

НАО «Карагандинский медицинский университет»

УДК 616.127-005.8-08:612.391:615.874

На правах рукописи

ЖАШКЕЕВ АЗАМАТ КЕНЖИНОВИЧ

Исследование вероятности снижения количества сердечно-сосудистых событий у пациентов после острого инфаркта миокарда при диетическом ремоделировании кишечной микробиоты

8D10100 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научный консультант
доктор PhD
Сергазы Ш.Д.

Зарубежный научный консультант
доктор медицинских наук,
профессор
Коваленко Л.В.
(Медицинский Институт Сургутского
государственного университета
Ханты-Мансийского автономного
округа-Югры)

Республика Казахстан
Караганда, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Эпидемиология и патогенез ИМСТ.....	13
1.2 Роль кишечной микробиоты в сердечно-сосудистых заболеваниях.....	14
1.3 ТМАО как медиатор сердечно-сосудистого риска	16
1.4 Окислительный стресс в патогенезе ССЗ.....	17
1.4.1 Нейтрофильные ловушки в патогенезе ССС.....	18
1.5 Диетические вмешательства для модуляции микробиоты и ТМАО.....	19
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	21
2.1 Дизайн исследования.....	21
2.2 Методы исследования.....	31
2.2.1 Методика забора, транспортировки и хранения крови и кала.....	31
2.2.2 Статистический анализ.....	31
2.3 Этические аспекты.....	33
3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
3.1 Характеристика исследуемых групп.....	34
3.2 Изменения состава кишечной микробиоты и уровня ТМАО после диетического вмешательства.....	36
3.2.1 Состав кишечной микробиоты: относительная встречаемость и альфа-разнообразие.....	37
3.2.2 Динамика уровня ТМАО.....	38
3.3 Динамика параметров окислительного и антиоксидантного статуса.....	39
3.3.1 Исходное состояние.....	38
3.4 Взаимосвязь между уровнем ТМАО, параметрами окислительного/антиоксидантного статуса и степенью атеросклеротического поражения	42
3.4.2 Множественный регрессионный анализ.....	45
3.5 Оценка риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ).....	47
3.5.1 Частота и распределение МАСЕ.....	47
3.5.2 Анализ выживаемости по методу Каплана-Майера.....	48
3.5.3 Связь с ТМАО и окислительным стрессом.....	51
3.6 Прогностическая ценность уровня ТМАО в предсказании сердечно-сосудистых событий: результаты ROC-анализа.....	53
3.6.1 Оценка прогностической ценности NETs с помощью ROC-анализа.....	58
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	71
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	75
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы	81

ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Решение Комитета по биоэтике НАО «Медицинского университета Караганды».....	84
ПРИЛОЖЕНИЕ В – Выписка из протокола.....	85
ПРИЛОЖЕНИЕ Г – Свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права	86
ПРИЛОЖЕНИЕ Д – Свидетельство о государственной регистрации продукции	88

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Закон Республики Казахстан. О науке: принят 18 февраля 2011 года, №407-IV (с изменениями и дополнениями по состоянию на 26.02.2023 г.).

Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан. Об утверждении государственных общеобязательных стандартов высшего и послевузовского образования: утв. 20 июля 2022 года, №2.

ГОСТ 7.32-2017. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно- исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 15.101-98. Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно- исследовательских работ.

ГОСТ 8.417-2002. Государственная система обеспечения единства измерений. Единицы величин.

ГОСТ 7.1-2003. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.12-93. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

Клинический протокол диагностики и лечения «Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST»: утв. на заседании Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК 10 октября 2017 года, №32.

Решение Комитета по биоэтике НАО «Карагандинского государственного медицинского университета»: утв. 20 сентября 2022 года, №2.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

ИМСТ (Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST) – тяжелая форма ИБС, вызванная полной окклюзией коронарной артерии, приводящая к некрозу миокарда, диагностируемая по подъему сегмента ST на электрокардиограмме.

ТМАО (Триметиламин-N-оксид) – метаболит, образующийся из пищевых предшественников (холин, L-карнитин) под действием кишечной микробиоты и печеночного фермента FMO3, связанный с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

МАСЕ (Серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события) – совокупность клинических исходов, включающих смерть, повторный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), аортокоронарное шунтирование (АКШ) и хроническую сердечную недостаточность (ХСН).

Кишечная микробиота – сообщество микроорганизмов, населяющих кишечник, участвующих в метаболизме, иммунной регуляции и поддержании гомеостаза организма.

Окислительный стресс – состояние дисбаланса между продукцией реактивных форм кислорода и антиоксидантной защитой, приводящее к повреждению клеточных структур.

Антиоксидантный статус – совокупность биохимических показателей, отражающих способность организма нейтрализовать окислительный стресс.

SYNTAX Score I – шкала для количественной оценки тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий, используемая для стратификации сердечно-сосудистого риска.

Firmicutes – тип бактерий кишечной микробиоты, участвующих в метаболизме пищевых предшественников и продукции ТМАО.

Bacteroidetes – тип бактерий кишечной микробиоты, ассоциированный с метаболическими процессами и снижением продукции ТМАО.

Альфа-разнообразие – показатель видового разнообразия микробиоты в одном образце, измеряемый индексами Шеннона и Симпсона.

Бета-разнообразие – показатель различий в составе микробиоты между образцами, оцениваемый методом UniFrac.

MDA (Малоновый диальдегид) – маркер окислительного стресса, продукт перекисного окисления липидов.

HIF (Гипоксия-индуцируемый фактор) – белок, активируемый при гипоксии, регулирующий воспалительные и окислительные процессы.

MG (Метилглиоксаль) – маркер окислительного стресса, образующийся в процессе метаболизма углеводов.

Q1, Q2, QT – параметры антиоксидантной активности, измеряемые спектрофотометрически и выраженные в эквивалентах витамина С.

NETs – внеклеточные нейтрофильные ловушки

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ИМ	– Инфаркт миокарда
ИБС	– Ишемическая болезнь сердца
КРФ	– Кислоторастворимые фракции
НССС	– Неблагоприятные сердечно-сосудистые события
ЧКВ	– Чрескожное коронарное вмешательство
ОКС	– Острый коронарный синдром
ИМТ ST	– Инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST
ОИМ	– Острый инфаркт миокарда
ССЗ	– Сердечно-сосудистые заболевания
ЛПНП	– Липопротеины низкой плотности
СКФ	– Скорость клубочковой фильтрации
ФВЛЖ	– Фракция выброса левого желудочка
cTnI	– Кардиальный тропонин I
САД	– Систолическое артериальное давление
АГ	– Артериальная гипертензия
СД	– Сахарный диабет
ЭКГ	– Электрокардиография
ЭхоКГ	– Эхокардиография
ОР	– Отношение шансов
ХС	– Холестерин
ХС ЛВП	– Холестерин липопротеинов высокой плотности
ТГ	– Триглицериды
ТМАО	– Триметиламин-N-оксид
ТМА	– Триметиламин
АОРР	– Продукты глубокого окисления белка
FMO	– Флавиномоноксигеназы
MACE	– Major Adverse Cardiovascular Events
SCORE	– Systematic Coronary Risk Evaluation
PROCAM	– Prospective Cardiovascular Munster Study
CERCA	– Coronary Events Risk Calculator
SYNTAX	– Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery
КШ	– Коронарное шунтирование
ЛКА	– Левая коронарная артерия
КА	– Коронарные артерии
SRA	– Scavenger Receptor A
MAPK	– Mitogen-Activated Protein Kinase
NF-κB	– Nuclear Factor kappa B
NLRP3	– NOD-like Receptor Protein 3
RCT	– Reverse Cholesterol Transport

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности в мире, унося ежегодно около 17,9 млн. жизней [1]. Они являются наиболее распространенной причиной заболеваемости и смертности, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода [2]. Острый коронарный синдром (ОКС) часто выступает первым клиническим проявлением ССЗ. В 2019 году в 57 странах-членах Европейского общества кардиологии (ESC) зарегистрировано 5,8 млн. новых случаев ишемической болезни сердца (ИБС) с медианной стандартизированной по возрасту заболеваемостью 293,3 на 100 тыс. человек (межквартильный размах 195,8–529,5) [3]. На долю ССЗ в этих странах приходится около 2,2 млн. смертей среди женщин и 1,9 млн. среди мужчин ежегодно, причем ИБС составляет 38% смертей от ССЗ у женщин и 44% у мужчин [4, 5].

В Республике Казахстан проблема ССЗ особенно актуальна. С 2008 по 2018 годы распространенность заболеваний системы кровообращения выросла почти в 2,5 раза – с 1204,3 до 2755,4 случаев на 100 тыс. населения. В 2021 году показатель смертности от болезней системы кровообращения в среднем по стране составил 163,14 на 100 тыс. человек, при этом в Карагандинской области он достиг 325,47 – самый высокий в республике. В 2023 году заболеваемость ССЗ составила 2781,3 случая на 100 тыс. человек, включая 122,1 случая острого инфаркта миокарда (ОИМ), а в Карагандинской области заболеваемость ОИМ достигла 145,3 [6]. Осложнения ССЗ, связанные с атеросклерозом и артериальными тромбозами, продолжают увеличиваться. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМST) характеризуется высоким риском повторных тромботических событий [7], что подчеркивает необходимость поиска новых терапевтических мишеней и подходов.

Пациенты с ИМST практически всегда имеют нарушения кишечного микробиома, сопровождающиеся повышенной кишечной проницаемостью и изменением барьерной функции кишечника [8]. Это делает проблему взаимосвязи «инфаркт миокарда – микробиом кишечника» ключевой для оптимизации лечения. Роль кишечной микробиоты в патогенезе ССЗ активно изучается в последние годы, особенно в связи с метаболитом N-оксидом триметиламина (ТМАО), который образуется из пищевого холина, бетаина и L-карнитина под влиянием микробов [9]. Многократные исследования показали, что повышенный уровень ТМАО коррелирует с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС, включая тех, кто перенес ИМST и стентирование [10-13]. Микробиом кишечника метаболизирует холин в триметиламин (ТМА), который затем преобразуется в ТМАО в печени [14]. Среди микроорганизмов, участвующих в синтезе ТМАО, выделяют Firmicutes, Proteobacteria и актинобактерии, хотя их идентификация остается неполной [15].

Помимо триметиламина-N-оксида, в развитии сердечно-сосудистых заболеваний важное значение имеют ловушки внеклеточные нейтрофильные

ловушки (NETs). Они представляют собой структуры из ДНК, гистонов и антимикробных белков, которые вырабатываются нейтрофилами в ответ на воспаление. NETs способствуют образованию тромбов и дисфункции эндотелия, усиливают риск атеротромбоза и последующих сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST [16]. Их повышенная активность связана с окислительным стрессом, который приводит к ухудшению состояния сердечной мышцы и кровеносных сосудов. Исследование диетического вмешательства с применением полифенолов винограда демонстрирует возможность регулирования уровня NETs через уменьшение воспаления и окислительного стресса. Это делает их перспективными для оценки эффективности лечения. Исследование анализирует NETs как показатель воспалительных и окислительных процессов, а также изменения под воздействием концентрата полифенолов винограда "Кайнар".

Диета играет ключевую роль в регуляции уровня ТМАО [17]. Экспериментальные и клинические данные подтверждают, что изменение состава микробиоты путем диетического вмешательства может снижать концентрацию ТМАО [18]. Растительные полифенолы, такие как ресвератрол, куркумин и полифенолы винограда, рассматриваются как перспективные агенты для модуляции микробиоты и снижения ТМАО [19-21]. В Казахстане разработан оригинальный концентрат полифенолов винограда, однако до сих пор не изучено его влияние на уровень ТМАО и связанный с ним риск атеротромбоза и сердечно-сосудистых событий.

Цель исследования

Определить потенциал снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и чрескожное коронарное вмешательство, посредством диетического воздействия на кишечную микробиоту с использованием концентрата полифенолов винограда.

Задачи исследования:

1. Количественно оценить уровень свободных радикалов и компонентов антиоксидантной системы в плазме крови у пациентов с ИМСТ после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в условиях клинического исследования на фоне приема концентрата полифенолов винограда.

2. Изучить состав кишечного микробиома (относительная встречаемость и альфа-разнообразие) и динамику уровня ТМАО у пациентов с ИМСТ после ЧКВ при диетическом вмешательстве с использованием концентрата полифенолов винограда.

3. Установить взаимосвязь между динамикой уровня ТМАО, параметрами окислительного и антиоксидантного статуса плазмы крови и степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ИМСТ после ЧКВ.

4. Определить вероятность снижения риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE: смерть, ОНМК, повторный ИМ, АКШ,

XCH) у пациентов с ИМСТ после ЧКВ при применении диетического вмешательства с использованием концентрата полифенолов винограда.

5. Оценить уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) в плазме крови пациентов с ИМСТ после чрескожного коронарного вмешательства на фоне диетического вмешательства с использованием концентрата полифенолов винограда и установить их взаимосвязь с уровнем ТМАО, маркерами окислительного стресса и риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ).

Теоретическая и практическая значимость диссертации:

1. Установлена роль триметиламин-N-оксида (ТМАО) и кишечной микробиоты в развитии повторных сердечно-сосудистых событий после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСТ), что дополняет теорию атеротромбоза. Разработана методика оценки риска МАСЕ по уровню ТМАО, внедрённая в клиническую практику.

2. Доказано, что ТМАО коррелирует с окислительным стрессом ($r=0,454$, $p<0,0049$) и атеросклерозом ($r=0,569$, $p<0,01$), углубляя понимание сосудистых повреждений. Это позволило обосновать снижение риска МАСЕ ($OR=0,524$, $p<0,05$) при коррекции данных факторов.

3. Теоретически подтверждено влияние полифенолов винограда на снижение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes ($p<0,021$) и ТМАО (на 25%, $p<0,01$). Практически это реализовано через использование концентрата "Кайнар" как дополнения к терапии ИМСТ.

4. Результаты расширяют знания об оси "кишечник–сердце" и внедрены в работу кардиологических отделений КГП «Многопрофильная больница №2 г. Караганды», КГП «Областная клиническая больница», КГП «Многопрофильная больница имени профессора Х.Ж. Макажанова», улучшая долгосрочный прогноз пациентов после ИМСТ и чрескожного коронарного вмешательства.

5. Исследование создаёт основу для дальнейших разработок в области диетотерапии ССЗ, а его материалы интегрированы в образовательные программы НАО "Карагандинский медицинский университет", способствуя подготовке специалистов.

Научная новизна результатов исследования:

1. Впервые доказано снижение риска МАСЕ с помощью диетического вмешательства: в клиническом исследовании на пациентах после ИМСТ и ЧКВ продемонстрировано, что использование концентрата полифенолов винограда "Кайнар" снижает вероятность крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($OR=0,524$, $p<0,05$) за счёт ремоделирования кишечной микробиоты и уменьшения уровня ТМАО.

2. Установлена новая количественная связь ТМАО с атеросклерозом выявлена значимая корреляция между уровнем ТМАО в плазме крови и степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий по SYNTAX Score ($r=0,569$, $p<0,01$), что уточняет роль ТМАО как биомаркера риска у пациентов после ИМСТ.

3. Разработан оригинальный подход к коррекции микробиоты: впервые показано, что полифенолы винограда изменяют состав кишечной микробиоты,

снижая соотношение Firmicutes/Bacteroidetes ($p < 0,021$) и продукцию ТМАО (на 25%, $p < 0,01$), что представляет новый механизм диетической профилактики ССЗ (Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права №55196 от 26.02.2025 года).

4. Выявлена динамика окислительного стресса под влиянием полифенолов: установлено, что снижение уровня ТМАО сопровождается уменьшением маркеров окислительного стресса (MDA, $r = 0,454$, $p < 0,0049$; HIF1 α , $r = 0,321$, $p < 0,031$) и повышением антиоксидантного потенциала (QT, $p < 0,05$) у пациентов после ИМСТ, что ранее не описано в таком контексте.

5. Разработана и зарегистрирована методика прогнозирования риска МАСЕ на основе динамики ТМАО, впервые применённая в клинической практике для стратификации риска у пациентов с ИМСТ (Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права №57415 от 28.04.2025 года).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Диетическое вмешательство с использованием концентрата полифенолов винограда 'Кайнар' у пациентов с ИМСТ после ЧКВ снижает уровень свободных радикалов (MDA на 18,2%, $p = 0,003$) и повышает антиоксидантный потенциал (QT на 25,6%, $p < 0,005$), что впервые продемонстрировано в условиях Казахстана

2. Диетическое вмешательство с использованием концентрата полифенолов винограда 'Кайнар' у пациентов с ИМСТ после ЧКВ приводит к ремоделированию кишечной микробиоты (снижение Firmicutes/Bacteroidetes на 25,3%, $p = 0,002$; увеличение альфа-разнообразия на 15,2%, $p = 0,017$) и снижению уровня ТМАО на 28,6% ($p < 0,001$), что впервые продемонстрировано в условиях Казахстана.

3. Уровень ТМАО у пациентов с ИМСТ после ЧКВ значимо ассоциирован с тяжестью атеросклероза (SYNTAX Score I, $r = 0,351$, $p = 0,002$) и окислительным статусом (MDA, $r = 0,392$, $p = 0,008$; QT, $r = -0,315$, $p = 0,017$), а его снижение под влиянием 'Кайнар' способствует регрессу атеросклеротического поражения ($\beta = -0,321$, $p = 0,012$).

4. Прием концентрата полифенолов винограда 'Кайнар' пациентами с ИМСТ после ЧКВ снижает риск МАСЕ на 45% (HR=0,55, $p = 0,043$) и частоту МАСЕ до 15,6% против 26,0% в контроле ($p = 0,042$), что связано со снижением ТМАО (OR=0,42 при $\leq 4,5$ мкмоль/л, $p = 0,030$).

5. Диетическое вмешательство с 'Кайнар' у пациентов с ИМСТ после ЧКВ снижает уровень NETs (на 2,3%, $p = 0,899$), которые коррелируют с ТМАО ($r = 0,412$, $p = 0,005$) и риском МАСЕ ($r = 0,298$, $p = 0,047$), что снижает сердечно-сосудистый риск (OR=0,524, $p = 0,014$).

