

**Кашух Екатерина Андреевна**

**Влияние регуляции метаболической активности кишечного микробиома с помощью антибиотиков и пробиотиков на показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца**

14.01.04– Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва-2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, **Ивашкин Владимир Трофимович**

**Официальные оппоненты:**

**Никитин Игорь Геннадиевич** - доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России, кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, заведующий кафедрой;

**Гиляревский Сергей Руджерович** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, кафедра клинической фармакологии и терапии, профессор кафедры

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «26» мая 2020 г. в 14:00 на заседании Диссертационного совета Д.208.040.13 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1, и на сайте организации [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор



**Дроздов Владимир Николаевич**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Сердечно-сосудистые заболевания лидируют в структуре причин смерти у людей различных возрастных категорий. Причиной развития многих сердечно-сосудистых заболеваний служит атеросклероз - хроническое заболевание артерий эластического и мышечного типа, сопровождающееся отложением холестерина и липопротеидов в интима сосудов и перекрытием просвета сосуда. При выраженном сужении просвета коронарных артерий атеросклеротической бляшкой может возникать ишемическая болезнь сердца (ИБС).

В настоящее время, несмотря на применение комплекса лекарственных средств для терапии ИБС, смертность от данного заболевания остается значительной. Ввиду этого ученые уделяют много внимания изучению сложных процессов возникновения и прогрессирования атеросклероза, наравне с другими процессами, приводящими к атеротромбозу, такими, как ускорение агрегации тромбоцитов.

С развитием новых методов лабораторной диагностики появилась возможность изучения состава микробиома кишечника и его метаболической активности при различных заболеваниях. При анализе метаболического профиля пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями было обнаружено соединение - триметиламин-N-оксид (ТМАО), продукт метаболизма фосфатидилхолина и L-карнитина, концентрация которого оказались выше у людей с более высоким сердечно-сосудистым риском. Проведенные исследования не позволяют полностью подтвердить или опровергнуть гипотезу относительно атерогенного и тромбогенного потенциала ТМАО. Ученые сходятся во мнении относительно важного влияния микрофлоры в процессах образования и утилизации ТМАО, в связи с чем во многих исследованиях микробиом упомянут как потенциальная мишень для лечения атеросклероза и связанных с ним заболеваний.

Известно, что ТМАО продуцируется в печени из триметиламина (ТМА), который в свою очередь служит продуктом микрофлоры дистальных отделов тонкой кишки и всех отделов толстой кишки. При многих заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся нарушением моторики кишечника, размножение бактерий в тонкой кишке и их метаболическая активность приводит к развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). Немногочисленные исследования продемонстрировали взаимосвязь СИБР с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Однако до настоящего момента не были изучены изменения метаболизма метиламинов у пациентов с СИБР и их взаимосвязь у пациентов с ИБС.

Среди средств воздействия на композицию и метаболизм микрофлоры предложены

пробиотики и антибиотики. Применение антибиотиков служит стандартом лечения СИБР. Исследования с участием здоровых добровольцев продемонстрировали выраженное снижение концентрации ТМАО в крови на фоне приема антибиотиков широкого спектра действия (фторхинолонов) с последующим ее восстановлением. Относительно пробиотиков выполнены лишь отдельные исследования с небольшой выборкой, не позволяющие сделать вывод о рациональности их применения для воздействия на концентрацию ТМАО.

В связи с вышеперечисленными аспектами, представляется актуальным изучение влияния мультиштаммового пробиотика Флорасан Д (*Bifidobacterium bifidum* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ; *Bifidobacterium longum* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ; *Bifidobacterium infantis* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ; *Lactobacillus rhamnosus* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ) и антибиотика рифаксимин на метаболическую активность кишечного микробиома и, посредством этого, на липидный профиль и скорость агрегации тромбоцитов как важные факторы развития сердечно-сосудистых заболеваний, продемонстрировавшие связь с метаболизмом микробиоты кишечника в предыдущих исследованиях.

### **Цель настоящей работы**

Коррекция показателей сердечно-сосудистого риска за счет изменения состава и метаболической активности кишечного микробиома у пациентов с ишемической болезнью сердца

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать различия в структуре фекальной микрофлоры между пациентами с ИБС и относительно здоровыми людьми аналогичного возраста и пола
2. Оценить изменения в концентрации ТМАО у пациентов с ИБС в сравнении с относительно здоровыми людьми аналогичного возраста и пола
3. Определить вклад сопутствующих факторов (возраст, пол, неблагоприятный семейный анамнез в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, индекс массы тела, курение, рацион, наличие или отсутствие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке) на продукцию ТМАО у пациентов с ИБС
4. Оценить изменение концентрации ТМАО у пациентов с ИБС, получавших в дополнение к основной терапии только пробиотик или антибиотик, затем пробиотик, в сравнении с контрольной группой
5. Изучить структуру фекальной микрофлоры у пациентов с ИБС, получавших в дополнение к основной терапии только пробиотик или антибиотик, затем пробиотик, в сравнении с контрольной группой
6. Проанализировать влияние дополнительной терапии антибиотиком и пробиотиком на

показатели липидного спектра, агрегацию тромбоцитов, уровень систолического артериального давления у пациентов с ИБС

### **Научная новизна**

В рамках настоящего исследования впервые разработан метод определения ТМАО на территории Российской Федерации. Выполнена оценка рациона людей с ИБС в отношении частоты употребления продуктов-предшественников триметиламина и оценена связь с изменением ТМАО в этой группе пациентов. Установлена корреляция между повышением концентрации ТМАО и наличием избыточного бактериального роста у пациентов с ИБС.

Проведена сравнительная оценка эффективности применения в комплексной терапии ИБС антибактериального и пробиотического препарата, их влияния на кишечный микробиом и показатели сердечно-сосудистого риска. Выявлено положительное воздействие на липидный спектр антибиотика рифаксимин у пациентов с ИБС.

### **Научно-практическая значимость работы**

Научно-практическая значимость работы состоит в том, что результаты исследования позволяют расширить подход к лечению ИБС и профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Выявленная взаимосвязь между увеличением в рационе продуктов, содержащих фосфатидилхолин и L-карнитин (красное мясо, молочные продукты, яйца) и повышением концентрации ТМАО служит основанием для внесения дополнений в диетические рекомендации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Продемонстрирована целесообразность использования водородного дыхательного теста для обследования пациентов с ИБС с целью верификации СИБР и лечения данного синдрома для снижения сердечно-сосудистого риска. Полученные результаты могут быть использованы для разработки новых методов снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС, основанных на коррекции состава и метаболизма кишечной микрофлоры с помощью пробиотиков и антибиотиков.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой исследования послужила совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца имеются изменения в составе фекальной микрофлоры в сторону увеличения численности бактерий, продуцирующих триметиламин (*Verrucomicrobiaceae*, *Enterobacteriaceae* )

2. Метаболическая активность кишечного микробиома в отношении продукции ТМАО более высокая у пациентов с ишемической болезнью сердца в сравнении со здоровыми добровольцами

3. Пациенты с ишемической болезнью сердца употребляют больше продуктов, ассоциированных с повышением уровня ТМАО (говядина, свинина, молоко) в сравнении со здоровыми добровольцами, что может служить одним из механизмов увеличения сердечно-сосудистого риска

4. Наличие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке коррелирует с увеличением концентрации ТМАО, при этом у пациентов с ишемической болезнью сердца частота выявления указанного синдрома достоверно выше

5. Увеличение массы тела имеет прямую связь с повышением концентрации ТМАО, тогда как другие факторы (возраст, пол, неблагоприятный семейный анамнез в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, курение) не продемонстрировали такой зависимости

6. Добавление к стандартной терапии ишемической болезни сердца антибиотика рифаксимин позволяет вылечить синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и уменьшает количество триметиламин-продуцирующих бактерий в фекальной микрофлоре, однако не влияет на продукцию ТМАО

7. Последовательное применение антибиотика рифаксимин и мультиштаммового пробиотика Флорасан Д способствует снижению уровня липопротеидов низкой плотности, липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов, и не влияет на систолическое артериальное давление и скорость агрегации тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца

8. Применение мультиштаммового пробиотика Флорасан Д без предварительной антибактериальной терапии не влияет на состав и метаболизм кишечной микрофлоры, а также на показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Оценка достоверности результатов научной работы осуществлялась с помощью современных методов статистического анализа данных. Полученные выводы соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 15 ноября 2019 г.

