, возникающее в результате несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и коронарным кровообращением. Этот термин был предложен экспертами ВОЗ по изучению атеросклероза и ИБС в 1957 году. Основной причиной нарушения данного баланса является атеросклероз, который в большинстве случаев приводит к ишемии или некрозу тканей миокарда. Этот процесс сопровождается изменением систолической и/или диастолической функции сердца.

В современной кардиологии важное место занимает выявление и устранение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Эти факторы

делятся на неконтролируемые (возраст, пол, наследственность, отягощённый семейный анамнез) и контролируемые (частота сердечных сокращений, ожирение, уровень холестерина, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, курение, дефицит магния, гиперкоагуляция, снижение уровня липопротеидов высокой плотности и альфа-липопротеинов, повышение С-реактивного белка, воспалительные цитокины – активатор плазминогена 1, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины 1–10 и др.). При наличии нескольких факторов риска вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений возрастает: один фактор риска увеличивает вероятность на 5,5%, а восемь и более факторов – на 21,8%.

По мнению экспертов ВОЗ, метаболический синдром является полиморбидной клинической моделью и рассматривается как пандемия XXI века. Он характеризуется комплексом метаболических нарушений, включая инсулинорезистентность или сахарный диабет 2 типа, абдоминальное ожирение и артериальную гипертензию. Кроме того, у пациентов наблюдается атерогенная дислипидемия и повышение уровня триглицеридов. Все эти состояния одновременно являются факторами риска артериальной гипертензии, ИБС и хронической сердечной недостаточности. В 70–90% случаев метаболический синдром сопровождается аутохтонной резидентной микробной флорой, то есть дисбиозом.

Известно, что желудочно-кишечный тракт является частью пищеварительной системы и состоит из сложной экосистемы. За последние 30 лет исследователи-клиницисты стали рассматривать кишечный дисбиоз как фактор риска развития атеросклероза.

Ещё Гиппократ писал: «Смерть человека начинается в толстом кишечнике», предвосхищая современные исследования. В древних рукописях ассирийцев, евреев, греков и римлян упоминалось: «Крепкие зубы – признак здоровья». В XIX–XX веках было высказано предположение, что различные патологические изменения в организме могут быть связаны с

инфекциями ротовой полости [10,57,68,92]. Согласно очаговой теории инфекции, бактерии из полости рта могут распространяться по всему организму и вызывать различные заболевания, например, артрит или гломерулонефрит [10,92].

Одним из факторов, способствующих развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, является кишечный дисбиоз. В патогенезе атеросклероза повреждение артерий сопровождается накоплением пенистых клеток, богатых липидами, в субэндотелиальном пространстве. Попавшие в повреждённую область моноциты превращаются в макрофаги, поглощающие липиды, что приводит к формированию «жировых полосок» в интиме артерий [57,72,86].

Таким образом, в последние годы активно изучается влияние кишечного микробиома на сердечно-сосудистую систему. Однако окончательные выводы пока не сделаны, что делает вопросы его влияния на атеросклероз, коррекцию питания, таргетную терапию и профилактику сердечно-сосудистых заболеваний чрезвычайно актуальными.

§ 1.3. Микробиота и атеросклероз

Кишечная микробиота рассматривается как фактор риска развития атеросклероза и артериального тромбоза. Метаболиты микробиоты, такие как триметиламин-N-оксид (ТМАО) и короткоцепочечные жирные кислоты, действуют как сигнальные механизмы в сосудистой системе и стимулируют активность иммунных клеток, выполняя роль мессенджеров. Кроме того, молекулярные паттерны, связанные с микробами, регулируют атерогенез и могут приводить к артериальному тромбозу через сигнальные пути рецепторов Toll-подобных рецепторов. В исследованиях на стерильных крысах было выявлено, что микробиота влияет на синтез молекул адгезии эндотелия [3,8].

Триметиламин-N-оксид (ТМАО), метаболит холина, участвует в воспалительных процессах и является активным сигнальным метаболитом кишечной микробиоты, способствующим атеросклеротическим повреждениям и артериальному тромбозу [9,48]. Исследования показали, что красное мясо, яичный желток, L-карнитин и фосфатидилхолин содержат значительные количества веществ, способствующих образованию ТМАО [48,103]. Эти соединения в кишечнике преобразуются в триметиламин с помощью бактериальных ТМА-лиаз [107,108].

Процесс образования ТМА зависит от поступления холина и L-карнитина в кишечник. Известно, что при употреблении богатых холином продуктов может наблюдаться запах, напоминающий рыбный, что подтверждает процесс образования ТМА. В эксперименте на крысах введение низкой дозы холина (1,5 ммоль/кг массы тела) приводило к поступлению в толстый кишечник только 9 мкмоль холина (6% от введенной дозы), тогда как при высокой дозе (15 ммоль/кг) этот показатель увеличивался до 237 мкмоль (16% от дозы). В обоих случаях около 64–65% введенного холина всасывалось в кишечнике за 3 часа. В печени триметиламин превращался в ТМАО при участии флавин-зависимой монооксигеназы [108].

Повышение уровня ТМАО наблюдается при инсулинорезистентности и сахарном диабете [6,67]. Кроме того, ТМАО оказывает хроническое влияние на сигнальный путь ангиотензина II, способствуя развитию гипертонии, воспалению сосудистой стенки и сердечно-сосудистым заболеваниям [87,96]. Исследования показали, что добавление холина и ТМАО в рацион крыс индуцирует развитие атеросклероза. Высокий уровень L-карнитина в плазме крови также рассматривается как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний [49,103]. Однако в ряде других исследований у крыс не было выявлено атеросклеротических изменений [54].

При обсуждении микробиоты необходимо учитывать её комменсальную экосистему, включающую симбиотические и патогенные микроорганизмы [36]. В нескольких исследованиях была установлена корреляционная связь

между уровнем холина, развитием атеросклероза и риском острого коронарного синдрома [52]. Например, развитие атеросклероза сонных артерий было связано с регулярным употреблением большого количества яиц [86]. В другом исследовании повышение уровня ТМАО в сочетании с высоким содержанием холина и бетаина увеличивало риск острых сердечно-сосудистых событий в 1,9 и 1,4 раза соответственно [102,105]. Высокий уровень ТМАО рассматривался как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний даже у лиц с низким количеством факторов риска [80,88]. В то же время существуют исследования, не подтверждающие связь ТМАО с атерогенезом [53,59].

Потребление богатых L-карнитином продуктов приводит к образованию ТМАО в кишечнике, что связано с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [15]. В экспериментах на животных диета, содержащая большое количество карнитина, способствовала развитию атеросклероза, тогда как применение антибиотиков улучшало состояние сосудов. Однако необходимо учитывать, что дозы карнитина, используемые в экспериментах, значительно превышают физиологические дозировки для человека. Кроме того, продукты, богатые карнитином, часто содержат холин, что может исказить результаты исследований. Например, в мета-анализе 2013 года применение L-карнитина снижало показатели смертности на 27%, уменьшало частоту желудочковых аритмий на 65% и снижало частоту стенокардии после инфаркта на 40% [22]. В других исследованиях также была выявлена кардиопротекторная роль L-карнитина [65,66], что подтверждает необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Применение антибиотиков, пробиотиков, изменение диеты, а также регулирование потребления холина и фосфатидилхолина могут повлиять на продукцию ТМАО. В настоящее время проводятся исследования, направленные на подтверждение этих данных [58,88], и их продолжение является актуальной задачей.

§ 1.4. Влияние короткоцепочечных пептидов на течение дисбиоза

Согласно ряду исследований, кишечная микробиота играет важную роль в различных заболеваниях, особенно в патологиях сердечно-сосудистой системы. В последние годы проведенные эксперименты показали, что изменения в составе и функции кишечной микрофлоры усугубляют течение сердечных заболеваний. Известно, что кишечная микрофлора участвует в усвоении пищи, а также воздействует на различные сигнальные пути через метаболиты, такие как триметиламин-N-оксид (ТМАО), короткоцепочечные жирные кислоты, вторичные желчные кислоты и индоксилсульфат.

В организме человека пептидные гормоны приобретают физиологическую активность после протеолитического расщепления, а их взаимодействие с внутриклеточными ферментами играет важную роль в регуляторных процессах. Прогормоны состоят из N-концевых и C-концевых сегментов, причем большинство из них превращается в активные формы, принимая участие в физиологических процессах [56,58].

Пептидные гормоны могут существовать в виде простых пептидов или трёхпептидов. Их синтез и секреция контролируются экзоцитотическими механизмами. После высвобождения гормоны циркулируют в крови или тканях в течение нескольких секунд или минут, прежде чем подвергнуться расщеплению протеазами [32].

В литературе упоминается, что регуляторные пептиды, такие как гастрин и холецистокинин (ХЦК), контролируют работу желудка и поджелудочной железы. ХЦК и гастрин образуют гомологичную группу пептидных гормонов, взаимодействуя с гастриновыми и холецистокининовыми рецепторами. ХЦК-А рецепторы связывают сульфатированные формы ХЦК, регулируя секрецию панкреатических ферментов, сокращение желчного пузыря и моторику кишечника, а также контролируют чувство насыщения и снижают желудочную секрецию [98].

В эксперименте, проведенном Ван и соавторами, было выявлено, что дефицит эндогенного ХЦК повышает предрасположенность к желчнокаменной болезни, что связано с нарушением сократительной функции желчного пузыря и моторики тонкого кишечника. В другом исследовании установлено, что недостаточность эндогенного ХЦК у пациентов с глютеновой болезнью является значимым фактором риска образования желчных камней [99].

В норме ХЦК обезвреживается в печени, но при выраженных патологических процессах этот механизм нарушается, что приводит к его повышенному уровню в крови. В литературе описаны случаи, когда сочетание сердечно-сосудистых заболеваний с жировым гепатозом приводило к увеличению концентрации короткоцепочечных пептидов. У таких пациентов часто наблюдались дискинезия желчного пузыря, снижение кислотности желудочного сока и хронический панкреатит.

Холецистокинин синтезируется слизистой оболочкой тонкой кишки. Его секреция стимулируется белками и липидами, но при их всасывании в нижних отделах кишечника продукция ХЦК снижается. Основное физиологическое действие ХЦК – сокращение желчного пузыря, расслабление сфинктера Одди и стимуляция панкреатической секреции. Кроме того, в литературе описаны его дополнительные функции, включая стимуляцию секреции бикарбонатов в желудке, регуляцию выделения инсулина и контроль кишечной моторики [13,70].

ХЦК активирует рецепторы, расположенные на ацинарных клетках поджелудочной железы, стимулируя выброс пищеварительных ферментов [109]. Также он регулирует моторику желудочно-кишечного тракта, секрецию ферментов поджелудочной железы, расслабление желудка и кислотность его содержимого [51,77].

Гастрин, холецистокинин и церулеин относятся к семейству гастриновых пептидов. В организме человека гастрин и ХЦК содержат сульфатированную тирозиновую группу и имеют общий С-концевой тетрапептид,

активирующий соответствующие рецепторы [83]. В желудке и кишечнике короткоцепочечные пептиды связывают эндокринные клетки, подслизистые нервные сплетения, мезентериальные и эфферентные нейроны [82].

Часть короткоцепочечных пептидов перерабатывается во внутренних органах, а другая часть разрушается в печени под воздействием протеаз. В нормальных условиях их концентрация в периферической крови остается низкой. При поступлении пищи в желудочно-кишечный тракт секреция короткоцепочечных пептидов возрастает [33,34,60,75].

Холецистокинин – один из самых мощных гуморальных факторов, стимулирующих сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди для выделения желчи в тонкую кишку. Согласно литературным данным, концентрация ХЦК в крови изменяется при патологиях желчного пузыря, причем в большинстве случаев наблюдается его резистентность, а при высокой концентрации снижается эвакуаторная функция пузыря. Дисфункция желчного пузыря связана с резистентностью к ХЦК и уменьшением количества рецепторов, что снижает чувствительность его нейромышечного аппарата.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями нередко выявляются патологические изменения печени, замедление опорожнения желудка, что зависит от возраста больного и состояния печени [93]. Печеночные патологии также влияют на скорость желудочного опорожнения [35,44]. В настоящее время точные механизмы аномального опорожнения желудка и нарушения кишечного транзита при сердечно-сосудистых заболеваниях до конца не изучены [12], но предполагается, что это может быть связано с вегетативной дисфункцией [27].

Снижение трансформации первичных желчных кислот во вторичные обусловлено ростом патогенных бактерий [69]. Известно, что желудочная кислота играет важную роль в защите желудка и тонкого кишечника [28]. Исследования показали, что снижение кислотности желудка и развитие гипохлоргидрии являются предикторами избыточного роста бактерий

[61,70]. Рост потенциально патогенных бактерий приводит к увеличению продукции эндотоксинов, которые проникают через кишечный эпителий в систему местного кровообращения, поступают в печень через воротную вену и повреждают гепатоциты либо активируют токсические процессы, влияющие на печень. До 90% всех эндотоксинов вырабатываются факультативными анаэробными грамотрицательными бактериями.

К механизмам повреждения относятся: нарушение целостности клеточных мембран, дисбаланс ионного транспорта, фрагментация нуклеиновых кислот, продукция активных форм кислорода, индукция апоптоза. Несвоевременно диагностированный и нелеченный синдром избыточного бактериального роста приводит к дефициту питательных веществ и нарушению функции печени [37].

У пациентов с ишемической болезнью сердца часто выявляется жировой гепатоз, связанный с кишечной дисфункцией, что усугубляет течение заболевания. Кишечная дисбиоз занимает центральное место в этом процессе. Аномальная моторика желудочно-кишечного тракта и повышенная концентрация короткоцепочечных пептидов часто вызывают гастроинтестинальные симптомы и ухудшают усвоение питательных веществ. Это, в свою очередь, приводит к качественным и количественным изменениям кишечной микробиоты, а также к нарушению целостности слизистой оболочки кишечника, что способствует транслокации бактерий и эндотоксинов. Таким образом, для нормализации питания, улучшения абсорбции нутриентов и снижения бактериальной транслокации важно раннее выявление желудочно-кишечной дисфункции [40,106].

§ 1.5. Влияние L-карнитина на сердечно-сосудистую систему

Сердечно-сосудистые заболевания становятся все более распространенными с возрастом населения и остаются одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире.

Диетические привычки изучены в контексте весьма широко. В последние годы многие исследования показали, что потребление красного мяса является

фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и дислипидемии [14]. Красное мясо (говядина, баранина, свинина, телятина) обеспечивает организм незаменимыми аминокислотами, витаминами, включая В12, а также минералами, такими как железо и цинк. Однако переработанное мясо (ветчина, колбаса, бекон, сосиски и др.), подвергнутое копчению, засолу и консервации, содержит добавки, продлевающие срок хранения, что может негативно сказываться на здоровье.

За последние 10 лет потребление красного мяса значительно возросло во всем мире. Более того, чрезмерное употребление этого продукта, особенно переработанного мяса, связано с повышенным риском сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний, что подтверждено рядом исследований. Например, в шести когортных исследованиях установлено, что употребление 100 г непереработанного мяса увеличивает риск инсульта и рака молочной железы на 11%, смертность от ССЗ – на 15%, риск колоректального рака – на 17%, а рака предстательной железы – на 19%. Употребление 50 г переработанного мяса увеличивает риск смерти от рака на 8%, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – на 24%, а риск диабета – на 32% [97,104].

В последние годы обсуждаются потенциальные биологические механизмы вредного влияния красного мяса. Поскольку его употребление связано с развитием хронических заболеваний и преждевременной смертности, в ряде европейских стран начали разрабатывать рекомендации по переходу на альтернативные источники белка. В исследованиях японских ученых установлено, что чрезмерное потребление красного мяса повышает риск развития диабета 2-го типа [110,111].

В перспективных исследованиях общественного здравоохранения, проведенных в Японии, приняли участие 43 117 мужчин и 50 193 женщин без рака и сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ анкет показал, что употребление молочных продуктов и ферментированных молочных продуктов обратно пропорционально уровню заболеваемости ССЗ. Также

было выявлено, что потребление сыра снижает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [30,85].

В нескольких крупных исследованиях участники были разделены на группы в зависимости от их диетических привычек:

1. Всеядные (употребляли как животные, так и растительные продукты).
2. Вегетарианцы (не употребляли мясо и рыбу).
3. Веганы (избегали всех продуктов животного происхождения, включая яйца, молочные продукты и т. д.).

В ходе эксперимента был измерен уровень ТМАО в крови и моче натощак и после приема d-3-меченного L-карнитина. У людей, потребляющих красное мясо, начальный уровень ТМАО был значительно выше, и после приема L-карнитина он еще больше возрастал. У вегетарианцев и веганов уровень ТМАО был значительно ниже и после приема L-карнитина практически не увеличивался. Таким образом, было установлено, что производство ТМАО напрямую связано с потреблением красного мяса. В дальнейшем исследовалось влияние кишечной микробиоты на превращение L-карнитина в ТМАО, обладающий проатерогенным эффектом. В некоторых исследованиях отмечалось, что применение антибиотиков временно снижало уровень ТМАО [47].

По данным литературы, у мышей кишечная микрофлора может влиять на метаболизм карнитина, холестерина и желчных кислот, что требует дальнейшего изучения. В исследовании Collins H.L. и соавторов (2016) установлено, что у мышей, получавших высокие дозы L-карнитина, уровень ТМАО в плазме значительно повышался [112]. При этом применение антибиотиков незначительно снижало ТМАО и не предотвращало развитие атеросклероза, что поставило под сомнение их эффективность. Эти противоречивые данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения влияния предшественников ТМАО (холина и L-карнитина) на состав кишечной микрофлоры и ее метаболическую активность.

Исследования показали, что превращение холина в ТМАО связано с разрывом связи C-N под воздействием глицинового радикала аминокислот [100].

В исследовании Romano К.А. и соавторов (2015), проведенном на мышах, было установлено, что бактерии Firmicutes и Proteobacteria (*Anaerococcus hydrogenalis*, *Clostridium asparagiforme*, *Clostridium hathewayi*, *Edwardsiella tarda*, *Escherichia fergusonii*, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri* и *Clostridium sporogenes*) играют важную роль в развитии атеросклероза [113].

Следовательно, бактерии, производящие ТМАО, могут быть условно-патогенными или патогенными для человека. Однако исследований, изучающих связь между кишечным микробиомом и уровнем ТМАО, пока недостаточно [97,114]. Эти вопросы остаются актуальными для современной медицины.

§ 1.6. Использование пробиотиков при сердечно-сосудистых заболеваниях

Ряд исследований демонстрирует влияние пробиотиков на состав кишечной микробиоты [18,71]. Улучшение состояния кишечной микрофлоры при дисбиозе под воздействием пробиотиков связано с модуляцией иммунной системы и функциональной активностью печени [11,64,71,72,74].

Ожирение является значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также способствует развитию сахарного диабета 2-го типа, гипертонии, гиперлипидемии и ишемической болезни сердца [23,94]. Кроме того, гиперхолестеринемия, как у мужчин, так и у женщин, тесно связана с распространённостью [38]. Первым шагом в терапии дислипидемии являются диетические модификации, направленные на снижение уровня холестерина. Однако многие пациенты не придерживаются рекомендаций по питанию, а применение гиполипидемических препаратов нередко оказывается недостаточно эффективным. В этом контексте пробиотики представляют собой перспективный инструмент профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, а также борьбы с ожирением.

Систематические исследования показали, что штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* широко используются в качестве пробиотиков [24]. Потенциальные механизмы их действия включают:

- Гипохолестеринемический эффект – снижение уровня холестерина в крови.
- Активный гидролиз солей желчных кислот, что способствует их утилизации.
- Деконъюгация желчных кислот, ведущая к снижению реабсорбции холестерина.
- Ассимиляция холестерина через мембрану бактериальных клеток.
- Конверсия холестерина в копростанол, снижающая его уровень в плазме.
- Воздействие на фермент редуктазу холестерина, регулирующий его синтез.
- Стимуляция продукции короткоцепочечных жирных кислот, обладающих противовоспалительными свойствами [79].

Использование диетических вмешательств, воздействующих на кишечную микробиоту, является инновационным и экономически эффективным методом лечения кардиометаболических заболеваний. Исследования показали, что ферментируемые углеводы оказывают благоприятное влияние на микробиоту кишечника, тогда как высокий уровень потребления животных белков и жиров оказывает негативное воздействие.

Регулярное и адекватное употребление пробиотиков может снижать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, что подтверждено многочисленными научными публикациями [94].

§ 1.7. Диета и её значение

Баланс между патогенными и непатогенными микроорганизмами в кишечнике играет важную роль в поддержании здоровья человека на протяжении всей жизни. Для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется придерживаться различных диетических

режимов. В научной литературе наибольшее внимание уделяется средиземноморской диете, поскольку она оказывает выраженное влияние на снижение риска развития сердечно-сосудистых патологий и способствует уменьшению показателей заболеваемости и смертности.

Средиземноморская диета включает:

- ограниченное потребление мяса и мясных продуктов
- умеренное употребление этанола (в основном в виде вина)
- высокое содержание овощей, фруктов, орехов, бобовых, рыбы и оливкового масла.

Этот рацион оказывает влияние на липидный профиль, инсулиновую чувствительность, окислительный стресс, воспаление и сосудистый тонус. Средиземноморская диета снижает факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, эффективна при дислипидемии, гипертонии, метаболическом синдроме и диабете. Её преимущества в отношении предотвращения рецидивов сердечно-сосудистых заболеваний и снижения смертности были научно доказаны [84].

Другой значимый тип питания — растительная диета, которая характеризуется высоким содержанием:

- семян, злаков, фруктов, ягод, орехов и овощей.

Обе диеты богаты пищевыми волокнами и биологически активными соединениями, которые способствуют выработке ацетата, пропионата и бутирата, подавляющих воспалительные реакции. Они также содержат мононенасыщенные жирные кислоты, положительно влияющие на здоровье сердечно-сосудистой системы [21,39]. Кроме того, эти диеты включают сложные углеводы, клетчатку и полифенолы, способствующие снижению уровня воспаления [21,55].

Ненасыщенные жирные кислоты, особенно омега-3, традиционно считаются защитными факторами против сердечно-сосудистых заболеваний. Они в большом количестве содержатся в:

- рыбьем жире,

- льняном масле [55].

Эти масла способны модулировать кишечную микробиоту и усиливать продукцию короткоцепочечных жирных кислот. Рыбий жир способствует росту бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, и более эффективно, чем льняное масло, снижает уровень липополисахаридов в кишечнике. Оба масла также участвуют в уменьшении концентрации ТМАО, связанного с развитием атеросклероза. Таким образом, рыбий жир и льняное масло регулируют состав кишечной микробиоты, увеличивают синтез короткоцепочечных жирных кислот и улучшают кишечное микробное сообщество [55].