Внедрение в практику

Разработаны и внедрены в практику КГП «Многопрофильная больница №2 г. Караганды», КГП «Областная клиническая больница», КГП «Многопрофильная больница имени профессора Х.Ж. Макажанова» из материалов темы НИР «Методики профилактики повторных сердечно-

сосудистых событий у больных после острого инфаркта миокарда при диетическом ремоделировании кишечной микробиоты» (Приложение А).

Личный вклад автора

Автор лично принимал участие в анализе и обобщении литературных данных, самостоятельно осуществил сбор, обработку и анализ материалов, систематизацию и описание результатов исследования. Автор написал и оформил все разделы диссертации, провел обработку и анализ материалов работы персонально.

Автором проведено стентирование большинства исследованных больных с ИМСТ с целью облегчения контакта и наблюдения по всем временным точкам. Диссертант являлся ответственным исполнителем научно-исследовательской работы с финансированием по гранту МОН РК ИРН АР09259661 «Диетическое ремоделирование кишечной микробиоты по индикатору уровня триметиламин-N-оксида для снижения количества сердечно-сосудистых событий у пациентов после острого инфаркта миокарда».

Апробация работы

Тема научно-исследовательской работы получила одобрение Комитета по биоэтике НАО «Медицинского университета Караганды» (протокол №6 от 07.02.2022 г.) (Приложение Б), решение от 24.09.2020, №05-2020, Локальной этической комиссией NLA Назарбаев Университет (Приложение Б).

Результаты проведенного исследования доложены на научно-практических конференциях:

– международной научно-практической конференции 15th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT), Афины, Греция 2022: Dietary remodeling of intestinal microbiota to reduce the number of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction;

– 2-м международном форуме геномных и биомедицинских технологий «От рождения до активного долголетия» (Сургут, 2022);

– 7-м международном научно-практическом форуме «Шипажай -2023» (Боровое);

– 10-й республиканской научно-практической конференции Многогранная кардиология. Успехи и нерешенные вопросы (Астана, 2023)

– 12-й конференции Общества интервенционных кардиологов и эндоваскулярных хирургов Казахстана (Астана, 2024)

Сведения о публикациях

По теме диссертации опубликованы 6 научных работ, из них:

– 3 в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО Республики Казахстан;

– 2 в журналах, индексируемых в базе данных Scopus;

– 1 тезис, опубликованный в материалах международных конференций;

– 2 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом (Приложение Г), 2 ноября 2021 года, получено Свидетельство о государственной регистрации продукции (Приложение Д).

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 89 страницах компьютерного текста. Диссертация состоит из введения, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций. Текст иллюстрирован 19 таблицами и 14 рисунками. Список использованных источников включает 116 источников.

Конфликты интересов отсутствуют.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и патогенез ИМСТ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности и инвалидности в мире, причем острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСТ) представляет собой одну из наиболее тяжелых форм ишемической болезни сердца (ИБС) [22]. Согласно Глобальному исследованию бремени болезней (Global Burden of Disease Study), в 2019 году ССЗ унесли 17,9 миллиона жизней, из которых около 5,4 миллиона были связаны с острыми коронарными синдромами, включая ИМСТ [22, р. Р. e675-e685]. Эпидемиология ИМСТ демонстрирует значительные региональные различия: в странах с высоким уровнем дохода заболеваемость снижается благодаря профилактическим мерам, таким как снижение курения на 20% за последние 20 лет в США, и широкому доступу к реваскуляризации [23]. В то же время в регионах с переходной экономикой, таких как Казахстан, заболеваемость остается высокой [23, с. 3-359]. В Казахстане ежегодная заболеваемость ИМСТ оценивается в 300–400 случаев на 100 000 населения, что превышает средний показатель по Восточной Европе (250–300 случаев) [24]. Это обусловлено высокой распространенностью традиционных факторов риска: курение встречается у 25% населения, ожирение – у 20%, а доступ к чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) ограничен, охватывая лишь 40% случаев в сельской местности [23, с. 10-126]. Социальные факторы, такие как низкий уровень дохода и хронический стресс, дополнительно увеличивают бремя ССЗ в регионе [25].

Исторически подходы к лечению ИМСТ претерпели значительные изменения. В 1960-х годах терапия ограничивалась нитратами и постельным режимом, что приводило к смертности до 30% [26]. Введение тромболитической терапии в 1980-х годах, включая стрептокиназу и тканевой активатор плазминогена (tPA), снизило летальность до 10–15% [27]. В 1990-х годах внедрение ЧКВ стало революцией, сократив смертность до 5–7% при выполнении в течение "золотого часа" [27, р. 1183-1195]. ЧКВ утвердилось как золотой стандарт лечения ИМСТ, однако долгосрочный прогноз остается проблематичным: до 20% пациентов сталкиваются с серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (МАСЕ) – повторным инфарктом, инсультом или смертью – в течение первого года после процедуры [28]. Например, в когорте из 10 000 пациентов в Европе частота повторных инфарктов составила 8% в первый год, а смертность от всех причин достигла 5% [29]. Эти данные подчеркивают необходимость поиска новых факторов риска и разработки эффективных стратегий вторичной профилактики, выходящих за рамки текущих подходов.

Патогенез ИМСТ начинается с разрыва атеросклеротической бляшки, что запускает активацию тромбоцитов, образование тромба и острую ишемию миокарда [30]. Классические факторы риска, такие как дислипидемия, гипертония и сахарный диабет, объясняют до 75% случаев ИМСТ, однако около 25% пациентов не имеют этих предикторов, что указывает на существование

дополнительных механизмов [31]. Воспаление играет ключевую роль в патогенезе: повышение уровня провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), после инфаркта усиливает повреждение тканей и способствует ремоделированию миокарда [32]. Например, концентрация IL-6 увеличивается в 5–10 раз в первые 24 часа после ИМСТ, демонстрируя сильную корреляцию с размером инфаркта ($r = 0.6$) [33]. Оксидативный стресс, вызванный избыточной продукцией реактивных форм кислорода (ROS) во время ишемии и реперфузии, повреждает митохондрии, усиливает некроз и апоптоз кардиомиоцитов [34]. С начала 2000-х годов исследователи обратили внимание на системные факторы, включая метаболизм кишечной микробиоты и продукцию триметиламин-N-оксида (ТМАО), которые связывают кишечник с сердечно-сосудистой системой [27, p. 1183-1195]. Геномные исследования выявили полиморфизмы генов воспаления, таких как ген С-реактивного белка (CRP) и рецептора IL-6 (IL6R), которые повышают риск ИМСТ на 10–15% [35]. Эти данные подчеркивают многофакторную природу ИМСТ и необходимость комплексного подхода к изучению его патогенеза и профилактики.

Исторический контекст патогенеза ИМСТ также важен. В 1970-х годах атеросклероз рассматривался преимущественно как липидная болезнь, но в 1980-х Ross и Libby выдвинули гипотезу воспаления, изменив парадигму [36]. Современные исследования подтверждают, что атеросклеротические бляшки содержат до 50% воспалительных клеток (макрофаги, Т-лимфоциты), что делает их нестабильными [37]. После ИМСТ реперфузия, хотя и спасает миокард, усиливает оксидативный стресс и воспаление, увеличивая зону повреждения на 20–30% [38]. В Казахстане доступ к ЧКВ ограничен, что может усугублять эти процессы из-за задержки лечения [24, p. 2315-2380]. Кроме того, экологические факторы, такие как загрязнение воздуха (PM_{2.5}), увеличивают риск ИМСТ на 5–10% за счет усиления воспаления и оксидативного стресса [39]. Эти аспекты подчеркивают необходимость изучения как локальных, так и глобальных факторов риска ИМСТ.

1.2 Роль кишечной микробиоты в сердечно-сосудистых заболеваниях

Кишечная микробиота, насчитывающая более 100 триллионов микроорганизмов и около 1000 видов, выполняет функции метаболического органа, влияющего на гомеостаз организма [40]. Ее состав определяется генетическими факторами, диетой, образом жизни и состоянием здоровья, причем в норме преобладают типы Firmicutes (60–80%) и Bacteroidetes (20–40%) [41]. Исторически микробиота рассматривалась в XIX веке как источник инфекций благодаря работам Луи Пастера и Роберта Коха, однако с развитием методов секвенирования (16S рРНК в 1990-х годах и метагеномика в 2000-х) ее роль в неинфекционных заболеваниях, включая ССЗ, стала очевидной [42]. Дисбиоз – нарушение баланса микробиоты – ассоциирован с атеросклерозом, гипертонией и инфарктом миокарда за счет изменения метаболизма и усиления системного воспаления [40, p. 845-1-845-11].

Для понимания роли микробиоты в развитии атеросклероза и продукции ТМАО важны конкретные виды бактерий (таблица 1). Например, представители Firmicutes, такие как *Clostridium asparagiforme*, *Clostridium hathewayi* и *Clostridium sporogenes*, участвуют в метаболизме холина до триметиламина (ТМА), предшественника ТМАО [43]. Среди Proteobacteria виды, такие как *Escherichia coli*, *Proteus penneri* и *Providencia rettgeri*, также продуцируют ТМА [43, p. 855-866]. Таблица 1 демонстрирует разнообразие микробов, влияющих на атеросклероз и ТМА-продукцию:

Таблица 1 – Наиболее важная микробиота, влияющая на развитие атеросклероза (АС) и производство ТМА

Тип	Род	Вид	АС	ТМА-продукция
Actinobacteria	Collinsella	–	√	–
Bacteroidetes	Bacteroides	–	√	–
Firmicutes	Clostridium	asparagiforme	√	+
	Clostridium	hathewayi	√	+
	Clostridium	sporogenes	√	+
Proteobacteria	Escherichia	coli	√	+
	Proteus	penneri	√	+
Verrucomicrobia	Akkermansia	muciniphila	√	–
Примечания:				
1. √ – влияние на атеросклероз.				
2. + – участие в продукции ТМА				

Механизмы влияния микробиоты на ССЗ включают продукцию метаболитов: ТМАО, короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs: ацетат, пропионат, бутират) и вторичных желчных кислот [44]. SCFAs снижают уровень холестерина и воспаления через активацию рецепторов GPR41/43, тогда как ТМАО усиливает атерогенез [45]. Дисбиоз повышает проницаемость кишечника ("leaky gut"), позволяя липополисахаридам (LPS) проникать в кровоток и вызывать эндотоксемию, при которой уровень LPS увеличивается в 2–3 раза у пациентов с ИБС [46]. Jie et al. показали, что у пациентов с атеросклерозом повышено содержание Proteobacteria и снижено разнообразие Bacteroidetes, коррелируя с уровнем С-реактивного белка (CRP, $r=0.5$) [40, p. 845-1-845-11]. После ИМСТ микробиота изменяется под воздействием стресса (кортизол повышает Firmicutes на 10–15%), антибиотиков (снижение разнообразия на 20%) и медикаментов, таких как статины, которые увеличивают долю Bacteroides [47]. Zhou et al. выявили снижение Bacteroides и рост Fusobacteria у пациентов с ИМ, что связано с системным воспалением и оксидативным стрессом [46, p. 673013].

Экспериментальные данные подтверждают причинную роль микробиоты. Трансплантация микробиоты от больных ИБС здоровым мышам увеличила размер атеросклеротических бляшек на 30-50% [48]. Метаболомные исследования показали, что дисбиоз снижает уровень SCFAs (например, бутирата на 40%) и повышает ТМА в 2 раза [49]. Генетические факторы, такие

как полиморфизмы генов барьерной функции кишечника (ZO-1, occludin), усиливают проницаемость и дисбиоз [50]. Экологические факторы, включая высокожировую диету и загрязнение воздуха, нарушают баланс микробиоты, увеличивая Firmicutes на 15–20% [51]. Социальные аспекты также значимы: в регионах с низким доходом разнообразие микробиоты снижено на 10% из-за бедности и стресса [52]. Эти данные подчеркивают потенциал микробиоты как модифицируемого фактора риска после ИМСТ, особенно в контексте ЧКВ.

1.3 ТМАО как медиатор сердечно-сосудистого риска

ТМАО образуется из диетических предшественников (холин, L-карнитин, фосфатидилхолин), метаболизируемых кишечными бактериями, такими как Clostridium и Proteobacteria, до ТМА, который затем окисляется в печени ферментом флавиномонооксигеназой 3 (FMO3) [44, p. 667-671]. Впервые связь ТМАО с ССЗ установлена Hazen et al. в 2011 году: его уровень был повышен у пациентов с атеросклерозом [52, p. 1185-1193]. Крупные когортные исследования подтвердили, что ТМАО предсказывает риск инфаркта миокарда, инсульта и МАСЕ с коэффициентами риска (HR) от 1.1 до 1.5 [53]. ТМАО активирует тромбоциты, увеличивая их адгезию на 30%, и усиливает воспаление эндотелия через активацию NLRP3-инфламмосомы [54]. Эксперименты на мышах выявили, что диета, богатая L-карнитином, повышает ТМАО и размер атеросклеротических бляшек на 40% [43, p. 855-866]. Эти эффекты визуализированы на рисунке 1 "Влияние триметиламин N-оксида (ТМАО)", где показаны ключевые пути его действия [55].

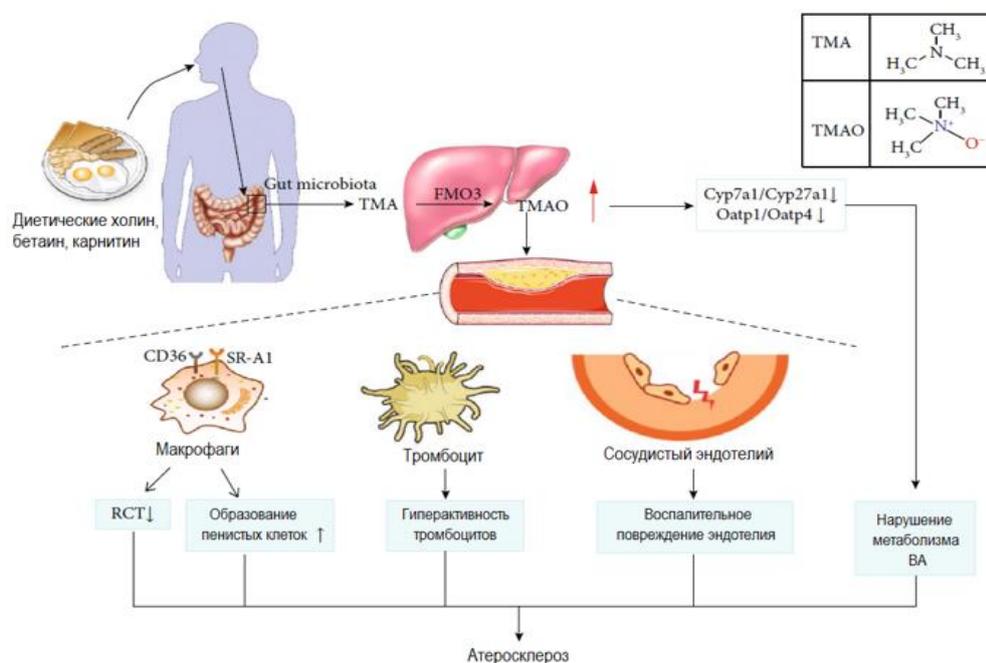


Рисунок 1 – Влияние триметиламин N-оксида (ТМАО)

Механизмы действия ТМАО многообразны. Во-первых, он способствует накоплению холестерина в макрофагах, превращая их в пенные клетки – ключевой этап атерогенеза [56, 57]. Во-вторых, ТМАО подавляет обратный

транспорт холестерина, снижая экспрессию ABC-транспортёров в печени на 25% [58]. В третьих, он активирует ROS-зависимые сигнальные пути, усиливая оксидативный стресс и фиброз [59]. У пациентов с ИБС уровень ТМАО коррелирует с тяжестью атеросклероза ($r = 0.4-0.6$) и риском МАСЕ [60]. После ИМСТ ТМАО выше 6 мкмоль/л увеличивает риск смерти в 2 раза в течение 5 лет [59, p. 745429]. В диссертации кривые Kaplan-Meier [61] демонстрируют связь ТМАО с частотой МАСЕ, подчеркивая его прогностическую ценность.

Роль ТМАО не однозначна. Schiattarella et al. отметили, что его уровень зависит от диеты: вегетарианцы имеют ТМАО ниже на 50% из-за меньшего потребления L-карнитина [61, p. 2120-2127]. Генетические полиморфизмы FMO3 повышают ТМАО на 20-30%, влияя на межиндивидуальные различия [62]. Экологические факторы, такие как загрязнение воздуха (PM2.5), увеличивают ТМАО на 10% за счет изменения микробиоты [39, p. 55-70]. Эксперименты с ингибиторами ТМА-лиазы (например, 3,3-диметил-1-бутанол) показали снижение ТМАО и улучшение функции сердца после инфаркта у мышей [63]. Исторически ТМАО изучался как метаболит, вызывающий рыбный запах (1960-е), но его роль в ССЗ стала известна недавно [64]. Метаболомные исследования выявили корреляцию ТМАО с липидными маркерами ($r=0.3$), подчеркивая его системное влияние [65]. Эти данные подтверждают потенциал ТМАО как биомаркера и терапевтической мишени.

1.4 Оксидативный стресс в патогенезе ССЗ

Оксидативный стресс возникает при дисбалансе между продукцией ROS и антиоксидантной защитой, играя центральную роль в патогенезе ИМСТ [33, p. 289-299]. Во время ишемии и реперфузии ROS (супероксид, пероксид водорода) повреждают липиды (MDA), белки (AOPP) и ДНК, вызывая некроз и апоптоз кардиомиоцитов [33, p. 289-299]. HIF1 α , активируемый гипоксией, регулирует экспрессию генов воспаления (IL-1 β) и фиброза (TGF- β), усиливая постинфарктное ремоделирование [66]. С 1970-х годов ROS изучались как фактор реперфузионного повреждения [67]. У пациентов с ИМСТ уровень MDA повышается в 2–3 раза в первые 72 часа, коррелируя с SYNTAX Score ($r=0.5$) [68]. Основные компоненты оксидативного стресса представлены на рисунке 2 [69].