### **Личный вклад автора в получении результатов**

Автором лично выполнен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, подготовлены публикации по теме исследования. Самостоятельно произведена подготовка образцов для анализов крови, водородный дыхательный тест с лактулозой для определения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. По завершению научной работы лично автором выполнен статистический анализ полученных результатов.

### **Внедрение результатов в практику**

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в отделении кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко Сеченовского университета, используются для оптимизации лечения и используются в педагогическом и научно-исследовательском процессе кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на XVII Всероссийской научно-практической конференции "Intestinum 2015. Воспаление, моторика, микробиом" (декабрь 2015 г); конференции «Патофизиология, клиника и последствия нарушений микробиоты (май 2018 г, Москва).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.04 -Внутренние болезни; формуле специальности: внутренние болезни - область медицинской науки, изучающая этиологию, патогенез, семиотику, диагностику, прогноз и профилактику заболеваний внутренних органов; области исследований согласно пунктам 1, 2, 4, 5.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, входящие в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 из которых также индексируется в SCOPUS.

### **Объём и структура диссертации**

Материалы диссертации изложены на 132 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации и список сокращений. Библиографический указатель содержит 78 источников литературы. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами и 32 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

Клиническая часть работы была выполнена на базе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Критерии включения в исследование:** возраст старше 50 лет, наличие ИБС 2 или 3 функционального класса по данным клинической картины и лабораторно-инструментальных методов исследования, терапия статинами, бета-блокаторами, антиагрегантами (аспирин), антигипертензивными препаратами, нитратами длительного действия.

**Критерии исключения из исследования:** возраст менее 50 лет, отсутствие ишемической болезни сердца согласно клиническим и лабораторно-инструментальным данным; наличие острых или обострения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, онкологических заболеваний, прием пробиотиков или антибиотиков любой группы в течение 1 месяца перед исследованием; прием других антиагрегантов, кроме аспирина, отсутствие приверженности к лечению, сахарный диабет в стадии суб- и декомпенсации; хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 50%, хроническая почечная недостаточность при СКФ < 60 мл/мин/1.73м<sup>2</sup>, наличие электрокардиостимулятора и хирургических вмешательств на сердце в анамнезе, психиатрические заболевания в стадии обострения.

Для выявления особенностей метаболизма и композиции кишечной микрофлоры, характерных для пациентов с ИБС, в исследования введена **группа сравнения**, в которую были включены лица старше 50 лет без сердечно-сосудистых заболеваний, с отсутствием острых или обострения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, онкологических заболеваний, отрицающих прием пробиотиков или антибиотиков в течение 1 месяца перед исследованием; с отсутствием сахарного диабета в стадии суб- и декомпенсации; хронической сердечной и почечной недостаточности, с отрицательным результатом дыхательного водородного теста на СИБР.

**Первый этап** исследования (0-й день) включал сбор жалоб и анамнеза пациентов, с учетом курения, неблагоприятной наследственности в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, определение роста, веса, индекса массы тела (ИМТ) участников.

После предварительной подготовки, выполнялся дыхательный водородный тест с использованием лактулозы для диагностики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) на приборе "Gastro<sup>+</sup> Gastrolyzer" (Великобритания). Набор пациентов с ИБС осуществлялся таким образом, чтобы в каждой группе было равное количество участников



с отсутствием и наличием СИБР.

Участники заполняли анкету для уточнения частоты употребления продуктов-предшественников ТМАО. После выполнения указанных процедур все включенные в исследование пациенты были разделены на 4 группы.

**В группу 1** (контрольную) были включены 29 пациентов с ИБС 2 или 3 функционального класса, получавшие стандартную терапию (нитраты длительного действия, бета-блокаторы, аспирин, статины)

**Группа 2** (30 пациентов) получала в дополнение к стандартной терапии пробиотик Флорасан Д 1 капсулу 3 раза в день в течение 28 дней (4 недели).

**Группа 3** (30 пациентов) получала в дополнение к стандартной терапии в течение первых 7 дней антибиотик рифаксимин 200 мг 2 таблетки 3 раза в день, затем пробиотик Флорасан Д 1 капсулу 3 раза в день 21 день.

**Группа 4** (30 пациентов) - группа сравнения не получала терапии какими-либо препаратами в исследовании

Выбор терапевтических агентов для воздействия на микробиом кишечника осуществлялся с учетом их эффективности и безопасности для участников. Рифаксимин представляет собой антибиотик широкого спектра действия, активен в отношении большинства микроорганизмов, продуцирующих ТМАО, способствует подавлению избыточного бактериального роста, восстановлению плотности межэпителиальных контактов в кишечнике, позволяет увеличить численность лакто- и бифидобактерий в его просвете. При этом он не демонстрирует системных побочных эффектов, что важно для пациентов с ИБС, получающих множественную лекарственную терапию. В качестве пробиотика в настоящем исследовании был выбран Флорасан Д (*Bifidobacterium bifidum* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ; *Bifidobacterium longum* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ; *Bifidobacterium infantis* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ; *Lactobacillus rhamnosus* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ), ввиду положительного влияния бактерий, входящих в его состав, на липидный профиль по результатам предыдущих исследований.

**Второй этап** (1-й день исследования) начинался после подписания лицами из всех групп информированного согласия на участие в исследовании и заполнения анкеты. Далее на данном этапе осуществлялся забор образцов крови для оценки показателей липидного спектра (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды), скорости агрегации тромбоцитов, концентрации ТМАО, забор образцов кала для последующего анализа микробиоты.

Для стандартизации результатов в отношении уровня ТМАО за день до забора образцов

крови пациенты исключали из рациона продукты, содержащие большое количество предшественников триметиламина - холина и L- карнитина, а именно красное мясо (говядина, свинина, баранина, утка), молочные продукты, сыр, бобовые, шпинат, рыбу, яйца. Список продуктов для исключения был выдан каждому пациенту за сутки до забора крови. За 12 ч до взятия образцов крови пациенты принимали 800 мг холина альфосцерата. Указанные меры позволили исключить вклад различий рациона участников в изменение концентрации ТМАО.

На **третьем** (7-й день исследования) и **четвертом** (28-й день исследования), **этапах** после аналогичной подготовки производили забор образцов крови, кала, измерение артериального давления и выполнение дыхательного водородного теста с лактулозой. Исключением служит группа 4 (сравнения), в которой указанные манипуляции в осуществлялись в 1-й день, для сравнения, главным образом, с группой 1.