Анализ научных данных показывает, что здоровая диета, включающая ненасыщенные жирные кислоты, фрукты и овощи, оказывает благоприятное влияние на кишечную микробиоту, что в свою очередь играет ключевую роль в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

ГЛАВА II

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Исследование проводилось в клинике Андижанского государственного медицинского института, на кафедре пропедевтики внутренних болезней при 1-м терапевтическом отделении.

Для организации исследования была сформирована выборка пациентов с стабильной стенокардией напряжения II функционального класса. Отбор пациентов проводился случайным методом, при этом в исследование включались пациенты с максимально схожими клиническими характеристиками.

Из исследования были исключены пациенты с:

- выраженной хронической сердечно-сосудистой недостаточностью,
- перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе,
- нарушением мозгового кровообращения,
- клинически значимой общесоматической патологией (например, сахарным диабетом).

Всего в исследовании приняли участие 120 пациентов (мужчины и женщины) с диагностированной стабильной стенокардией напряжения II функционального класса. У 90 из них при первичном обследовании был выявлен кишечный дисбиоз. Средняя продолжительность заболевания составила $9,46 \pm 0,54$ лет.

В зависимости от назначенной терапии пациенты были разделены на 4 группы:

- 1-я группа (30 пациентов) – получали стандартную терапию (нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторы, антагонисты кальциевых каналов).

- 2-я группа (30 пациентов) – получали стандартную терапию + Линекс Форте по 1 капсуле 2 раза в день в течение 28 дней.
- 3-я группа (30 пациентов) – получали стандартную терапию + Линекс Форте + итоприд гидрохлорид (блокатор ХЦК-1-рецепторов) по 1 таблетке 2 раза в день до еды в течение 28 дней.
- 4-я группа (контрольная) – 30 человек без признаков ишемической болезни сердца, которым лечение не назначалось (Таблица 1).

Таблица 1

Группы пациентов, включённых в наблюдение

Группа наблюдаемых пациентов Количество (n=120)			
Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)
Стандартная терапия	Стандартная терапия + Линекс Форте 1 капсула 2 раза в день	Стандартная терапия + Линекс Форте 1 капсула 2 раза в день + Итоприд гидрохлорид 1 таблетка 2 раза в день	Контрольная группа (здоровые люди)

Диагностические клинические критерии стенокардии были установлены в соответствии с Канадским кардиологическим обществом и Европейским обществом кардиологов.

Симптомы включали ограничение повседневной активности (быстрая ходьба или подъем в гору, ходьба после еды, подъем по лестнице, воздействие холода, ветра, эмоционального стресса или в первые часы после пробуждения). Пациенты испытывали дискомфорт при ходьбе по ровной местности более двух кварталов, а также при подъеме на несколько лестничных пролётов в обычном темпе.

Ограничения физической активности включали:

- Боли в груди при ходьбе более 500 метров по ровной местности или при подъеме на один этаж.
- Приступы стенокардии (1-3 раза в день, но не ежедневно).
- Требовалось применение нитроглицерина (от 1 до 3 таблеток в сутки).
- Ремиссия могла длиться от нескольких недель до нескольких месяцев после терапии.

На электрокардиограмме (ЭКГ) были выявлены признаки гипертрофии миокарда, диффузные изменения, транзиторная ишемия миокарда, атипичная безболевая форма стенокардии (одышка, аритмии, преходящие атриовентрикулярные блокады), а также экстрасистолия 1-2 степени по классификации Лауна и хроническая сердечная недостаточность 1-2 стадии.

При опросе пациентов были выявлены клинические признаки дисбактериоза кишечника, включая:

- боли и тяжесть в животе,
- нарушения вкусовых ощущений,
- метеоризм,
- урчание в животе,
- изменения характера стула.

Проведённые обследования

Все пациенты при первом осмотре прошли обследования для определения кардиоваскулярного риска, включающие:

1. Артериальную гипертензию 1 степени (АД 140/90 - 159/99 мм рт. ст.).
2. Нарушение углеводного обмена (глюкоза венозной крови натощак \geq 7,0 ммоль/л или \geq 11,1 ммоль/л через 2 часа).
3. Дислипидемию:
 - общий холестерин (ОХС) $>$ 5,0 ммоль/л,
 - триглицериды (ТГ) $>$ 1,7 ммоль/л,
 - липопротеины высокой плотности (ЛПВП) $<$ 1,0 ммоль/л (мужчины) или $<$ 1,2 ммоль/л (женщины),

- липопротеины низкой плотности (ЛПНП) > 3,0 ммоль/л.
4. Избыточную массу тела:
- индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² (ожирение),
 - ИМТ 25-29 кг/м² (избыточный вес).
5. Курение (учитывались стаж и количество сигарет в день).

После первичных обследований у всех участников исследования были проведены лабораторные анализы, включая изучение микробиоты кишечника, определение уровня триметиламин-N-оксида и холина в крови.

Бактериологические исследования

Идентификация анаэробных микроорганизмов проводилась согласно руководству «Wadsworth-KTL Anaerobic Bacteriology Manual». Для этого:

- Образцы кала пациентов были доставлены в лабораторию в течение 2 часов после забора.
- Для сохранения облигатных анаэробных бактерий материал разводился стерильным физиологическим раствором NaCl и 10% раствором замороженных эритроцитов.
- Пробы инкубировались 2-7 суток при 37°C в анаэробной среде «GasPak Anaerobic System» (BBL, США).
- Для выделения бактерий использовались Schaedler-агар (BBL, США), Enterococcsel-агар, солевой агар (для стафилококков) и кандид-агар (для грибов рода Candida).
- Проводилось посев на среду Эндо (для энтеробактерий), а также на Плоскирева (для патогенных кишечных бактерий).

Выделенные штаммы идентифицировали по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим признакам.

Питание пациентов

Всем пациентам предлагалось заполнить анкету для оценки потребления продуктов, способствующих образованию ТМАО, включая яйца, мясо (говядина, баранина), рыбу, молоко, сыр, морепродукты, брокколи, цветную

капусту.

Данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2

Классификация питания пациентов (p - критерий Манна-Уитни)

Продукт питания	Частота потребления	1	2	3	4	P
Яйца	0-1 шт.					
	2-3 шт.					
	3-5 шт.					
Говядина	0-1 раз в неделю					
	2-3 раза в неделю					
	3-5 раз в неделю					
	6 и более раз в неделю					
Баранина	0-1 раз в неделю					
	2-3 раза в неделю					
	3-5 раз в неделю					
	6 и более раз в неделю					
Рыба	0-1 раз в неделю					
	2-3 раза в неделю					
	3-5 раз в неделю					
	6 и более раз в неделю					
Молоко	0-1 раз в неделю					
	2-3 раза в неделю					
	3-5 раз в неделю					
	6 и более раз в неделю					
Сыр	0-1 раз в неделю					
	2-3 раза в неделю					

	3-5 раз в неделю					
	6 и более раз в неделю					
Морепродукты	0-1 раз в неделю					
	2-3 раза в неделю					
	3-5 раз в неделю					
	6 и более раз в неделю					
Бобовые	0-1 раз в неделю					
	2-3 раза в неделю					
	3-5 раз в неделю					
	6 и более раз в неделю					

Антропометрические данные

Во всех группах рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле.

Нормальный диапазон ИМТ составляет 20 - 24,9 кг/м², у обследуемых этот показатель составил $34 \pm 0,02$ кг/м².

Лабораторные исследования

Лабораторные исследования проводились по общепринятым методам и включали:

- общий анализ крови,
- биохимический анализ крови (билирубин, амилаза, щелочная фосфатаза, уровень глюкозы и другие показатели),
- общий анализ мочи,
- копрограмму,
- анализ кала на скрытую кровь,
- анализ кала на яйца гельминтов.

Все пациенты прошли бактериологическое исследование кала на дисбактериоз. Как указано выше, анализ кишечной микрофлоры проводился

с использованием анаэробных технологий на специальных питательных средах.

При подсчёте количества каждого типа микроорганизмов в 1 г материала использовалась формула:

$$M=N \times 10^{n+1}$$

где:

- M – количество микроорганизмов в 1 г,
- N – количество колоний, выросших на чашке,
- n – степень разведения материала.

Таблица 3

Нормативные показатели кишечной микрофлоры

№	Группа микроорганизмов	Норма
1	Бифидобактерии	10^7-10^9
2	Лактобациллы	10^6-10^8
3	Бактероиды	10^8-10^9
4	E.coli с нормальной ферментативной активностью	10^8-10^9
5	E. coli с пониженной ферментативной активностью	10^8-10^{10}
6	Энтерококки	10^4-10^8
7	Гемолитические микроорганизмы	-
8	Условно-патогенные бактерии	$<10^4$
9	Золотистый стафилококк	$<10^2$
10	Стафилококк (эпидермальный, сапрофитный)	$<10^4$
11	Грибы рода Candida	$<10^4$
12	Клостридии	$<10^3$

Биохимические исследования

Для анализа крови использовался динатриевая соль ЭДТА (1 мг/мл) в качестве антикоагулянта.

- Общий холестерин (ОХС) оценивался по методу Илка (реакция с уксусным ангидридом).

- Фракции липопротеидов исследовались методом электрофореза в полиакриламидном геле.

- Для расчёта липопротеидов низкой плотности использовалась формула Фридвальда:

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ЛПВП} - \frac{\text{TГ}}{5} \quad \text{ОХС} - \text{ЛПВП} - \frac{\text{TГ}}{5}$$

- Тип дислипотеинемии определялся по классификации Фредриксона (1967).

Дополнительно у всех пациентов проводились анализы:

- Триметиламин-N-оксид (ТМАО),
- Циркулирующие холин-катионы (ХЦК-8) (*BCM Diagnostics, США*),
- Липидный спектр,
- Протромбиновый индекс (ПТИ),
- Фибриноген,
- АЛТ, АСТ,
- Общий и прямой билирубин (*ЗАО «Вектор-Бест»*),
- Общий анализ крови и мочи,
- Инструментальные исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ), электрокардиограмма (ЭКГ).

Значение кишечной микробиоты в патогенезе заболеваний

Кишечная микробиота играет ключевую роль в поддержании здоровья и работоспособности человека. При нормальном составе аутофлоры желудочно-кишечный тракт функционирует сбалансированно, а при развитии дисбиоза повышается риск различных заболеваний.

За последние годы проведено множество исследований по коррекции кишечного дисбиоза, однако его влияние на патогенез многих заболеваний до конца не изучено. Поэтому продолжается изучение взаимосвязи между дисбактериозом кишечника и развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

Клинические характеристики исследуемой группы

В исследовании приняли участие 90 пациентов с ишемической болезнью сердца, у которых была диагностирована стабильная стенокардия II функционального класса и кишечный дисбиоз I-II степени.

Средний возраст пациентов составил $58,5 \pm 1,2$ года.

Таблица 4

Возрастно-половые характеристики исследуемых групп

Переменные		Группа а 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	p	Всего (n=120)
Пол	Женщины	17 (56.7%)	14 (46.7%)	20 (66.7%)	12 (40.0%)	0.112	63 (52.5%)
	Мужчины	13 (43.3%)	16 (53.3%)	10 (33.3%)	18 (60.0%)		57 (47.5%)
Возрастные категории	30-49	5 (16.7%)	8 (26.7%)	6 (20%)	15 (50,0%)	<0,001	34 (28.4%)
	50-59	10 (33,3)	12 (40.0%)	11 (36.7%)	11 (36.7%)		44 (36.6%)

		%)					
	60-69	12 (40,0 %)	7 (23,3%)	11 (36,7%)	2 (6,7%)		32 (30,8%)
	70	3 (10,0 %)	3 (10,0%)	2 (13,3%)	2 (6,7%)		10 (8,3%)

Как показано в таблице 4, исследуемые пациенты были распределены по четырём группам с учётом гендерных и возрастных различий.

- Женщины составили 52,5% (63 пациента), мужчины – 47,5% (57 пациентов).

- В 1-й и 3-й группах было больше женщин, в то время как во 2-й и 4-й группах преобладали мужчины ($p=0,112$).

- По возрасту пациенты распределились следующим образом:

- 30-49 лет – 34 пациента (28,4%),
- 50-59 лет – 44 пациента (36,6%),
- 60-69 лет – 32 пациента (30,8%),
- ≥ 70 лет – 10 пациентов (8,3%).

При этом в контрольную группу (Группа 4) вошли здоровые люди без ИБС, со следующим возрастным распределением:

- 30-49 лет – 15 пациентов (50,0%),
- 50-59 лет – 11 пациентов (36,7%),
- 60-69 лет – 2 пациента (6,7%),
- ≥ 70 лет – 2 пациента (6,7%).

Распределение пациентов по группам проводилось с максимальной сбалансированностью ($p<0,001$).

При анализе доверительных интервалов значительных различий между возрастными категориями не наблюдалось (Таблица 5).

Таблица 5

Доверительные интервалы по возрастным категориям

Переменная		OR	95 CI		P
Пол	Женщины	Ref.			
	Мужчины	0,46	0,19	1,07	0,074
Возрастная категория	70	Ref.			
	30-49	1,00	0,01	288	1
	50-59	1,00	0,03	229	0,995
	60-69	1,00	0,02	876	0,996

Во время исследования изучалась связь концентрации триметиламин-N-оксида с возрастом у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Результаты приведены в Таблице 6.

Таблица 6

Изменение уровня триметиламин-N-оксида (ТМАО) в зависимости от возраста и пола

Переменная		Повышенный ТМАО (N=90)	Нормальный ТМАО (N=30)	P	Всего (N=120)
Пол	Женщины	51 (56.7%)	12 (40%)	0.112	63 (52.5%)
	Мужчины	39 (43,3%)	18 (60.0%)		57 (47.5%)
Возрастная	30-49	19 (21%)	15 (50%)	<0.001	34 (28.3%)

я категория	50-59	33 (36.7%)	11 (36.6%)		44 (36,7%)
	60-69	30 (33.3%)	2 (6.7%)		32 (26.7%)
	70	8(9.0%)	2 (6.7%)		10 (8,3%)

Результаты анализа:

- В контрольной группе нормальный уровень ТМАО наблюдался у 18 мужчин (60%) и 12 женщин (40%).
- В возрастных категориях нормальный уровень ТМАО встречался у:
 - 30-49 лет – 15 пациентов (50%),
 - 50-59 лет – 11 пациентов (36,6%),
 - 60-69 лет – 2 пациента (6,7%),
 - ≥ 70 лет – 2 пациента (6,7%).
- Повышенный уровень ТМАО наблюдался у:
 - 30-49 лет – 19 пациентов (21,1%),
 - 50-59 лет – 33 пациента (36,7%),
 - 60-69 лет – 30 пациентов (33,3%),
 - ≥ 70 лет – 8 пациентов (9%).

При изучении влияния гендерного и возрастного факторов на повышение концентрации ТМАО было установлено, что:

- У женщин предрасположенность к повышению ТМАО оказалась в 2 раза выше, чем у мужчин (OR = 0,46).
- Однако доверительный интервал, рассчитанный на основе константы Эйлера, а также значение p по критерию Фишера, показали, что полученные результаты не являются статистически значимыми (CI 95% (0,19–1,07), p-value = 0,074).

Для оценки влияния возраста на концентрацию ТМАО пациенты были разделены на возрастные категории.

- В качестве референс-группы была автоматически выбрана категория ≥ 70 лет (анализ проведён в R Studio).

- Полученные результаты не подтвердили зависимость между возрастом и концентрацией ТМАО, что было клинически обосновано (OR 30-49 лет = 1; OR 50-59 лет = 1; OR 60-69 лет = 1).

- Доверительный интервал, рассчитанный на основе константы Эйлера, а также значение p по критерию Фишера, показали отсутствие статистической значимости (CI 95%: 30-49 лет = 0,01-288; 50-59 лет = 0,03-229; 60-69 лет = 0,02-879; p-values: 1; 0,995; 0,996).

В ходе исследования у всех пациентов были проведены полные лабораторные анализы, охватывающие 120 обследуемых.

Были изучены изменения показателей общего анализа крови, данные о которых приведены в Таблице 7.

Таблица 7

Изменение показателей общего анализа крови в зависимости от уровня триметиламин-N-оксида (ТМАО)

Параметры		ТМАО повышен (N=90)	ТМАО в норме (N=30)	P	Всего (N=120)
Гемоглобин	Норма	14 (15,6%)	16 (53,3%)	<0.001	30 (25%)
	Лёгкая анемия	32 (35,6%)	10 (33,3%)		42 (35%)
	Среднетяжёлая анемия	42 (46,7%)	3 (10,0%)		45 (37,5%)
	Тяжёлая анемия	2 (2,2%)	1 (3,3%)		3 (2,5%)
Эритроциты	Норма	18 (20,0%)	25 (83,3%)	<0.001	43 (35,8%)
	Патология	72 (80,0%)	5 (16,7%)		77 (64,2%)
Цветовой	Гипохром	69 (76,7%)	13 (43,3%)	<0.001	82

показатель крови				1	(68.3%)
	Норма	21 (23,3%)	17 (56,7%)		38 (21.7%)
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	Норма	62 (68,9%)	23 (76,7 %)	0.977	85 (70,8%)
	Патология	28 (31,1%)	7 (23,3%)		35 (29,2%)
Лейкоциты	Лейкоцитоз	22 (24,4 %)	12 (40,0 %)	0.314	34 (28,3%)
	Норма	68 (75,6 %)	18 (60.0%)		86 (71,7%)
Сегментояде рные нейтрофилы	Норма	81 (90%)	28 (93,3%)	0.385	109 (90,8%)
	Патология	9 (10 %)	2 (6,7%)		11 (9,2%)

Основные результаты:

В 1-й, 2-й и 3-й группах наблюдалось снижение уровня гемоглобина.

- В 30 случаях (25%) уровень гемоглобина был в пределах нормы.
- Лёгкая анемия выявлена у 42 пациентов (35%).
- Среднетяжёлая анемия у 45 пациентов (37,5%).
- Тяжёлая анемия у 3 пациентов (2,5%) ($p < 0,001$).

• В ряде случаев также отмечено повышение уровня гемоглобина.

• Цветовой показатель крови показал, что гипохромная анемия чаще встречалась при повышенном уровне ТМАО (82 пациента, 68,3%, $p < 0,001$).

• Лейкоциты ($p = 0,314$), лимфоциты ($p = 0,385$) и СОЭ ($p = 0,977$) не показали достоверных изменений при повышенном уровне ТМАО.

Выявленная степень взаимосвязи представлена на следующих рисунках.

На Рисунке 1 показано, как уровень гемоглобина изменяется в зависимости от концентрации ТМАО.

- Как видно на графике, у женщин снижение гемоглобина при повышении ТМАО наблюдается в 2 раза чаще, чем у мужчин.

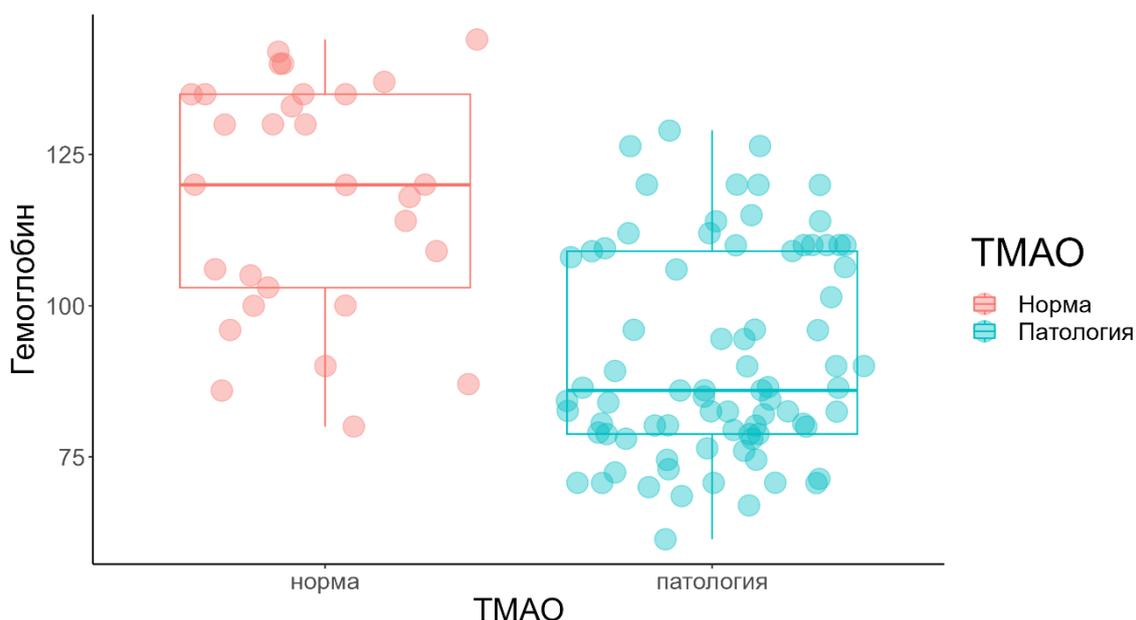


Рисунок 1.Изменение показателей гемоглобина под воздействием триметиламин-N-оксида (ТМАО) среди наблюдаемых пациентов

- У пациентов с высоким уровнем ТМАО наблюдалось снижение уровня гемоглобина.
- Напротив, у пациентов с низким уровнем ТМАО уровень гемоглобина был повышенным.
- Статистический анализ подтвердил, что эта взаимосвязь достоверна ($p < 0,001$).

На Рисунке 2 представлена степень взаимосвязи между количеством эритроцитов и уровнем ТМАО.

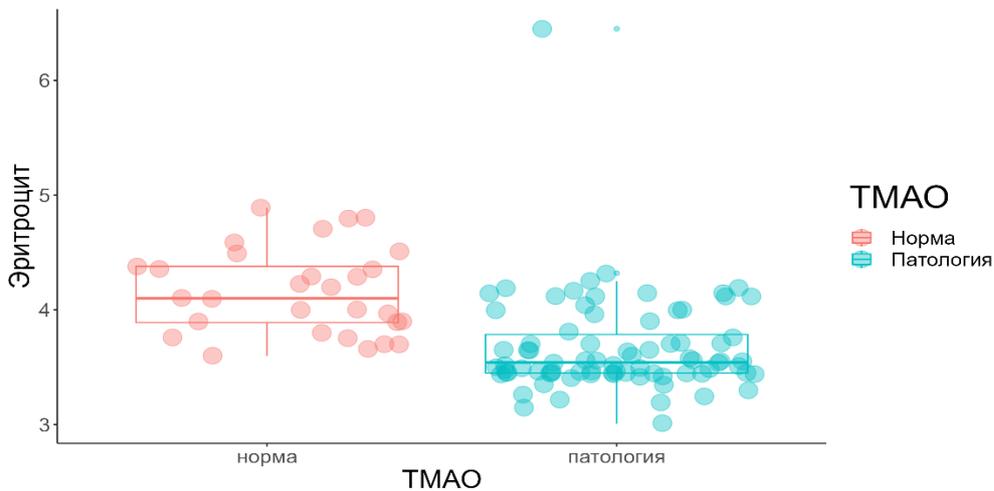


Рисунок 2. Изменение показателей эритроцитов под воздействием триметиламин-N-оксида.