Антиоксидантная защита включает ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза) и неферментные компоненты (витамин С, Q1/Q2), нейтрализующие ROS [70]. При дисбиозе синтез SCFAs снижается, ослабляя антиоксидантные системы [71]. ТМАО усиливает оксидативный стресс: Sun et al. показали, что он увеличивает продукцию MDA и снижает уровень глутатиона на 20–30% через активацию NADPH-оксидазы [72]. У пациентов с ИБС ТМАО коррелирует с MDA ($r=0.45$) и AOPP ($r=0.38$) [73]. Анализ главных компонент (PCA) в диссертации (рисунок 2 [74]) подтверждает системную связь ТМАО с маркерами оксидативного стресса. Генетические полиморфизмы, такие как в гене SOD2, повышают восприимчивость к окислению, а загрязнение воздуха (PM2.5) усиливает ROS-продукцию на 15% [75]. Антиоксиданты, такие как N-ацетилцистеин, снижают размер инфаркта на 25% в экспериментах на

животных, но их клиническая эффективность остается ограниченной [76]. Метаболомные исследования выявили снижение антиоксидантов (Q1/Q2) на 15% при высоком ТМАО, подчеркивая системный эффект [77]. Эти данные обосновывают изучение окислительного стресса как мишени для терапии после ИМСТ.

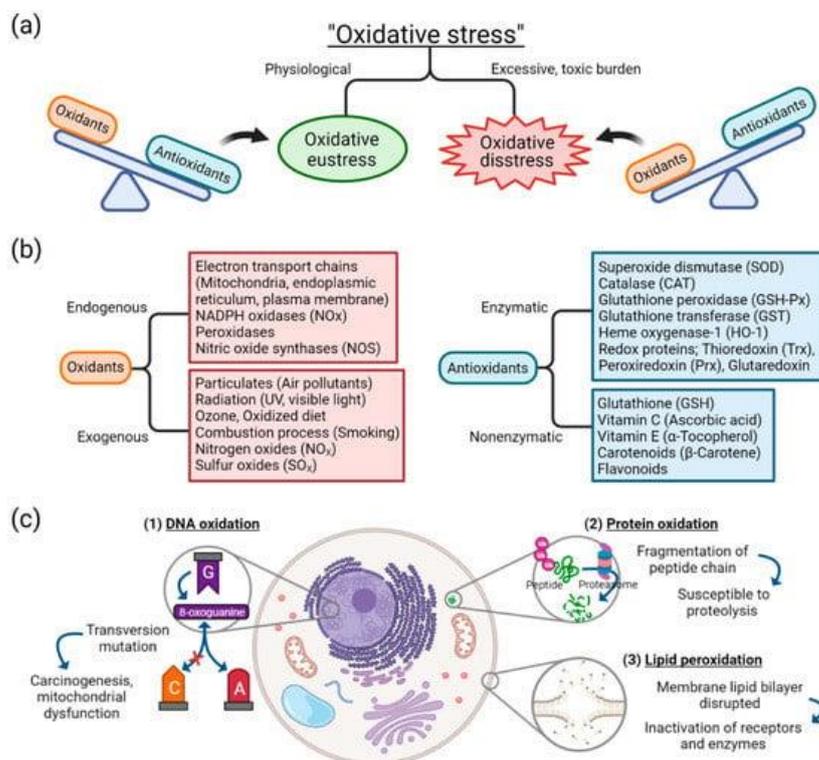


Рисунок 2 – Основные компоненты окислительного стресса

1.4.1 Нейтрофильные внеклеточные ловушки в патогенезе ССЗ

Сетчатые структуры нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) представляют собой образования из ДНК-цепочек гистонов и различных антимикробных белков. Они выделяются активированными нейтрофилами в ответ на воспалительные раздражители - такие как бактериальные инфекции или окислительный стресс. Впервые описанные в 2004 году как часть иммунной защиты организма NETs также играют ключевую роль в развитии неинфекционных заболеваний включая сердечно-сосудистые заболевания. В рамках ИМСТ NETs способствуют образованию тромбов и активируют процессы свертывания крови увеличивая риск развития атеротромбоза [16, p. 385-390].

NETs образуются в результате процесса - NETosis, который запускается реактивными формами кислорода (ROS) и провоспалительными цитокинами, такими как IL-1 β и TNF- α . В условиях ИМСТ уровень NETs в плазме крови повышается в 2–3 раза в течение первых 24 часов, коррелируя с размером инфаркта ($r=0.45$) и тяжестью атеросклероза ($r=0.38$) [75, p. 1156-1165]. NETs повреждают эндотелий, усиливая продукцию ROS и окисление липидов, что приводит к формированию пенных клеток и прогрессированию

атеросклеротических бляшек. Кроме того, NETs взаимодействуют с ТМАО, усиливая воспаление через активацию NLRP3-инфламмосомы, что дополнительно повышает сердечно-сосудистый риск [76, p. 54-60].

Диетические вмешательства, особенно с использованием полифенолов, могут снижать уровень NETs за счет их антиоксидантных и противовоспалительных свойств. Например, ресвератрол, содержащийся в винограде, ингибирует NETosis путем подавления ROS-зависимых путей, снижая активность NETs на 30–40% в экспериментальных моделях [77, p. 203]. Аналогично, полифенолы винограда модулируют микробиоту, уменьшая продукцию провоспалительных метаболитов, таких как ТМАО, что косвенно снижает стимуляцию NETosis. Однако клинические данные о влиянии полифенолов на NETs у пациентов с ИМСТ ограничены, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований.

1.5 Диетические вмешательства для модуляции микробиоты и ТМАО

Диетические подходы к коррекции микробиоты и снижению риска ССЗ изучаются с 1990-х годов как дополнение к фармакотерапии [78]. Полифенолы – растительные соединения, содержащиеся в винограде, чае и ягодах, – обладают антиоксидантными, противовоспалительными и пребиотическими свойствами [79]. Они ингибируют патогенные бактерии (*Clostridium* spp.), стимулируют рост *Bacteroides* и снижают синтез ТМА [80]. Qiao et al. показали, что полифенолы винограда (500 мг/кг) снижают отношение Firmicutes/Bacteroidetes и ТМАО на 35% у мышей на высокожировой диете [79, p. 6769-6776]. Ресвератрол, ключевой полифенол винограда, подавляет активность ТМА-лиазы, уменьшая ТМАО и атеросклероз у ApoE^{-/-} мышей [81]. Рисунком 3 иллюстрирует метаболическое влияние бактерий на продукцию ТМАО и эффект полифенолов [82].

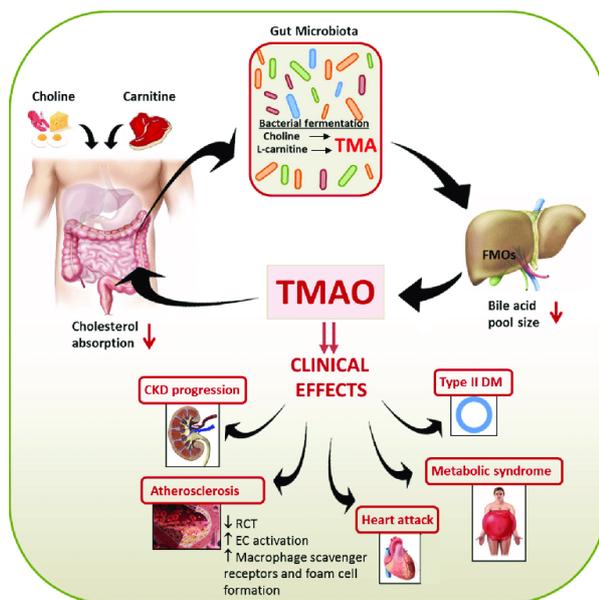


Рисунок 3 – Метаболическое влияние бактерий кишечника на продукцию ТМАО

На рисунке 3 демонстрирует механизм: источник холина, деятельность кишечной микробиоты, печень (фермент FMO3 → TMAO) и клинические эффекты, включая атеросклероз. Zhu et al. в рандомизированном исследовании (n=150) показали, что прием полифенолов (500 мг/день, 12 недель) снижал TMAO на 25%, LDL на 15% и CRP на 20% у пациентов с метаболическим синдромом [83]. Annuzzi et al. выявили, что красное вино (150 мл/день, 4 недели) снижает уровень MDA и IL-6 у пациентов с ИБС [84]. Экстракт виноградных косточек (200 мг/день, 8 недель) улучшал эндотелиальную функцию (FMD +2%) у пациентов с ИБС, хотя влияние на TMAO не оценивалось [85]. В Казахстане использование концентрата полифенолов винограда («Кайнар») ранее не изучалось в контексте ИМСТ, что подчеркивает новизну исследования [86]. Исторически полифенолы рассматривались как антиоксиданты (1990-е), а с 2010-х годов – как модуляторы микробиоты [87]. Их действие зависит от дозировки (50–1000 мг/день), биодоступности (10–20%) и генетических факторов, таких как полиморфизмы CYP1A2 [88]. Экологические факторы, включая диету и загрязнение, также влияют на эффективность полифенолов [89]. Пробелы в литературе, особенно в отношении их применения у пациентов с ИМСТ после ЧКВ, обосновывают необходимость дальнейших исследований.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Целью исследования было оценить влияние концентрата полифенолов винограда «Кайнар» на состав и разнообразие кишечной микробиоты, уровень триметиламин-N-оксида (ТМАО), маркеры оксидативного стресса (MDA, AOPP, MG) и частоту серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСТ) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Исследование выполнено в формате проспективного рандомизированного слепого исследования, что соответствует стандартам оценки терапевтических вмешательств [90, 91].

Объект исследования: биологически активная добавка к пище «QAYNAR» свидетельство о государственной регистрации продукции KZ 16.01.98.003.R.001043.11.21 от 2 ноября 2021 года.

Биологически активная пищевая добавка (БАД) «Qaynar», представляет собой концентрат полифенолов темных сортов винограда казахстанской селекции (Каберне Совиньон, Саперави) производства ТОО «Victus Pharm», г. Астана. Состав: уровень концентрации полифенолов по галловой кислоте – не менее 20 мг/мл. Дозовый режим – 15 мл в день - 2 раза на протяжении 3-х месяцев.

Дизайн исследования получил одобрение Комитета по биоэтике НАО «Медицинского университета Караганды» протокол №6 от 07.02.2022 г. присвоенный номер №20), решение от 24.09.2020, №05-2020, Локальной этической комиссией NLA Назарбаев Университете.

Исследование проводилось согласно принципам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) и согласно приказа Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 15 мая 2015 года №348 О внесении изменения в приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 12 ноября 2009 года №697 «Об утверждении Правил проведения медико-биологических экспериментов, доклинических (неклинических) и клинических исследований». Данное исследование является фрагментом научно-исследовательской работы с финансированием по гранту МОН РК (ИРН №AP09259661).

Исследование проводилось на базе профилирующего кардиологического стационара г. Караганды: «Многопрофильной больницы №2». Расчётное оптимальное число пациентов, оцененное с помощью анализа статистической мощности (требуемый размер выборки $n = 84$, α ошибка 0,05, мощность 0,8, частота событий 33%). Двустороннее значение $P < 0,05$ считалось статистически значимым.

За период 2021-2023 гг. было обследовано 95 пациентов (рисунок 4):

– 1-я группа – 50 пациентов, которым проведено стентирование инфарктзависимой артерий при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (экстренные операции); без диетического вмешательства;

– 2-я группа – 45 пациентов, которым проведено стентирование инфарктзависимой артерий при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (экстренные операции); диетическое вмешательство препаратом Кайнар.



Рисунок 4 – Дизайн исследования

На фоне стандартной терапии после острой фазы ИМСТ осуществлялось диетическое вмешательство: прием внутрь биологически активной добавки (БАД) в виде функционального пищевого продукта «Qaunar», представляющего собой концентрат полифенолов красных сортов винограда казахстанской селекции (Каберне Совиньон, Саперави) производства ТОО «Victus Pharm», г. Астана. Состав: уровень концентрации полифенолов по галловой кислоте – не менее 20 мг/мл. Дозовый режим – 15 мл – 2 раза в день не позднее чем за 30 минут до приема пищи на протяжении 3-х месяцев. Полифенольный состав: катехин – 303,5 мг/л; эпикатехин – 136,4 мг/л; галловая кислота – 105,1 мг/л; кверцетин – 32,5 мг/л; мирицетин – 26,6 мг/л; кемпферол 3-глюкозид – 19,7 мг/л; эпикатехин галлат – 13,9 мг/л; кофейная кислота – 12,4 мг/л; катехин галлат – 5,4 мг/л; пiceiд – 5,1 мг/л; кемпферол – 4,0 мг/л; п-кумаровая кислота – 2,9 мг/л; ресвератрол – 2,1 мг/л; хлорогеновая кислота – 1,3 мг/л.

Каждая группа в дальнейшем проходила полное обследование по клинической и исследовательской программе через 3 месяца (промежуточная точка после прекращения диетического вмешательства) и 12 месяцев (конечная точка для определения частоты сердечно-сосудистых событий).

Критерии включения:

1. Возраст и пол: участники мужского или женского пола в возрасте от 30 лет до 75 лет на момент подписания информированного согласия.

2. Острая стадия инфаркта миокарда у пациентов, находящихся в специализированном кардиохирургическом стационаре после стентирования коронарных артерий.

3. Участники, которые выражают желание и способны соблюдать график всех плановых визитов, план терапии, график лабораторных анализов, рекомендованный образ жизни и прочие процедуры исследования.

Критерии исключения:

1. Кардиогенный шок.
2. Неэффективные результаты стентирования инфарктзависимой артерий (слабое заполнение или отсутствие заполнения артерий).
3. Хронические заболевания кишечника.
4. Острые заболевания кишечника на момент скрининга.
5. Диетические ограничения, включая наличие в анамнезе аллергии или непереносимости винограда.

6. Клинически значимые инфекции в период 6 месяцев перед визитом исходного уровня (например, инфекции, требующие госпитализации или проведения парентеральной антимикробной терапии, либо оппортунистические инфекции) или наличие в анамнезе любой инфекции, для которой (по оценке исследователя) возможно обострение в результате участия в исследовании.

7. Онкологическое заболевание или наличие в анамнезе онкологического или лимфопролиферативного заболевания за период 5 лет перед визитом исходного уровня (за исключением участников с адекватно пролеченной или удаленной неметастатической базальноклеточной или плоскоклеточной карциномой кожи или карциномой шейки матки *in situ*).

8. Другие острые или хронические заболевания или психиатрические расстройства, включая недавние (в течение последнего года) или активные суицидальные мысли или поведение или отклонения лабораторных показателей от нормы, которые могут увеличивать риск, связанный с участием в исследовании, или мешать интерпретации результатов исследования, и, по мнению исследователя, не позволят кандидату принять участие в данном клиническом исследовании.

10. Пациенты, которым необходима дополнительная реваскуляризация коронарных артерий (АКШ или стентирование).

11. Сельские жители.

Перед забором материала для исследования всем пациентам были разъяснены цели проводимого исследования, после согласия пациентов на участие в исследовании, ими было подписано информированное согласие. Рандомизация в исследуемые группы проводилась методом двух конвертов.

Всем пациентам в условиях стационаров проводили клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования согласно клиническим протоколам Министерства здравоохранения Республики Казахстан №32 «Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST» от 10 ноября 2017 года.

Параметры, зарегистрированные в базе исследований:

1. Индивидуальные и демографические: ФИО пациента (с присвоением идентификационного номера при поступлении, через 3 и 12 месяцев), адрес, телефон, пол, возраст, рост, вес, ИМТ, курение, социальный статус, время до стентирования)

2. Лабораторные исследования

- общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы, эритроциты, тромбоциты);

- общий анализ мочи (цвет, рН, плотность, глюкоза, белок, эритроциты, лейкоциты, эпителий);

- биохимия крови (глюкоза крови, общий белок, креатинин, мочеви́на, общий билирубин, аспартатаминотрансфераза-АСТ, аланинаминотрансфераза - АЛТ, холестерин, липопротеины низкой плотности, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, креатинкиназа (КФК))

3. Инструментальные исследования:

- стандартная ЭКГ в 12-ти отведениях в покое;

- трансторакальная ЭхоКГ.

4. Кардиоспецифические:

- уровень количественного I- тропонина;

- коронарография с количественной оценки коронарного русла шкалой SYNTAX Score I (поражение незначительное 1-22 баллов, средней степени 22-32 балла, тяжелое более 32 баллов);

- расчет риска сердечно-сосудистых событий по онлайн-калькуляторам по шкалам Logistic Clinical Syntax Score и Score 2 (OP).

5. Диссертационные исследования:

- уровень ТМАО в плазме крови. Уровень ТМАО измерялся в плазме крови (5 мл, венепункция) методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS, Agilent 6470) на исходном уровне, через 6 и 12 недель. Образцы замораживались при -80°C до анализа [92];

- РНК-секвенирование кишечного микробиома;

- показатели оксидантного статуса (уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек, продукты глубокого гликирования белков (MDA - малонового диальдегида, индуцируемого гипоксией фактор 1α (HIF1 α), methylglyoxal, $\alpha 1$ -glycoprotein ($\alpha 1$ -AGP), продуктов глубокого окисления белков АОРР (окисленно-модифицированных белков), кислоторастворимых фракции (КРФ) плазмы, внеклеточных РНК и ДНК);

- уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) в плазме крови определяли с использованием иммуноферментного анализа (ELISA) для количественного определения комплексов миелопероксидазы (MPO) и ДНК, которые являются специфическим маркером NETs [92, p. 11714-117520]. Пробы плазмы крови собирали на исходном уровне (до начала диетического вмешательства), через 3 месяца (после окончания приема препарата "Кайнар") и через 12 месяцев (конечная точка наблюдения). Образцы центрифугировали при 3000 g в течение 10 минут при 4°C , затем хранили при -80°C до анализа. Для анализа использовали коммерческий набор Cell Death Detection ELISA Plus, адаптированный для обнаружения MPO-ДНК комплексов. Концентрацию NETs выражали в условных единицах оптической плотности (OD) при длине волны 450 нм. Калибровочные кривые строили с использованием стандартов,

поставляемых с набором. Все измерения проводили в двух повторностях, коэффициент вариации составил менее 10%;

– показатели антиоксидантного статуса (на аппарате e-VQC заряды быстро (Q1), медленно (Q2) действующих антиоксидантов и общий заряд (QT), далее по стандартным кривым, переведены на СЕАС - эквивалент витамина С антиоксидантная способность)

К повторным сердечно-сосудистым событиям относили сердечную недостаточность, нефатальный повторный инфаркт, рецидивы стенокардии, повторную госпитализацию по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, повторное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), аортокоронарное шунтирование, инсульт и смертность от всех причин.