Определение липидного профиля сыворотки крови выполнялось с помощью биохимического анализатора Beckman Coulter (AU 480). Изучение агрегации тромбоцитов производилось с использованием специального индуктора агрегации - аденозиндифосфата (АДФ). Определение концентрации ТМАО в плазме крови выполнено на жидкостном хромато-масс-спектрометре Shimadzu 8050 (Япония) с электрораспылительной ионизацией.

Данные о структуре фекальной микрофлоры получены с помощью 16S-секвенирования ДНК бактерий из образцов кала участников исследования в лаборатории Института молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта РАН на приборе MiSeq (Illumina, США).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета программ статистической обработки данных IBM SPSS 22.0. Для статистической обработки полученных данных о составе фекальной микрофлоры использована программная среда R, с последующим графическим отображением результатов в виде диаграмм размаха (boxplot).

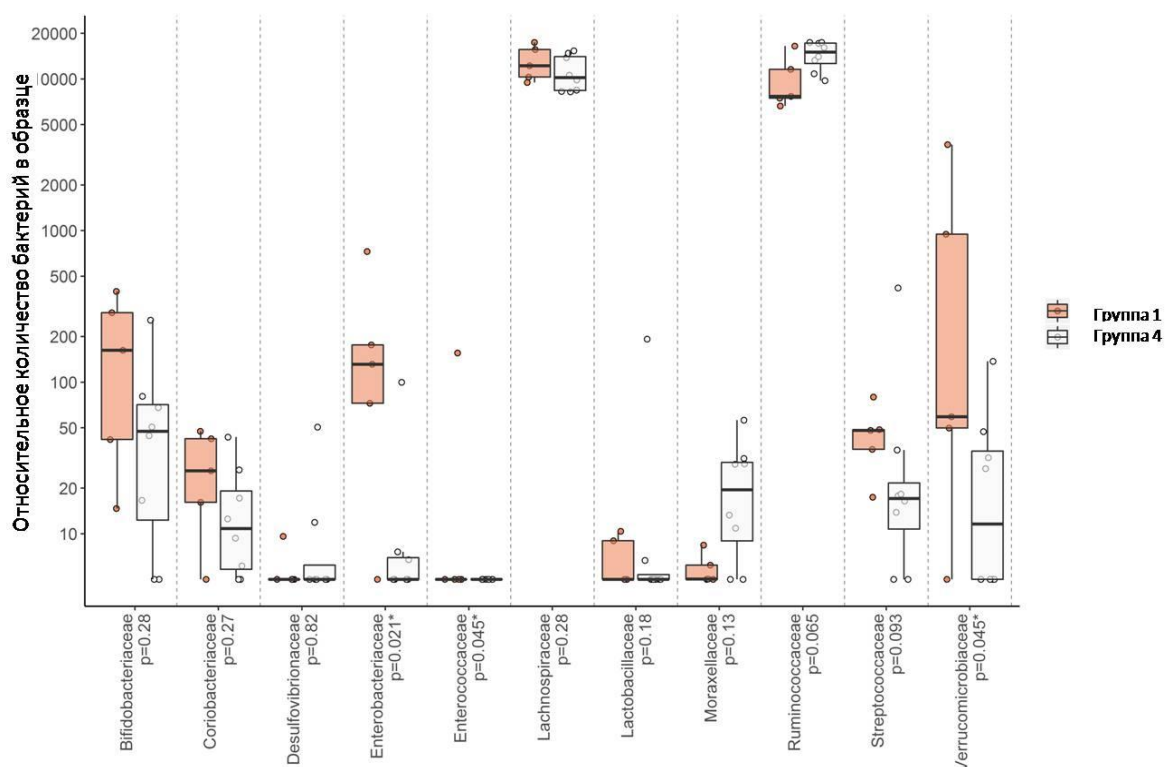
### **Результаты исследования и обсуждение**

Изменения микрофлоры, характерные для пациентов с ИБС до настоящего времени изучены недостаточно. По данным проведенных ранее исследований, в структуре микроорганизмов у указанной группы людей преобладают *Streptococcus*, *Enterococcus*, наравне со снижением количества *Bacteroides*

Анализ состава фекальной микробиоты в настоящем исследовании проводился на уровне таких таксономических единиц, как семейство, род. При этом осуществлялась оценка содержания в образцах бактерий-продуцентов триметиламина (семейства *Lachnospiraceae*, *Peptococcaceae*, *Verrucomicrobiaceae*, *Enterococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Coriobacteriaceae*, *Desulfovibrionaceae*, *Moraxellaceae*, *Clostridiaceae*; роды *Clostridium*,

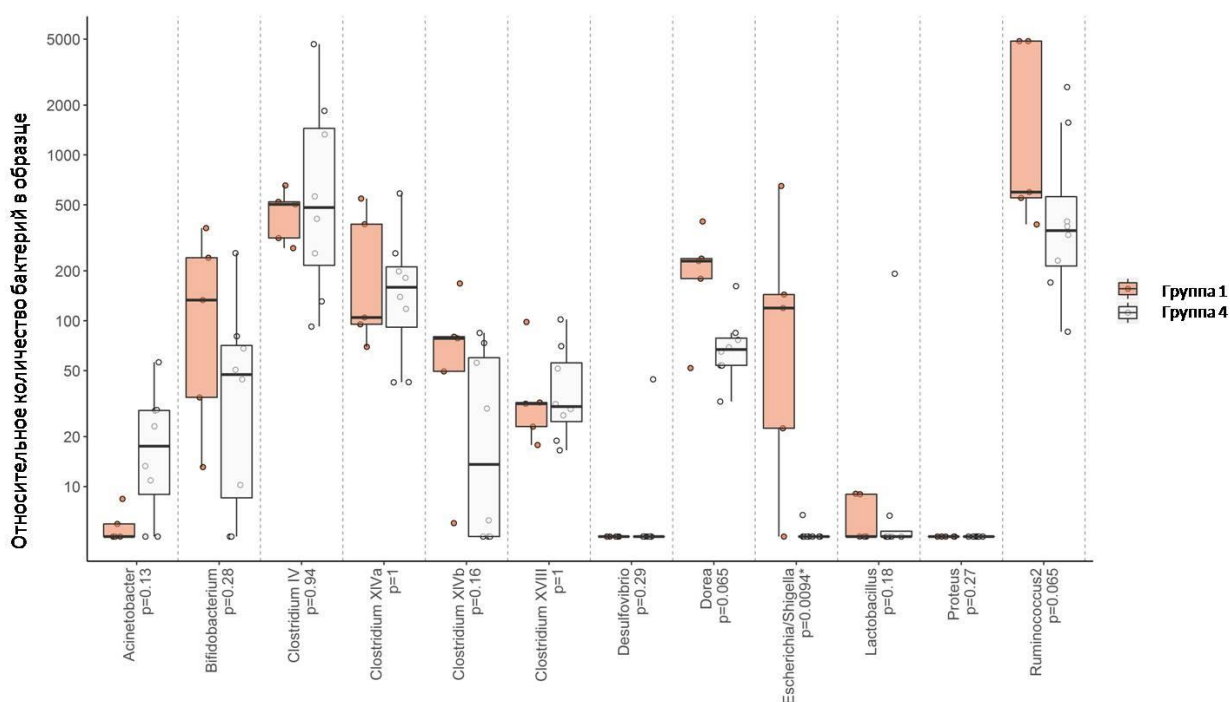
*Escherichia*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Desulfovibrio*), а также микроорганизмов, составляющих основу эубиотической микрофлоры, препятствующей колонизации условно-патогенных штаммов (семейства *Lactobacillaceae* и *Bifidobacteriaceae*, роды *Lactobacterium* и *Bifidobacterium*).