Как показано на рисунке, увеличение уровня TMAO приводит к снижению количества эритроцитов, тогда как при его низком уровне количество красных кровяных клеток приближается к норме ($p < 0,001$).

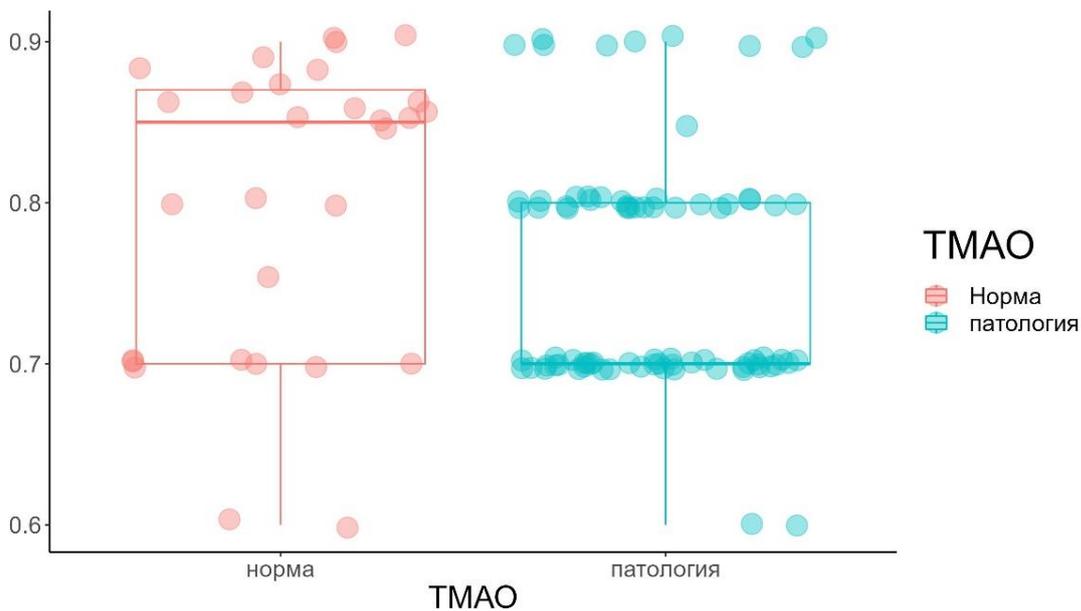


Рисунок 3. Изменение цветового показателя крови под воздействием TMAO

Как показано на рисунке 3, цветовой показатель крови уменьшается с увеличением уровня ТМАО. Напротив, при низком уровне ТМАО его снижение приводит к приближению цветового показателя к норме.

Связь между эритроцитами и уровнем ТМАО была изучена и представлена на рисунке 4.

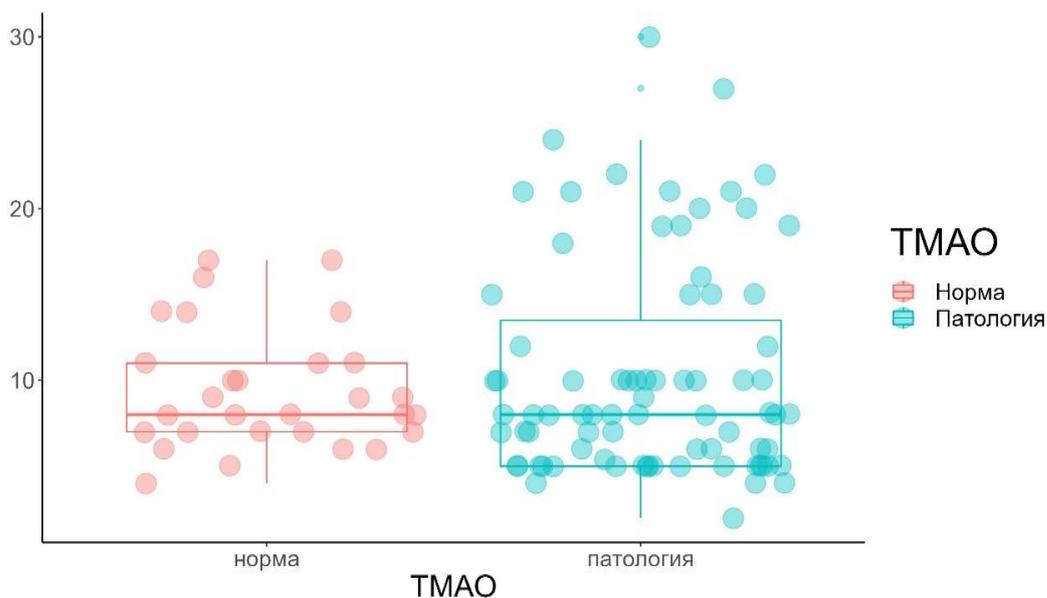


Рисунок 4. Изменение скорости оседания эритроцитов под воздействием триметиламин-N-оксида

Как показано на рисунке, под воздействием триметиламин-N-оксида скорость оседания эритроцитов (СОЭ) сохранялась на одном уровне, без значительных положительных или отрицательных отклонений.

Изменения лейкоцитов и лимфоцитов под влиянием ТМАО представлены на рисунках 5 и 6.

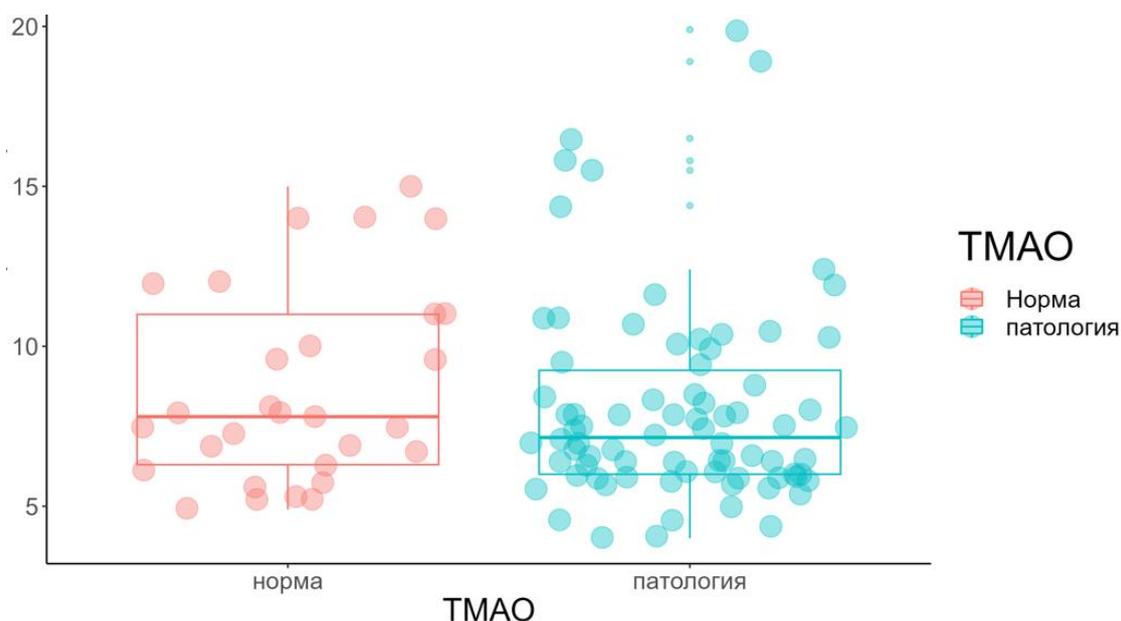


Рисунок 5. Изменение количества лейкоцитов под воздействием триметиламин-N-оксида

Как показано на рисунке, уровень лейкоцитов изменяется под влиянием триметиламин-N-оксида. Динамика этих изменений представлена в сравнении с различными концентрациями ТМАО.

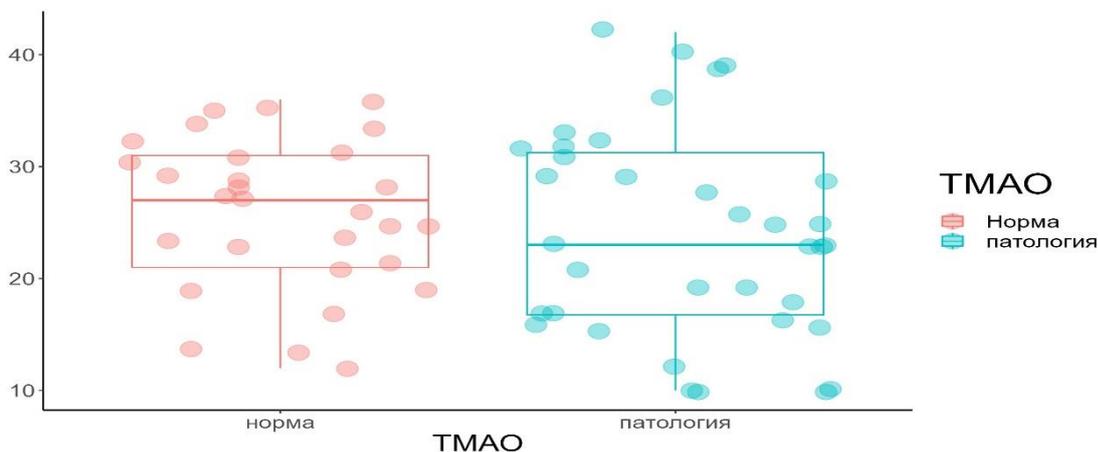


Рисунок 6. Изменение количества лимфоцитов под воздействием триметиламин-N-оксида

Как показано на рисунках 5 и 6, изменения уровня триметиламин-N-оксида практически не повлияли на количество лейкоцитов и лимфоцитов ($p < 0,385$).

Таблица 8

Общий анализ крови у четырех групп пациентов, участвующих в исследовании

Показатели		1-я группа (N=30)	2-я группа (N=30)	3-я группа (N=30)	4-я группа (N=30)	P	Всего (N=120)
Гемоглобин	Норма	3 (10,0%)	6 (20%)	5 (16,7%)	16 (53,3%)	<0,001	30 (25%)
	Легкая анемия	13 (43,3%)	10 (33,3%)	9 (30,0%)	10 (33,3%)		42 (35%)
	Средняя анемия	14 (46,7%)	13 (43,3%)	15 (50%)	3 (10,0%)		45 (37,5%)
	Тяжелая анемия	1 (3,3%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)		3 (2,5%)
Эритроциты	Норма	6 (20,0%)	6 (20,0%)	6 (20,0%)	25 (83,3%)	<0,001	43 (35,8%)
	Патология	24 (80,0%)	24 (80,0%)	24 (80,0%)	5(16,7%))		77 (64,2%)
Цветовой показатель	Гипохром	26 (86,7%)	26 (86,7%)	17 (56,7%)	13 (43,3%)	<0,001	82 (68,3%)
	Норма	4 (13,3%)	4 (13,3%)	13 (43,3%)	17 (56,7%)		38 (31,7%)
Скорость оседания эритроцитов	Норма	22 (73,3%)	24 (80,0%)	16 (53,3%)	23 (73,3%)	0,977	85 (70,8%)
	Патология	8 (26,7%)	6 (20,0%)	14 (46,7%)	7 (26,7%)		35 (29,2%)

Лейкоциты	Лейкоцитоз	7 (23,3%)	7 (23,3%)	8 (26,7%)	12 (40,0%)	0,31 4	34 (28,3%)
	Норма	23 (76,7%)	23 (76,7%)	22 (73,3%)	18 (60,0%)		86 (71,7%)
Сегментоядерные	Норма	27 (90,0%)	27 (90,0%)	27 (90,0%)	28 (93,3%)	0,38 5	109 (90,8%)
	Патология	3 (10,0%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)	2 (6,7%)		11 (9,2%)

В контрольной группе показатели крови в большинстве случаев находились в пределах нормы. В остальных группах наблюдалось снижение уровней гемоглобина, эритроцитов, цветового показателя, а также сегментоядерных клеток, что коррелировало с увеличением концентрации триметиламин-N-оксида (ТМАО). Достоверность этих изменений приведена в таблице 9.

Таблица 9

Достоверность изменений показателей крови у обследуемых пациентов

Показатель	OR	95% CI	P		
Гемоглобин	Норма	Ref.			
	Легкая анемия	0,09	0,02	0,32	< 0,001
	Средняя анемия	579,29	0	0	0,991
	Тяжелая анемия	5,19	1,44	14,7	0,019
Эритроциты	Норма	Ref.			

	Патология	25,00	0,41	93	<0,001
Цветовой показатель	Гипохром	Ref.			
	Норма	0,12	0,04	0,31	<0,001
Скорость оседания эритроцитов	Норма	Ref.			
	Патология	0,86	0,32	2,48	0,772
Лейкоциты	Лейкоцитоз	Ref.			
	Норма	1,77	0,7	4,37	0,216
Сегментарные	Норма	Ref.			
	Патология	2,16	0,62	8,82	0,244

Как показано на таблицах выше, у наблюдаемых также наблюдались изменения в общих показателях анализа крови, соответствующие повышению концентрации ТМАО в крови. В частности, его избыточное потребление было связано со значительным снижением уровня гемоглобина [OR = 0,09]. Доверительный интервал, рассчитанный на основе константы Эйлера и значения Р Фишера, также подтвердил статистическую надежность полученных результатов [CI 95% (0,02–0,32) значение $p < 0,001$].

Клинически подтверждено, что наличие в крови уровня ТМАО выше нормы вызывало 25-кратное увеличение вероятности патологического снижения показателя «эритроцит» [OR = 25,00]. Доверительный интервал, рассчитанный на основе константы Эйлера и значение Р Фишера также

показало, что полученные результаты были статистически достоверными [CI 95% (8,41 -93,00) значение $p < 0,001$].

Также было показано, что избыток его количества в крови может снизить вероятность наличия нормального уровня «цветового показателя крови» в 9 раз [OR = 0,12]. Доверительный интервал, рассчитанный на основе константы Эйлера и значения Р Фишера, также подтвердил статистическую надежность полученных результатов [CI 95% (0,04–0,31) значение $p < 0,001$].

Эффект повышенного уровня ТМАО на скорость оседания эритроцитов оказался слабым [OR = 0,86]. Доверительный интервал, рассчитанный на основе константы Эйлера и значения Р Фишера, показал, что этот эффект был статистически значимым [CI 95% (0,32-2,48) p -значение = 0,772].

На основании проведенных анализов было подтверждено, что наличие аномального уровня ТМАО приводит к увеличению вероятности наличия нормального «лейкоцитарного индекса» в 1,7 раза [OR = 1,77]. Однако доверительный интервал, рассчитанный на основе константы Эйлера и Р-значения Фишера, показал, что этот эффект не был статистически значимым [CI 95% (0,7–4,37) p -значение = 0,216].

Уровни ТМАО выше нормы были связаны с 2,16-кратным увеличением риска наличия патологического показателя «сегментоядерных» клеток [OR = 2,16], но доверительный интервал, рассчитанный на основе константы Эйлера и значения Р Фишера, подтвердил, что этот эффект был статистически незначимым [CI 95% (0,62–8,82) p -значение = 0,244].

У наблюдаемых больных определялись результаты биохимического исследования крови, которые представлены в таблице 10.

Таблица 10

Изменения биохимического анализа крови в зависимости от уровня ТМАО

Показатель	Повышенны й ТМАО	Нормальны й	Р	Всего (N=120)
------------	---------------------	----------------	---	------------------

		(N=90)	ТМАО (N=30)		
Холецистокинин -8 (ХЦК-8)	Норма	14 (15,6%)	26 (86,7%)	<0.001	40 (32,5%)
	Патология	76 (84,4%)	4 (13,3%)		80 (67,5%)
Холестерин (ХС)	Норма	36 (40,0%)	20 (66,7%)	0.008	56 (46,7%)
	Патология	54 (60,0%)	10 (33,3%)		64 (53,3%)
Триглицериды (ТГ)	Норма	65 (72,2%)	25 (83,3%)	0.176	90 (75,0%)
	Патология	25 (27,7%)	5 (16,7%)		30 (25,0%)
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)	Норма	81 (90,0%)	28 (93,3%)	0.427	109 (90,8%)
	Патология	9(10,0%)	2 (6,7%)		11 (9,2%)
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)	Норма	4 (4,4%)	4 (13,3%)	<0.001	8 (6,7%)
	Патология	86(95,6%)	26 (86,7%)		112 (93,3%)

У 76 (84,5%) пациентов с повышенными показателями ТМАО увеличился ОАК ($p<0,001$), холестерин увеличился у 54 (60,0%) ($p<0,008$), триглицериды увеличились у 65 (72,2%) ($p<0,176$).), увеличение липопротеинов низкой плотности наблюдалось у 81 (90,0%) человека ($p<0,427$), а снижение липопротеинов высокой плотности наблюдалось у 86 (95,6%) человек ($p<0,001$) (рисунки 11-14) .У пациентов с повышенным

уровнем ТМАО наблюдалось значительное повышение холецистокинина-8, холестерина и снижение липопротеидов высокой плотности ($p < 0,001$).

Биохимические изменения крови у пациентов, участвующих в исследовании, были изучены в четырех группах и представлены в таблице 11.

Таблица 11

Результаты биохимического анализа крови у обследуемых пациентов в разрезе четырех групп

Показатели		1-я группа (N=30)	2-я группа (N=30)	3-я группа (N=30)	P	Всего (N=90)
Холецистокинин	Норма	3 (10.0%)	9 (30.0%)	2 (6.7%)	<0,001	14 (15.6%)
	Патология	27 (90.0%)	21 (70.0%)	28 (93.3%)		76 (84,4%)
Холестерин	Норма	9 (30,07%)	14 (46,7%)	13 (43.3%)	<0.001	36 (40.0%)
	Патология	21 (70.0%)	16 (53,3%)	17 (56.7%)		54 (60,0%)
Триглицериды	Норма	8 (26.7%)	2 (6.7%)	15 (50.0%)	<0.01	25 (27,7%)
	Патология	22 (73.3%)	28 (93.3%)	15 (50.0%)		65 (72,2%)
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)	Норма	1 (3.3%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)	<0.01	9 (10%)
	Патология	29	26	26		81

	я	(96,7%)	(86,7%)	(86,7%)		(90,0%)
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)	Норма	2 (6,7%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	<0. 001	4 (22,5%)
	Патологи я	28 (93,3%)	29 (96,7%)	29 (96,7%)		86 (95,5%)

Основные выводы по таблице 11:

- В первой группе у 27 (90,0%) пациентов, во второй группе у 21 (70,0%) пациентов, в третьей группе у 28 (93,3%) пациентов уровень холецистокинина-8 (ХЦК-8) в крови был повышен при увеличении ТМАО ($p < 0,001$). В целом, у 76 (84,4%) пациентов наблюдался повышенный уровень ХЦК-8.

- Повышенные триглицериды были выявлены у 22 (73,3%) пациентов в первой группе, у 28 (93,3%) пациентов во второй группе и у 15 (50,0%) пациентов в третьей группе. Всего у 65 (72,2%) пациентов с ишемической болезнью сердца триглицериды оказались выше нормы ($p < 0,01$).

- Повышенный уровень холестерина наблюдался у 21 (70,0%) пациента в первой группе, у 16 (53,3%) пациентов во второй группе и у 17 (56,7%) пациентов в третьей группе. В общей сложности, у 54 (60,0%) пациентов отмечен повышенный уровень холестерина ($p < 0,001$).

- Повышение липопротеидов низкой плотности (ПЗЛП) также коррелировало с увеличением ТМАО. В первой группе оно наблюдалось у 29 (96,7%) пациентов, во второй группе у 26 (86,7%) пациентов, в третьей группе у 26 (86,7%) пациентов. В общей сложности, у 81 (90,0%) пациентов был повышен уровень ПЗЛП.

- Напротив, при повышении уровня ТМАО наблюдалось снижение липопротеидов высокой плотности (ЮЗЛП). В первой группе у 28 (93,3%)

пациентов, во второй группе у 29 (96,7%) пациентов и в третьей группе у 29 (96,7%) пациентов отмечалось снижение ЮЗЛП. В целом, у 86 (95,5%) пациентов наблюдалось уменьшение уровня ЮЗЛП ($p < 0,001$).

Как показано в таблице, повышение уровня ТМАО в крови пациентов сопровождалось изменениями биохимических показателей крови. У пациентов с высоким уровнем ТМАО наблюдалось значительное увеличение ХЦК-8, холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, а также снижение липопротеидов высокой плотности.

На графических изображениях (рисунки 7, 8, 9, 10) эти изменения отчетливо прослеживаются при сравнении с контрольной группой.

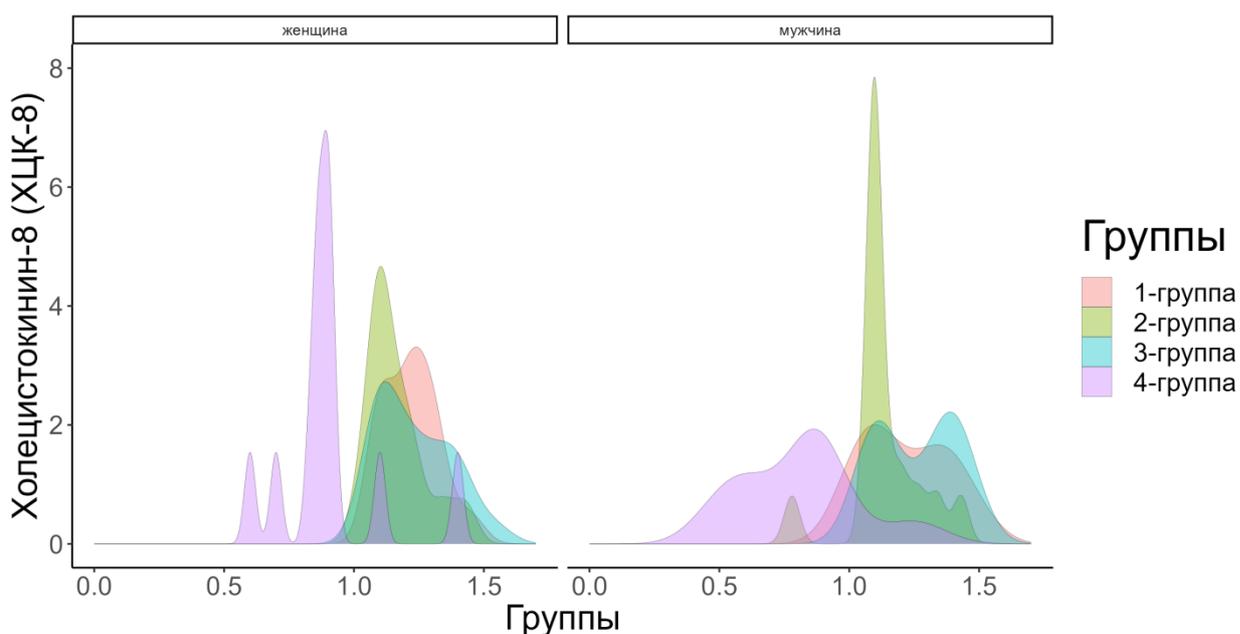


Рисунок 7. Распределение уровня холецистокинина-8 среди обследуемых групп пациентов

Как показано на рисунке 7, уровень холецистокинина-8 варьируется среди различных групп пациентов. В группах с повышенным уровнем триметиламин-N-оксида наблюдается значительное увеличение концентрации ХЦК-8 по сравнению с пациентами с нормальным уровнем данного метаболита.