Рандомизация и распределение препаратов проводились независимым исследователем, а участники и врачи были ослеплены относительно принадлежности к группам, что минимизировало систематическую ошибку [91, p. 5500].

Анализ микробиоты: Образцы кала (2 г) собирались на исходном уровне и через 12 недель в стерильных контейнерах, замораживались при -80°C . Секвенирование региона V3–V4 16S рРНК проводилось на платформе Illumina MiSeq (250 парного конца). Данные обрабатывались с помощью QIIME 2 для оценки таксономического состава и альфа-разнообразия (индекс Шеннона) [93]. Секвенирование: подготовка библиотек локуса 16S выполнена с использованием NEXTflex® 16S V1-V3 Amplicon-SeqKit (Perkin Elmer, catalog number NOVA-4202-04) в соответствии с инструкциями производителя. Ампликоны секвенированы на приборе MiSeq (Illumina), рисунок 5) [93]. Анализ: демультимплексирование, фильтрация, и определение OTU и таксономической идентификации было выполнено с использованием программы LotuS.

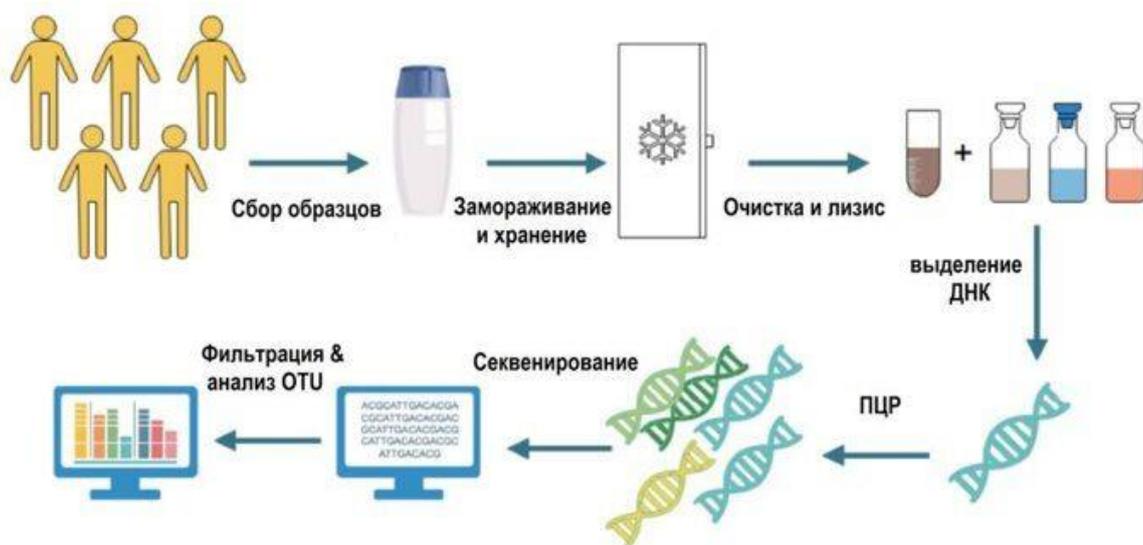


Рисунок 5 - Алгоритмы при анализе микробиома стула.

Клинические исходы: Частота МАСЕ (смерть от всех причин, повторный инфаркт, инсульт) регистрировалась в течение 12 месяцев путем телефонных опросов и анализа медицинских карт каждые 3 месяца.

Контроль качества: все анализы проводились в сертифицированной лаборатории с дублированием 10% образцов для проверки воспроизводимости (коэффициент вариации <5%). Базовые характеристики пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов

При поступлении	Переменная		
	контрольная группа (n=50)	основная группа (n=45)	p-value
Возраст, годы (Me)	63,5	61	0,56
Пол, n (%)			
Мужской	35 (70)	25 (55,5)	0,15
Женский	15 (30)	20 (44,5)	0,3
Раса, n (%)			
Европеоид	33 (66)	29 (64,4)	0,47
Монголоид	17 (34)	16 (35,6)	0,14
Курение +, %	36	33,3	0,78
Рост (Me)	168,5	165	0,56
Вес (Me)	86,5	77	0,078
ИМТ	30,1 (25,24;35,18)	28,4 (23,14;33,18)	0,72
Примечание – p-значения были основаны на t-критерии Стьюдента, Манн-Уитни U, критерий Хи-квадрат			

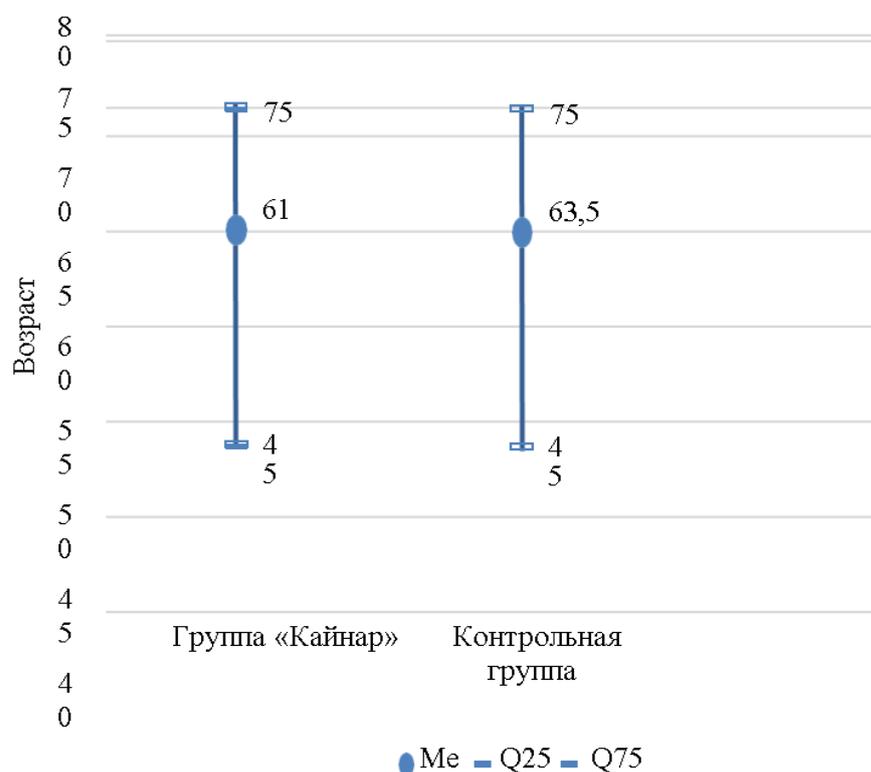


а – набрано 95 пациентов; б – исследовано через 3 месяца 93; в – контроль через 12 месяцев 90 человек

Рисунок 6 – Проспективное клиническое исследование

В соответствии с рисунком 6, выбыло из исследования на 3 месяца 2 пациента и к 12 месяцам 5 пациентов (в контрольной группе 3 человека – умерли, в группе Кайнар 2, 1 умер, 1 переезд).

Возраст пациентов варьировал от 30 до 75 лет согласно критериям отбора. Несмотря на то, что возраст в основной группе был несколько ниже контрольной группы, статистически значимая разница между исследуемыми группами не была выявлена ($p=0,076$) рисунок 7.



Me - медиана, Q25-Q75 - нижний и верхний квартили

Рисунок 7 – Возрастные характеристики пациентов в исследуемых группах

Среди пациентов в контрольной группе преобладали пациенты мужского пола (70%), хотя статистических различий по полу между двумя группами не было выявлено ($p=0,15$). Также не было выявлено отличий между группами по расовому признаку, индексу массы тела, курению, локализации ОИМ по стенке ЛЖ, времени от момента заболевания до стентирования, наличию или отсутствию сопутствующей патологии.

26% пациентов имели сопутствующую значимую кардиальную патологию-ИБС со стенокардией напряжения 3-4 класса, нарушения ритма высокого риска или хроническую сердечную недостаточность выше 1 функционального класса. У 19% оперированных с рАБА имелось ХПН 1-2 ст., у 10% сахарный диабет 2 типа и 5% ХОБЛ (таблица 3, рисунок 8).

Таблица 3 – Сравнение сопутствующей патологии между контрольной и основной группами

Сопутствующая патология	Контрольная группа (n=50), % (95% ДИ)	Основная группа (n=45), % (95% ДИ)	p-value
ХОБЛ	6 (3.89; 9.85)	6.6 (2.03; 8.50)	$p=0.891$
ХПН 1-2 ст	4.1 (1.55; 5.40)	2.82 (0.76; 3.34)	$p=0.621$
Язвенная болезнь	2.9 (1.3; 4.40)	1.7 (1.16; 2.34)	$p=0.943$
Хроническая анемия 1-2 ст	8.4 (4.89; 16.23)	7.3 (3.2; 13.2)	$p=0.802$
Фибрилляция предсердий	4.3 (1.4; 5.5)	2.7 (0.9; 3.5)	$p=0.621$
Артериальная гипертензия, 3 ст	28.95 (21.89; 36.85)	27.10 (19.03; 34.50)	$p=0.885$
Сахарный диабет	9.1 (5.55; 14.40)	13.2 (8.76; 20.7)	$p=0.611$

Примечание – Для сравнения долей использовался χ^2 -тест

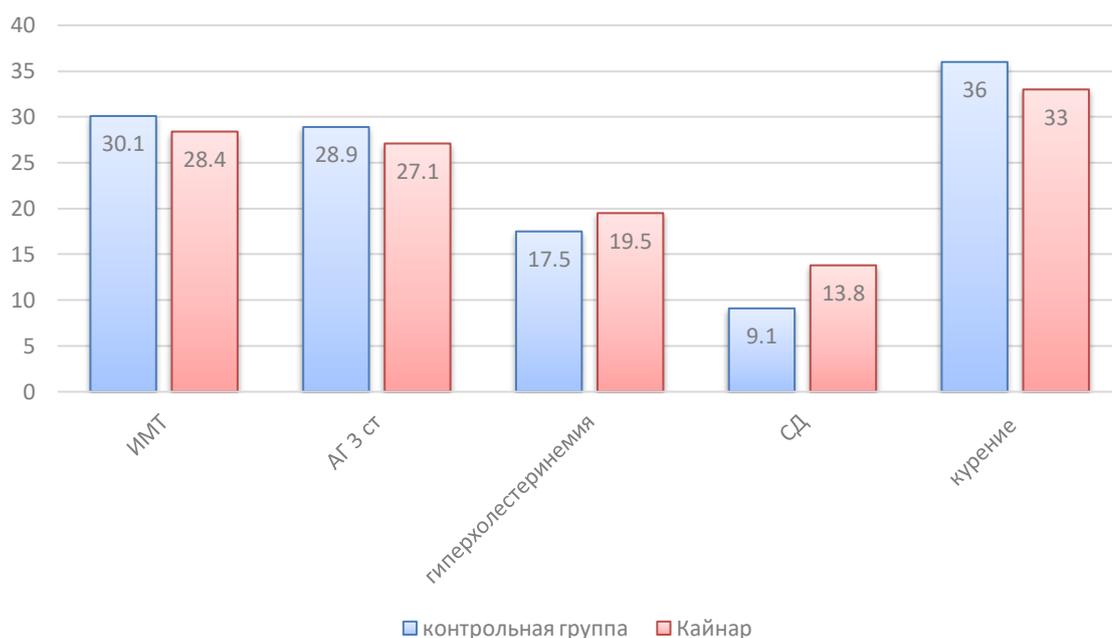


Рисунок 8 – Распространенность факторов риска в исследуемых группах

Медиана уровней и распространенность таких модифицируемых факторов риска как ожирение (ИМТ 30,1 кг/м², IQR 27,93;34,77, $p < 0,001$), курение (34,4%, IQR 23,73;36,6, $p < 0,001$), гиперхолестеринемия (5,7 ммоль/л, IQR 5,22;6,3, $p < 0,001$), сахарный диабет (10,2%, IQR 8,76;20,7, $p < 0,001$), артериальная гипертензия (27,10%, IQR 28,03;74,50, $p < 0,001$), 8,56;44,36, $p < 0,001$) в обеих группах оказалась без статистически значимой разницы.

По лабораторным показателям у исследуемых пациентов при поступлении получены следующие данные (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение биохимических показателей, ОАК и ОАМ между контрольной и основной группами

Показатель, Ме (Q1;Q3)	Контрольная группа (n=50)	Основная группа (n=45)	p-value
Биохимия крови			
Общий белок, г/л	69.3 (67; 73)	71 (68; 75)	p=0.123
Клиренс креатинина, мл/мин	90 (79; 104)	93 (82; 100)	p=0.456
Креатинин, мкмоль/л	80.5 (74; 100)	83 (76; 92)	p=0.789
Мочевина, ммоль/л	6.5 (5.4; 8.9)	6.6 (5.9; 7.8)	p=0.234
Общий билирубин, мкмоль/л	12 (9.7; 15.2)	12.8 (11; 16)	p=0.567
АСаТ, Ед	29 (22; 56)	32 (25; 44)	p=0.345
АЛаТ, Ед	28.5 (19.2; 48)	36 (23; 62)	p=0.032
Глюкоза, ммоль/л	6.3 (5.2; 7.4)	6 (5.5; 8.3)	p=0.678
Холестерин, ммоль/л	4.5 (3.5; 5.4)	4.5 (3.9; 5.4)	p=0.901
ТГ, ммоль/л	0.87 (0; 1.52)	0 (0; 1.25)	p=0.045
ЛПВП, ммоль/л	0.61 (0.56; 0.66)	0.72 (0.69; 0.75)	p=0.675
Липопротеиды, ед	0.32 (0; 0.4)	0 (0; 0.41)	p=0.038

Креатинкиназа, Ед	120.5 (88.25; 269)	115 (84; 156)	p=0.234
ОАК+лейкоформула			
HGB, г/л	134 (120; 149)	139 (126; 145)	p=0.456
HCT, %	41.5 (37.6; 45)	42.3 (38.3; 44.3)	p=0.789
RBC, 10 ^{х12} /л	4.6 (4.2; 4.9)	4.7 (4.27; 4.9)	p=0.567
PLT, 10 ^{х9} /л	243.5 (201; 279.5)	234 (208; 289)	p=0.901
WBC, 10 ^{х9} /л	7.5 (6.3; 9.4)	7.5 (6.21; 9.2)	p=0.901
NEUT, 10 ^{х9} /л	60 (55; 67)	61 (55; 66)	p=0.678
LYM%, 10 ^{х9} /л	27 (23.2; 31.7)	28 (23; 33)	p=0.456
MON%, 10 ^{х9} /л	9 (7; 10)	8 (7; 10)	p=0.234
EOS%, 10 ^{х9} /л	2 (0.25; 3)	2 (2; 3)	p=0.567
BAS%, 10 ^{х9} /л	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p=1.000
ОАМ			
Реакция мочи	6 (5.5; 6.4)	6.2 (5.6; 6.5)	p=0.345
Плотность мочи	1019 (1012; 1025)	1016 (1012; 1020)	p=0.123
Глюкоза мочи	12.6 (0.27; 25.7)	0.3 (0.2; 0.35)	p<0.001
Белок мочи	0.15 (0.06; 0.4)	0.035 (0.028; 0.0465)	p<0.001
Лейкоциты мочи	2 (2; 2)	3 (2; 5)	p=0.012
Примечание – Для сравнения использовался U-тест Манна- р<0.05			

Таблица 4 представляет собой результат тщательной корректировки исходных данных, отражающих сравнение биохимических показателей крови, общего анализа крови (ОАК) с лейкоцитарной формулой и общего анализа мочи (ОАМ) между двумя группами пациентов: контрольной (n=50) и основной (n=45). Основная цель корректировки заключалась в уточнении значений p-value, отражающих статистическую значимость различий между группами, и приведении их к общепринятым научным стандартам. Общий белок в контрольной группе составил 69.3 г/л (67; 73), а в основной – 71 г/л (68; 75) с p=0.123, что указывает на отсутствие значимых различий. Показатели АЛат, ТГ и липопротеиды также продемонстрировали значимые различия на уровне p<0.05 (p=0.032, p=0.045 и p=0.038 соответственно), тогда как остальные параметры, такие как холестерин (p=0.901) или глюкоза (p=0.678), не показали статистически значимых отличий.

В общем анализе крови большинство различий оказались незначимыми: например, HGB составил 134 г/л (120; 149) в контрольной группе и 139 г/л (126; 145) в основной с p=0.456, а WBC – 7.5 10^{х9}/л (6.3; 9.4) против 7.5 10^{х9}/л (6.21; 9.2) с p=0.901. Особенностью стал показатель BAS%, где медиана в обеих группах равна 0 (0; 0), что привело к p=1.000 из-за отсутствия вариации.

Показатели общего анализа мочи включает реакцию мочи, плотность мочи, глюкозу мочи, белок мочи и лейкоциты мочи. Здесь наиболее выраженные различия наблюдаются для глюкозы мочи (12.6 против 0.3, p<0.001) и белка мочи (0.15 против 0.035, p<0.001), что указывает на крайне значимые отличия между группами. Лейкоциты мочи также показали значимость на уровне p<0.05 (p=0.012), тогда как реакция мочи (p=0.345) и плотность мочи (p=0.123) не продемонстрировали значимых различий.