При сопоставлении образцов микрофлоры участников с ИБС, с участниками без ИБС обнаружено в среднем большее число бактериальных единиц при ИБС, на уровне семейств определялось качественное преобладание *Verrucomicrobiaceae* ( $p < 0.05$ ) и *Enterobacteriaceae* ( $p < 0.05$ ). (Рисунок 1)



**Рисунок 1. Изменения состава фекальной микрофлоры в группе 1 (пациенты с ИБС) в сравнении с группой 4 (участники без ИБС) на уровне семейств, boxplot - анализ**

На уровне родов выявлено увеличение доли бактерий *Escherichia/Shigella* ( $p < 0.05$ ), которые рассматриваются как потенциальные продуценты ТМАО, была отмечена тенденция к увеличению доли бактерий *Clostridium XIV (b)* ( $p = 0.10$ ), *Ruminococcus* ( $p = 0.065$ ) в образцах пациентов с ИБС. В отношении бактерий семейств *Lactobacillaceae* и *Bifidobacteriaceae* не обнаружено значительных изменений ( $p = 0.18$  и  $p = 0.28$ , соответственно). (Рисунок 2)



**Рисунок 2. Изменения состава фекальной микрофлоры в группе 1 (пациенты с ИБС) в сравнении с группой 4 (участники без ИБС) на уровне родов, boxplot - анализ**

Изменение композиции микробиома влечет за собой изменение его метаболизма. Изучение метаболического профиля людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями в предыдущих исследованиях продемонстрировало увеличение концентрации ТМАО в крови участников, в сравнении со здоровыми добровольцами. Участниками настоящего исследования стали пациенты с ИБС. Полученные результаты согласуются с полученными ранее данными. При сравнении концентраций ТМАО пациентов с ИБС и здоровых добровольцев (группа 1 и 4, соответственно) выявлено 3-х кратное повышение этого показателя, в среднем, в группе 1. Средняя концентрация ТМАО ( $M \pm \sigma$ ) участников с ИБС составила  $1036.39 \pm 748.22$  нг/мл, в группе сравнения  $376.53 \pm 147.95$  нг/мл ( $p = 0.0001$ ).

Согласно данным предыдущих исследований, состав и метаболизм кишечной микрофлоры может зависеть от немодифицируемых факторов, таких как пол, возраст, неблагоприятный

семейный анамнез в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. Ввиду этого представлялось важным оценить вклад указанных факторов в изменение продукции ТМАО.

Влияние пола на уровень ТМАО может быть опосредовано воздействием половых гормонов на экспрессию гена фермента ФМО-3, превращающего ТМА в ТМАО. Однако данные предыдущих работ противоречивы в отношении того, какие именно гормоны и какой пол ответственны за увеличение уровня ТМАО. В настоящее исследование было включено 119 человек, среди них 58 женщин (48.7 %) и 61 мужчина (51.3 %). В результате не выявлено различий в продукции ТМАО у пациентов с ИБС мужского и женского пола ( $r = 0.02$ ;  $p=0.987$ ). Предположительно, это связано в отсутствии существенного влияния эстрогенов на популяцию старше 50 лет.

Влияние возраста на концентрацию ТМАО также служит предметом дискуссий. Проведенные ранее эксперименты не дают однозначный ответ о наличии или отсутствии такой связи. В настоящем исследовании различий в возрасте между разными группами не отмечено ( $p$ -критерий Манна-Уитни  $<0.05$  для всех групп), корреляция между уровнем ТМАО и возрастом участников подтвердилась ( $r = 0.102$ ;  $p=0.342$ ). Вероятно, возраст и пол могут вносить дополнительный вклад в изменение продукции ТМАО, тем не менее они не являются единственными важными.

Вклад неблагоприятного семейного анамнеза в отношении сердечно-сосудистых заболеваний в продукцию ТМАО практически не изучен. Отдельные научные работы отмечают связь ТМАО с экспрессией генов, ответственных за ускорение атеросклероза, однако эксперименты выполнены на животных. В данном исследовании среди пациентов с ИБС у 86 человек (96,6%) выявлено наличие сердечно-сосудистых заболеваний у родственников первой степени родства, в сравнение с 28 (93.3%) участниками из группы 4, однако статистических различий между группами не было. Корреляция между наличием неблагоприятного семейного анамнеза в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и повышением уровня ТМАО не обнаружена ( $r = 0.116$ ;  $p=0.209$ ).

Ввиду этого были изучены также модифицируемые факторы, такие, как масса тела, рацион, курение табака, в отношении их влияния на продукцию ТМАО. Курение табака учитывается во многих научных работах в качестве фактора сердечно-сосудистого риска, обнаруживая при этом связь с повышением концентрации ТМАО. В результате настоящей работы не было обнаружено различий в количестве курильщиков среди участников с ИБС и здоровых добровольцев ( $p$ -критерий Манна-Уитни  $> 0.05$  для всех групп). Корреляция между уровнем ТМАО и курением не подтвердилась ( $r = 0,026$ ;  $p=0.781$ ), что может объясняться большим вкладом других

факторов в изменение метаболизма микробиоты.

В отношении веса и ИМТ имеются сведения о более высоких значениях ТМАО у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Причиной тому может служить нарушение состава и функций микробиоты при ожирении, что приводит к негативному воздействию как на кишечник и процессы пищеварения в нем, так и на другие органы посредством изменения продукции метаболитических сигнальных молекул. В настоящем исследовании среди участников с ИБС не было выявлено ни одного человека с нормальной массой тела (ИМТ=18.5-24.9 кг/кв.м), при этом у 39 (44%) человек определялся избыточный вес (ИМТ =25-29.9 кг/кв.м), у 48 (54%) выявлено ожирение I степени (ИМТ =30-34.9 кг/кв.м), у 2 (2%) - ожирение II степени (ИМТ=35-40 кг/кв.м); средний для пациентов с ИБС ИМТ=29.99 ± 2.1 кг/кв.м. Средний ИМТ участников из группы сравнения составил 25.30 ± 1.9 кг/кв.м, у 7 (23%) из них массой тела была нормальной (ИМТ=18.5-24.9 кг/кв.м), у 23 (77%) человек определялся избыточный вес (ИМТ =25-29.9 кг/кв.м),  $p_{1-4} < 0.05$ . Установлена достоверная взаимосвязь между повышением ИМТ и концентрацией ТМАО ( $r = 0.438$ ;  $p=0.001$ ), что согласуется с результатами более ранних работ по данной проблеме.

Важным фактором в отношении влияния на кишечный микробиом служит питание. В исследовании выполнялась оценка рациона участников на основании данных анкетирования. В анкете участники исследования указывали, сколько раз в неделю они употребляют те или иные продукты-предшественники триметиламина, а именно говядину, свинину, рыбу, цветную капусту, брокколи, морепродукты, яйца, молоко и сыр.

Все участники следовали своему обычному рациону в течение всего времени проведения исследования, не проводилась стандартизация употребления продуктов-предшественников ТМАО, ввиду предполагаемой низкой приверженности к соблюдению ограничений.