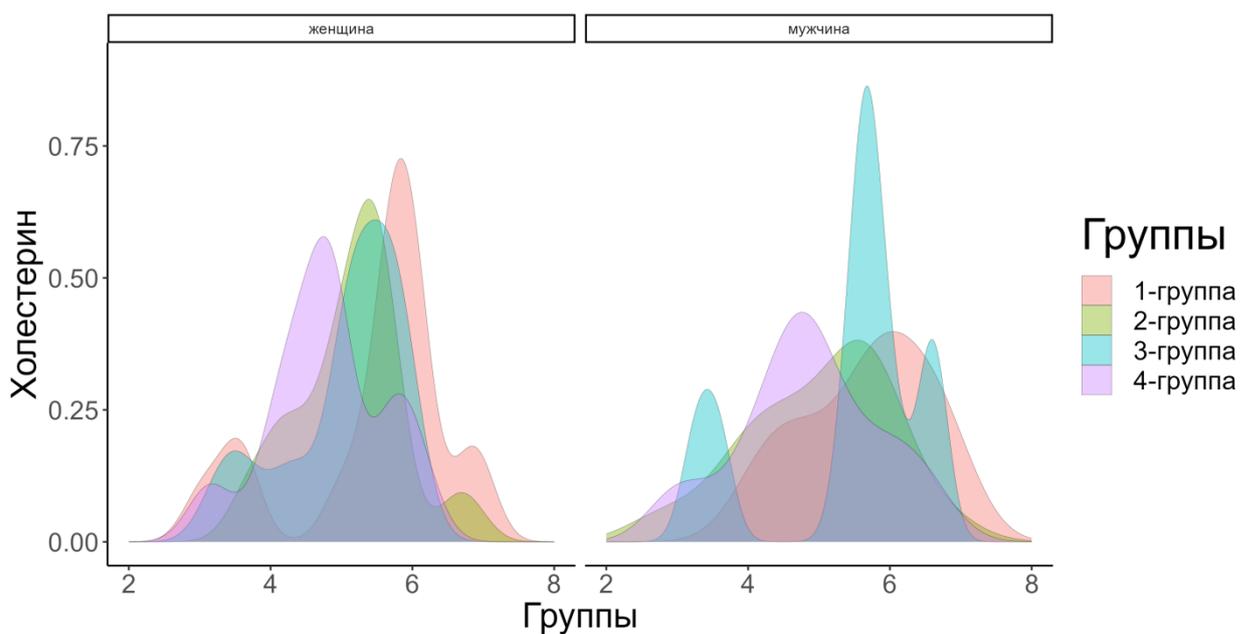


Рисунок 8. Распределение уровня холестерина среди обследуемых групп пациентов

Как показано на рисунке 8, уровень холестерина варьируется среди различных групп пациентов. В группах с повышенным уровнем триметиламин-N-оксида наблюдается более высокая концентрация холестерина по сравнению с пациентами с его нормальным уровнем.

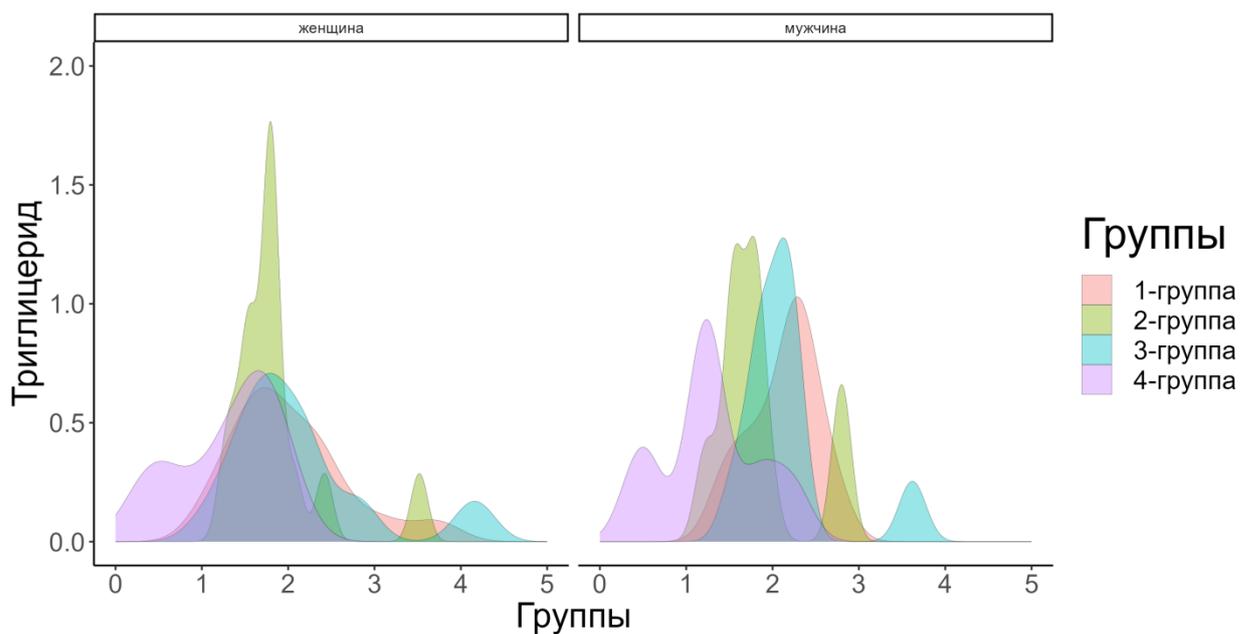


Рисунок 9. Распределение уровня триглицеридов среди обследуемых групп пациентов

Как показано на рисунке 9, уровень триглицеридов варьируется среди различных групп пациентов. В группах с повышенным уровнем триметиламин-N-оксида наблюдается более высокая концентрация триглицеридов по сравнению с пациентами с его нормальным уровнем.

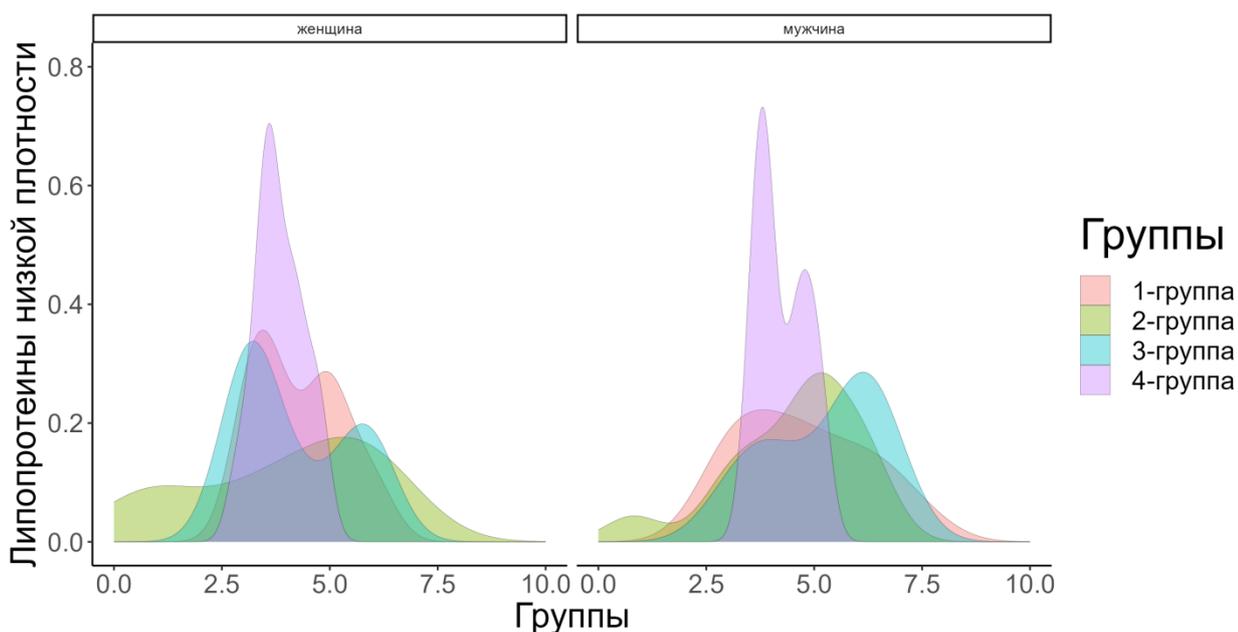


Рисунок 10. Распределение уровня липопротеидов низкой плотности среди обследуемых групп пациентов

Как показано на рисунке 10, уровень липопротеидов низкой плотности варьируется среди различных групп пациентов. В группах с повышенным уровнем триметиламин-N-оксида наблюдается значительное увеличение концентрации ЛПНП по сравнению с пациентами с его нормальным уровнем.

Оценка достоверности биохимических показателей у наблюдаемых пациентов.

Для оценки связи между уровнем ТМАО и биохимическими параметрами использовалась логистическая регрессия. Результаты анализа представлены в таблице 12.

Таблица 12

Достоверность биохимических показателей у наблюдаемых пациентов

Показатель		OR	95% CI		P
Холецистокинин-8	норма	Ref.			
	патология	49,4	14,79	229,83	<0,001
Холестерин	норма	Ref.			
	патология	0,27	0,1	0,66	0,006
Триглицериды	норма	Ref.			
	патология	0,40	0,11	1,16	0,118
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)	норма	Ref.			
	патология	0,30	0,02	1,71	0,266
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)	норма	546,0	79,85	1169,57	<0,001
	патология	Ref.			
Аланил- аминотрансфераза	норма	Ref.			
	патология	2,73	1,02	8,71	0,062
Аспартат- аминотрансфераза	норма	Ref.			
	патология	4,74	1,51	20,9	0,016

Основные выводы:

- Повышение уровня ТМАО значительно увеличивало вероятность патологического роста холецистокинина-8 (в 49,4 раза, $p < 0,001$).
- Высокий уровень ТМАО был связан с 4-кратным увеличением холестерина ($p = 0,006$).

• Повышение ТМАО коррелировало с падением ЛПНП на 70%, но этот эффект не был статистически значимым ($p=0,266$).

• Напротив, уровень ЛПВП повышался в 546 раз у пациентов с высоким ТМАО ($p<0,001$), что является наиболее выраженной ассоциацией.

• АСТ повышался в 4,74 раза ($p=0,016$), тогда как АЛТ – в 2,73 раза, но последнее не достигло статистической значимости ($p=0,062$).

Как показано на рисунке 11, биохимические показатели были дополнительно проанализированы с использованием доверительных интервалов Эйлера.

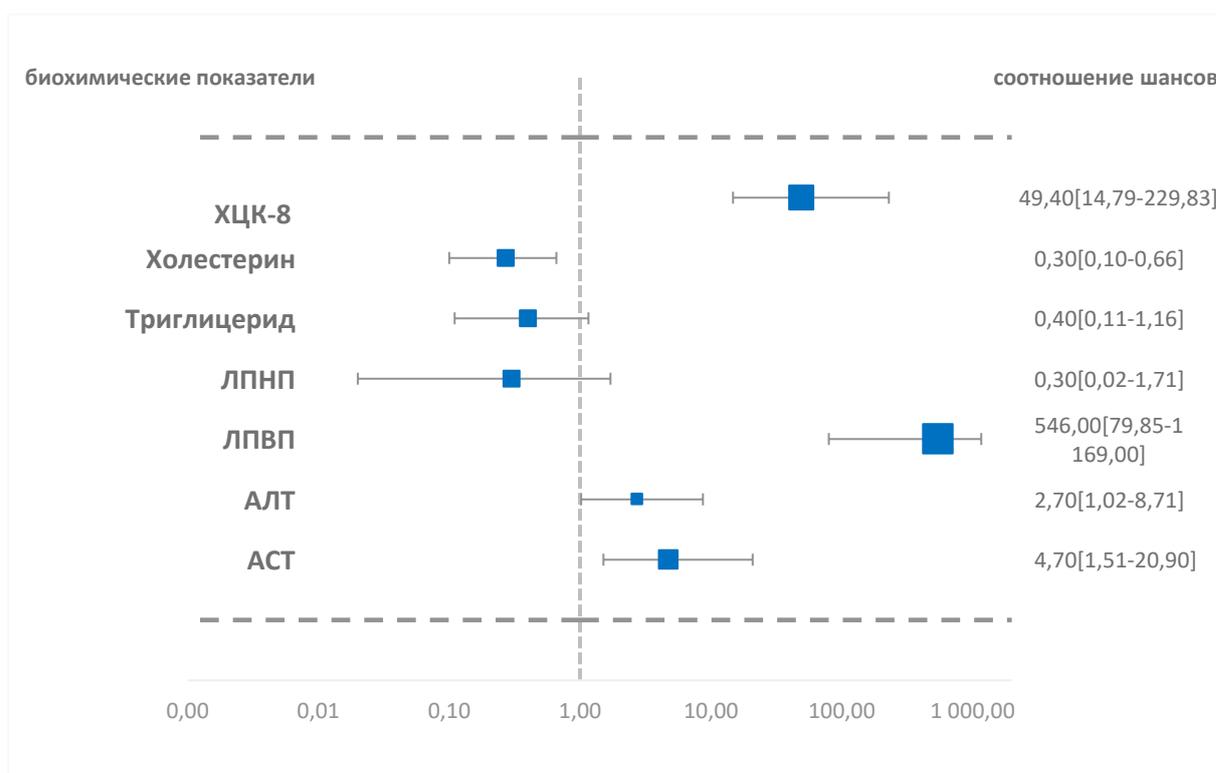


Рисунок 11. Анализ доверительных интервалов, рассчитанных на основе постоянной Эйлера

Изменения клинических и инструментальных показателей у пациентов с ИБС и дисбиозом кишечника в зависимости от уровня триметиламин-N-оксида

В данном разделе представлены инструментальные данные, выявленные у пациентов с различными уровнями ТМАО. Таблица 13 содержит сведения

об изменениях артериального давления, ультразвуковых данных и результатов ЭКГ.

Таблица 13

Инструментальные изменения у пациентов с различными уровнями триметиламин-N-оксида

Показатель		ТМАО повышен (N=90)	ТМАО в норме (N=30)	P	Всего (N=120)
Артериальное давление	1 стадия гипертензии	9 (21.1%)	6 (20.0%)	<0.001	25 (20.9%)
	2 стадия гипертензии	10 (44.4%)	2 (6.7%)		42 (35.0%)
	3 стадия гипертензии	11 (23.4%)	1 (3.3%)		22 (18.3%)
	норма	6 (11.0%)	21 (70.0%)		31 (25.8%)
Ультразвуково исследование (УЗИ)	Гепатоз 1 степени	6 (6.6%)	3 (10.0%)	0.224	9 (7.5%)
	Гепатоз 2 степени	9 (10.0%)	0 (0%)		9 (7.5%)
	Гепатоз 3 степени	4 (4.4%)	0 (0%)		4 (3,3%)
	Холецистит, дискинезия желчного пузыря	70 (76,9%)	16 (53,3%)		86 (71.7%)
	Без изменений	1 (1,1%)	11 (36,7%)		12(10,0%)
ЭКГ	Аритмии	10 (11,1%)	2 (6.7%)	<0.001	12 (10%)
	Гипертрофия ЛЖ	55 (61.1%)	10 (33.3%)		65 (54,2%)

	Гипоксия	2(2,2%)	3 (10,0%)		5(4,2%)
	Ишемия	7 (18,9%)	2 (6,7%)		19 (15,8%)
	В норме	6(6,7%)	13(43,3%)		19 (15,8%)

Основные выводы:

- При повышенном ТМАО нормальное артериальное давление наблюдалось только у 11% пациентов, тогда как в контрольной группе (ТМАО в норме) этот показатель составил 70% ($p < 0,001$).

- Гипертензия 2-й стадии отмечалась у 44,4% пациентов с повышенным ТМАО, против 6,7% в контрольной группе.

- Жировой гепатоз 2 и 3 степени наблюдался только у пациентов с повышенным ТМАО.

- Холецистит и дискинезия желчного пузыря были значительно чаще у пациентов с высоким ТМАО (76,9% против 53,3%).

- На ЭКГ у пациентов с повышенным ТМАО в 61,1% случаев обнаружена гипертрофия левого желудочка, у 18,9% ишемия, а у 11,1% аритмии.

Эти результаты подтверждают связь между уровнем ТМАО, метаболическими изменениями и патологией сердечно-сосудистой системы.

Групповой анализ инструментальных изменений

Дополнительно был проведен анализ инструментальных показателей по группам пациентов, результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14.

Инструментальные изменения в различных группах пациентов

Показатель		1-я группа (N=30)	2-я группа (N=30)	3-я группа (N=30)	4-я группа (N=30)	P	Всего (N=120)
Артериальное давление	1 стадия гипертензии	6 (20.0%)	1 (3,3%)	3 (10.0%)	21 (70.0%)	<0.001	31 (25.8%)
	2 стадия гипертензии	6 (20.0%)	6 (20.0%)	7 (23.3%)	6 (20.0%)		25 (20.90%)
	3 стадия гипертензии	13 (43.3%)	12 (40.0%)	15 (50.0%)	2 (6.7%)		42 (35.0%)
	норма	5 (16.7%)	11 (36.7%)	5 (16.7%)	1 (3,3%)		22 (18,3%)
Ультразвуковое исследование (УЗИ)	Гепатоз 1 степени	1 (3.3%)	4 (13.3%)	1 (3.3%)	3 (10.0%)	0.24	9 (7.5%)
	Гепатоз 2 степени	3 (10,0%)	2 (6.7%)	4 (13.3%)	0 (0%)		9 (7.5%)
	Гепатоз 3 степени	1 (3,3%)	3 (10.0%)	0 (0%)	0 (0%)		4 (3,3%)
	Холецистит, дискинезия желчного пузыря	24 (80,0%)	21 (70,0%)	25 (83,4%)	16 (53,3%)		86 (71,7%)
	Без изменений	1 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (36,7%)		12 (10%)

ЭКГ	Аритмии	2 (6,7%)	3 (10%)	5 (16,7%)	2 (6,7%)	<0. 00 1	12 (10%)
	Гипертрофия ЛЖ	12 (40,0%)	20 (66,7%)	23 (76,7%)	10 (33,3%)		65 (54,2%)
	Гипоксия	2 (6,7%)	0 (0,0%)	0(0%)	3(10,0%)		5(4,2%)
	Ишемия	10 (33,3%)	6 (20,0%)	1(3,3%)	2(6,7%)		19 (15,8%)
	В норме	4(13,3%)	1(3,3%)	1(3,3%)	13(43,3%)		19(15,8%)

При рассмотрении показателей отдельно для каждой группы, как показано в таблице, основные изменения наблюдались у пациентов с ИБС в группах 1, 2 и 3. $P < 0,001$, и различия были достоверными.

Помимо инструментальных исследований, со всеми наблюдавшимися пациентами проводились беседы, выявившие наличие ряда жалоб, характерных для желудочно-кишечного тракта (таблица 15).

Таблица 15

Жалобы пациентов с ИБС и дисбиозом кишечника

Жалоба	Количество пациентов	
	Абсолютный	%
Горечь во рту	33	37
Тошнота	37	41,1
Изжога	68	75,6
Отрыжка	87	96,7
Горький привкус	66	73,3
Неприятный вкус	33	36,7
Привкус железа	23	25,6
Сухость во рту	64	71,1
Вздутие живота	67	74,4

Основные выводы:

- Чаще всего встречались отрыжка (96,7%), изжога (75,6%) и вздутие живота (74,4%).
- Многие пациенты жаловались на горький привкус во рту (73,3%) и сухость во рту (71,1%).
- Эти жалобы могут быть связаны с сопутствующими заболеваниями: дискинезией желчного пузыря, хроническим панкреатитом и гастритом.

Как показано на рисунке 12, желудочно-кишечные симптомы соответствовали инструментальным данным, подтверждающим воспалительные изменения в ЖКТ.

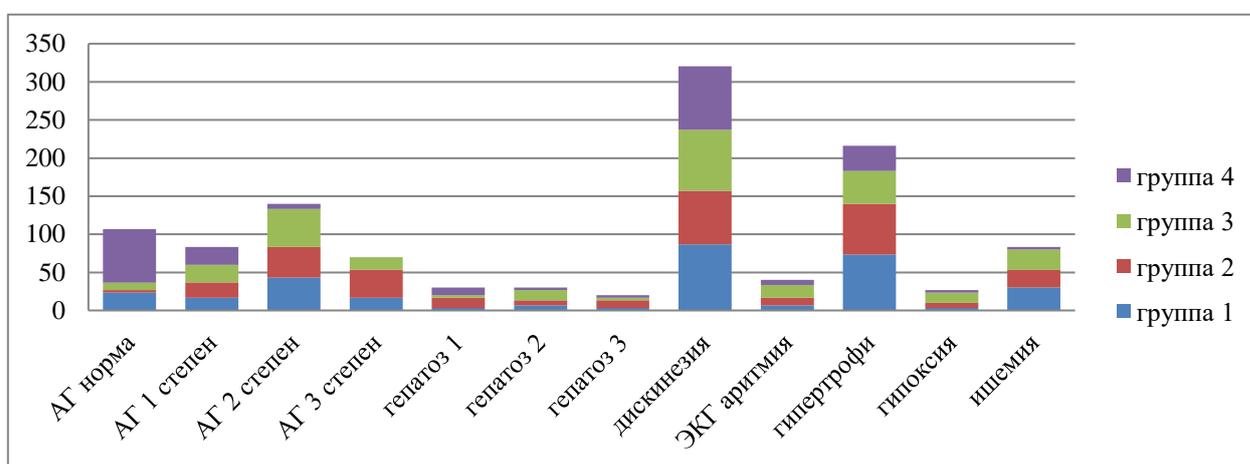


Рисунок 12. Признаки, наблюдаемые у пациентов из различных групп

Основные клинические особенности у пациентов различных групп

Как показано на рисунке 12, у пациентов 1-й группы выявлены следующие изменения:

- Холецистит и дискинезия желчного пузыря — у 24 (80%) пациентов.
- Гипертрофия левого желудочка — у 12 (40%) пациентов.
- Жировой гепатоз 1 степени — у 1 (3,3%) пациента, 2 степени — у 3 (10%), 3 степени — у 1 (3,3%).
- Признаки ишемии на ЭКГ — у 10 (33,3%) пациентов.
- Аритмия и гипоксия наблюдались у 2 (6,7%) пациентов.