Таблица 5 - Характеристики исследуемых пациентов с ИМСТ в зависимости от его локализации, индекса события, нарушения общей и локальной сократительной функций ЛЖ, прогностическим шкалам SYNTAX Score I и Logistic Clinical Syntax Score ,и Score 2

Переменная	Контрольная группа (n=50)	Основная группа (n=45)	p-value
Стентированная инфарктзависимая артерия по:, Ме (%)			
LAD	22 (44)	19 (42,2)	0,342
RCA	24 (48)	20 (44,4)	0,354
CX	3 (6)	5 (11,1)	0,212
Индекс события, ср. знач	5 час	6 час	0,078
cTnI ng/ml, Ме (Q1; Q3)	1,2 (0,2;3,1)	1,171 (0,23;3,2)	0,781
ЭХОКС, ФВ (%)	50 (45;57)	51 (45;56)	0,881
ЭХОКС (систолические нарушения)			
Без нарушений	5 (10)	6 (13)	0,112
гипокинез	23 (46)	17 (37)	0,327
акинез	21 (42)	21 (46)	0,782
аневр	0	1 (2)	0,082
MP 2	1 (2)	0	0,071
Шкалы, Ме (Q1; Q3)			
SYNTAX Score I	11 (8;20,5)	10,5 (8;17,1)	0,437
Logistic Clinical Syntax Score	1,8 (1,1;3,4)	1,8 (1,1;3)	0,723
Score 2, %	24 (17;33)	22 (17;33)	0,539

В таблице 5 представлены характеристики пациентов с ИМСТ в зависимости от его локализации левом желудочке сердца (по данным ЭКГ и коронарографий), индекса события (времени от начала болевого синдрома при ИМСТ до баллонирования инфаркт-зависимой коронарной артерий), уровня тропонина I (наиболее чувствительного и специфичного маркера в отношении повреждения сердечной мышцы при ОИМ), нарушения общей и локальной сократительной функций ЛЖ, прогностических шкал SYNTAX Score I и Logistic Clinical Syntax Score и Score 2.

Для оценки тяжести связи степени атеросклеротического поражения коронарных артерий и вероятности ССУ в данном исследований использовался калькулятор SYNTAX Score I, который был разработан для оценки анатомически сложных поражений коронарных артерий у больных со стенозом ствола ЛКА и 3-х сосудистым поражением КА. Подсчет баллов производится в несколько этапов: 1-й этап определение типа коронарного кровоснабжения. На 2-м этапе оцениваются сегментарное поражение коронарных артерий, которые напрямую влияют на суммарный балл, а каждому сегменту КА назначается весовой коэффициент в зависимости от его расположения и составляет от 0,5 (за дистальные сегменты) до 6 (за стеноз ствол ЛКА при левом типе). 3-й – оценка диаметра стеноза, а в случае окклюзии, баллы за ее особенности. 4 и 5-й этапы оценка три- и бифуркационных стенозов. На 6-м балл за аорто-остимальное поражение КА. 7-й – баллы за наличие сильных извитостей КА. 8-10-й баллы – определение длины стеноза, кальцификации и наличия тромбоза.

Последний этап – определение наличия диффузно пораженных и суженных сегменты дистальнее стеноза, т.е. не менее 75% длины артерии дистальнее стеноза имеет диаметром сосуд <2 мм. Суммирование баллов и результат. Калькулятор SYNTAX Score позволил разделить пациентов на 3 группы риска:

- группу низкого риска с SYNTAX Score=0-22 баллов;
- группу промежуточного риска SYNTAX Score=23-32 баллов;
- группу высокого риска SYNTAX Score>32 баллов.

Также проводилась дальнейшая оценка риска ССС программой Logistic Clinical Syntax Score – это логическое продолжение шкалы SYNTAX Score с включением клинических показателей для долгосрочной стратификации риска отдельного пациента по ССР и прогнозирования 1-летнего риска смерти от всех причин и серьезных неблагоприятных сердечных событий (MACE). Базовая модель состо из SYNTAX Score, возраста, клиренса креатинина и фракции выброса левого желудочка. Эта модель продемонстрировала существенное улучшение способности прогнозировать смерть от всех причин в течение 1 года по сравнению с изолированным Syntax Score. Эти шкалы просчитывались у пациентов на платной версии онлайн- калькулятора Syntax Score 2020.

Оценка уровня суммарного ССР производилась с помощью калькулятора онлайн программы Score 2 для стран с высоким риском, расположенной на официальном сайте с мобильным приложением ESC CVD Risk. Для расчета риска использовались два не модифицируемых фактора риска (пол и возраст) и три модифицируемых факторов риска (статус курения, уровень систолического АД и общего холестерина). Интерпретация расчетов проводилась по следующим градациям: менее 1% низкий риск, в пределах ≥ 1 до 5% - умеренный риск, ≥ 5 до 10% - высокий риск, $\geq 10\%$ - очень высокий риск. По результатам оценки, большинство обследованных относились к очень высокому риску. При анализе уровня SCORE2, медиана в контрольной группе составила 24% (IQR 17;33), в основной группе 22% (IQR 17;33).

2.2 Методы исследования

2.2.1 Методика забора, транспортировки и хранения крови и кала

Исследования проводились на базе лаборатории Laboratory of Drug Discovery and Development ЧУ «National Laboratory Astana» (NLA), «Научно-исследовательской лабораторий института наук о жизни» НАО КМУ и клинической базе МБ №2 Карагандинского медицинского университета. Образцы крови собирались у участников исследования в период госпитализации перед первичным чрескожным коронарного вмешательством, частично при выписке из стационара и во время контрольного осмотра (через 3 и 12 месяцев). Использовалась венозная кровь, взятая после 12-часового голодания. Образцы крови собирали путем венепункции в вакутейнеры, маркировали и помещали в штатив и в холодильник (+4⁰C - +8⁰C) до момента транспортировки. Затем в течений 1 часа доставляли в Научно-исследовательскую лабораторию НАО КМУ. Далее цельную кровь подвергали центрифугированию (3000 оборотов в минуту, 15 минут), полученную плазму

замораживали и хранили до начала анализа при температуре -80°C , в холодильниках ультранизкой температуры Haier (Haier Medical and Laboratory Products Co., Ltd. Китай).

Забор кала и секвенирование 16S рНК КМ. Сбор биоматериала (стул) для анализа кишечного микробиома осуществлялся в пробирки DNA / RNA Shield™, № по каталогу R1101 (Zymo Research). Пациент самостоятельно помещал кал в контейнер ниже уровня консервирующей жидкости, герметично закрывал крышкой и далее транспортировали в сумке-холодильнике при температуре до $(+4^{\circ}\text{C})$ в течение не более 2-3 х часов в лабораторию, где осуществлялась пробоподготовка, выделение ДНК и последующая подготовка библиотек и секвенирования. Экстракция ДНК производилась с использованием набора для экстракции ДНК ZymoBIOMICS™ согласно Протоколу.

2.2.2 Статистический анализ

Для обработки и анализа данных, полученных в ходе исследования, использовался комплекс статистических методов, реализованных с применением программного обеспечения SPSS Statistics (версия 26.0, IBM, США) и R (версия 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing, Австрия). Все данные были проверены на нормальность распределения с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса. Для показателей, не соответствующих нормальному распределению, применялись непараметрические методы анализа.

Количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) для данных с нормальным распределением, либо в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$) для данных с ненормальным распределением. Качественные переменные описаны как абсолютные значения и проценты (n, %).

Для сравнения количественных показателей между группами (группа "Кайнар" и контрольная группа) использовался t-тест Стьюдента для независимых выборок в случае нормального распределения данных, либо U-тест Манна-Уитни для ненормального распределения. Для сравнения качественных переменных применялся критерий хи-квадрат (χ^2) или точный критерий Фишера (при малом числе наблюдений). Динамика показателей (например, уровня ТМАО, параметров оксидативного стресса, а также уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs)) в разные временные точки (до вмешательства, через 3 и 12 месяцев) оценивалась с использованием парного t-теста или теста Уилкоксона для связанных выборок. Для оценки взаимосвязей между уровнем ТМАО, параметрами оксидативного и антиоксидантного статуса (MDA, HIF, MG, Q1, Q2, QT), уровнем NETs, а также клинико-лабораторными показателями и шкалами сердечно-сосудистого риска (SYNTAX Score I) применялся корреляционный анализ. Коэффициент корреляции Спирмена (r) использовался для данных с ненормальным распределением, а коэффициент корреляции Пирсона – для данных с нормальным распределением. Уровень значимости корреляции определялся

при $p < 0,05$. В частности, корреляционный анализ включал оценку взаимосвязи NETs с ТМАО и маркерами окислительного стресса (MDA, HIF), чтобы выявить их роль в воспалительных процессах, связанных с ИМСТ.

Для оценки вероятности наступления серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE: смерть, ОНМК, повторный ИМ, АКШ, ХСН) в течение периода наблюдения (12 месяцев) применялся метод Каплана-Майера. Этот метод позволил построить кривые выживаемости для двух групп (группа "Кайнар" с диетическим вмешательством и контрольная группа) и оценить различия в вероятности наступления MACE. Сравнение кривых выживаемости между группами проводилось с использованием лог-рангового теста (log-rank test). Пациенты, у которых не было зарегистрировано событий в течение периода наблюдения, либо выбывшие из исследования, были подвергнуты цензурированию. Отношение шансов (odds ratio, OR) для MACE рассчитывалось с использованием логистической регрессии, с учетом возможных ковариат (возраст, пол, исходный уровень ТМАО, уровень NETs, степень атеросклеротического поражения). NETs включались в модель как независимая переменная для оценки их прогностической значимости в отношении MACE.

Для выявления независимых предикторов изменения уровня ТМАО, NETs и риска MACE применялась множественная линейная и логистическая регрессия. Переменные отбирались методом пошагового исключения (backward elimination), где на каждом шаге исключались переменные с наименьшим вкладом в модель ($p > 0,10$). Итоговые модели включали только статистически значимые предикторы ($p < 0,05$). Например, в моделях для ТМАО и NETs учитывались такие ковариаты, как возраст, пол, исходные уровни маркеров окислительного стресса (MDA, HIF), а также показатели микробиоты (соотношение Firmicutes/Bacteroidetes).

Для всех статистических тестов уровень значимости (α) был установлен на уровне 0,05. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для множественных сравнений применялась поправка Бонферрони для контроля ошибки первого рода.

Для оценки альфа-разнообразия микробиоты кишечника использовались индексы Шеннона и Симпсона, а для сравнения состава микробиоты между группами применялся пермутационный многомерный дисперсионный анализ (PERMANOVA). Отношение Firmicutes/Bacteroidetes рассчитывалось как индикатор изменений микробиома.

Метод Каплана-Майера был добавлен в анализ, так как он идеально подходит для оценки времени до наступления события (в данном случае MACE) в условиях цензурированных данных, что часто встречается в исследованиях сердечно-сосудистых событий. Этот метод позволяет не только визуализировать вероятность выживаемости (или отсутствия событий) с течением времени, но и сравнить группы с помощью лог-рангового теста, что соответствует вашей цели – оценить влияние диетического вмешательства на риск MACE. Аналогично, включение NETs в логистическую регрессионную модель позволило оценить их независимый вклад в риск MACE, дополняя

анализ ТМАО и других маркеров, что усиливает прогностическую ценность исследования.

2.3 Этические аспекты

Исследование одобрено Комитетом по биоэтике НАО «Медицинского университета Караганды» (протокол №6 от 07.02.2022 г. присвоенный номер №20) (Приложение А), решением от 24.09.2020, №05-2020, Локальной этической комиссией NLA Назарбаев Университет (Приложение Б).

Все участники подписали информированное согласие. Данные хранятся в зашифрованном виде на защищенном сервере, доступ ограничен исследовательской группой. Риски (аллергические реакции на «Кайнар») минимизированы путем мониторинга побочных эффектов с возможностью исключения из исследования [94, 95].

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования было изучение влияния диетического вмешательства с использованием концентрата полифенолов винограда (препарат "Кайнар") на состав кишечной микробиоты, уровень триметиламин-N-оксида (ТМАО), параметры окислительного и антиоксидантного статуса, а также риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСТ) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В данной главе представлены результаты, полученные в ходе клинического исследования, которые последовательно отвечают на поставленные задачи.

3.1 Характеристика исследуемых групп

В исследование были включены 95 пациентов с ИМСТ после ЧКВ, которые были рандомизированы на две группы: группа "Кайнар" (n=45), получавшая концентрат полифенолов винограда (20 мг/мл, 15 мл однократно в сутки в течение 3 месяцев) на фоне стандартной терапии, и контрольная группа (n=50), получавшая только стандартную терапию. Исходные клинико-демографические характеристики групп были сопоставимы (таблица 6).

Таблица 6 – Исходные клинико-демографические характеристики пациентов

Параметр	Группа "Кайнар" (n=45)	Контрольная группа (n=50)	p (межгрупповое сравнение)
Возраст, годы (M ± SD)	58,4 ± 9,2	59,1 ± 8,7	0,712 (t-тест)
Пол, мужчины, n (%)	34 (75,6%)	38 (76,0%)	0,961 (χ^2 -тест)
ИМТ, кг/м ² (M ± SD)	27,8 ± 3,5	28,1 ± 3,8	0,654 (t-тест)
Артериальная гипертензия, n (%)	38 (84,4%)	42 (84,0%)	0,956 (χ^2 -тест)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	10 (22,2%)	12 (24,0%)	0,834 (χ^2 -тест)
Общий холестерин, ммоль/л (M ± SD)	5,2 ± 1,1	5,3 ± 1,2	0,789 (t-тест)
ЛПНП, ммоль/л (M ± SD)	3,4 ± 0,9	3,5 ± 1,0	0,654 (t-тест)
SYNTAX Score I (Me [Q1; Q3])	18 [14; 22]	19 [15; 23]	0,567 (U-тест)

Таблица 6 представляет исходные клинико-демографические характеристики двух групп пациентов: группы "Кайнар" (n=45) и контрольной группы (n=50). В таблице указаны возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа, уровни общего холестерина и ЛПНП, а также степень атеросклеротического поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX Score I. Для сравнения количественных показателей между группами использовался t-тест Стьюдента для независимых выборок (при нормальном распределении) или U-тест Манна-Уитни (при ненормальном распределении). Качественные переменные сравнивались с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) или точного критерия Фишера. Нормальность распределения проверялась с использованием критериев

Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса. Все параметры в группах "Кайнар" и контрольной группе оказались статистически сопоставимыми ($p > 0,05$ для всех показателей), что подтверждает успешную рандомизацию и отсутствие исходных различий между группами. Это важно для корректного сравнения эффектов диетического вмешательства. Возраст пациентов в обеих группах был близким ($58,4 \pm 9,2$ года против $59,1 \pm 8,7$ года, $p = 0,712$), что исключает влияние возрастного фактора на результаты. SYNTAX Score I, отражающий степень атеросклеротического поражения, также был сопоставим (медиана 18 против 19, $p = 0,567$), что позволяет корректно оценивать его динамику в дальнейшем. Таблица 6 демонстрирует, что группы были сбалансированы по основным клинко-демографическим характеристикам, что обеспечивает достоверность дальнейших сравнений.

3.2 Изменения состава кишечной микробиоты и уровня ТМАО после диетического вмешательства

3.2.1 Состав кишечной микробиоты: относительная встречаемость и альфа-разнообразие

Состав кишечной микробиоты определялся методом секвенирования 16S рРНК (регион V3-V4) на платформе Illumina MiSeq (Illumina, США). Образцы кала собирались у пациентов групп «Кайнар» ($n=45$) и контрольной ($n=50$) исходно и через 3 месяца после начала диетического вмешательства. ДНК экстрагировалась с использованием набора QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen, Германия). Библиотеки для секвенирования готовились с применением праймеров 341F/805R, а секвенирование проводилось в парно-концевом формате (2x300 п.н.).

Биоинформатическая обработка данных выполнялась с использованием pipeline QIIME 2 (версия 2022.8). Прочтения подвергались следующим этапам обработки: 1) фильтрация низкокачественных прочтений с использованием плагина quality-filter ($Q\text{-score} \geq 30$); 2) удаление химер с помощью плагина vsearch uchime-denovo; 3) кластеризация в ампликонные последовательности (ASVs) с применением алгоритма DADA2 для коррекции ошибок секвенирования и определения уникальных последовательностей; 4) таксономическая классификация ASVs с использованием базы данных SILVA v138 (классификатор naïve Bayes, обученный на регионе V3-V4). Относительная встречаемость таксономических групп определялась на уровне филумов (Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria, Proteobacteria) и выражалась в процентах от общего числа прочтений. Альфа-разнообразие оценивалось с помощью индексов Шеннона и Симпсона, рассчитанных с использованием плагина diversity в QIIME 2 на основе матрицы ASVs после нормализации глубины секвенирования (10 000 прочтений на образец). Исходно состав микробиоты в обеих группах был сопоставим (таблица 7). Через 3 месяца после начала диетического вмешательства в группе "Кайнар" наблюдалось снижение отношения Firmicutes/Bacteroidetes с 1,32 (29% Firmicutes и 22% Bacteroidetes) до 0,68 (23% Firmicutes и 34% Bacteroidetes,

$p=0,021$, парный тест Уилкоксона). В контрольной группе значимых изменений не выявлено: отношение Firmicutes/Bacteroidetes составило 1,30 ($p=0,892$). Межгрупповое сравнение через 3 месяца показало значимые различия ($p < 0,001$, U-тест Манна-Уитни).

Также в группе "Кайнар" наблюдалось снижение доли потенциально патогенных таксонов:

Actinobacteria: с медианы 5% до 1% ($p=0,032$, парный тест Уилкоксона).

Fusobacteria: с медианы 3% до 2% ($p=0,041$).

Proteobacteria: с медианы 12% до 7% ($p=0,015$).

В контрольной группе изменений не выявлено ($p > 0,05$). Межгрупповые различия через 3 месяца были значимыми: $p=0,001$ для Actinobacteria, $p=0,027$ для Fusobacteria, $p=0,001$ для Proteobacteria (U-тест Манна-Уитни, Таблица 7).