При анализе данных, в сравнении с пациентами, страдающими ИБС, здоровые участники реже употребляли красное мясо (говядину, свинину) ( $p < 0.05$ ), молочные продукты ( $p < 0.05$ ), чаще – яйца и рыбу ( $p < 0.05$ ). Далее производилась оценка взаимосвязи рациона и концентрации ТМАО. Согласно полученным данным, наблюдалась убедительная прямая корреляция между ростом концентрации ТМАО и частотой употребления таких продуктов, как молоко ( $r=0.586$ ,  $p < 0.01$ ) и сыр ( $r=0.579$ ,  $p < 0.01$ ), яйца ( $r=0.525$ ,  $p < 0.01$ ), говядина ( $r=0.407$ ,  $p < 0.01$ ), свинина ( $r=0.706$ ,  $p < 0.01$ ), бобовые ( $r=0.238$ ,  $p < 0.05$ ). Употребление рыбы не было ассоциировано с увеличением ТМАО в крови ( $r=0.005$ ,  $p > 0.05$ ). Полученные результаты согласуются с данными предшествовавших исследований. Обнаружение связи между указанными продуктами и повышением концентрации ТМАО может быть использовано для коррекции рациона пациентов с ИБС для снижения сердечно-сосудистого риска.

Предыдущие исследования продемонстрировали, что еще одним фактором сердечно-сосудистого риска может быть СИБР. В настоящем исследовании отмечалась убедительная корреляция между повышением уровня ТМАО и положительными значениями дыхательного водородного теста на СИБР ( $r = 0,821$ ;  $p = 0,001$ ). Причина данной корреляции представляется неясной, ввиду различных метаболических путей образования избытка водорода и ТМАО. Так, в основе образования водорода лежит углеводный обмен, что при СИБР опосредовано избытком микроорганизмов в тонкой кишке, его осуществляющих. В то же время, триметиламин по своей структуре является простым амином, и в его синтезе задействованы иные метаболические пути. Тем не менее, схожесть профилей микроорганизмов, определяемых при СИБР (*Streptococcus*, *Escherichiacoli*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Bacteroides*, *Clostridium*), и ТМА-продуцентов (*Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Shigella*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Streptococcus*, *Enterococcus*), а также вероятность передачи между бактериями генов, способствующих превращению холина и L-карнитина в ТМА, позволяет предположить, что указанные процессы осуществляются одними и теми же микроорганизмами.

После изучения вклада сопутствующих факторов в изменение кишечного микробиома, была проведена оценка влияния дополнительной терапии антибиотиком и пробиотиком на состав и метаболизм кишечной микрофлоры.

При изучении изменений фекальной микрофлоры у пациентов с ИБС, получавших стандартную терапию, в динамике не отмечено статистически значимых отличий в структуре бактерий на уровне семейств и родов.

Среди участников с ИБС, принимавших дополнительно к основному лечению пробиотик Флорасан Д в течение 28 дней, также не обнаружено статистически значимых изменений на протяжении исследования.

Добавление к стандартной терапии ИБС рифаксимины через 7 дней лечения привело к снижению доли проатерогенных бактерий семейств *Peptostreptococcaceae* ( $p < 0.05$ ), *Clostridiaceae* 1 ( $p < 0.05$ ), относительное уменьшение численности бактерий-анаэробов *Clostridium sensu stricto*, *Clostridium XI* ( $p = 0.05$ ), в отношении эубиотической микрофлоры отмечалась тенденция к уменьшению численности *Lactobacillus* ( $p = 0.2$ ) и *Bifidobacterium* ( $p = 0.49$ ).

Дальнейшее применение мультиштаммового Флорасан Д пробиотика с 7 по 28-ой дни исследования продемонстрировало уменьшение количества в образцах продуцирующих ТМАО бактерий *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae*, *Coriobacteriaceae*, одновременно со снижением численности *Lactobacillaceae* и *Bifidobacteriaceae*, однако указанные изменения не достигли

статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Следовательно, применение пробиотика после антибиотика не оказало значительного влияния на изменение состава фекальной микрофлоры у пациентов с ИБС.

При изучении изменения концентрации ТМАО в динамике выявлена тенденция к снижению уровня данного метаболита у всех пациентов с ИБС в завершающей точке исследования, однако статистических различий между группами не получено (p-критерий Манна-Уитни  $>0.05$ ) (Таблица 1)

**Таблица 1 - Изменение концентрации ТМАО у пациентов с ИБС (p - критерий Манна-Уитни)**

|                         | Группа 1        | Группа 2        | Группа 3        | p                                      |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------------|
| ТМАО,<br>нг/мл, день 1  | 1036.39±748.22  | 1901.04±1576.17 | 1945.98±1786.13 | p1-2>0,05;<br>p1-3>0,05;<br>p2-3>0,05; |
| ТМАО<br>,нг/мл, день 7  | 1133.45±1011.22 | 1959.03±1247.77 | 1795.08±1529.74 | p1-2>0,05;<br>p1-3>0,05;<br>p2-3>0,05  |
| ТМАО,<br>нг/мл, день 28 | 968.74±606.09   | 1079.87±1258.03 | 1354.10±1194.79 | p1-2>0,05;<br>p1-3>0,05;<br>p2-3>0,05  |

При сравнительном анализе изменений концентрации ТМАО у пациентов с ИБС в динамике внутри каждой группы (p-критерий Вилкоксона) у пациентов, получавших Флорасан Д (группа 2), не отмечено значительных различий в концентрации ТМАО ( $p=0.066$ ) в завершении исследования. Среди пациентов, дополнительно получавших рифаксимин, затем Флорасан Д (группа 3), выявлено статистически не значимое снижение концентрации ТМАО, как на 7-ой ( $p=0.262$ ), так и 28-й день исследования ( $p=0.558$ ).

Таким образом, добавление рифаксимины и Флорасана Д не повлияло на концентрацию ТМАО. Это может быть связано с недостаточной длительностью терапии указанными препаратами, влиянием на уровень ТМАО сопутствующих факторов - диета, медикаменты, вес и других. Полученные результаты частично согласуются с данными предыдущих исследований, в которых антибиотики широкого спектра действия (фторхинолоны) привели к достоверному снижению ТМАО в крови здоровых волонтеров, однако ни один из изученных пробиотиков не повлиял на этот показатель.

Наряду с оценкой изменения уровня ТМАО, аналогичный анализ был выполнен для таких показателей сердечно-сосудистого риска, как уровень систолического артериального давления



(САД), липидный профиль, скорость агрегации тромбоцитов.

Предыдущие эксперименты не выявили взаимосвязи между увеличением концентрации ТМАО и повышением артериального давления у животных. Однако было предположено его потенцирующее влияние в отношении действия ангиотензина II и отмечено достоверное увеличение частоты инсультов у пациентов с гипертонической болезнью при повышении концентрации ТМАО. В завершении настоящего исследования все пациенты с ИБС продемонстрировали статистически достоверное снижение САД (p-критерий Вилкоксона) (Таблица 2)

**Таблица 2 - Изменение уровня САД у пациентов с ИБС в течение исследования, p-критерий Вилкоксона**

| Показатели САД           | Группа                                |                                       |                                       |
|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|                          | 1                                     | 2                                     | 3                                     |
| САД, ммрт.ст. 1-й день   | 138 ± 14                              | 137 ± 13                              | 139 ± 12                              |
| САД, ммрт.ст. 7-й день   | 130 ± 12                              | 128 ± 11                              | 130 ± 10                              |
| САД, ммрт.ст., 28-й день | 129 ± 9                               | 128 ± 10                              | 127 ± 8                               |
|                          | p1-2<0,05;<br>p1-3<0,05;<br>p2-3<0,05 | p1-2<0,05;<br>p1-3<0,05;<br>p2-3<0,05 | p1-2<0,05;<br>p1-3<0,05;<br>p2-3<0,05 |

При сравнении между группами по данному показателю достоверных различий в уровне САД не обнаружено ( $p_{1-2}>0.05$ ,  $p_{1-3}>0.05$ ,  $p_{2-3}>0.05$ ), что может объясняться успешно подобранной антигипертензивной терапией для пациентов с ИБС. При этом воздействие на микробиом кишечника с помощью антибиотика и пробиотика не повлияло на данный показатель. Корреляция между уровнем ТМАО и изменением САД не подтвердилась ( $p>0.05$  для всех групп), что в целом согласуется с полученными ранее данными по этой проблеме. Несмотря на то, что ТМАО служит осмолитом, регуляция артериального давления представляет собой сложный процесс, с множеством патогенетических механизмов.