Аналогичные изменения выявлены и у пациентов 2-й и 3-й групп, что подтверждает их связь с ишемической болезнью сердца (ИБС) и уровнем ТМАО.

Важно отметить, что во всех группах наблюдались признаки дискинезии желчного пузыря, что позволяет предположить связь ИБС и нарушений пищеварения.

Связь между ИБС, дисбактериозом кишечника и факторами риска

Анализ факторов риска среди пациентов с ИБС и дисбактериозом представлен в таблице 16.

Таблица 16

Факторы риска у пациентов с ИБС и дисбактериозом по сравнению с контрольной группой

Фактор риска		1,2,3 группы (ИБС + дисбактериоз) (N=90)	4-я группа (Контроль) (N=30)	P	Всего (N=120)
		(N=90)	(N=30)		(N=120)
Курение	Курящие	37 (41.1%)	17 (56,7%)	0.067	54 (45,0%)
	Некурящие	53 (58.9%)	13 (43.3%)		76 (55.0%)
Наследственная предрасположенность	Есть	53 (58.9%)	7 (23.3%)	<0.001	60 (50.0%)
	Нет	37 (41.1%)	23 (76.7%)		60 (50.0%)
Индекс массы тела	В норме	2 (2.2%)	19 (63.3%)	<0.001	21 (17.5%)

(ИМТ)	Ожирение I степени	60 (66.7%)	4 (13.3%)		64 (53.3%)
	Ожирение II степени	21 (23.3%)	1 (3.4%)		22 (18.3%)
	Ожирение III степени	4 (4.4%)	0 (0%)		4 (3.3%)
	Избыточный вес	3 (3.3%)	6 (20.0%)		9 (7.6%)

Основные выводы:

- Курение встречалось чаще в контрольной группе (56,7%), чем среди пациентов с ИБС (41,1%), что указывает на отсутствие прямой связи между ТМАО и курением ($p=0,067$).
- Наследственная предрасположенность была значительно выше у пациентов с повышенным ТМАО (58,9% против 23,3%, $p<0,001$).
- Избыточная масса тела и ожирение чаще встречались среди пациентов с ИБС и дисбактериозом ($p<0,001$):
 - Ожирение I степени — 66,7% пациентов с ИБС против 13,3% в контрольной группе.
 - Ожирение II степени — 23,3% против 3,4%.
 - Ожирение III степени выявлено только у пациентов с ИБС.
 - Нормальный ИМТ был только у 2,2% пациентов с ИБС, тогда как в контрольной группе таких пациентов 63,3%.

Эти данные подтверждают сильную связь между повышенным ТМАО, ожирением и наследственной предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Сравнительный анализ факторов риска по группам

Детальное распределение факторов риска среди пациентов с разными уровнями ТМАО представлено в таблице 17.

Таблица 17

Частота факторов риска в разных группах пациентов

Фактор риска		1-я группа (N=30)	2-я группа (N=30)	3-я группа (N=30)	4-я группа (контроль) (N=30)	P	Всего (N=120)
Курение	Курящие	11 (36.7%)	16 (53.3%)	10 (33.3%)	17 (56.7%)	0.067	54 (45.0%)
	Некурящие	19 (63.3%)	14 (46.7%)	20 (66.7%)	13 (43.3%)		66 (55.0%)
Наследственная предрасположенность	Есть	20 (66.7%)	16 (53.3%)	17 (56.7%)	6 (20.0%)	<0.001	59 (49.1%)
	Нет	10 (33.3%)	14 (46.7%)	13 (43.3%)	24 (80.0%)		61 (50.8%)
Индекс массы тела (ИМТ)	В норме	0 (0%)	2 (6.7%)	0 (0%)	19 (63.3%)	<0.001	21 (17.5%)
	Ожирение I степени	14 (46.7%)	23 (76.6%)	23 (76.7%)	4 (13.3%)		64 (53.3%)
	Ожирение II степени	14 (46.7%)	3 (10.0%)	4 (13.3%)	1 (3.4%)		22 (18.3%)
	Ожирение III степени	2 (6.6%)	0 (0%)	2 (6.6%)	0 (0%)		4 (3.3%)

	Избыточный вес	0 (0%)	2 (6.7%)	1 (3.3%)	6 (20.0%)		9 (7.6%)
--	----------------	--------	----------	----------	-----------	--	----------

Основные выводы:

- Курение не показало статистически значимой связи с уровнем ТМАО ($p=0,067$).
- Наследственная предрасположенность значительно чаще встречалась у пациентов с повышенным ТМАО (66,7% в 1-й группе, 53,3% во 2-й, 56,7% в 3-й, против 20% в контрольной группе, $p<0,001$).
- Ожирение I и II степени было значительно выше в группах с повышенным ТМАО (76,7% против 13,3% в контрольной группе, $p<0,001$).

Доверительные интервалы факторов риска

Для более точного анализа связи между ТМАО и факторами риска проведены расчёты доверительных интервалов, представленные в таблице 18.

Таблица 18

Доверительные интервалы для факторов риска у пациентов

Фактор риска		Отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал		P
Курение	Некурящие (референс)	Ref.			
	Курящие	0,36	0,12	0,93	0,045
Наследственная предрасположенность	Нет (референс)	Ref.			

ь	Есть	5,35	2,09	15,63	0,001
Индекс массы тела (ИМТ)	В норме (референс)	Ref.			
	Ожирение I степени	95,00	22	564,45	<0,001
	Ожирение II степени	133,00	18,3 9	2908,9 2	<0,001
	Ожирение III степени	2695,00	0	NA	0,992
	Избыточны й вес	3,80	0,56	27	0,164

Выводы доверительного анализа:

- Курильщики имели вероятность повышения ТМАО на 64% ниже, чем некурящие (OR = 0,36, p=0,045), что говорит о слабой связи между ТМАО и курением.
- Пациенты с наследственной предрасположенностью имели в 5,35 раза более высокий риск повышения ТМАО (p=0,001).
- Ожирение I и II степени были основными факторами риска повышения ТМАО (OR = 95,00 и 133,00, p<0,001).
- Ожирение III степени не показало значимой связи с уровнем ТМАО, возможно, из-за малого количества пациентов с этой патологией (p=0,992).

• Вывод:

Результаты исследования показывают, что наследственная предрасположенность и ожирение (особенно I и II степени) являются ключевыми факторами риска повышения ТМАО.

На рисунке 13 представлена графическая интерпретация доверительных интервалов факторов риска.

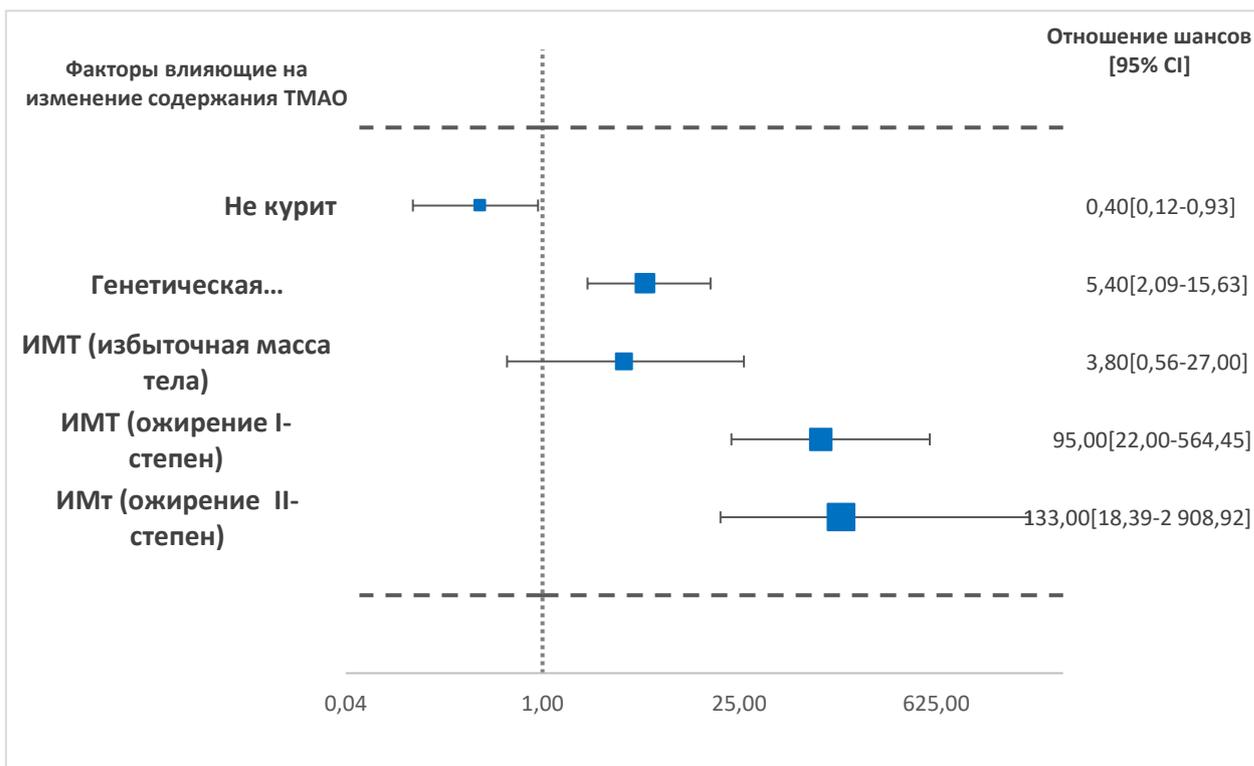


Рисунок 13. Доверительный уровень факторов риска у наблюдаемых пациентов

Влияние питания на повышение триметиламин-N-оксида

В ходе исследования уровня увеличения ТМАО всем пациентам были розданы индивидуальные анкеты. Анализировались режим питания испытуемых и его связь с кишечными микроорганизмами. Рациональное питание и немедикаментозные методы лечения играют важную роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что Всемирная организация здравоохранения рекомендует ограниченное употребление поваренной соли, насыщенных трансжиров и, наоборот, регулярное потребление фруктов и овощей.

В последние годы научное сообщество уделяет особое внимание проатерогенному метаболическому эффекту ТМАО на сердечно-сосудистую систему. Исследования показывают, что снижение потребления продуктов, повышающих уровень ТМАО, может уменьшить риск сердечно-сосудистых заболеваний.

В ходе исследования было изучено потребление различных продуктов пациентами в течение недели с помощью анкетирования (таблица 19).

Таблица 19

Влияние потребляемых продуктов на уровень триметиламин-N-оксида

Параметры		ТМАО повышен (группы с ИБС) (N=90)	ТМАО в норме (контрольна я группа) (N=30)	p	Всего (N=120)
Потребление яиц (раз в неделю)	0–1 шт.	23 (25,5%)	7 (23,3%)	0.007	30 (25%)
	2–3 шт.	33 (36,7%)	18 (60%)		51 (42,5%)
	3–5 шт.	34 (37,8%)	5 (16,7%)		39 (32,5%)
Потребление говядины (раз в неделю)	0–1 раз	4 (4,4%)	1 (3,3%)	0.149	5 (4,2%)
	2–3 раза	35 (38,9%)	7 (23,3%)		42 (35%)
	3–5 раз	51 (56,7%)	22 (73,4%)		73 (60,8%)
Потребление баранины (раз в неделю)	0–1 раз	37 (41,1%)	15 (50,0%)	0.038	52 (43,3%)
	2–3 раза	25 (27,8%)	13 (43,3%)		38 (31,7%)
	3–5 раз	28 (31,1%)	2 (6,7%)		30 (25%)
Потребление рыбы (раз в неделю))	0–1 раз	48 (53,3%)	12 (40,0%)	0.003	60 (50%)
	2–3 раза	42 (46,7%)	18 (60%)		60 (50%)
	3–5 раз	0(0)	0(0)		0
Потребление молока (раз в неделю)	0–1 раз	73 (81,1%)	12 (40,0%)	0.043	85 (70,8%)
	2–3 раза	17 (18,9%)	18 (60%)		35 (29,2%)
	3–5 раз	0(0)	0(0)		0 (0)
Потребление сыра (раз в неделю) Потребление бобовых (раз в неделю)	0–1 раз	22 (24,4%)	10 (33,3%)	0.196	32 (26,7%)
	2–3 раза	32 (35,6%)	11 (36,7%)		43 (35,8%)
	3–5 раз	36 (40%)	9 (30%)		45(37,5%)

)
Потребление сыра (раз в неделю)	0–1 раз	79 (87,8%)	9 (30,0%)	0.457	88 (73,3%)
	2–3 раза	9 (10%)	11 (36,7%)		20 (16,7%)
	3–5 раз	2 (2,2%)	10 (33,3%)		12 (10%)
Потребление капусты (раз в неделю)	0–1 раз	67 (74,4%)	5 (16,7%)	0.204	72 (60%)
	2–3 раза	12 (13,3%)	12 (40,0%)		24 (20%)
	3–5 раз	11 (12,2%)	13 (43,3%)		24 (20%)

Как показано в таблице, у пациентов, потреблявших некоторые продукты 3 раза и более в неделю, отмечалось повышение уровня ТМАО. Этот эффект был наиболее выражен у пациентов, употреблявших красное мясо и яйца.

Следующая таблица 20 содержит уровень достоверности влияния потребляемых продуктов.

Таблица 20

Уровень достоверности влияния потребляемых продуктов

Параметры		OR	95 CI		P
Потребление яиц (раз в неделю)	1 и менее	Ref.			
	2 и более	3,29	1,27	9,32	0,018
Потребление говядины (раз в неделю)	2–3 раза	Ref.			
	3–5 раз	0,42	0,15	1,05	0,076
Потребление баранины (раз в неделю)	2–3 раза	Ref.			
	3–5 раз	0,13	0,03	0,46	0,002
Потребление рыбы (раз в неделю))	0–1 раз	Ref.			
	2–3 раза	0,11	0,01	0,91	0,018
Потребление молока (раз в неделю)	2–3 раза	Ref.			
	3–5 раз	0,64	0,2	2,09	0,454

Потребление сыра (раз в неделю)	2–3 раза	Ref.			
	3–5 раз	0,60	0,16	2,56	0,465
Потребление сыра (раз в неделю)	2–3 раза	Ref.			
	3–5 раз	2,29	0,67	10,6	0,226

Как видно из таблицы, у пациентов, употреблявших яйца 2 и более раз в неделю, вероятность патологического повышения уровня ТМАО была в 3,29 раза выше, чем у тех, кто потреблял 1 и менее раз в неделю [OR = 3,29]. Доверительный интервал Эйлера и значение p Фишера подтверждают статистическую значимость результата [CI 95% (1,27 – 9,32), p -value = 0,018].

Пациенты, употреблявшие говядину 4 и более раз в неделю, имели вероятность патологического повышения ТМАО в 2,5 раза выше, чем те, кто ел ее 3 и менее раз [OR = 0,42]. Однако доверительный интервал и p -value показали, что данный результат статистически незначим [CI 95% (0,15 – 1,05), p -value = 0,076].

Потребление рыбы 3 и более раз в неделю было связано с 8-кратным снижением вероятности патологического повышения ТМАО по сравнению с потреблением 2 и менее раз в неделю [OR = 0,13], что статистически достоверно [CI 95% (0,03 – 0,46), p -value = 0,002].

Пациенты, употреблявшие молоко 2–3 раза в неделю, имели вероятность патологического повышения ТМАО в 9 раз ниже, чем те, кто пил молоко 0–1 раз в неделю [OR = 0,11], что также подтверждено статистически [CI 95% (0,01 – 0,91), p -value = 0,018].

Потребление сыра, бобовых и капусты не показало статистически значимой связи с изменением уровня ТМАО.

На Рисунке 14 представлены результаты достоверности влияния рациона питания.

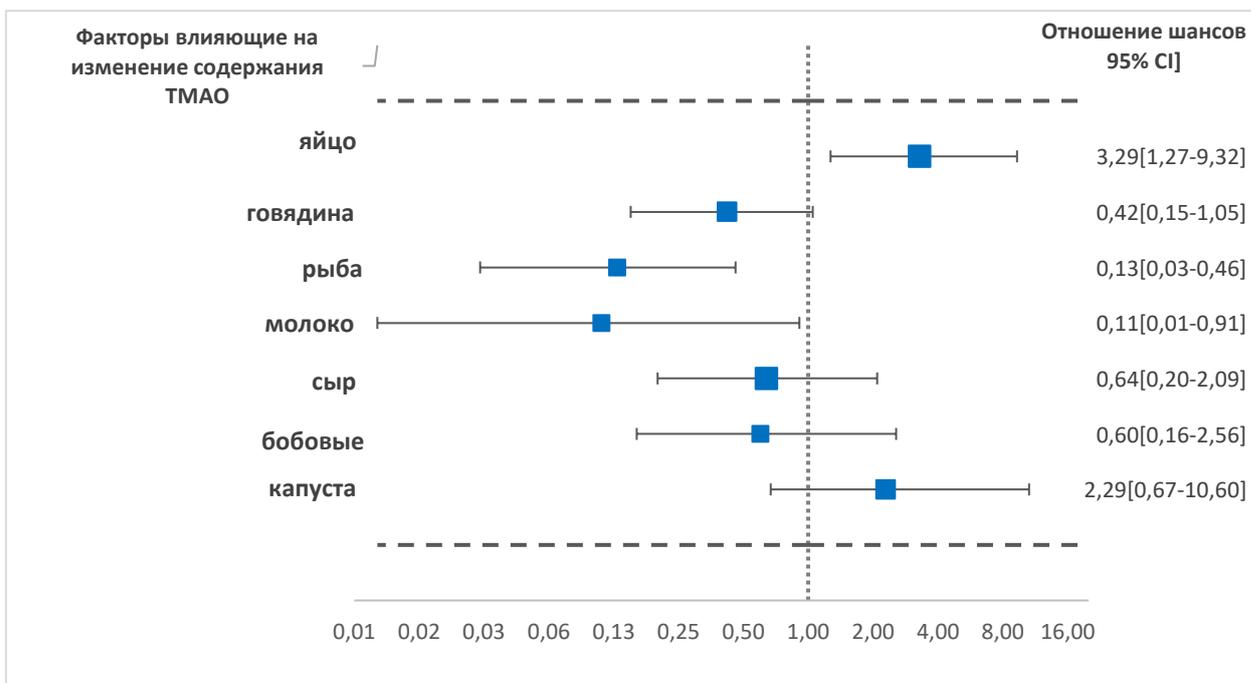


Рисунок 14. Уровень достоверности рациона питания

Исследование клинических и метаболических изменений при ишемической болезни сердца, осложнённой кишечным дисбиозом, под влиянием терапевтического лечения

Влияние кишечной микрофлоры на показатели триметиламин-N-оксида (ТМАО)

Для изучения влияния кишечной микробиоты на показатели ТМАО у всех пациентов во всех группах до начала лечения были проведены анализы кала на микрофлору (таблицу 21).

Таблица 21

Влияние кишечной микрофлоры на показатели триметиламин-N-оксида (до лечения)

Микрофлора		ТМАО повышен (нг/мл) (N=90)	ТМАО в норме (нг/мл) (N=30)	P	Всего (N=120)
Бифидобактерии	В норме	26 (28,9%)	29 (96,7%)	<0.001	55 (45,9%)

	Патология	64 (71.1%)	1 (3,3%)		65 (54.1%)
Лактобактерии	В норме	23 (25,6%)	30 (100%)	<0.00 1	53 (44,2%)
	Патология	67 (74,4%)	0 (0%)		67 (55,8%)
Бактероиды	В норме	65 (72.2%)	30 (100%)	0.004	95 (79.2%)
	Патология	25 (27.8%)	0 (0%)		25 (20.8%)
Энтерококки	В норме	46 (50.5%)	30 (100%)	0.03	76 (62.5%)
	Патология	11 (12.1%)	0 (0%)		11 (9.2%)
Эшерихии	В норме	42 (46.7%)	29(96,6%)	<0.00 1	71 (59,2%)
	Патология	48 (53.3%)	1 (3,3%)		49 (39.2%)
Пепто- стрептококки	В норме	37 (40.7%)	30 (100%)	<0.00 1	67 (55.8%)
	Патология	53 (58,9%)	0 (0%)		53 (44,2%)
Сапрофит – Стаффилококки	В норме	44 (48.4%)	30 (100%)	0.004	74 (61.7%)
	Патология	46 (51,1%)	0 (0%)		46 (38,3%)
Клебсиеллы	В норме	79 (86.8%)	30 (100%)	0.088	108 (90.0%)
	Патология	11	0 (0%)		11 (9.2%)

		(12.2%)			
Условно-патогенная флора (протеи)	В норме	5 (5.6%)	29 (96,7%)	<0.001	31 (25,8%)
	Патология	85 (93.4%)	1 (3.3%)		89 (74,2%)

Анализ данных

Среди обследованных пациентов с повышенным уровнем ТМАО наблюдались патологические изменения в составе кала:

- Снижение уровня бифидобактерий зафиксировано у 64 (71,1%) пациентов, в то время как в контрольной группе оно наблюдалось только у 3,3% ($p < 0,001$).
- Снижение лактобактерий выявлено у 74,4% пациентов с повышенным ТМАО, тогда как в контрольной группе таких изменений не было ($p < 0,001$).
- Рост эшерихий выше нормы был отмечен у 53,3% пациентов с ишемической болезнью сердца и повышенным ТМАО, а в контрольной группе снижение эшерихий наблюдалось только у 3,3% ($p < 0,001$).
- Рост условно-патогенной флоры (протеи) наблюдался у 85 (93,4%) пациентов с высоким уровнем ТМАО, в то время как в контрольной группе он был зарегистрирован лишь у одного пациента (3,3%) ($p < 0,001$).

Выводы

- Снижение бифидобактерий у пациентов с повышенным ТМАО подтверждает их ведущую роль в развитии кишечного дисбиоза при сердечно-сосудистых заболеваниях.

- Дефицит бифидобактерий приводит к росту условно-патогенной микрофлоры, что, в свою очередь, вызывает воспалительные процессы в желудочно-кишечном тракте.
- Рост эшерихий и условно-патогенной флоры коррелирует с воспалительными изменениями, выявленными при фиброгастродуоденоскопии, а также с сопутствующими заболеваниями (гастрит, дискинезия желчных путей, панкреатит).

На рисунке 15 показаны изменения микрофлоры кишечника до начала лечения, включая увеличение условно-патогенной флоры, снижение количества лактобактерий, бактероидов и эшерихий.