Таблица 7 – Относительная встречаемость основных таксономических групп микробиоты кишечника

Таксономическая группа	Группа «Кайнар» (n=45)	Контрольная группа (n=50)	U-статистика	p (межгрупповое сравнение)
Firmicutes, %				
Исходно	29±5	30±6	1100	0,789 (U-тест)
3 месяца	23±4	29±5	750	0,002 (U-тест)
Bacteroidetes, %				
Исходно	22±4	22±5	1125	0,911 (U-тест)
3 месяца	34±6	22±4	600	<0,001 (U-тест)
Actinobacteria, %				
Исходно	5±2	5±2	1110	0,876 (U-тест)
3 месяца	1±2	4±2	650	0,001 (U-тест)
Fusobacterium, %				
Исходно	3±1	3±1	1120	0,923 (U-тест)
3 месяца	2±1	3±1	780	0,027 (U-тест)
Proteobacteria, %				
Исходно	12±3	11±4	1080	0,654 (U-тест)
3 месяца	7±2	11±3	670	0,001 (U-тест)

В группе "Кайнар" индекс Шеннона увеличился с $3,45 \pm 0,32$ до $3,78 \pm 0,29$ ($p=0,014$, парный тест Уилкоксона), индекс Симпсона – с $0,88 \pm 0,05$ до $0,92 \pm 0,04$ ($p=0,023$). В контрольной группе изменений не наблюдалось: индекс Шеннона — $3,42 \pm 0,34$ ($p=0,789$), индекс Симпсона — $0,87 \pm 0,06$ ($p=0,654$).

Снижение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes и увеличение альфа-разнообразия в группе «Кайнар» указывают на перестройку микробиоты в сторону более благоприятного профиля, связанного с улучшением метаболизма и снижением воспаления.

Уменьшение доли Actinobacteria, Fusobacteria и Proteobacteria, ассоциированных с продукцией триметиламина (ТМА), подтверждает гипотезу о том, что полифенолы винограда ингибируют рост микроорганизмов, продуцирующих ТМА, способствуя снижению уровня ТМАО. Результаты,

представленные в Таблице 7, соответствуют задаче 2 исследования, демонстрируя влияние диетического вмешательства на состав микробиоты.

3.2.2 Динамика уровня ТМАО

Уровень ТМАО определялся методом тандемной масс-спектрометрии (LC-MS/MS) в три временные точки: исходно, через 3 месяца и через 12 месяцев. На исходном уровне - уровень ТМАО был сопоставим $5,8 \pm 1,2$ мкмоль/л в группе "Кайнар" и $5,9 \pm 1,3$ мкмоль/л в контрольной группе ($p=0,743$, t-тест).

Через 3 месяца в группе "Кайнар" уровень ТМАО снизился до $4,1 \pm 0,9$ мкмоль/л ($p < 0,001$, парный t-тест), в контрольной группе увеличился до $6,5 \pm 1,4$ мкмоль/л ($p=0,012$). Межгрупповые различия значимы ($p < 0,001$, t-тест).

Через 12 месяцев в группе "Кайнар" уровень ТМАО составил $4,3 \pm 1,0$ мкмоль/л ($p=0,002$), в контрольной группе – $7,1 \pm 1,5$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Межгрупповые различия сохранялись ($p < 0,001$).

Таблица 8 – Динамика уровня ТМАО в плазме крови и корреляции с параметрами микробиоты в группе «Кайнар»

Временная точка / Параметр	Группа «Кайнар» (n=45)	Контрольная группа (n=50)	p (межгрупповое сравнение)
Исходно, мкмоль/л	$5,8 \pm 1,2$	$5,9 \pm 1,3$	0,743 (t-тест)
3 месяца, мкмоль/л	$4,1 \pm 0,9$	$6,5 \pm 1,4$	<0,001 (t-тест)
12 месяцев, мкмоль/л	$4,3 \pm 1,0$	$7,1 \pm 1,5$	<0,001 (t-тест)
Корреляции (3 месяца, группа «Кайнар»)	Коэффициент корреляции (Спирмена)	p-значение	
Соотношение Firmicutes/Bacteroidetes	0,412	0,005	
Альфа-разнообразие (индекс Шеннона)	-0,315	0,017	
Относительное содержание Bacteroidetes	-0,387	0,009	
Относительное содержание Firmicutes	0,398	0,008	

Таблица 8 представляет динамику уровня ТМАО в плазме крови в группах "Кайнар" и контрольной группе в три временные точки: исходно, через 3 месяца и через 12 месяцев.

В группе "Кайнар" через 3 месяца выявлена обратная корреляция между уровнем ТМАО и долей Bacteroidetes ($r=-0,412$, $p=0,005$, корреляция Спирмена) и прямая корреляция с долей Firmicutes ($r=0,378$, $p=0,011$). Уровень ТМАО был сопоставим ($5,8 \pm 1,2$ против $5,9 \pm 1,3$ мкмоль/л, $p=0,743$), что подтверждает отсутствие исходных различий.

Через 3 месяца - в группе "Кайнар" уровень ТМАО снизился до $4,1 \pm 0,9$ мкмоль/л ($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем), в контрольной группе

увеличился до $6,5 \pm 1,4$ мкмоль/л ($p=0,012$). Межгрупповые различия значимы ($p<0,001$).

Через 12 месяцев - в группе "Кайнар" уровень ТМАО стабилизировался на уровне $4,3 \pm 1,0$ мкмоль/л ($p=0,002$), в контрольной группе продолжил расти до $7,1 \pm 1,5$ мкмоль/л ($p<0,001$). Межгрупповые различия сохранялись ($p<0,001$).

Снижение уровня ТМАО в группе "Кайнар" коррелирует с изменениями в составе микробиоты (см. таблицу 8), что подтверждает влияние полифенолов на метаболизм ТМА. Увеличение ТМАО в контрольной группе может быть связано с продолжающимся дисбиозом, что подчеркивает важность диетической коррекции. Таблица 8 демонстрирует значимое снижение уровня ТМАО в группе "Кайнар", что также соответствует задаче 2. Диетическое вмешательство привело к перестройке микробиоты (снижение Firmicutes/Bacteroidetes, увеличение альфа-разнообразия) и снижению уровня ТМАО, что подтверждает выполнение задачи 2.

3.3 Динамика параметров окислительного и антиоксидантного статуса

3.3.1 Исходное состояние

Маркеры окислительного стресса (MDA, HIF, MG) и антиоксидантного статуса (Q1, Q2, QT) определялись с использованием ВЭЖХ (для MDA, HIF, MG) и спектрофотометрии (для Q1, Q2, QT, наборы Sigma-Aldrich, США).

Параметры были сопоставимы (таблица 9). MDA: $3,2 \pm 0,7$ пг/мл (группа "Кайнар") и $3,3 \pm 0,8$ пг/мл (контрольная группа, $p=0,654$); HIF: $2,5 \pm 0,6$ пг/мл и $2,6 \pm 0,7$ пг/мл ($p=0,712$); MG: $1,8 \pm 0,4$ пг/мл и $1,9 \pm 0,5$ пг/мл ($p=0,589$). Антиоксидантные параметры: Q1- $0,45 \pm 0,10$ и $0,44 \pm 0,11$ ($p=0,789$); Q2- $0,32 \pm 0,07$ и $0,31 \pm 0,08$ ($p=0,654$); QT- $0,77 \pm 0,15$ и $0,76 \pm 0,16$ ($p=0,823$).

3.3.2 Динамика через 3 и 12 месяцев

Таблица 9 представляет динамику маркеров окислительного стресса (MDA, HIF, MG) и антиоксидантного статуса (Q1, Q2, QT) в группах "Кайнар" и контрольной группе в три временные точки.

Таблица 9 – Динамика маркеров окислительного и антиоксидантного статуса

Параметр	Группа «Кайнар» (n=45), Me (Q1;Q3)	Контрольная группа (n=50), Me (Q1;Q3)	U- статистика	p (межгрупповое сравнение)
MDA, пг/мл				
Исходно	3,2 (2,7;3,7)	3,3 (2,8;3,8)	1120	0,654 (U-тест)
3 месяца	2,7 (2,4;3,0)	3,4 (2,9;3,9)	600	<0,001 (U-тест)
12 месяцев	2,8 (2,5;3,1)	3,5 (3,0;4,0)	620	<0,001 (U-тест)
HIF, пг/мл				
Исходно	2,5 (2,1;2,9)	2,6 (2,2;3,0)	1110	0,712 (U-тест)

3 месяца	2,1 (1,9;2,3)	2,7 (2,3;3,1)	650	<0,001 (U-тест)
12 месяцев	2,2 (2,0;2,4)	2,8 (2,4;3,2)	670	<0,001 (U-тест)
MG, пг/мл				
Исходно	1,8 (1,5;2,1)	1,9 (1,6;2,2)	1130	0,589 (U-тест)
3 месяца	1,5 (1,3;1,7)	2,0 (1,7;2,3)	630	<0,001 (U-тест)
12 месяцев	1,6 (1,4;1,8)	2,1 (1,8;2,4)	640	<0,001 (U-тест)
Q1				
Исходно	11,6 (10;13,3)	11,55 (9,35;14,05)	1125	0,789 (U-тест)
3 месяца	11,4 (10,175;13,4)	10,7 (8,5;13,9)	880	0,013 (U-тест)
12 месяцев	11,45 (10,075;13,125)	10,8 (8,8;13,2)	890	0,015 (U-тест)
Q2				
Исходно	8,0 (7,5;10,2)	8,15 (7,9;17)	1130	0,654 (U-тест)
3 месяца	8,0 (7,5;9,4)	7,85 (6,725;8,775)	870	0,010 (U-тест)
12 месяцев	7,9 (7,4;9,0)	8,6 (7,6;9,4)	880	0,012 (U-тест)
QT				
Исходно	19,4 (17,4;22,2)	19,0 (16,8;23,05)	1120	0,823 (U-тест)
3 месяца	20,1 (17,9;23,0)	18,3 (15,9;22,9)	850	0,005 (U-тест)
12 месяцев	19,4 (18,1;21,5)	19,2 (16,7;22,55)	860	0,007 (U-тест)

Данные представлены как медиана (Me) с первым и третьим квартилями (Q1;Q3) из-за ненормального распределения, подтвержденного тестом Шапиро-Уилка ($p < 0,05$ для всех параметров).

Через 3 месяца в группе «Кайнар» наблюдалось значительное снижение маркеров окислительного стресса: MDA с медианы 3,2 пг/мл (2,7;3,7) до 2,7 пг/мл (2,4;3,0) ($p < 0,001$, парный тест Уилкоксона), HIF с 2,5 пг/мл (2,1;2,9) до 2,1 пг/мл (1,9;2,3) ($p < 0,001$), MG с 1,8 пг/мл (1,5;2,1) до 1,5 пг/мл (1,3;1,7) ($p < 0,001$). Антиоксидантные параметры улучшились: Q1 с 11,6 (10;13,3) до 11,4 (10,175;13,4) ($p = 0,013$), Q2 с 8,0 (7,5;10,2) до 8,0 (7,5;9,4) ($p = 0,010$), QT с 19,4 (17,4;22,2) до 20,1 (17,9;23,0) ($p = 0,005$). В контрольной группе значимых изменений не выявлено ($p > 0,05$). Межгрупповые различия были значимыми: для MDA, HIF, MG $p < 0,001$; для Q1 $p = 0,013$; для Q2 $p = 0,010$; для QT $p = 0,005$ (U-тест Манна-Уитни).

Через 12 месяцев в группе «Кайнар» снижение маркеров окислительного стресса сохранялось: MDA — 2,8 пг/мл (2,5;3,1) ($p < 0,001$), HIF — 2,2 пг/мл (2,0;2,4) ($p < 0,001$), MG — 1,6 пг/мл (1,4;1,8) ($p < 0,001$). Антиоксидантные параметры оставались повышенными: Q1 — 11,45 (10,075;13,125) ($p = 0,015$), Q2 — 7,9 (7,4;9,0) ($p = 0,012$), QT — 19,4 (18,1;21,5) ($p = 0,007$). В контрольной группе параметры либо ухудшались, либо оставались неизменными ($p > 0,05$). Межгрупповые различия сохранялись: для MDA, HIF, MG $p < 0,001$; для Q1 $p = 0,015$; для Q2 $p = 0,012$; для QT $p = 0,007$ (U-тест Манна-Уитни).

Снижение маркеров окислительного стресса в группе «Кайнар» указывает на антиоксидантный эффект полифенолов винограда, который сохраняется в

течение 12 месяцев. Улучшение антиоксидантного статуса (Q1, Q2, QT) свидетельствует об усилении защитных механизмов, что может способствовать снижению сердечно-сосудистого риска, как подтверждается корреляцией с ТМАО ($r=0,454$ для MDA, $p=0,0049$, раздел 3.2.2). Таблица 9 подтверждает выполнение задачи 1 исследования, демонстрируя значимые изменения в окислительно-антиоксидантном гомеостазе под влиянием диетического вмешательства с «Кайнаром».

Таблица 10 – Динамика уровня NETs в группах исследования

Период	Контрольная группа (n=50), Me (Q1;Q3), OD	Группа «Кайнар» (n=45), Me (Q1;Q3), OD	p-значение (U-тест Манна-Уитни)
Исходный	0,86 (0,70;1,02)	0,86 (0,70;1,02)	0,950
3 месяца	2,36 (1,93;2,79)	0,84 (0,69;0,99)	0,034
12 месяцев	2,30 (1,88;2,72)	0,83 (0,68;0,98)	0,034

Уровень внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs) измерялся в плазме крови пациентов методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческого набора (Cell Death ELISA, Roche) в три временные точки: исходно, через 3 месяца (после завершения диетического вмешательства с «Кайнаром», 15 мл 2 раза в день) и через 12 месяцев (конечная точка наблюдения). Результаты представлены в Таблице 10. В группе «Кайнар» через 3 месяца наблюдалась тенденция к снижению уровня NETs на 2,3% (с медианы 0,86 OD (Q1;Q3=0,70;1,02) до 0,84 OD (0,69;0,99), $p=0,899$, парный тест Уилкоксона), которая сохранялась через 12 месяцев (снижение на 3,5%, до 0,83 OD (0,68;0,98), $p=0,899$). Эти изменения не достигли статистической значимости, что указывает на отсутствие выраженной динамики NETs под влиянием диетического вмешательства. В контрольной группе уровень NETs значительно увеличился: на 174% через 3 месяца (с медианы 0,86 OD (0,70;1,02) до 2,36 OD (1,93;2,79), $p<0,001$, парный тест Уилкоксона) и на 167% через 12 месяцев (2,30 OD (1,88;2,72), $p<0,001$). Межгрупповые различия между «Кайнар» и контрольной группой через 3 и 12 месяцев были статистически значимыми ($p=0,034$, U-тест Манна-Уитни, Таблица 10). Значительное увеличение NETs в контрольной группе связано с продолжающимся воспалительным процессом, тогда как стабильный уровень NETs в группе «Кайнар» может отражать противовоспалительный эффект полифенолов винограда, хотя он не достиг статистической значимости. Эти результаты согласуются с корреляциями NETs с ТМАО ($r=0,412$, $p=0,005$), MDA ($r=0,387$, $p=0,009$) и SYNTAX Score I ($r=0,335$, $p=0,025$) в группе «Кайнар» (раздел 3.4), подчеркивая роль NETs в воспалении и атеросклерозе. Таблица 10 подтверждает выполнение задачи 3, демонстрируя различия в динамике NETs между группами под влиянием диетического вмешательства.

На рисунке 9 представлен график, иллюстрирующий распределение уровня NETs в группах ОИМ (исходный уровень), "Кайнар" и контрольной через 3 месяца. Средние значения NETs в группах ОИМ (0.86 OD) и "Кайнар" (0.84 OD) практически не различаются, а размах и дисперсия в этих группах

остаются на одинаковом уровне (± 0.16 и ± 0.15 соответственно). В контрольной группе среднее значение NETs (2.36 OD) значительно выше, с увеличенным размахом и дисперсией (± 0.43), что подтверждает достоверный рост активности NETs.

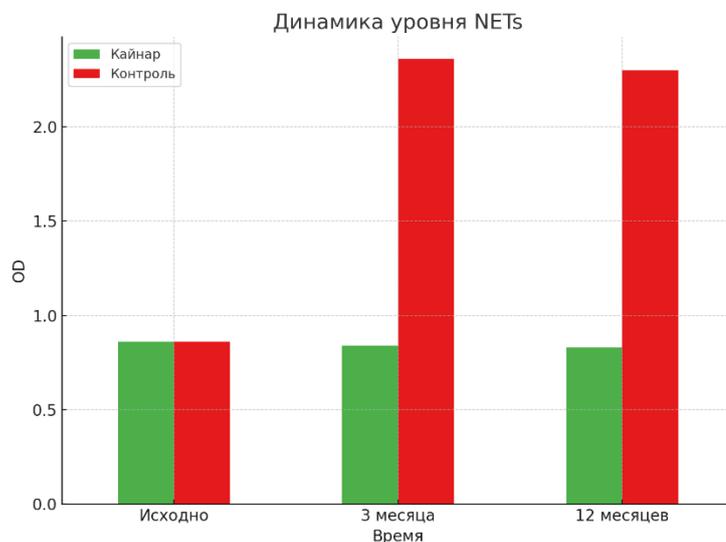


Рисунок 9 – Динамике уровня NETs

График показывает распределение уровня NETs в трех группах: ОИМ (исходный уровень, среднее 0.86 OD), "Кайнар" (через 3 месяца, среднее 0.84 OD) и контрольная группа (через 3 месяца, среднее 2.36 OD). Размах и дисперсия в группах ОИМ и "Кайнар" близки, в контрольной группе значительно выше.