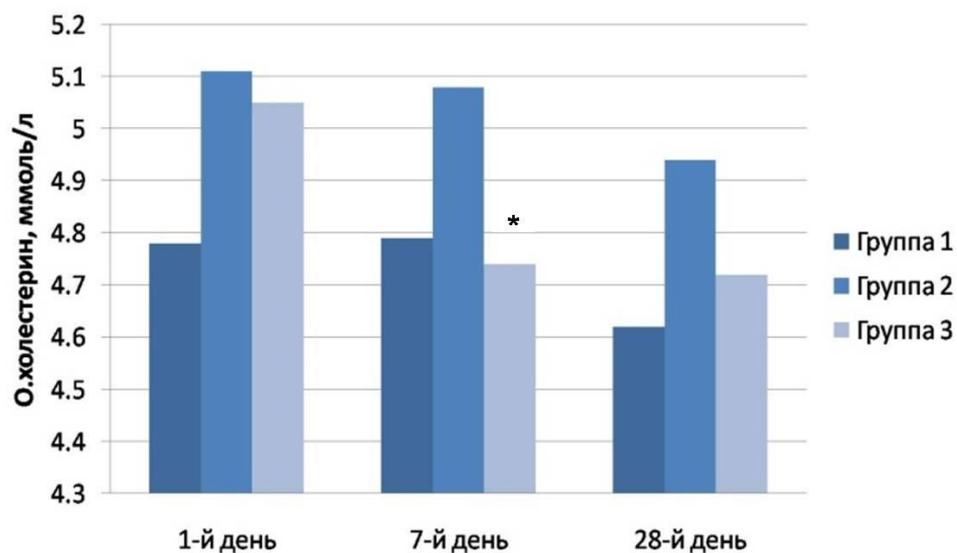
Изучение липидного профиля животных, а затем и людей в большинстве работ по оценке влияния микробиома на обмен холестерина, выявило достоверную ассоциацию между уровнем ТМАО и концентрацией общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, поэтому служило еще одним изучаемым показателем сердечно-сосудистого риска в исследовании. Учеными предположено влияние ТМАО на ускорение прямого транспорта холестерина в периферические ткани, его всасывания в кишечнике посредством воздействия на определенные рецепторы.

Оценка липидного профиля в настоящем исследовании включала анализ общего

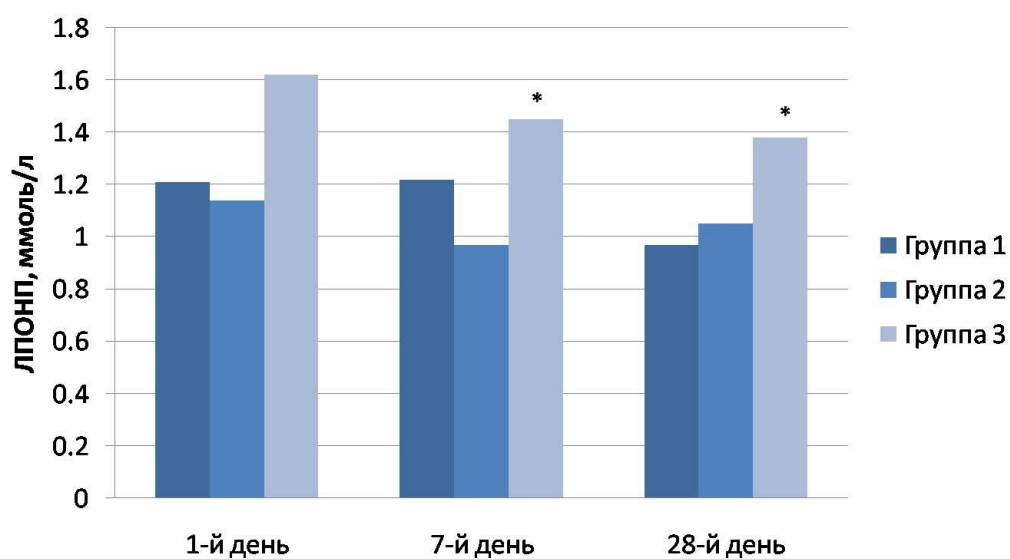
холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, триглицеридов. В отношении концентрации общего холестерина различий между пациентами с ИБС и участниками без ИБС не выявлено ( $p=0.110$ ), тем не менее определялись достоверные различия относительно концентрации ЛПОНП ( $p=0.0001$ ), ЛПНП ( $p=0.003$ ), ЛПВП ( $p=0.001$ ), триглицеридов ( $p=0.0001$ ).

Прием Флорасана Д (группа 2) не повлиял на концентрацию общего холестерина ( $p=0.079$ ), ЛПНП ( $p=0.080$ ), ЛПОНП ( $p=0.504$ ), ЛПВП ( $p=0.202$ ), триглицеридов ( $p=0.141$ ). При сравнении с контрольной группой не выявлено различий в промежуточной и конечной точке исследования ( $p>0.05$ ). В группе, последовательно получавшей в дополнение к основному лечению рифаксимин и Флорасан Д (группа 3), уровень общего холестерина при применении рифаксимиона продемонстрировал статистически значимое снижение на 7-й день исследования ( $p=0.0001$ ), после завершения курса лечения рифаксимином, тем не менее тенденция не подтвердилась на 28-й день ( $p=0.981$ ). При межгрупповом сравнении изменения концентрации общего холестерина также не продемонстрировали статистической значимости в итоге исследования ( $p>0.05$ ).

Выявлено снижение концентрации ЛПОНП с  $1.62\pm 0.67$  ммоль/л до  $1.45\pm 0.64$  ммоль/л на 7-й день исследования, после завершения курса лечения рифаксимином ( $p=0.032$ ), что сохранялось после завершения приема Флорасана Д на 28-й день исследования - до  $1.38\pm 0.63$  ммоль/л ( $p=0.027$ ). Результат оказался статистически значимым при сравнении с контрольной группой ( $p$ -критерий Манна-Уитни  $<0.05$ ). В отношении ЛПНП последовательный прием рифаксимиона и Флорасана Д продемонстрировал влияние на снижение их концентрации ( $2.12\pm 0.82$  vs.  $1.86\pm 0.88$ , соответственно),  $p_{0-7}=0.016$  и  $p_{7-28}=0.014$ . В отношении уровня триглицеридов при последовательной терапии рифаксимином и Флорасаном Д отмечено достоверное снижение их уровня ( $2.11\pm 1.07$  vs.  $1.60\pm 0.68$ , соответственно),  $p_{0-7}=0.039$  и  $p_{7-28}=0.001$ . При оценке уровня ЛПВП при последовательном приеме рифаксимиона и Флорасана Д достоверных различий не получено ( $p_{0-7}=0.982$  и  $p_{7-28}=0.867$ ) не получено. (Рисунки 3 - 7)