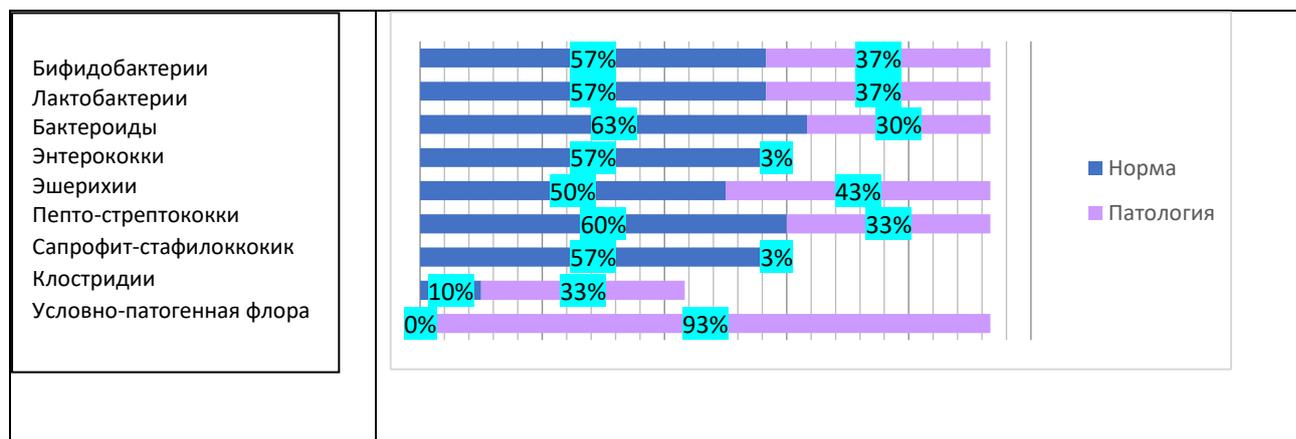


Рисунок 15. Состав кишечной микрофлоры у пациентов до начала лечения

В исследовании были изучены изменения концентрации триметиламин-N-оксида (ТМАО) в организме пациентов 2-й и 3-й групп после проведения терапевтических мероприятий. Оценка изменений проводилась с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты лечения у пациентов 2-й группы

Пациенты 2-й группы получали Линекс Форте (по 1 капсуле 3 раза в день). Был проведён сравнительный анализ концентрации ТМАО в крови до и после лечения:

- До лечения: средний уровень ТМАО составлял 1067,2 нг/мл
- После лечения: уровень снизился до 657,5 нг/мл
- Дисперсия уменьшилась с 150026,5 до 23245,2, что свидетельствует о снижении вариативности показателей.

Статистический анализ показал значимые различия между уровнями ТМАО до и после лечения (t-статистика = 5.64, $p < 0.001$), что подтверждает достоверность изменений.

Выводы

- Применение Линекс Форте привело к значительному снижению концентрации ТМАО в крови пациентов.
- Уменьшение дисперсии указывает на стабилизацию микрофлоры кишечника и снижение воспалительных процессов.
- Данные подтверждают эффективность пробиотической терапии в снижении уровней ТМАО, что может способствовать снижению риска сердечно-сосудистых осложнений.

Динамика изменений представлена на рисунке 16.

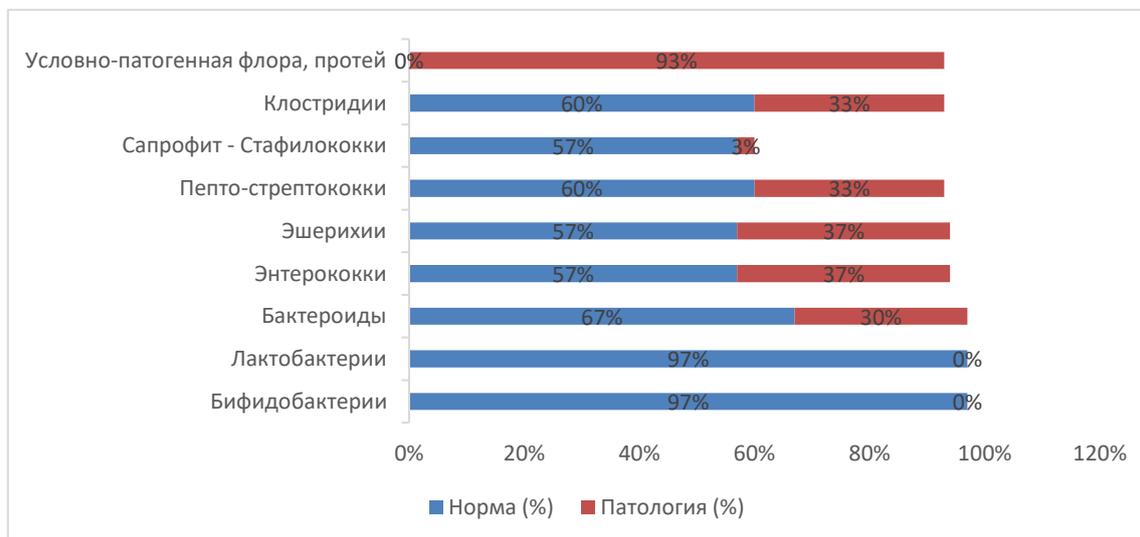


Рисунок 16. Состав кишечной микрофлоры у пациентов 2-й группы после лечения

Как показано на рисунке 16, применение Линекс Форте у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) привело к восстановлению бифидобактерий и лактобактерий до нормальных значений, однако не оказало значительного влияния на условно-патогенную флору.

Эти изменения представлены в абсолютных и процентных значениях в таблице 22.

Таблица-22.

Кузатувдаги иккинчи гуруҳ беморларда ичак микрофлорасининг даво чоралари таъсирида ўзгариши

Микрофлора	Лабораторные показатели	До лечения	После лечения	p
Бифидобактерии	Норма	26 (28,9%)	104 (86.7%)	<0,001
	Патология	64 (71.1%)	16 (13.3%)	
Лактобактерии	Норма	23 (25,5%)	100 (83.3%)	<0,001
	Патология	67 (74,4%)	20 (16.7%)	
Бактероиды	Норма	65 (72.2%)	96 (80.0%)	0,82
	Патология	25 (27.8%)	24 (20.0%)	
Энтерококки	Норма	75 (62.5%)	75 (62.5%)	<0,001
	Патология	11 (9.2%)	45 (37.5%)	
Эшерихии	Норма	73 (60.8%)	76 (63,3%)	0,57
	Патология	47 (39.2%)	44 (36.7%)	

Пепто-стрептококки	Норма	37 (30.8%)	37 (30.8%)	0,93
	Патология	83 (69.2%)	83 (69.2%)	
Сапрофит - Стаффилококки	Норма	73 (60.8%)	73 (60.8%)	0,8
	Патология	17 (14.2%)	16 (13.3%)	
Клебсиелла	Норма	10 (8.3%)	80 (66.7%)	<0,001
	Патология	52 (43.3%)	40 (33.3%)	
Условно-патогенной флоры, протей	Норма	5 (4.2%)	33 (27.5%)	<0,001
	Патология	86 (71.7%)	57 (47.5 %)	

Результаты лечения у пациентов 2-й группы

Как видно из таблицы, при назначении пациентам препарата Линекс Форте по 1 капсуле 3 раза в день в течение 28 дней и последующем исследовании микрофлоры кишечника у 64 (71,1%) пациентов до лечения наблюдалось повышение бифидобактерий до уровня нормы, а после лечения – у 104 пациентов, то есть наблюдалась положительная динамика (98,7%) ($r < 0,001$). Снижение количества лактобацилл выявлено у 74,4% пациентов до лечения, а после лечения показатель улучшился у 83,3% из 100 пациентов ($r < 0,001$). Патологическое увеличение количества *Escherichia coli* в кале выявлено у 53,3% больных ИМП, тогда как после лечения оно оставалось нормальным у 76 (63,3%) пациентов ($p < 0,57$). Условно-патогенная флора сохранилась у 85 человек (93,4%) ($r < 0,001$). После лечения у 33 пациентов (27,5%) наступило улучшение ($r < 0,001$). Наши наблюдения подтвердили, что при применении Линекса форте не наблюдалось существенного влияния на условно-патогенную флору.

Пациентам третьей группы дополнительно к линексу форте (по 1 капсуле 2 раза в день в течение 28 дней) назначался иттоприда гидрохлорид по 1 таб. 2 раза в день в течение 28 дней. Отмечено, что среднее значение концентрации

ТМАО в крови пациентов до и после лечения снизилось с 1282,7 нг/мл до 375,2 нг/мл, а дисперсия увеличилась с 177189,3 до 22439,2. Результаты показали, что изменения до и после лечения были статистически значимыми [t-статистика = 10,4, $p < 0,001$] (рисунок 30). Результаты представлены в рисунке 17.

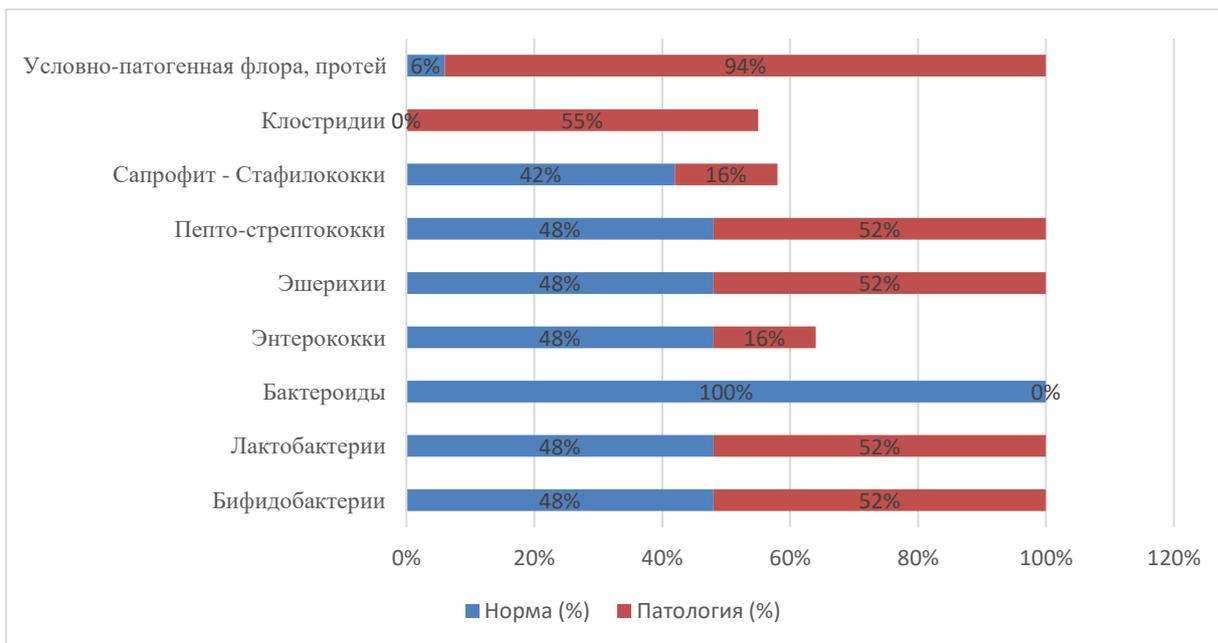


Рисунок 17. Состав кишечной микрофлоры у пациентов 3-й группы с ИБС до лечения

Как показано на рисунке 30, у пациентов 3-й группы с ишемической болезнью сердца (ИБС) до лечения наблюдались значительные нарушения кишечной микрофлоры, включая:

- ✓ Высокий уровень условно-патогенной флоры
- ✓ Недостаток бифидо- и лактобактерий
- ✓ Изменения перистальтики кишечника

Результаты после лечения в 3-й группе

После применения Итоприд гидрохлорида в сочетании с Линекс Форте на протяжении 28 дней зафиксированы следующие улучшения:

- ✓ Снижение количества условно-патогенной флоры – у 94% пациентов показатели вернулись к норме ($p < 0.001$)

- ✓ Нормализация кишечной микрофлоры (увеличение бифидо- и лактобактерий)
- ✓ Улучшение моторики кишечника благодаря действию антагониста H1-рецепторов холецистокинина – Итоприд гидрохлорида

Таким образом, Итоприд гидрохлорид не только улучшил перистальтику кишечника, но и способствовал снижению количества условно-патогенной флоры в толстом кишечнике.

Результаты представлены в рисунке 18.

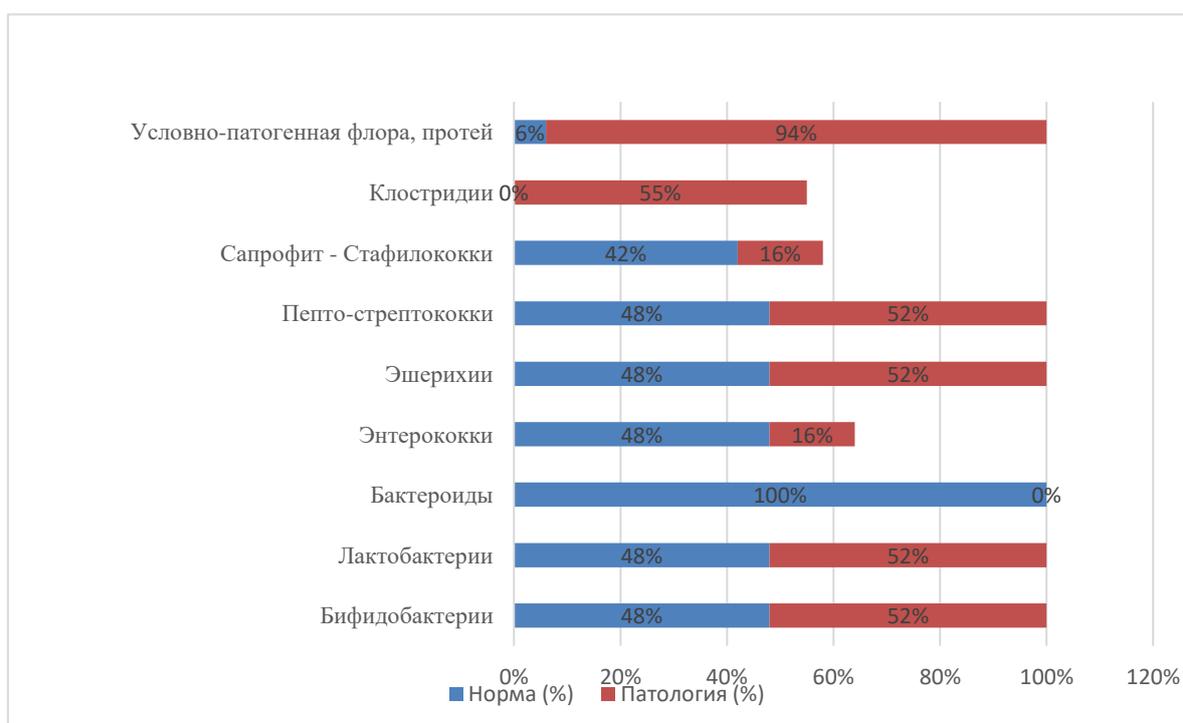


Рисунок 18. Состав кишечной микрофлоры у пациентов 3-й группы с ИБС до лечения

Результаты представлены в рисунке 19.

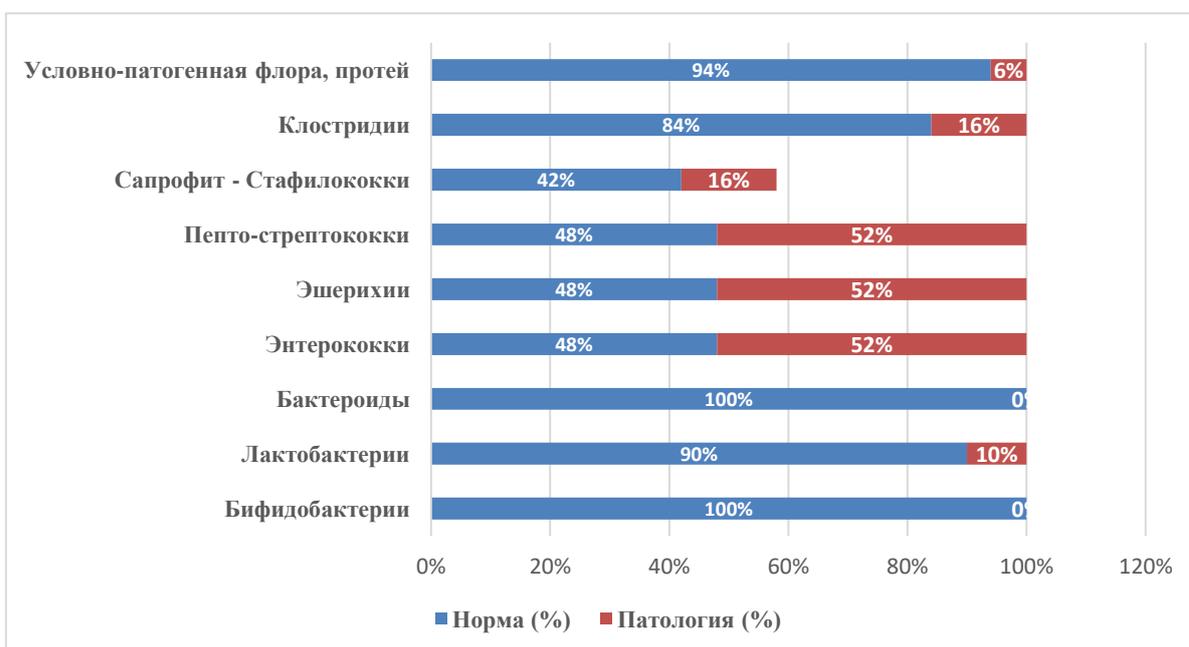


Рисунок 19. Состав кишечной микрофлоры после лечения у пациентов 3-й группы с ИБС

Как показано на рисунке 31, после 28-дневного курса терапии (Итоприд гидрохлорид + Линекс Форте) у пациентов 3-й группы с ИБС наблюдались значительные положительные изменения в кишечной микрофлоре:

- ☑ Снижение количества условно-патогенной флоры (у 94% пациентов показатели нормализовались, $p < 0.001$)
- ☑ Увеличение количества бифидо- и лактобактерий до нормы
- ☑ Устранение дисбиоза кишечника
- ☑ Улучшение моторики кишечника за счёт стимуляции перистальтики

Изменения концентрации триметиламин-N-оксида (ТМАО) после лечения

В ходе исследования были определены изменения уровня ТМАО в сыворотке крови после проведённого лечения. Данные представлены в таблице 23.

Таблица 23

**Изменение уровня ТМАО в сыворотке крови после терапии
(по t-критерию Стьюдента)**

Группа	Среднее значение (нг/мл)		Дисперсия		t-критическое	t-статистическое	p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
2-я группа	1067,2	657,5	150026,5	23345,2	1,7	5,64	<0.001
3-я группа	1282,7	375,2	177189,3	22439,2	1,7	10,4	<0.001

Выводы

- После терапии концентрация ТМАО в сыворотке крови значительно снизилась в обеих группах ($p < 0.001$).
- Однако, в 3-й группе снижение уровня ТМАО произошло значительно быстрее и выраженнее, чем во 2-й группе.
- Это подтверждает более высокую эффективность комбинированного

лечения (Итоприд гидрохлорид + Линекс Форте) в сравнении с монотерапией Линекс Форте.

После лечения у всех пациентов была измерена концентрация холецистокинина-8 (ХЦК-8) в сыворотке крови. Изменения этого показателя были проанализированы с помощью t-критерия Стьюдента. Результаты приведены в таблице 24.

Таблица 24

Динамика изменения концентрации холецистокинина-8 после лечения

Группа	Среднее значение (нг/мл)		Дисперсия		t-критическое	t-статистическое	p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
3-я группа	1,24	0,899	0,02	0,024	1,7	9,79	<0.001

Выводы:

Концентрация холецистокинина-8 (ХЦК-8) после лечения снизилась с 1,24 до 0,899 нг/мл ($p < 0.001$).

Несмотря на снижение среднего уровня ХЦК-8, его дисперсия увеличилась (0,02 → 0,024), что может свидетельствовать о различной индивидуальной реакции пациентов на лечение.

Статистическая значимость изменений подтверждена t-тестом Стьюдента ($p < 0.001$), что доказывает достоверность полученных данных.

После проведённых терапевтических вмешательств у пациентов был проанализирован уровень холецистокинина-8 (ХЦК-8) в сыворотке крови.

Среднее значение ХЦК-8 снизилось с 1,24 до 0,899 нг/мл ($p < 0.001$)

Дисперсия увеличилась (0,02 → 0,024), что может указывать на индивидуальные различия в ответе на терапию

Изменение концентрации холестерина после лечения

После терапии также был исследован уровень общего холестерина в сыворотке крови. Анализ проводился с помощью t-теста Стьюдента, и результаты приведены в таблице 25.

Таблица 25

Динамика концентрации холестерина под влиянием терапии (ммоль/л)

Группа	Среднее значение (ммоль/л)		Дисперсия		t-критическое	t-статистическое	p
	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения			
2-я группа	5,1	4,8	0,78	0,71	1,7	17,6	<0.001
3-я группа	5,2	4,7	0,87	0,90	1,7	7,9	<0.001

Выводы

✓ В 2-й группе средний уровень холестерина снизился с 5,1 до 4,8 ммоль/л, при этом дисперсия уменьшилась (0,78 → 0,71), что говорит о стабильном ответе пациентов на терапию.

✓ В 3-й группе среднее значение упало с 5,2 до 4,7 ммоль/л, но дисперсия немного увеличилась (0,87 → 0,90), что может указывать на разные

индивидуальные реакции на лечение.

- ✓ Статистическая значимость изменений подтверждена ($p < 0.001$).
- ✓ В 2-й группе изменения были более выраженными ($t = 17,6$), чем в 3-й группе ($t = 7,9$).

Изменение концентрации триглицеридов после терапии

Дополнительно был исследован уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови у пациентов, прошедших лечение. Оценка проводилась с помощью t-теста Стьюдента, и результаты представлены в таблице 26.

Таблица 26

Динамика уровня триглицеридов под влиянием терапии (ммоль/л)

Группа	Среднее значение (ммоль/л)		Дисперсия		t-критическое	t-статистическое	p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
2-я группа	1,86	1,52	0,27	0,16	1,7	4,8	<0.001
3-я группа	2,13	2,13	0,55	0,54	1,7	1	0.16

Выводы

- ✓ В 2-й группе средний уровень триглицеридов снизился с 1,86 до 1,52 ммоль/л
- ✓ Дисперсия уменьшилась (0,27 → 0,16), что свидетельствует о

стабилизации показателей у пациентов

- ✓ Статистическая значимость подтверждена ($p < 0.001$, t -statistic = 4.8)
- ✓ В 3-й группе значимых изменений не зафиксировано – средний уровень триглицеридов остался на уровне 2,13 ммоль/л ($p = 0.16$)

Интерпретация результатов

- ✓ Во 2-й группе лечение привело к достоверному снижению уровня триглицеридов
- ✓ В 3-й группе изменений не зафиксировано, что может быть связано с индивидуальными особенностями метаболизма пациентов или недостаточной эффективностью комбинированной терапии в снижении триглицеридов

Таблица 27

Изменение уровня липопротеидов высокой плотности в крови после лечения в исследуемых группах (ммоль/л).