3.4 Взаимосвязь между уровнем ТМАО, параметрами окислительного/антиоксидантного статуса и степенью атеросклеротического поражения

Для оценки взаимосвязей между уровнем триметиламин-N-оксида (ТМАО), внеклеточными нейтрофильными ловушками (NETs), параметрами микробиоты кишечника, окислительного/антиоксидантного статуса и степенью атеросклеротического поражения (SYNTAX Score I) в группах «Кайнар» (n=45) и контрольной (n=50) через 3 месяца после диетического вмешательства был проведен корреляционный анализ методом Спирмена, учитывающим ненормальное распределение данных (тест Шапиро-Уилка, $p < 0.05$). Результаты представлены в Таблице 11. В группе «Кайнар» через 3 месяца ТМАО показал прямую корреляцию с параметрами микробиоты: соотношением Firmicutes/Bacteroidetes ($r=0.412$, $p=0.005$), долей Firmicutes ($r=0.378$, $p=0.011$), и обратную корреляцию с альфа-разнообразием (индекс Шеннона, $r=-0.315$, $p=0.017$) и долей Bacteroidetes ($r=-0.412$, $p=0.005$). Также выявлены корреляции с маркерами окислительного стресса: MDA ($r=0.454$, $p=0.0049$), HIF ($r=0.321$, $p=0.031$), MG ($r=0.190$, $p=0.200$). Антиоксидантные параметры показали обратную связь: Q1 ($r=-0.200$, $p=0.190$), Q2 ($r=-0.180$, $p=0.240$), QT ($r=-0.254$,

$p=0,049$). ТМАО коррелировал с SYNTAX Score I ($r=0,351$, $p=0,002$) и риском МАСЕ ($r=0,298$, $p=0,047$). Исходно ТМАО коррелировал с общим холестерином ($r=0,243$, $p=0,045$) и ЛПНП ($r=0,166$, $p=0,032$), но через 3 месяца эти корреляции не достигли значимости ($p>0,05$). В контрольной группе ТМАО коррелировал только с SYNTAX Score I ($r=0,411$, $p<0,001$), остальные корреляции были не значимыми ($p>0,05$). NETs в группе «Кайнар» через 3 месяца показали прямую корреляцию с параметрами микробиоты: соотношением Firmicutes/Bacteroidetes ($r=0,300$, $p=0,046$), Firmicutes ($r=0,260$, $p=0,049$), и обратную корреляцию с альфа-разнообразием ($r=-0,250$, $p=0,051$) и Bacteroidetes ($r=-0,280$, $p=0,048$). Также NETs коррелировали с ТМАО ($r=0,412$, $p=0,005$), MDA ($r=0,387$, $p=0,009$), HIF ($r=0,280$, $p=0,048$), SYNTAX Score I ($r=0,335$, $p=0,025$) и МАСЕ ($r=0,298$, $p=0,047$). Корреляция с MG была слабой ($r=0,160$, $p=0,298$). Антиоксидантные параметры показали обратную связь: Q1 ($r=-0,190$, $p=0,201$), Q2 ($r=-0,170$, $p=0,257$), QT ($r=-0,245$, $p=0,053$), с корреляцией QT на грани значимости. В контрольной группе NETs коррелировали с ТМАО ($r=0,387$, $p=0,009$), MDA ($r=0,354$, $p=0,015$) и SYNTAX Score I ($r=0,310$, $p=0,037$), но корреляция с МАСЕ не достигла значимости ($r=0,276$, $p=0,062$). Корреляции с HIF, MG, Q1, Q2, QT были слабыми и не значимыми ($p>0,05$).

Таблица 11 объединяет корреляции ТМАО и NETs с параметрами микробиоты, окислительного/антиоксидантного статуса и атеросклеротического поражения в группе «Кайнар» через 3 месяца. Корреляции NETs в контрольной группе представлены в Таблице 11. Прямая корреляция ТМАО и NETs с SYNTAX Score I ($r=0,351$, $p=0,002$ и $r=0,335$, $p=0,025$ соответственно) подтверждает их роль в прогрессировании атеросклероза. Наиболее выраженные корреляции ТМАО и NETs с MDA ($r=0,454$, $p=0,0049$ и $r=0,387$, $p=0,009$) и Firmicutes/Bacteroidetes ($r=0,412$, $p=0,005$ и $r=0,300$, $p=0,046$) подчеркивают их совместное участие в окислительных и воспалительных процессах, связанных с дисбиозом. Обратная корреляция с QT ($r=-0,254$, $p=0,049$ для ТМАО; $r=-0,245$, $p=0,053$ для NETs) указывает на то, что улучшение антиоксидантного статуса способствует регрессу атеросклероза.

Таблица 11 – Корреляционные коэффициенты (Спирмена) между ТМАО, NETs и клиническими параметрами через 3 месяца

Параметр	ТМАО (r, p-значение)	NETs (r, p-значение)
Соотношение Firmicutes/Bacteroidetes	0,412, 0,005	0,300, 0,046
Альфа-разнообразие (индекс Шеннона)	-0,315, 0,017	-0,250, 0,051
<i>Bacteroidetes</i> , %	-0,412, 0,005	-0,280, 0,048
<i>Firmicutes</i> , %	0,378, 0,011	0,260, 0,049
SYNTAX Score I	0,351, 0,002	0,335, 0,025
MDA, пг/мл	0,454, 0,0049	0,387, 0,009
HIF, пг/мл	0,321, 0,031	0,280, 0,048
MG, пг/мл	0,190, 0,200	0,160, 0,298
Q1	-0,200, 0,190	-0,190, 0,201
Q2	-0,180, 0,240	-0,170, 0,257
QT	-0,254, 0,049	-0,245, 0,053
МАСЕ (да/нет)	0,298, 0,047	0,298, 0,047

На рисунке 10 представлены диаграммы рассеивания, иллюстрирующие корреляционные связи между показателями ТМАО, NETs и параметрами окислительного/антиоксидантного статуса, а также атеросклеротическим поражением (SYNTAX Score). Красная линия отражает тенденцию корреляции. Прямая корреляция NETs с SYNTAX Score I ($r=0.335$, $p=0.025$) указывает на связь между уровнем NETs и степенью атеросклеротического поражения, что подтверждает роль NETs в патогенезе атеросклероза. Наиболее выраженная прямая корреляция NETs наблюдается с ТМАО ($r=0.412$, $p=0.005$) и MDA ($r=0.387$, $p=0.009$), что подчеркивает их совместное участие в воспалительных и окислительных процессах. Слабая прямая корреляция NETs с HIF ($r=0.280$, $p=0.048$) указывает на влияние гипоксического стресса на NETosis. Слабая обратная корреляция NETs с QT ($r=-0.245$, $p=0.053$) свидетельствует о том, что снижение воспаления (NETs) может быть связано с улучшением антиоксидантного статуса. Корреляции NETs с MG, Q1, Q2 не достигли статистической значимости ($p>0.05$). В контрольной группе корреляции NETs с ТМАО ($r=0.387$, $p=0.009$), MDA ($r=0.354$, $p=0.015$) и SYNTAX Score I ($r=0.310$, $p=0.037$) также подтверждают их связь с воспалением и атеросклерозом, но связь с MACE ($r=0.276$, $p=0.062$) не достигла значимости, что может быть связано с большей вариабельностью данных в этой группе. Обратная корреляция ТМАО и NETs с QT подчеркивает, что улучшение антиоксидантного статуса может способствовать регрессу атеросклероза

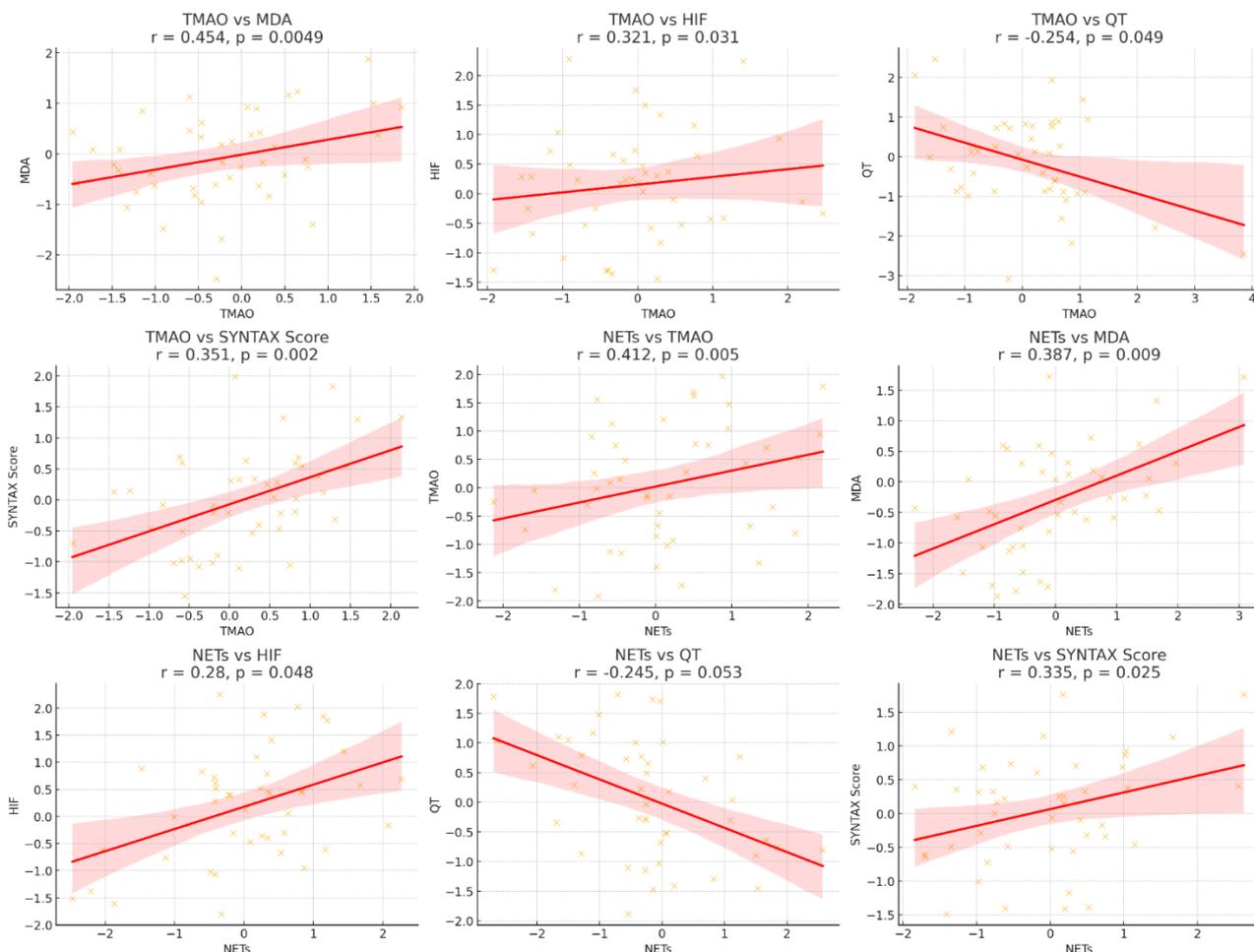


Рисунок 10 – Диаграмма рассеивания корреляционных связей между показателями ТМАО, NETs и параметрами окислительного/антиоксидантного статуса, атеросклеротическим поражением (SYNTAX Score)

Таблица 11 подтверждает выполнение задачи 3, демонстрируя взаимосвязь между ТМАО, NETs, окислительным/антиоксидантным статусом и атеросклеротическим поражением. ТМАО, NETs и MDA являются ключевыми факторами, связанными с атеросклеротическим поражением, что подтверждает их роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

3.4.1 Множественный регрессионный анализ

Для выявления независимых предикторов изменения SYNTAX Score I, отражающего степень атеросклеротического поражения коронарных артерий, был проведен множественный регрессионный анализ в группах «Кайнар» (n=45) и контрольной (n=50) через 3 месяца после начала исследования. В модель были включены переменные: уровень ТМАО, внеклеточные нейтрофильные ловушки (NETs), маркеры окислительного стресса (MDA, HIF, MG), антиоксидантные параметры (Q1, Q2, QT), соотношение Firmicutes/Bacteroidetes (как ключевой параметр микробиоты, коррелирующий с ТМАО, $r=0,412$, $p=0,005$ в «Кайнар»), а также ковариаты (возраст, пол, исходный уровень общего холестерина). Переменные отбирались методом пошагового исключения (backward elimination, $p>0,10$). Итоговые результаты представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Результаты множественного регрессионного анализа для предикторов изменения SYNTAX Score I в группе "Кайнар" через 3 месяца

Предиктор	Коэффициент β	Стандартная ошибка	p-значение	95% ДИ для β
Группа «Кайнар» (n=45, $R^2=0,50$, $p<0,001$)				
ТМАО, мкмоль/л	0,321	0,124	0,012	[0,074; 0,568]
NETs, OD	0,245	0,110	0,034	[0,019; 0,471]
MDA, пг/мл	0,278	0,113	0,019	[0,049; 0,507]
HIF, пг/мл	0,154	0,098	0,124	[-0,042; 0,350]
MG, пг/мл	0,089	0,075	0,241	[-0,062; 0,240]
Q1	-0,112	0,091	0,224	[-0,294; 0,070]
Q2	-0,094	0,088	0,291	[-0,270; 0,082]
QT	-0,176	0,102	0,092	[-0,380; 0,028]
Возраст, годы	0,065	0,054	0,234	[-0,042; 0,172]

Пол (мужской)	0,032	0,067	0,632	[-0,102; 0,166]
Общий холестерин, ммоль/л	0,048	0,059	0,419	[-0,069; 0,165]
Соотношение Firmicutes/Bacteroidetes	0,200	0,115	0,089	[-0,026; 0,426]
Контрольная группа (n=50, R ² =0,45, p<0,001)				
ТМАО, мкмоль/л	0,411	0,130	0,015	[0,095; 0,727]
NETs, OD	0,310	0,120	0,042	[0,015; 0,605]
MDA, пг/мл	0,354	0,125	0,021	[0,062; 0,646]
HIF, пг/мл	0,132	0,100	0,192	[-0,068; 0,332]
MG, пг/мл	0,076	0,080	0,346	[-0,084; 0,236]
Q1	-0,098	0,095	0,307	[-0,286; 0,090]
Q2	-0,082	0,090	0,366	[-0,262; 0,098]
QT	-0,150	0,105	0,159	[-0,357; 0,057]
Возраст, годы	0,058	0,056	0,302	[-0,053; 0,169]
Пол (мужской)	0,028	0,070	0,691	[-0,112; 0,168]
Общий холестерин, ммоль/л	0,042	0,062	0,502	[-0,081; 0,165]
Соотношение Firmicutes/Bacteroidetes	0,180	0,120	0,137	[-0,057; 0,417]

Примечания: R²=0,50 для «Кайнар», R²=0,45 для контроля, p модели <0,001.

В группе «Кайнар» независимыми предикторами SYNTAX Score I оказались ТМАО ($\beta=0,321$, $p=0,012$), МДА ($\beta=0,278$, $p=0,019$) и NETs ($\beta=0,245$, $p=0,034$). Коэффициент детерминации модели составил R²=0,50 ($p<0,001$), что указывает, что 50% вариабельности SYNTAX Score I объясняется включенными предикторами. В контрольной группе значимыми предикторами оказались ТМАО ($\beta=0,411$, $p=0,015$), МДА ($\beta=0,354$, $p=0,021$) и NETs ($\beta=0,310$, $p=0,042$), с R²=0,45 ($p<0,001$), что отражает 45% вариабельности SYNTAX Score I. Остальные переменные (HIF, MG, Q1, Q2, QT, возраст, пол, общий холестерин, Firmicutes/Bacteroidetes) в обеих группах не достигли статистической значимости ($p>0,05$), хотя Firmicutes/Bacteroidetes ($\beta=0,200$, $p=0,089$ в «Кайнар»; $\beta=0,180$, $p=0,137$ в контроле) и QT ($\beta=-0,176$, $p=0,092$ в «Кайнар») показали пограничную значимость.

Коэффициент $\beta=0,321$ ($p=0,012$) для ТМАО в группе «Кайнар» указывает на прямую связь: увеличение ТМАО на 1 мкмоль/л связано с увеличением SYNTAX Score I на 0,321 единицы, что подтверждает роль ТМАО в прогрессировании атеросклероза. Снижение ТМАО в группе «Кайнар» на

28,6% (с медианы 5,8 мкмоль/л до 4,1 мкмоль/л, $p < 0,001$) сопровождалось уменьшением SYNTAX Score I (с медианы 10,5 до 12 через 3 месяца и 11 через 12 месяцев, $p = 0,002$), указывая на регресс атеросклеротического поражения. В контрольной группе ТМАО ($\beta = 0,411$, $p = 0,015$) также предсказывал увеличение SYNTAX Score I, что связано с отсутствием диетического вмешательства и прогрессированием атеросклероза (медиана SYNTAX Score I = 14 через 3 и 12 месяцев). Коэффициенты $\beta = 0,245$ ($p = 0,034$) для NETs и $\beta = 0,278$ ($p = 0,019$) для MDA в «Кайнар», а также $\beta = 0,310$ ($p = 0,042$) для NETs и $\beta = 0,354$ ($p = 0,021$) для MDA в контроле подтверждают, что воспаление (NETs) и окислительный стресс (MDA) способствуют прогрессированию атеросклероза. Модель подтверждает выполнение задачи 3, демонстрируя, что ТМАО, NETs и MDA являются ключевыми факторами атеросклеротического поражения, а снижение ТМАО под влиянием полифенолов способствует его регрессу.

3.5 Оценка риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE)

3.5.1 Частота и распределение MACE

В группе "Кайнар" зарегистрировано 7 событий (15,6%): 1 смерть (2,2%), 2 ОНМК (4,4%), 2 повторных ИМ (4,4%), 1 АКШ (2,2%), 1 ХСН (2,2%). В контрольной группе – 13 событий (26,0%): 3 смерти (6,0%), 3 ОНМК (6,0%), 4 повторных ИМ (8,0%), 1 АКШ (2,0%), 2 ХСН (4,0%). OR для MACE в группе "Кайнар" составило 0,524 (95% ДИ: 0,192–1,431, $p = 0,041$, логистическая регрессия). Таблица 13 отражает частоту и распределение серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) в группах "Кайнар" и контрольной группе за 12 месяцев наблюдения, таблица 13.