**Рисунок 3. Изменение концентрации общего холестерина участников исследования в динамике. °, \* -  $p < 0.05$  для разных групп (критерий Вилкоксона )**



**Рисунок 4.Изменение концентрации ЛПОНП участников исследования в динамике. \* -  $p < 0.05$  (критерий Вилкоксона )**

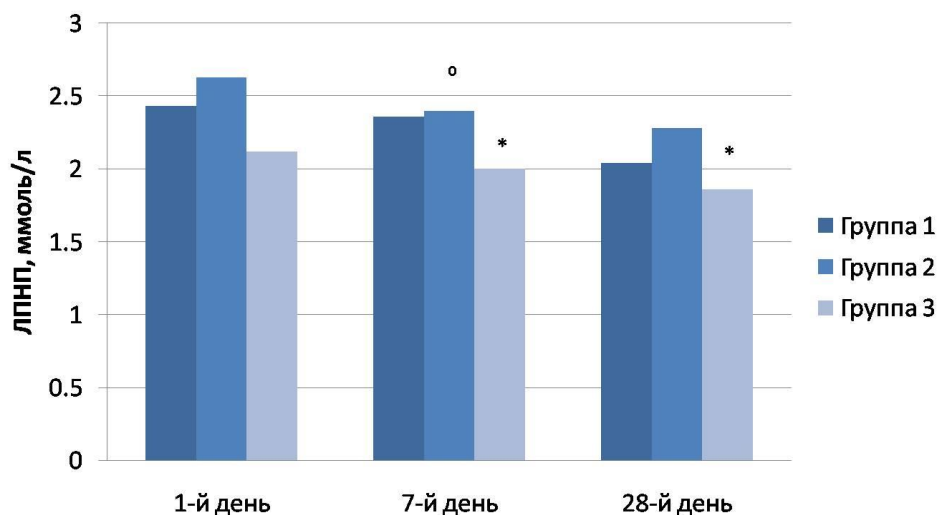


Рисунок 5.Изменение концентрации ЛПНП участников исследования в динамике.<sup>o</sup>, \* -  $p < 0.05$  для разных групп (критерий Вилкоксона )

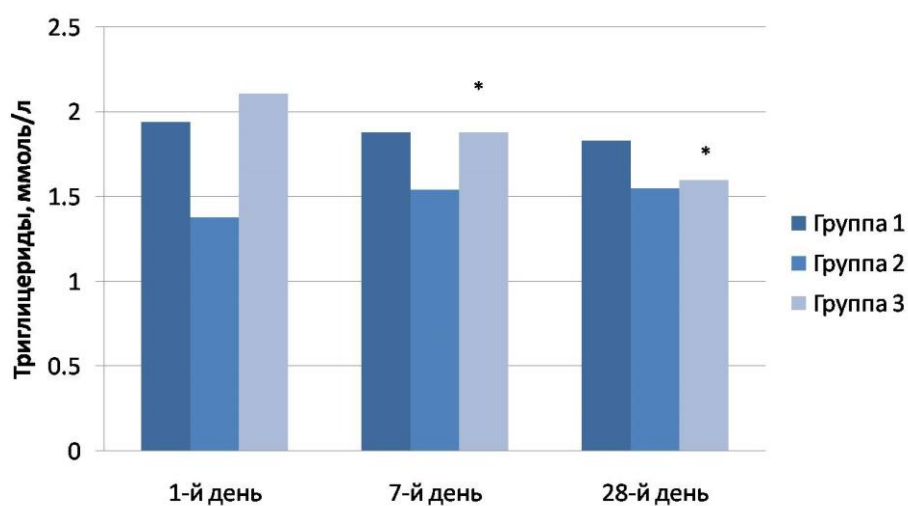


Рисунок 6. Изменение концентрации триглицеридов участников исследования в динамике. \* -  $p < 0.05$  (критерий Вилкоксона )

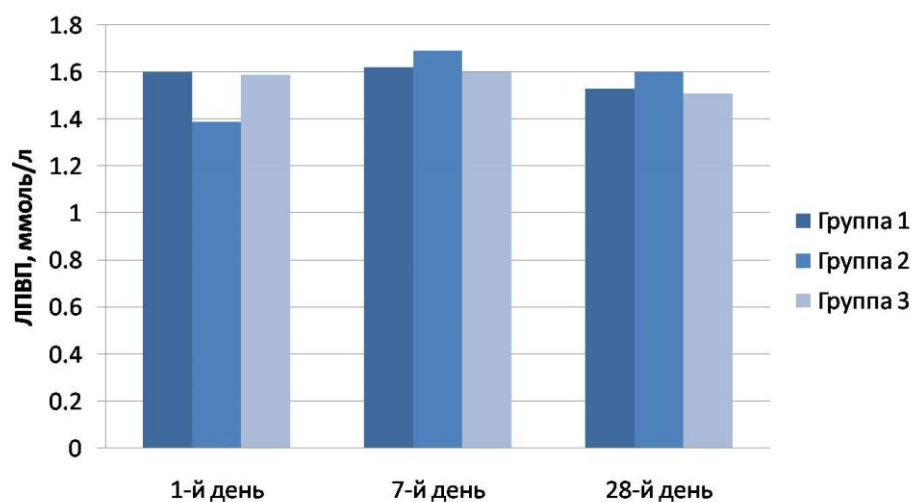
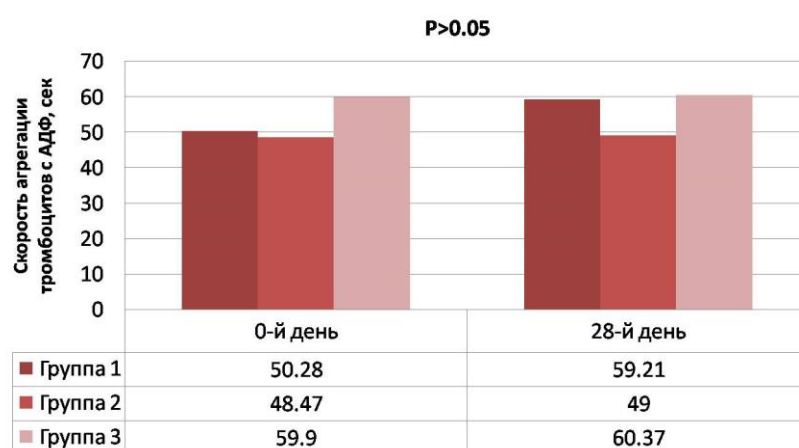


Рисунок 7. Изменение концентрации ЛПВП участников исследования

Таким образом, у пациентов с ИБС последовательное добавление к стандартному лечению ИБС антибиотика и пробиотика положительно повлияло на липидный профиль участников, одновременно с этим на состав фекальной микрофлоры. Добавление пробиотика без предварительной санации кишечника не оказало такого влияния. Статистически значимой корреляции между показателями липидного спектра и концентрацией ТМАО в крови участников в настоящем исследовании не получено ( $p > 0.05$  для всех групп). Результаты настоящего исследования частично согласуются с полученными ранее данными. Развитие дислипидемии имеет множество причин и патогенетических механизмов. Вероятно, генетические и другие факторы могут также вносить вклад в указанные особенности пациентов с ИБС, вне связи с концентрацией ТМАО.