Группа	Среднее значение		Дисперсия		Критическое t	Статистика t	p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
Вторая группа	0,478	0,481	0,03	0,035	1,7	-1	0.163
Третья группа	0,46	1,06	0,017	0,0008	1,7	1	<0.001

После проведения лечебных мероприятий изменения уровня липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови пациентов, оцененные с помощью критерия Стьюдента (t-test), были следующими:

Во второй группе средний уровень липопротеидов высокой плотности в крови до и после лечения увеличился с 0,478 до 0,481 г/л, а дисперсия

возросла с 0,03 до 0,035. Полученные результаты показали, что изменения до и после лечения не являются статистически значимыми [t-статистика = -1, p = 0,17].

В третьей группе средний уровень липопротеидов высокой плотности в крови пациентов увеличился с 0,46 до 1,06 г/л, при этом дисперсия снизилась с 0,017 до 0,0008 (рис. 36). Полученные результаты показали статистически значимые изменения до и после лечения [t-статистика = -25,9, p < 0,001].

Таблица 28

Изменение концентрации липопротеидов низкой плотности в крови под влиянием лечебных мероприятий (оценка по критерию Стьюдента для зависимых выборок t-test)

Группа	Среднее значение		Дисперсия		Критическое t	Статистика t	p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
Вторая группа	4,24	4,358	3,299	3,758	1,7	-1.36	0.09
Третья группа	4,46	3,903	1,769	0,254	1,7	1.99	0.03

Полученные результаты показали, что изменения до и после лечения во второй группе не являются статистически значимыми [t-статистика = -1,36, p = 0,09].

Таблица 29

Изменение систолического артериального давления до и после лечения (мм рт. ст.)

Группа	Среднее значение		Дисперсия		Критическое t	Статистика t	p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
Вторая группа	163,7	148,3	541,3	298,9	1,7	9,88	<0.001
Третья группа	160	145,5	537,9	297,2	1,7	9,77	<0.001

Во второй группе среднее значение систолического артериального давления снизилось с 163,7 до 148,3 мм рт. ст., а дисперсия уменьшилась с 541,3 до 298,9 (табл. 28). Полученные результаты подтвердили статистически значимые изменения до и после лечения [t-статистика = 9,88, $p < 0,001$].

В третьей группе средний уровень систолического артериального давления снизился с 160,0 до 145,5 мм рт. ст., при этом дисперсия уменьшилась с 537,9 до 297,2. Результаты показали статистически значимые изменения до и после лечения [t-статистика = 9,77, $p < 0,001$].

Таблица 30

Статистические показатели диастолического артериального давления до и после лечения в исследуемых группах

Группа	Среднее значение		Дисперсия		Критическое t	Статистика t	p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
Вторая группа	96,3	88,3	86,1	47,1	1,7	8,19	<0.001

Третья группа	93	86,3	63,1	34,4	1,7	9,1	<0.001
---------------	----	------	------	------	-----	-----	--------

Во второй группе средний уровень диастолического артериального давления снизился с 96,3 до 88,3 мм рт. ст., а дисперсия уменьшилась с 86,1 до 47,1. Полученные результаты подтвердили статистически значимые изменения до и после лечения [t-статистика = 8,19, $p < 0,001$].

В третьей группе средний уровень диастолического артериального давления снизился с 93,0 до 86,3 мм рт. ст., при этом дисперсия уменьшилась с 63,1 до 34,4. Полученные результаты показали статистически значимые изменения до и после лечения [t-статистика = 9,1, $p < 0,001$].

ГЛАВА III

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сердечно-сосудистых заболеваниях в кишечной микроэкологии наблюдаются патологические изменения, включая изменение сапрофитных кишечных палочек, наличие лактозодефицитных эшерихий, гемолитических кишечных палочек, увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов, а также дефицит основной микрофлоры – бифидобактерий. Причинами таких изменений могут быть прием различных лекарственных препаратов, в первую очередь бесконтрольное использование антибиотиков и полипрагмазия. Эти факторы потенциально способствуют нарушению кишечной микроэкологии и моторики кишечника, что, в свою очередь, ведет к увеличению количества условно-патогенной микрофлоры.

Нарушение моторики кишечника приводит к увеличению продукции муцина, что вызывает дисбаланс в составе нормальной микрофлоры и мест обитания аутохтонной микрофлоры.

Желчные кислоты, продуцируемые кишечным микробиомом, участвуют в процессах их образования и оказывают влияние на развитие ожирения. Таким образом, метаболиты кишечной микрофлоры играют важную роль в физиологических и патофизиологических процессах [25].

В последние годы исследователи активно изучают влияние нарушения кишечной микробиоты на развитие атеросклероза [101]. Установлено, что триметиламин-N-оксид (ТМАО) может являться новым фактором риска

атеросклероза, что частично связано с ингибированием желчных кислот в печени. По некоторым данным, повышение уровня ТМАО связано с нарушением кишечной микробиоты, что приводит к развитию атеросклероза [17].

Источником биосинтеза ТМАО являются холин и L-карнитин, содержащиеся в ежедневном рационе человека [20]. Снижение количества желчных кислот, участвующих в кишечной микробиоте, связано с нарушением сократительной функции желчного пузыря. Изменения кишечной моторики вызывают стимуляцию рецепторов холецистокинина (ХЦК) и увеличение уровня ХЦК-8. Вследствие нарушений режима питания в кишечнике увеличивается количество холина и L-карнитина – предшественников продукции ТМА [46].

Красное мясо, рыба, курица и яйца богаты холином, который способствует повышению уровня ТМАО, а его связь с атеросклерозом изучается в контексте патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС) [105].

В исследовании приняли участие четыре группы пациентов, среди которых 63 женщины (52,5%) и 57 мужчин (46,5%), что позволило минимизировать гендерные различия.

Повышенный уровень ТМАО наблюдался у 19 пациентов (20,9%) в возрасте 40–49 лет, у 28 (30,8%) – в возрасте 50–59 лет, у 32 (35,2%) – в возрасте 60–69 лет, и у 11 (12,2%) пациентов старше 70 лет ($p < 0,001$).

Среди пациентов с нормальным уровнем ТМАО в возрасте 40–49 лет было 12 человек (40%), в возрасте 50–59 лет – 16 человек (53,3%), в возрасте 60–69 лет – 2 человека (6,9%), а среди пациентов старше 70 лет нормальный уровень ТМАО не был зафиксирован ($p < 0,001$).

Увеличение уровня ТМАО наблюдалось у 51 женщины (56,7%) и у 39 мужчин (42,9%), страдающих ИБС.

Короткоцепочечный пептид ХЦК выделяется под влиянием насыщенных жиров и играет важную роль в выделении желчных кислот. Рецепторы ХЦК экспрессируются в холангиоцитах, а экспрессия ХЦК-В связана с

накоплением жира в печени. Фарнезоидный X-рецептор участвует в транспорте желчных кислот и играет важную роль в разработке новых терапевтических препаратов [29].

Согласно литературным данным, включение насыщенных жиров в рацион питания увеличивает уровень ХЦК, который, воздействуя на свои рецепторы, влияет на жировой обмен в печени [115].

На основании этих данных в исследовании была изучена взаимосвязь уровня ТМАО и ХЦК у пациентов, а также их влияние на изменение кишечной микробиоты.

Повышенный уровень ТМАО в крови привел к 10-кратному снижению гемоглобина у пациентов [OR = 0,09]. Достоверность результатов была подтверждена с помощью константы Эйлера и значения р Фишера [CI 95% (0,02–0,32), p-value < 0,001].

Кроме того, было выявлено, что вероятность снижения гемоглобина до средней тяжести составляет 5,2 раза [OR = 5,19].

Повышенный уровень ТМАО также был клинически связан с 25-кратным увеличением вероятности патологического снижения уровня эритроцитов [OR = 25,00] (p-value < 0,001).

Помимо этого, повышение ТМАО в крови приводило к 9-кратному снижению показателя цветового индекса крови [OR = 0,12] (p-value < 0,001).

Воздействие ТМАО на скорость оседания эритроцитов (СОЭ) оказалось незначительным [OR = 0,86], p-value = 0,772.

В отличие от эритроцитов, повышенный уровень ТМАО привел к 1,7-кратному увеличению количества лейкоцитов [OR = 1,77] (p-value = 0,216) и 2,16-кратному увеличению вероятности патологического изменения количества сегментоядерных клеток [OR = 2,16] (p-value = 0,244).

Кроме того, повышенный уровень ТМАО в крови привел к 50-кратному увеличению уровня холецистокинина (ХЦК) [OR = 49,4] (p-value < 0,001). Некоторые исследования показывают, что повышение ХЦК-8 снижает

кислотность желудочного сока, способствуя развитию гипохлоргидрии, которая является предиктором роста патогенных бактерий [61].

Эти изменения также ухудшают сокращение сфинктера Одди и нарушают моторику желчного пузыря, что приводит к нарушению метаболизма желчных кислот и ухудшению функции кишечной микробиоты.

Повышенный уровень ТМАО в крови вызвал:

- 4-кратное увеличение уровня холестерина [OR = 0,27] (p-value = 0,006),
- 2,5-кратное увеличение уровня триглицеридов [OR = 0,40] (p-value = 0,118),
- 70% снижение вероятности нормального уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [OR = 0,30] (p-value = 0,266),
- 5,4-кратное увеличение вероятности патологического повышения уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [OR = 5,46] (p-value < 0,001).

Кроме того, повышенный уровень ТМАО в крови привел к:

- 2,73-кратному увеличению вероятности патологического повышения уровня АЛТ [OR = 2,73] (p-value = 0,062),
- 4,74-кратному увеличению вероятности патологического повышения уровня АСТ [OR = 4,74] (p-value = 0,016).

Артериальное давление у пациентов с повышенным уровнем ТМАО:

- Норма – у 10 пациентов (11,0%),
- Гипертензия 1-й степени – у 19 пациентов (20,9%),
- Гипертензия 2-й степени – у 40 пациентов (44,0%),
- Гипертензия 3-й степени – у 21 пациента (23,1%).

Изменения индекса массы тела и влияние различных факторов на концентрацию ТМАО

Среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и повышенным уровнем ТМАО были выявлены следующие изменения индекса массы тела:

- Ожирение I степени — у 60 пациентов (66,7%)
- Ожирение II степени — у 21 пациента (23,3%)

- Ожирение III степени — у 4 пациентов (4,4%)

В контрольной группе, где не наблюдалось ИБС и повышения ТМАО, избыточный вес был зафиксирован у 6 пациентов (20,0%), ожирение I степени — у 4 пациентов (13,8%), ожирение II степени — у 1 пациента (3,4%) ($p < 0,001$).

Влияние различных факторов на концентрацию ТМАО

- Среди курящих пациентов вероятность патологического повышения ТМАО оказалась на 64% выше, чем у некурящих [OR = 0,36], (p -value = 0,045).

- Наследственная предрасположенность к повышенному ТМАО увеличивает вероятность патологического роста ТМАО в 5,35 раза по сравнению с пациентами без такой предрасположенности [OR = 5,35], (p -value = 0,001).

- У пациентов с ожирением I степени вероятность патологического повышения ТМАО оказалась в 95 раз выше [OR = 95,00], (p -value < 0,001),

 - при ожирении II степени — в 133 раза выше [OR = 133,00], (p -value < 0,001),

 - при ожирении III степени — в 2695 раз выше [OR = 2695,00; CI 95% (0 - NA), p -value < 0,992].

Связь ТМАО с заболеваниями желудочно-кишечного тракта

У пациентов с ИБС наблюдались жировой гепатоз и дисфункция желудочно-кишечного тракта, что отрицательно влияло на состояние печени и способствовало развитию кишечного дисбиоза.

Аномальная моторика ЖКТ приводила к повышению концентрации короткоцепочечных пептидов, развитию желудочно-кишечных симптомов и ухудшению усвоения пищи. В результате происходили качественные и количественные изменения в микробиоте тонкого кишечника, что приводило к нарушению целостности кишечного эпителия и транслокации бактерий и эндотоксинов.

Таким образом, своевременное выявление дисфункции ЖКТ на ранних стадиях позволяет оптимизировать питание, улучшить абсорбцию питательных веществ и снизить вероятность бактериальной транслокации [40].

Влияние рациона питания на концентрацию ТМАО

- Яйца:

Пациенты, употреблявшие 2 и более яйца в неделю, имели 3,29-кратную вероятность патологического повышения ТМАО по сравнению с теми, кто ел 1 яйцо и менее в неделю [OR = 3,29; CI 95% (1,27-9,32), p-value = 0,018].

- Говядина:

Те, кто употреблял говядину 4 раза в неделю и более, имели на 2,5 раза меньшую вероятность патологического повышения ТМАО, чем те, кто ел говядину 3 раза и менее [OR = 0,42; CI 95% (0,15-1,05), p-value = 0,076] (статистически незначимо).

- Рыба:

Пациенты, употреблявшие рыбу 3 раза в неделю и более, имели 8-кратное снижение вероятности повышения ТМАО по сравнению с теми, кто ел рыбу реже 2 раз в неделю [OR = 0,13; CI 95% (0,03-0,46), p-value = 0,002] (статистически значимо).

- Молочные продукты:

Пациенты, употреблявшие молоко 2-3 раза в неделю, имели 9-кратное снижение вероятности патологического повышения ТМАО, чем те, кто пил молоко 0-1 раз в неделю [OR = 0,11; CI 95% (0,01-0,91), p-value = 0,0018].

- Сыр:

Пациенты, употреблявшие сыр менее 2 раз в неделю, имели на 36% меньшую вероятность патологического повышения ТМАО по сравнению с теми, кто ел сыр 3 раза и более [OR = 0,64; CI 95% (0,2-2,09), p-value = 0,454] (статистически незначимо).

Связь ТМАО с кишечной микробиотой

У пациентов с повышенным уровнем ТМАО был выявлен дисбактериоз кишечника и снижение количества сапрофитных микробов.

- Бифидобактерии были обнаружены у 54,1% исследуемых, среди пациентов с повышенным ТМАО – 71,1%, а среди пациентов с нормальным уровнем ТМАО – только 3,3%.

- Снижение бифидобактерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями подтверждает патогенетическую роль дисбиоза кишечника в повышении ТМАО и развитии воспалительных процессов в ЖКТ.

- Снижение количества сапрофитных бактерий приводит к увеличению условно-патогенной микрофлоры, что способствует развитию гастрита, дискинезии желчевыводящих путей и панкреатита.

Изменение уровня холестерина и триглицеридов после лечения

Во второй группе:

- Средний уровень холестерина снизился с 5,1 до 4,8 ммоль/л, дисперсия уменьшилась с 0,78 до 0,71. Изменения были статистически значимыми [t-статистика = 17,6, $p < 0,001$].

- Средний уровень триглицеридов снизился с 1,86 до 1,52 ммоль/л, дисперсия уменьшилась с 0,27 до 0,16. Изменения были статистически значимыми [t-статистика = 4,8, $p < 0,001$].

В третьей группе:

- Средний уровень холестерина снизился с 5,2 до 4,7 ммоль/л, однако дисперсия увеличилась с 0,87 до 0,9. Изменения были статистически значимыми [t-статистика = 7,9, $p < 0,001$].

- Средний уровень триглицеридов не изменился (2,13 ммоль/л), дисперсия уменьшилась с 0,55 до 0,54. Изменения не были статистически значимыми [t-статистика = 1, $p = 0,16$].

Влияние лечения на артериальное давление

Во второй группе:

- Среднее систолическое давление снизилось с 163,7 до 148,3 мм рт. ст., дисперсия уменьшилась с 541,3 до 187,8 [t-статистика = 9,88, $p < 0,001$].

- Среднее диастолическое давление снизилось с 96,3 до 88,3 мм рт. ст., дисперсия уменьшилась с 86,1 до 47,1 [t-статистика = 8,19, $p < 0,001$].

В третьей группе:

- Среднее систолическое давление снизилось с 160,0 до 145,5 мм рт. ст., дисперсия уменьшилась с 537,9 до 297,2 [t-статистика = 9,77, $p < 0,001$].

- Среднее диастолическое давление снизилось с 93,0 до 86,3 мм рт. ст., дисперсия уменьшилась с 63,1 до 34,4 [t-статистика = 9,1, $p < 0,001$].

Вывод: лечение положительно повлияло на уровень ТМАО, показатели холестерина, триглицеридов и артериального давления.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бышевский А.Ш. Биохимия для врача / А.Ш. Бышевский, О.А.Терсенов //- Екатеринбург: Медицина, 1994. С. 74-162.
2. ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. /Информационный бюллетень №317, январь 2015 г. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>
3. Искаков Е.Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний //Медицина и экология. 2017, № 2. С.19-287.
4. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. / Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. // Рос вестн перинатол и педиатр 2020.
5. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Рук. Для врачей / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева // - СПб.: Питер, 1999.С. 505.
6. Abbasi, J. TMAO and Heart Disease: The New Red Meat Risk? JAMA 2019. P. 321, 2149–2151.
7. Álvarez-Mercado, A.I.; Navarro-Oliveros, M.; Robles-Sánchez, C.; Plaza-Díaz, J.; Sáez-Lara, M.J.; Muñoz-Quezada, S.; Fontana, L.; Abadía-Molina, F. Microbial population changes and their relationship with human health and disease. *Microorganisms* 2019.

8. Anna Lässiger-Herfurth;GiuliaPontarollo;AlexandraGrill;Christoph Reinhardt;/ The Gut Microbiota in Cardiovascular Disease and Arterial Thrombosis//Microorganisms 2019. P. 691.
9. Ascher, S.; Reinhardt, C. The gut microbiota: An emerging risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease. Eur. J. Immunol. 2018.P. 48, 564–575.
10. Benjamin, E.J.; Virani, S.S.; Callaway, C.W.; Chamberlain, A.M.; Chang, A.R.; Cheng, S.; Chiuve, S.E.; Cushman, M.; Delling, F.N.; Deo, R.; et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: A report from the American heart association. Circulation 2018.P. 137, 67–492.
11. Bermudez-Brito, M.; Plaza-Díaz, J.; Munoz-Quezada, S.; Gomez-Llorente, C.; Gil, A. /Probiotic mechanisms of action. // Ann. Nutr. Metab. 2012.P.61, 160–174.
12. Betrapally N. S., Gillevet P. M., Bajaj J. S. Changes in the intestinal microbiome and alcoholic and nonalcoholic liver diseases: causes or effects? //Gastroenterology. – 2016, №. 8, P.1751-1753.
13. Bhagavan N. V., Chung-Eun Ha. (Ed.) Essentials of Medical Biochemistry: With Clinical Cases, Academic Press, 2015.P.101-106.
14. Bronzato S, Durante A. A Contemporary Review of the Relationship between Red Meat Consumption and Cardiovascular Risk. Int J Prev Med. 2017 Jun 1;8;40. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_206_16. PMID: 28656096; PMCID: PMC5474906.
15. Brugere J. F., Borrel G., Gaci N., Tottey W., O'Toole P. W., Malpuech-Brugere C. Archaeobiotics: proposed therapeutic use of archaea to prevent trimethylaminuria and cardiovascular disease // Gut Microbes. – 2014. – Vol. 5, № 1. P.5-10.
16. Cho C. E and M. A. Caudill, “Trimethylamine-N-Oxide: Friend, Foe, or Simply Caught in the Cross-Fire?” Trends in Endocrinology and Metabolism, 2017,vol.28, 121–130-6.View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).