Еще одним изучаемым показателем, продемонстрировавшим в экспериментах на животных связь с уровнем ТМАО, в настоящем исследовании служила скорость агрегации тромбоцитов. Ученые предполагают наличие особых чувствительных к ТМАО рецепторов на поверхности тромбоцитов. Ввиду этого скорость агрегации тромбоцитов вынесена в настоящем исследовании в качестве самостоятельного показателя сердечно-сосудистого риска. Согласно полученным данным, не наблюдалось различий в агрегации тромбоцитов между группой 1 (пациенты с ИБС) и группой 4 (участники без ИБС) (50.28 сек vs. 54.93 сек,  $p = 0.184$ ).

Добавление к терапии Флорасана Д или последовательного лечения рифаксимином и Флорасаном Д не повлияло на скорость агрегации тромбоцитов в динамике ( $p_{1-28} = 0.813$  и  $p_{1-28} = 0.992$ , соответственно). (Рисунок 8)



**Рисунок 8. Изменение скорости агрегации тромбоцитов у пациентов с ИБС при добавлении к терапии Флорасана Д (группа 2), рифаксимины и Флорасана Д (группа 3) в сравнении с контрольной группой (группа 1)**

Следовательно, не было отмечено различий между различными группами, в том числе в динамике при добавлении антибиотика и пробиотика, в скорости агрегации тромбоцитов. Однако, в рамках настоящего исследования все пациенты с ИБС получали аспирин, стандартизация по этому показателю служила одним из критериев включения. Отсутствие различий в отношении скорости агрегации тромбоцитов среди участников может свидетельствовать об успешной терапии аспирином для снижения сердечно-сосудистого риска в группах пациентов с ИБС.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ИБС выявлено повышение доли условно-патогенных бактерий семейств *Verrucomicrobiaceae* ( $p < 0.05$ ) и *Enterobacteriaceae* ( $p < 0.05$ ), родов *Escherichia/Shigella* ( $p < 0.05$ ) при сравнении с здоровыми добровольцами аналогичного возраста и пола, в образцах кишечной микрофлоры при 16-Sеквенировании

2. Пациенты с ИБС имеют более высокий уровень продукции ТМАО в сравнении с здоровыми добровольцами аналогичного возраста и пола ( $1036.39 \pm 748.22$  нг/мл vs.  $376.53 \pm 147.95$  нг/мл,  $p = 0.0001$ )

3. Рацион пациентов с ИБС в большей степени состоит из продуктов-источников фосфатидилхолина и L-карнитина - свинины ( $p < 0.05$ ), говядины ( $p < 0.05$ ), молока ( $p < 0.05$ ), - в сравнении с здоровыми добровольцами аналогичного возраста и пола. Указанные продукты продемонстрировали достоверную корреляцию с повышением уровня ТМАО среди участников исследования ( $r = 0.407$ ,  $p = 0.001$ ;  $r = 0.706$ ,  $p = 0.001$ ;  $r = 0.586$ ,  $p = 0.001$ , соответственно)

4. Увеличение массы тела у пациентов с ИБС положительно коррелирует с концентрацией ТМАО ( $r = 0.438$ ;  $p = 0.001$ ), тогда как другие факторы сердечно-сосудистого риска, вклад которых оценивался в исследовании (возраст ( $r = 0.102$ ;  $p = 0.342$ ), пол ( $r = 0.02$ ;  $p = 0.987$ ), неблагоприятный семейный анамнез в отношении сердечно-сосудистых заболеваний ( $r = 0.116$ ;  $p = 0.209$ ), курение ( $r = 0.026$ ;  $p = 0.781$ )), не продемонстрировали такую зависимость. Избыточная продукция ТМАО может служить одним из механизмов повышения сердечно-сосудистого риска у пациентов с ожирением

5. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке служит потенциальным независимым фактором сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца, что подтверждается наличием достоверной связи данного синдрома с повышением концентрации ТМАО ( $r = 0.821$ ;  $p = 0.001$ ).

6. Антибиотик рифаксимин, при добавлении его к стандартной терапии ИБС в течение 7 дней, позволяет уменьшить количество триметиламин-продуцирующих бактерий семейств *Peptostreptococcaceae* ( $p < 0.05$ ), *Clostridiaceae1* ( $p < 0.05$ ), родов *Clostridium sensu stricto* ( $p < 0.05$ ),

*Clostridium XI* ( $p=0.05$ ), в исследуемой группе пациентов, однако не влияет на уровень ТМАО ( $1945.98 \pm 1786$  нг/мл vs.  $1795.08 \pm 1529.74$  нг/мл,  $p>0.05$ )

7. Последовательное применение антибиотика рифаксимин в течение 7 дней и пробиотика Флорасан Д в течение 21 дня у пациентов с ИБС способствует снижению концентрации ЛПНП ( $2.12 \pm 0.82$  ммоль/л vs.  $1.86 \pm 0.88$  ммоль/л,  $p = 0.014$ ), ЛПОНП ( $1.62 \pm 0.67$  ммоль/л vs.  $1.38 \pm 0.63$  ммоль/л,  $p = 0.027$ ) и триглицеридов ( $2.11 \pm 1.07$  ммоль/л vs.  $1.60 \pm 0.68$  ммоль/л,  $p=0.001$ ), не влияет на уровень систолического артериального давления ( $138 \pm 1.4$  мм рт.ст. vs.  $130 \pm 12$  мм рт.ст.,  $p = 0.339$ ) и скорость агрегации тромбоцитов (50.28 сек. vs. 59.21 сек.,  $p=0.992$ )

8. Исследуемые показатели сердечно-сосудистого риска (липидный профиль, скорость агрегации тромбоцитов, уровень систолического артериального давления) не продемонстрировали прямой зависимости от концентрации ТМАО на протяжении исследования ( $p > 0.05$  для всех данных показателей среди пациентов с ИБС), что может быть связано с многообразием путей развития сердечно - сосудистых заболеваний, не включающих метаболизм кишечного микробиома.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рацион питания пациентов с ишемической болезнью сердца должен быть скорректирован, с учетом снижения употребления продуктов, повышающих уровень ТМАО в крови (красного мяса, яиц, молочных продуктов) для снижения сердечно-сосудистого риска

2. Пациентам с ишемической болезнью сердца целесообразно проводить тестирование на наличие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке с использованием водородного дыхательного теста

3. При выявлении у пациентов ишемической болезнью сердца избыточного бактериального роста в тонкой кишке необходимо его лечение с целью коррекции состава и метаболизма кишечной микрофлоры и, таким образом, уменьшения сердечно-сосудистого риска

### Список работ, опубликованных по темам диссертации

1. **Кашух Е.А.**, Ивашкин В.Т. /Пробиотики, метаболизм и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. №26(1): 8-14.

2. **Кашух Е.А.**, Ивашкин В.Т. /Влияние микробиома человека на состояние сердечно-сосудистой системы // Молекулярная медицина. - 2017. - № 15 (4): 3-7.

3. **Кашух Е.А.**, Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Казей В.И., Соболев П.Д., Гремякова П.В., Ивашкин В.Т. Влияние рифаксимины и мультиштаммового пробиотика на кишечный микробиом и показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**». 2019.№29(4): 38-49.
4. Ивашкин В.Т., **Кашух Е.А.** Влияние употребления продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, на продукцию проатерогенного метаболита ТМАО и изменения кишечного микробиома у пациентов с ишемической болезнью сердца // **Вопросы питания**. 2019. № 88 (4): 25-33.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АгрТ - агрегация тромбоцитов

ВДТ - водородный дыхательный тест

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

САД - систолическое артериальное давление

СИБР - синдром избыточного бактериального роста

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ТМА - триметиламин

ТМАО -триметиламин -N- оксид