17. Chen ML, Yi L, Zhang Y, Zhou X, Ran L, Yang J, Zhu JD, Zhang QY, Mi MT. Resveratrol Attenuates Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis by Regulating TMAO Synthesis and Bile Acid Metabolism via Remodeling of the Gut Microbiota. *mBio*. 2016 Apr 5;7(2): e02210-15. doi: 10.1128/mBio.02210-15. PMID: 27048804; PMCID: PMC4817264
18. Chen, D.; Jin, D.; Huang, S.; Wu, J.; Xu, M.; Liu, T.; Dong, W.; Liu, X.; Wang, S.; Zhong, W. *Clostridium butyricum*, a butyrate-producing probiotic, inhibits intestinal tumor development through modulating Wnt signaling and gut microbiota. *Cancer Lett*. 2020, 469, 456–467-6.
19. Cheung K., Lee S. S., Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012, V.10. №. 2. P.117-120.
20. Cho C. E. and M. A. Caudill, “Trimethylamine-*N*-Oxide: Friend, Foe, or Simply Caught in the Cross-Fire?” *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2017, V 28, №2, P.121–130. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
21. Ciecierska, A.; Drywien, M.E.; Hamulka, J.; Sadkowski, T. /Nutraceutical functions of beta-glucans in human nutrition. // *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.* 2019.P. 70, 315–324.
22. DiNicolantonio J. J., Lavie C. J., Fares H., Menezes A. R., O’Keefe J. H. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // *Mayo Clin Proc.* – 2013. – Vol. 88, № 6. – P. 544-551
23. Ebel, B.; Lemetais, G.; Beney, L.; Cachon, R.; Sokol, H.; Langella, P.; Gervais, P. /Impact of probiotics on risk factors for cardiovascular diseases.// A review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2014, 54, 175–189;
24. Ejtahed, H.-S.; Angoorani, P.; Soroush, A.-R.; Atlasi, R.; Hasani-Ranjbar, S.; Mortazavian, A.M.; Larijani, B. /Probiotics supplementation for the

- obesity management; A systematic review of animal studies and clinical trials.// *J. Funct. Foods* 2019, 52, 228–242
25. Fogelson KA, Dorrestein PC, Zarrinpar A, Knight R. The Gut Microbial Bile Acid Modulation and Its Relevance to Digestive Health and Diseases. *Gastroenterology*. 2023 Jun;164(7):1069-1085. doi: 10.1053/j.gastro.2023.02.022. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36841488; PMCID: PMC10205675.].
26. Förstermann U., Xia N., and Li H., “Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis,” *Circulation Research*, vol. 120, no. 4, pp. 713–735, 2017.
27. Frith J., Newton J. L. Autonomic dysfunction in chronic liver disease // *Hepatic medicine: evidence and research*. – 2011. – V. 3. – P. 81-87
28. Gabrielli, M., D’angelo, G., Di Rienzo, T., Scarpellini, E., & Ojetti, V. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2013. – V. 17. – №. Suppl 2. – P. 30-33.
29. Gay MD, Cao H, Shivapurkar N, Dakshanamurthy S, Kallakury B, Tucker RD, Kwagyan J, Smith JP. Proglumide Reverses Nonalcoholic Steatohepatitis by Interaction with the Farnesoid X Receptor and Altering the Microbiome. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 8;23(3):1899.
30. Ge S, Zha L, Sobue T, Kitamura T, Iso H, Ishihara J, Kito K, Iwasaki M, Inoue M, Yamaji T, Tsugane S, Sawada N. Associations between dairy intake and mortality due to all-cause and cardiovascular disease: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Eur J Nutr*. 2023 Aug;62(5):2087-2104.
31. Gimbrone M. A. Jr. and García-Cardena G., /“Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis,” // *Circulation Research*, vol. 118, no. 4, pp. 620–636, 2016
32. Goodman S. (Ed.) *Medical Cell Biology* New York: Academic Press, 2008.- P.235-236.; Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Scott, M. P.,

- Bretscher, A., Matsudaira, P. *Molecular cell biology*. – Macmillan, 2016.- P.684-696
- 33.Gores G. J., LaRusso N. F., Miller L. J. Hepatic processing of cholecystokinin peptides. I. Structural specificity and mechanism of hepatic extraction //American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. – 1986. – V. 250. – №. 3. – P. G344-G346.;
- 34.Gores, G. J., Kost, L. J., Miller, L. J., &LaRusso, N. F. Processing of cholecystokinin by isolated liver cells //American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. – 1989. – V. 257. – №. 2. – P. G242-G245.;
- 35.Grad S., Abenavoli L., L Dumitrascu D. The effect of alcohol on gastrointestinal motility //Reviews on recent clinical trials. – 2016. – V. 11. – №. 3. – P. 191-193.;
- 36.Group, N.H.W.; Peterson, J.; Garges, S.; Giovanni, M.; McInnes, P.; Wang, L.; Schloss, J.A.; Bonazzi, V.; McEwen, J.E.; Wetterstrand, K.A.; et al. The NIH human microbiome project. *Genome Res.* 2009, 19, 2317– 2323, doi:10.1101/gr.096651.109
- 37.Gudan A, Kozłowska-Petriczko K, Wunsch E, Bodnarczuk T, Stachowska E. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: What Do We Know in 2023? *Nutrients*. 2023 Mar 8;15(6):1323. doi: 10.3390/nu15061323. PMID: 36986052; PMCID: PMC10052062
- 38.Hassan, A.; Din, A.U.; Zhu, Y.; Zhang, K.; Li, T.; Wang, Y.; Luo, Y.; Wang, G. Updates in understanding the hypocholesterolemia effect of probiotics on atherosclerosis. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2019, 103, 5993–6006.
- 39.He, Z.; Hao, W.; Kwek, E.; Lei, L.; Liu, J.; Zhu, H.; Ma, K.Y.; Zhao, Y.; Ho, H.M.; He, W.S.; et al. /Fish oil is more potent than flaxseed oil in modulating gut microbiota and reducing trimethylamine-N-oxide-exacerbated atherogenesis.// *J. Agric. Food Chem.* 2019, 67, 13635–13647

40. Huynh D., Nguyen N. Q. Gastrointestinal Dysfunction in Chronic Liver Disease // *J Gastrointest Dig Syst.* – 2015.- vol. 5, no 257,- P. 1-3.
41. Jackel, S.; Kiouptsi, K.; Lillich, M.; Hendriks, T.; Khandagale, A.; Kollar, B.; Hormann, N.; Reiss, C.; Subramaniam, S.; Wilms, E.; et al. Gut microbiota regulate hepatic von Willebrand factor synthesis and arterial thrombus formation via Toll-like receptor-2. *Blood* **2017**, *130*, 542–553, doi:10.1182/blood-2016-11754416. ;
42. Jie, Z.; Xia, H.; Zhong, S.L.; Feng, Q.; Li, S.; Liang, S.; Zhong, H.; Liu, Z.; Gao, Y.; Zhao, H.; et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat. Commun.* 2017, 8, 845, doi:10.1038/s41467-01700900-1.;
43. Jousimies-Somer, H.R. & Summanen, Paula & Citron, D.M. & Baron, Ellen & Wexler, Hannah & Finegold, Sydney. (2002). *Wadsworth-KTL Anaerobic Bacteriology Manual*
44. Karlsen, S., Fynne, L., Grønbaek, H., & Krogh, K. Small intestinal transit in patients with liver cirrhosis and portal hypertension: a descriptive study // *BMC gastroenterology.* – 2012. – V. 12. – №. 1. – P. 176-180.
45. Karlsson, F.H.; Fåk, F.; Nookaew, I.; Tremaroli, V.; Fagerberg, B.; Petranovic, D.; Bäckhed, F.; Nielsen, J. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat. Commun.* 2012, 3, 1245.
46. Koeth R. A, B. S. Levison, M. K. Culley et al., “ γ -Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of *L*-carnitine to TMAO,” *Cell Metabolism*, vol. 20, no. 5, pp. 799–812, 2014. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#)
47. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of *L*-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis // *Nature medicine.* - 2013. - Vol.19. - P.576-85
48. Koeth, R.A.; Lam-Galvez, B.R.; Kirsop, J.; Wang, Z.; Levison, B.S.; Gu, X.; Copeland, M.F.; Bartlett, D.; Cody, D.B.; Dai, H.J.; et al. *L*-Carnitine in

- omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *J. Clin. Investig.* 2019, 129, 373–387.
49. Koeth, R.A.; Wang, Z.; Levison, B.S.; Buffa, J.A.; Org, E.; Sheehy, B.T.; Britt, E.B.; Fu, X.; Wu, Y.; Li, L.; et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 2013, 19, 576–585.
50. Labarthe, D.R. *Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases: A Global Challenge*; Jones & Bartlett Publishers: Sudbury, MA, USA, 2010.
51. Lee S. Y., Soltesz I. Cholecystokinin: A multi-functional molecular switch of neuronal circuits // *Developmental neurobiology*. – 2011. – V. 71. – №. 1. – P. 85-87.;
52. LeLeiko R. M., Vaccari C. S., Sola S., Merchant N., Nagamia S. H., Thoenes M., Khan B. V. Usefulness of elevations in serum choline and free F2)-isoprostane to predict 30-day cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome // *Am J Cardiol.* – 2009. – Vol. 104, № 5. – P. 638-643.
53. Lewis G. D., Wei R., Liu E., Yang E., Shi X., Martinovic M., Farrell L., Asnani A., Cyrille M., Ramanathan A., Shaham O., Berriz G., Lowry P. A., Palacios I. F., Tasan M., Roth F. P., Min J., Baumgartner C., Keshishian H., Addona T., Mootha V. K., Rosenzweig A., Carr S. A., Fifer M. A., Sabatine M. S., Gerszten R. E. Metabolite profiling of blood from individuals undergoing planned myocardial infarction reveals early markers of myocardial injury // *J Clin Invest.* – 2008. – Vol. 118, № 10. – P. 3503-3512
54. Lindskog Jonsson, A.; Caesar, R.; Akrami, R.; Reinhardt, C.; FåkHållenius, F.; Borén, J.; Bäckhed, F. Impact of gut microbiota and diet on the development of atherosclerosis in Apoe^{-/-} mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018, 38, д2318–2326.
55. Liu, J.; He, Z.; Ma, N.; Chen, Z.Y./ Beneficial effects of dietary polyphenols on high-fat diet-induced obesity linking with modulation of gut microbiota. // *J. Agric. Food Chem.* 2020, 68, 33–47

56. Magni, C., Sessa, F., Tedeschi, G., Negri, A., Scarafoni, A., Consonni, A., & Duranti, M. Identification in lupin seed of a serine-endopeptidase activity cleaving between twin arginine pairs and causing limited proteolysis of seed storage proteins // *Molecular plant*. – 2012. – V. 5. – №. 5. – P. 1016-1018
57. Maguire, E.M.; Pearce, S.W.A.; Xiao, Q. Foam cell formation: A new target for fighting atherosclerosis and cardiovascular disease. *Vasc. Pharmacol.* 2019, 112, 54–71, doi:10.1016/j.vph.2018.08.002.
58. Martin F. P., Wang Y., Sprenger N., Yap I. K., Lundstedt T., Lek P., Rezzi S., Ramadan Z., van Bladeren P., Fay L. B., Kochhar S., Lindon J. C., Holmes E., Nicholson J. K. Probiotic modulation of symbiotic gut microbial-host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model // *Mol Syst Biol*. – 2008. – Vol. 4. – P. 157
59. Martin J. C., Canlet C., Delplanque B., Agnani G., Lairon D., Gottardi G., Bencharif K., Gripois D., Thaminy A., Paris A. ¹H NMR metabonomics can differentiate the early atherogenic effect of dairy products in hyperlipidemic hamsters // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 206, № 1. – P. 127-133. ;
60. Mazaki-Tovi, M., Segev, G., Yas-Natan, E., & Lavy, E. Serum gastrin concentrations in dogs with liver disorders // *Veterinary Record*. – 2012. – Vol. 171. – №. 1. – P. 19-26;
61. Miele, L., Valenza, V., La Torre, G., Montalto, M., Cammarota, G., Ricci, R., ...& Vecchio, F. M. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2009. – V. 49. – №. 6. – P. 1877-1879
62. Mouzaki, M.; Comelli, E.M.; Arendt, B.M.; Bonengel, J.; Fung, S.K.; Fischer, S.E.; McGilvray, I.D.; Allard, J.P. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013, 58, 120–127, doi:10.1002/hep.26319.;
63. Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S. et al., / “Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association,”// *Circulation*. 2016- vol. 133,- no. 4,- article e38.

64. Munoz-Quezada, S.; Bermudez-Brito, M.; Chenoll, E.; Genovés, S.; Gomez-Llorente, C.; Plaza-Diaz, J.; Matencio, E.; Bernal, M.J.; Romero, F.; Ramón, D./ Competitive inhibition of three novel bacteria isolated from faeces of breast milk-fed infants against selected enteropathogens. // *Br. J. Nutr.* 2013, *109*, S63–S69;
65. Muoio D. M., Noland R. C., Kovalik J. P., Seiler S. E., Davies M. N., DeBalsi K. L., Ilkayeva O. R., Stevens R. D., Kheterpal I., Zhang J., Covington J. D., Bajpeyi S., Ravussin E., Kraus W., Koves T. R., Mynatt R. L. Muscle-specific deletion of carnitine acetyltransferase compromises glucose tolerance and metabolic flexibility // *Cell Metab.* – 2012. – Vol. 15, № 5. – P. 764-777
66. Noland R. C., Koves T. R., Seiler S. E., Lum H., Lust R. M., Ilkayeva O., Stevens R. D., Hegardt F. G., Muoio D. M. Carnitine insufficiency caused by aging and overnutrition compromises mitochondrial performance and metabolic control // *J Biol Chem.* – 2009. – Vol. 284, № 34. – P. 22840-22852;
67. Oellgaard, J.; Winther, S.A.; Hansen, T.S.; Rossing, P.; von Scholten, B.J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) as a new potential therapeutic target for insulin resistance and cancer. *Curr. Pharm. Des.* 2017, *23*, 3699–3712.
68. Organization, W.H. Cardiovascular Disease. Available online: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/ accessed on 13 November 2019.
69. Pande C., Kumar A., Sarin S. K. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease // *Alimentary pharmacology & therapeutics.* – 2009. – V. 29. – №. 12. – P. 1273-1275
70. Plaza-Díaz, J.; Fernández-Caballero, J.Á.; Chueca, N.; García, F.; Gómez-Llorente, C.; Sáez-Lara, M.J.; Fontana, L.; Gil, Á. Pyrosequencing analysis reveals changes in intestinal microbiota of healthy adults who received a daily dose of immunomodulatory probiotic strains. *Nutrients* 2015, *7*, 3999–4015.;

71. Plaza-Díaz, J.; Gomez-Llorente, C.; Campaña-Martin, L.; Matencio, E.; Ortuño, I.; Martínez-Silla, R.; Gomez-Gallego, C.; Periago, M.J.; Ros, G.; Chenoll, E. /Safety and immunomodulatory effects of three probiotic strains isolated from the feces of breast-fed infants in healthy adults: SETOPROB study. // *PLoS ONE* 2013, 8, e78111
72. Plaza-Díaz, J.; Robles-Sánchez, C.; Abadía-Molina, F.; Morón-Calvente, V.; Sáez-Lara, M.J.; Ruiz-Bravo, A.; Jiménez-Valera, M.; Gil, Á.; Gómez-Llorente, C.; Fontana, L. Adamdec1, Ednrb and Ptgs1/Cox1, inflammation genes upregulated in the intestinal mucosa of obese rats, are downregulated by three probiotic strains. // *Sci. Rep.* 2017, 7, 1939;
73. Plaza-Díaz, J.; Ruiz-Ojeda, F.J.; Gil-Campos, M.; Gil, A. Mechanisms of action of probiotics. *Adv. Nutr.* 2019, 10, S49–S66;
74. Plaza-Díaz, J.; Ruiz-Ojeda, F.J.; Vilchez-Padial, L.M.; Gil, A. Evidence of the anti-inflammatory effects of probiotics and synbiotics in intestinal chronic diseases // *Nutrients* 2017, 9, 555;
75. Potter L. R. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation // *The FEBS journal.* – 2011. – V. 278. – №. 11. – P. 1813-1815
76. Qin, J.; Li, Y.; Cai, Z.; Li, S.; Zhu, J.; Zhang, F.; Liang, S.; Zhang, W.; Guan, Y.; Shen, D.; et al. A metagenomewide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012, 490, 55–60, doi:10.1038/nature11450.;
77. Rehfeld J. F. Cholecystokinin—from local gut hormone to ubiquitous messenger // *Frontiers in endocrinology.* – 2017. – V. 8. – P. 47-50.
78. Reinhardt, C. The gut microbiota as an influencing factor of arterial thrombosis. *Hamostaseologie* 2019, 39, 173–179, doi:10.1055/s-0038-1675357.;
79. Reis, S.; Conceição, L.; Rosa, D.; Siqueira, N.; Peluzio, M. Mechanisms responsible for the hypocholesterolaemic effect of regular consumption of probiotics. *Nutr. Res. Rev.* 2017, 30, 36–49

80. Rohrmann S, Linseisen J. Processed meat: the real villain? *Proc Nutr Soc.* 2016 Aug;75(3):233-41. doi: 10.1017/S0029665115004255. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26621069
81. Ross R. "Cell biology of atherosclerosis," // *Annual Review of Physiology*, vol. 57, pp. 791–804, 1995.:
82. Sayegh A. I. The role of cholecystokinin receptors in the short-term control of food intake // *Progress in molecular biology and translational science.* – Academic Press, 2013. – V. 114. – P. 277-279
83. Sekiguchi T. Gastrin Family // *Handbook of Hormones.* – Academic Press, 2016b. – P. 172-173, e20-2
84. Shen J, Wilmot KA, Ghasemzadeh N, Molloy DL, Burkman G, Mekonnen G, Gongora MC, Quyyumi AA, Sperling LS. Mediterranean Dietary Patterns and Cardiovascular Health. *Annu Rev Nutr.* 2015; 35,425-449. doi: 10.1146/annurev-nutr-011215-025104. Epub 2015 May 13. PMID: 25974696.
85. Silva FM, Giatti L, Diniz MFHS, Brant LCC, Barreto SM. Dairy product consumption reduces cardiovascular mortality: results after 8 year follow-up of ELSA-Brasil. *Eur J Nutr.* 2022 Mar;61(2):859-869.
86. Spence J. D., Jenkins D. J., Davignon J. Egg yolk consumption and carotid plaque // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 224, № 2. – P. 469-473
87. Sun, G.; Yin, Z.; Liu, N.; Bian, X.; Yu, R.; Su, X.; Zhang, B.; Wang, Y. Gut microbial metabolite TMAO contributes to renal dysfunction in a mouse model of diet-induced obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017, 493, 964–970.
88. Tang W. H., Wang Z., Levison B. S., Koeth R. A., Britt E. B., Fu X., Wu Y., Hazen S. L. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 368, № 17. – P. 1575-1584
89. Tang, W.H.W.; Backhed, F.; Landmesser, U.; Hazen, S.L. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of-the-art

- review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019, 73, 2089–2105, doi:10.1016 /j.jacc.2019.03.024.
90. Tang, W.W.; Kitai, T.; Hazen, S.L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ. Res.* 2017, 120, 1183–1196.;
91. The World Health Report 2002: Reducing risks, Promoting healthy life [Text] / Geneva: World Health Organization, 2002. – 230 p.
92. The, L. GBD 2017: A fragile world. *Lancet (Lond. Engl.)* 2018, 392, 1683.;
- Ross, R. Atherosclerosis—An inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 115–126, doi:10.1056/NEJM199901143400207.;
93. Theodoridou E., Dhar A., Patch D. Gastrointestinal motility disorders and their clinical implications in cirrhosis // *Gastroenterology research and practice.* – 2017. – V. 2017 -C. 1-3
94. Thushara, R.M.; Gangadaran, S.; Solati, Z.; Moghadasian, M.H. /Cardiovascular benefits of probiotics: A review of experimental and clinical studies. // *Food Funct.* 2016, 7, 632–642
95. Turnbaugh, P.J.; Ley, R.E.; Mahowald, M.A.; Magrini, V.; Mardis, E.R.; Gordon, J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006, 444, 1027–1031, doi:10.1038/nature05414.;
96. Ufnal, M.; Jazwiec, R.; Dadlez, M.; Drapala, A.; Sikora, M.; Skrzypecki, J. Trimethylamine-N-oxide: A carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats. *Can. J. Cardiol.* 2014, 30, 1700–1705.
97. Ufnal, M.; Zadło, A.; Ostaszewski, R. TMAO: A small molecule of great expectations. *Nutrition* 2015, 31, 1317–1323.
98. Wang H. H., Portincasa P., Wang D. Q. H. The cholecystokinin-1 receptor antagonist devazepide increases cholesterol cholelithogenesis in mice // *European journal of clinical investigation.* – 2016. – V. 46. – №. 2. – P. 163-167.

99. Wang HH, Liu M, Portincasa P, Tso P, Wang DQ. Lack of endogenous cholecystokinin promotes cholelithogenesis in mice. *NeurogastroenterolMotil.* 2016 Mar;28(3):364-75. doi: 10.1111/nmo.12734. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26604077; PMCID: PMC4760924
100. Wang Z, Roberts A, Buffa J, DiDonato J, Lusic A, Hazen S. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis// *Cell.* - 2015. - Vol.163. - P.1585–1595.
101. Wang Z., E. Klipfell, B. J. Bennett et al., “Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease,” *Nature*, vol. 472, no. 7341, pp. 57–63, 2011. View at: [Publisher Site](#) | [Google Schola](#)].
102. Wang Z., Tang W. H., Buffa J. A., Fu X., Britt E. B., Koeth R. A., Levison B. S., Fan Y., Wu Y., Hazen S. L. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35, № 14. – P. 904-910
103. Wang, Z.; Roberts, A.B.; Buffa, J.A.; Levison, B.S.; Zhu, W.; Org, E.; Gu, X.; Huang, Y.; Zamanian-Daryoush, M.; Culley, M.K.; et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell* 2015, 163, 1585–1595.
104. Wolk A. Potential health hazards of eating red meat. *J Intern Med.* 2017 Feb;281(2):106-122.
105. Zeisel S. H and K. A. da Costa, “Choline: an essential nutrient for public health,” *Nutrition Reviews*, vol. 67, no. 11, pp. 615–623, 2009. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#)
106. Zeisel, S.H.; daCosta, K.A.; Youssef, M.; Hensey, S. Conversion of dietary choline to trimethylamine and dimethylamine in rats: Dose-response relationship. *J. Nutr.* 1989, 119, 800–804.
107. [Zeisel, S.H.; daCosta, K.A.; Youssef, M.; Hensey, S. Conversion of dietary choline to trimethylamine and dimethylamine in rats: Dose-response relationship. J. Nutr. 1989, 119, 800–804.](#)

108. Zhu, W.; Gregory, J.C.; Org, E.; Buffa, J.A.; Gupta, N.; Wang, Z.; Li, L.; Fu, X.; Wu, Y.; Mehrabian, M.; et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell* 2016, 165, 111–1
109. Chandra R., Liddle R. A. Neural and hormonal regulation of pancreatic secretion // *Current opinion in gastroenterology*. – 2009. – V. 25. – №. 5. – P. 442-445
110. Battaglia Richi E, Baumer B, Conrad B, Darioli R, Schmid A, Keller U. Health Risks Associated with Meat Consumption: A Review of Epidemiological Studies. *Int J VitamNutrRes*. 2015;85(1-2):70-8. doi: 10.1024/0300-9831/a000224. PMID: 26780279.
111. Kurotani K, Nanri A, Goto A, Mizoue T, Noda M, Oba S, Kato M, Matsushita Y, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Red meat consumption is associated with the risk of type 2 diabetes in men but not in women: a Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Br J Nutr*. 2013 Nov;110(10):1910-8. doi: 10.1017/S0007114513001128. Epub 2013 May 7. PMID: 23651531
112. Collins HL, Drazul-Schrader D, Sulpizio AC, Koster PD, Williamson Y, Adelman SJ, Owen K, Sanli T, Bellamine A.L-Carnitine intake and high trimethylamine N-oxide plasma levels correlate with low aortic lesions in ApoE (-/-) transgenic mice expressing CETP // *Atherosclerosis*. - 2014. - Vol.244. - P.29-37
113. Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D et.al. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide // *MBio*. - 2015. - Vol.6. - E.02481
114. Griffin JL, Wang Xi, Stanley E. Does Our Gut Microbiome Predict Cardiovascular Risk? A Review of the Evidence from Metabolomics // *Circ. Cardiovasc. Genet*. - 2015. - Vol.8. - P.187–191
115. Tucker RD, Ciofoaia V, Nadella S, Gay MD, Cao H, Huber M, Safronenka A, Shivapurkar N, Kallakury B, Kruger AJ, Kroemer AHK,

Smith JP. A Cholecystokinin Receptor Antagonist Halts Nonalcoholic Steatohepatitis and Prevents Hepatocellular Carcinoma. Dig Dis Sci. 2020 Jan;65(1):189-203. doi: 10.1007/s10620-019-05722-3. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31297627; PMCID: PMC6946881

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЕ	4
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА I.ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОГО ДИСБИОЗА НА АТЕРОСКЛЕРОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	9
§1.1.Эпидемиология ишемической болезни сердца	9
§1.2. Ишемическая болезнь сердца и дисбиоз	10
§1.3.Микробиота и атеросклероз	12
§1.4.Влияние короткоцепочечных пептидов на течение дисбиоза	14
§1.5.Влияние L-карнитина на сердечно-сосудистую систему	18
§1.6. Использование пробиотиков при сердечно-сосудистых заболеваниях	21
§1.7. Диета и её значение	22
ГЛАВА II. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	25
ГЛАВА III.ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	96