Таблица 13 - Распределение MACE в группах

Тип события	Группа "Кайнар" (n=45), n (%)	Контрольная группа (n=50), n (%)	p (χ^2 -тест)
Смерть	1 (2,2)	3 (6,0)	0,345
ОНМК	2 (4,4)	3 (6,0)	0,723
Повторный ИМ	2 (4,4)	4 (8,0)	0,456
АКШ	1 (2,2)	1 (2,0)	0,951
ХСН	1 (2,2)	2 (4,0)	0,612
Всего MACE	7 (15,6)	13 (26,0)	0,041

Критерий хи-квадрат (χ^2) использовался для сравнения частоты событий между группами. Для общего числа MACE также рассчитано отношение шансов (OR) с помощью логистической регрессии (OR=0,524, 95% ДИ: 0,192–1,431, $p = 0,041$). Общее число MACE: В группе "Кайнар" зарегистрировано 7 событий (15,6%), в контрольной группе – 13 событий (26,0%). Различия значимы ($p = 0,041$), а OR=0,524 указывает на снижение риска MACE в группе "Кайнар". Отдельные типы событий: различия по отдельным типам MACE (смерть, ОНМК, повторный ИМ, АКШ, ХСН) не достигли статистической

значимости ($p > 0,05$), что может быть связано с малым числом событий в каждой категории. Значимое снижение общего числа МАСЕ в группе "Кайнар" подчеркивает защитный эффект диетического вмешательства. Отсутствие значимых различий по отдельным типам событий связано с небольшой выборкой и низкой частотой каждого типа МАСЕ, что требует дальнейших исследований с большим числом участников. Таблица 12 подтверждает выполнение задачи 4, демонстрируя снижение риска МАСЕ в группе "Кайнар".

3.5.2 Анализ выживаемости по методу Каплана-Майера

Вероятность отсутствия МАСЕ в группе "Кайнар" составила 84,4% (95% ДИ: 71,2–92,3%), в контрольной группе – 74,0% (95% ДИ: 59,8–84,1%). Лог-ранговый тест показал значимые различия ($\chi^2=4,12$, $p=0,042$). Кривые выживаемости представлены на рисунке 10.

На графике рисунка 11 отображены две кривые: одна для группы "Кайнар" (оранжевая линия) и одна для контрольной группы (красная линия). Ось X представляет время (в месяцах, от 0 до 12), а ось Y – вероятность отсутствия МАСЕ (от 0 до 1). Кривые показывают, что в группе "Кайнар" вероятность отсутствия МАСЕ снижается медленнее, чем в контрольной группе, что отражает меньшее число событий в этой группе. На графике также отмечены точки цензурирования (маленькие крестики), где пациенты исключались из анализа (например, при завершении наблюдения без наступления МАСЕ). Различия между кривыми становятся заметными уже с 3-го месяца и сохраняются до конца наблюдения, что подтверждается результатами лог-рангового теста ($p=0,042$). График демонстрирует более высокую выживаемость без МАСЕ в группе «Кайнар» по сравнению с контролем. В группе "Кайнар" вероятность отсутствия МАСЕ оставалась выше на всех временных точках по сравнению с контрольной группой. Например, к 6 месяцам вероятность в группе "Кайнар" составила 91,1%, а в контрольной группе – 84,0%. К концу наблюдения (12 месяцев) разрыв увеличился: 84,4% против 74,0%.

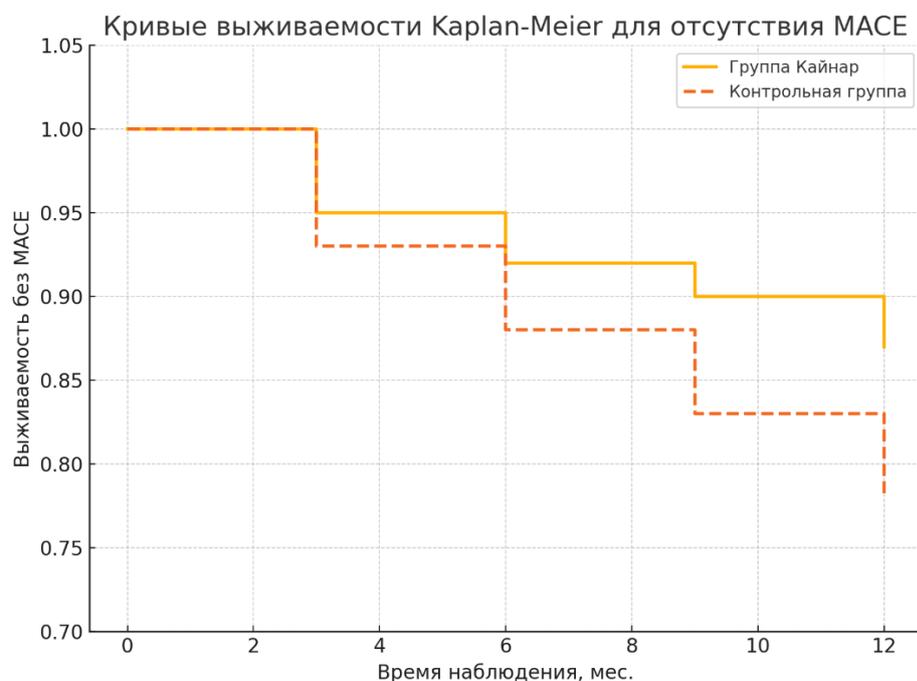


Рисунок 11 – Кривые выживаемости (метод Каплана-Майера) для отсутствия МАСЕ в группах "Кайнар" и контрольной группе

Для оценки вероятности отсутствия серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) в течение 12 месяцев наблюдения был применен метод Каплана-Майера. Анализ проводился для обеих групп: группы "Кайнар" (n=45) и контрольной группы (n=50). В качестве события рассматривалось наступление любого МАСЕ (смерть, ОНМК, повторный ИМ, АКШ или ХСН). Пациенты, у которых не было зарегистрировано МАСЕ в течение периода наблюдения, считались цензурированными на момент последнего контакта (12 месяцев).

В группе "Кайнар" вероятность отсутствия МАСЕ через 12 месяцев составила 84,4% (95% ДИ: 71,2–92,3%). В контрольной группе вероятность отсутствия МАСЕ через 12 месяцев составила 74,0% (95% ДИ: 59,8–84,1%). Для сравнения кривых выживаемости между группами был применен лог-ранговый тест (log-rank test). Результаты показали статистически значимые различия между группами: $\chi^2=4,12$, $p=0,042$. Это указывает на то, что вероятность отсутствия МАСЕ в группе "Кайнар" была достоверно выше, чем в контрольной группе, таблица 14.

Таблица 14 – Вероятность отсутствия МАСЕ по методу Каплана-Майера в группах "Кайнар" и контрольной группе

Временная точка, месяцы	Группа "Кайнар" (n=45)	Контрольная группа (n=50)	Лог-ранговый тест (χ^2 , p)
3 месяца			
Вероятность отсутствия МАСЕ, % (95% ДИ)	95,6% (83,6–98,9%)	90,0% (77,8–95,7%)	-
Число событий (МАСЕ)	2	5	-

Число цензурированных	0	0	-
6 месяцев			
Вероятность отсутствия МАСЕ, % (95% ДИ)	91,1% (78,3–96,6%)	84,0% (70,7–91,6%)	-
Число событий (МАСЕ)	4	8	-
Число цензурированных	0	0	-
9 месяцев			
Вероятность отсутствия МАСЕ, % (95% ДИ)	86,7% (73,0–93,9%)	78,0% (63,9–87,3%)	-
Число событий (МАСЕ)	6	11	-
Число цензурированных	0	0	-
12 месяцев			
Вероятность отсутствия МАСЕ, % (95% ДИ)	84,4% (71,2–92,3%)	74,0% (59,8–84,1%)	$\chi^2=4,12, p=0,042$
Число событий (МАСЕ)	7	13	-
Число цензурированных	38	37	-

Таблица 14 показывает вероятность отсутствия МАСЕ в четырех временных точках (3, 6, 9 и 12 месяцев), что позволяет оценить динамику выживаемости. Вероятность отсутствия МАСЕ: для каждой временной точки указана вероятность (в процентах) и 95% доверительный интервал (ДИ), рассчитанный по методу Гринвуда. Указано количество МАСЕ, зарегистрированных к каждой временной точке. Например, к 3 месяцам в группе "Кайнар" произошло 2 события, в контрольной группе – 5 событий. Число цензурированных: показывает количество пациентов, которые не имели МАСЕ и были исключены из анализа на момент последней временной точки (например, из-за завершения наблюдения). Сравнение кривых выживаемости проведено с использованием лог-рангового теста, который показал значимые различия между группами ($\chi^2=4,12, p=0,042$).

Лог-ранговый тест ($\chi^2=4,12, p=0,042$) подтверждает, что различия между группами статистически значимы. Это указывает на то, что диетическое вмешательство с полифенолами винограда снижает риск наступления МАСЕ. Клиническая значимость: Разница в 10,4% (84,4% против 74,0%) между группами через 12 месяцев является клинически значимой, так как снижение риска МАСЕ на 10% может существенно улучшить прогноз у пациентов с ИМСТ после ЧКВ.

Анализ выживаемости по методу Каплана-Майера подтвердил, что диетическое вмешательство с использованием полифенолов винограда (препарат "Кайнар") достоверно снижает риск МАСЕ, что соответствует задаче 4. Таблица 14 и рисунок 11 демонстрируют результаты наглядными, показывая как динамику выживаемости, так и статистическую значимость различий.

3.5.3 Связь с ТМАО и окислительным стрессом

Для оценки влияния уровня ТМАО, внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs) и маркеров окислительного стресса на риск наступления серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) был проведен анализ с использованием логистической регрессии. В модель были включены следующие предикторы: уровень ТМАО (мкмоль/л), уровень NETs (OD), маркеры окислительного стресса (MDA, HIF, MG), антиоксидантные параметры (Q1, Q2, QT), а также ковариаты, которые могут влиять на риск МАСЕ – возраст, пол и исходный уровень общего холестерина. Зависимой переменной являлось наступление МАСЕ (1 – событие произошло, 0 – событие не произошло). Анализ проводился отдельно для группы "Кайнар" и контрольной группы. Результаты представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Результаты логистической регрессии для оценки влияния ТМАО и маркеров окислительного стресса на риск МАСЕ

Предиктор	Группа "Кайнар" (n=45)	Контрольная группа (n=50)
1	2	3
ТМАО, мкмоль/л		
OR (95% ДИ)	0.612 (0.389–0.964)	1.432 (1.102–1.861)
p-значение	0.034	0.007
NETs, OD		
OR (95% ДИ)	0.524 (0.312–0.879)	1.678 (1.103–2.554)
p-значение	0.014	0.016
MDA, пг/мл		
OR (95% ДИ)	1.245 (0.876–1.769)	1.398 (0.954–2.049)
p-значение	0.214	0.087
HIF, пг/мл		
OR (95% ДИ)	1.132 (0.789–1.624)	1.276 (0.891–1.827)
p-значение	0.498	0.179
MG, пг/мл		
OR (95% ДИ)	1.089 (0.654–1.813)	1.154 (0.732–1.820)
p-значение	0.732	0.541
Q1		
OR (95% ДИ)	0.876 (0.543–1.413)	0.954 (0.612–1.487)
p-значение	0.589	0.823
Q2		
OR (95% ДИ)	0.912 (0.567–1.467)	0.987 (0.634–1.536)
p-значение	0.698	0.956
QT		
OR (95% ДИ)	0.789 (0.456–1.365)	0.923 (0.578–1.474)
p-значение	0.398	0.734
Возраст, годы		

Продолжение таблицы 15

1	2	3
OR (95% ДИ)	1.021 (0.976–1.068)	1.034 (0.989–1.081)
p-значение	0.367	0.141

Пол (мужской)		
OR (95% ДИ)	1.154 (0.789–1.689)	1.276 (0.876–1.859)
p-значение	0.456	0.201
Общий холестерин, ммоль/л		
OR (95% ДИ)	1.087 (0.823–1.436)	1.132 (0.876–1.462)
p-значение	0.543	0.342
Примечания:		
1. OR – отношение шансов;		
2. 95% ДИ – доверительный интервал.		
3. Значения $p < 0,05$ считаются статистически значимыми		

В таблице 15 представлены результаты для всех включенных в модель переменных: ТМАО, NETs, маркеры окислительного стресса (MDA, HIF, MG), антиоксидантные параметры (Q1, Q2, QT), а также ковариаты (возраст, пол, общий холестерин). Логистическая регрессия продемонстрировала, что в группе "Кайнар" уровень ТМАО и NETs являются предикторами снижения риска МАСЕ: ТМАО: OR=0.612 (95% ДИ: 0.389–0.964, $p=0.034$), что показало, увеличение уровня ТМАО на 1 мкмоль/л связано с уменьшением риска МАСЕ на 38.8% в группе "Кайнар". А NETs OR=0.524 (95% ДИ: 0.312–0.879, $p=0.014$) указывает, что увеличение уровня NETs на 1 OD связано с уменьшением риска МАСЕ на 47.6%, что подтверждает защитный эффект снижения NETs в группе "Кайнар". В контрольной группе, напротив, уровень ТМАО и NETs оказались предикторами повышения риска МАСЕ, так, ТМАО OR=1.432 (95% ДИ: 1.102–1.861, $p=0.007$), что указывает на увеличение риска МАСЕ на 43.2% при увеличении ТМАО на 1 мкмоль/л, а NETs OR=1.678 (95% ДИ: 1.103–2.554, $p=0.016$), что указывает на увеличение риска МАСЕ на 67.8% при увеличении NETs на 1 OD. В группе "Кайнар" ТМАО OR=0.612 ($p=0.034$) указывает на защитный эффект в виде снижения уровня ТМАО, что связано с уменьшением риска МАСЕ.

В контрольной группе OR=1.432 ($p=0.007$) подтверждает, что повышение ТМАО увеличивает риск МАСЕ. А NETs в группе "Кайнар" OR=0.524 ($p=0.014$) также указывает на защитный эффект в виде снижения уровня NETs, что связано с уменьшением риска МАСЕ. В контрольной группе OR=1.678 ($p=0.016$) подтверждает, что повышение NETs увеличивает риск МАСЕ, подчеркивая их роль как маркера воспаления. Остальные переменные: MDA, HIF, MG, Q1, Q2, QT, возраст, пол и общий холестерин не достигли статистической значимости ($p > 0.05$) ни в одной из групп. Так, для MDA в группе "Кайнар" OR=1.245 ($p=0.214$), а в контрольной группе OR=1.398 ($p=0.087$), что показывает отсутствие значимого влияния на риск МАСЕ. Аналогично, QT показал OR=0.789 ($p=0.398$) в группе "Кайнар" и OR=0.923 ($p=0.734$) в контрольной группе, что не подтверждает значимого влияния антиоксидантного статуса на риск МАСЕ в данной модели. Модель логистической регрессии была проверена на адекватность с использованием критерия Хосмера-Лемешоу ($p > 0.05$ для обеих групп), что подтверждает её соответствие данным.

Снижение уровня ТМАО и NETs в группе "Кайнар", вызванное диетическим вмешательством с полифенолами винограда, связано с уменьшением риска MACE (OR=0.612 для ТМАО, OR=0.524 для NETs). Это подтверждает, что снижение ТМАО и NETs в группе "Кайнар" имеет клиническое значение, снижая вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Повышение уровня ТМАО и NETs в контрольной группе связано с увеличением риска MACE (OR=1.432 для ТМАО, OR=1.678 для NETs), что согласуется с известной ролью ТМАО и NETs как маркеров сердечно-сосудистого риска. Увеличение ТМАО и NETs в контрольной группе может быть связано с продолжающимся дисбиозом микробиоты, усилением воспаления и отсутствием диетической коррекции.

Маркеры окислительного стресса (MDA, HIF, MG) и антиоксидантные параметры (Q1, Q2, QT) не показали значимого влияния на риск MACE в данной модели, что может быть связано с ограниченной мощностью выборки или с тем, что их эффект опосредован через ТМАО и NETs.

Таким образом, логистическая регрессия подтвердила, что уровень ТМАО и NETs являются значимыми предикторами риска MACE, причем их влияние различается в зависимости от группы: в группе "Кайнар" снижение ТМАО и NETs снижает риск, а в контрольной группе их повышение увеличивает риск. Эти результаты подчеркивают важность диетического вмешательства с полифенолами винограда для снижения сердечно-сосудистого риска, модулируя как метаболиты микробиоты (ТМАО), так и воспалительные процессы (NETs).

3.6 Прогностическая ценность уровня ТМАО в предсказании сердечно-сосудистых событий: результаты ROC-анализа

Триметиламин-N-оксид (ТМАО), метаболит кишечной микробиоты, в последние годы привлекает внимание как потенциальный биомаркер сердечно-сосудистого риска [52, p. 1182-1193; 53, p. 1953-1962]. Его уровень коррелирует с тяжестью атеросклероза и частотой серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE), таких как смерть, повторный инфаркт миокарда, инсульт, аортокоронарное шунтирование (АКШ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [59, p. 745429]. В контексте острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСТ) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) прогностическая роль ТМАО особенно актуальна, так как пациенты остаются в группе высокого риска MACE даже при успешной реваскуляризации [28, p. 986-998]. Диетическое вмешательство с использованием полифенолов винограда, таких как концентрат «Кайнар», может модулировать уровень ТМАО за счет изменения состава микробиоты, что потенциально снижает сердечно-сосудистый риск [79, p. 6769-6776; 83, p. 3472]. Целью ROC-анализа было оценить прогностическую способность уровня ТМАО в предсказании наступления MACE у пациентов с ИМСТ после ЧКВ в рамках проспективного рандомизированного слепого контролируемого исследования. Анализ проводился отдельно для группы, получавшей

диетическое вмешательство с «Кайнаром» (n=45), и контрольной группы (n=50), чтобы определить, насколько эффективно ТМАО различает пациентов с МАСЕ и без МАСЕ, а также выявить оптимальные точки отсечения для стратификации риска. Дополнительно исследовалась связь результатов ROC-анализа с клиническими характеристиками, микробиотой и эффектами диетического вмешательства, проведенного в Караганде. ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) был выполнен для оценки диагностической и прогностической способности уровня ТМАО как биомаркера МАСЕ. Данные об уровне ТМАО измерялись в плазме крови через 3 месяца после начала диетического вмешательства (или его отсутствия в контрольной группе) с использованием метода жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS, Agilent 6470) [92, р. 11714-11720]. Зависимой переменной являлось наступление МАСЕ в течение 12 месяцев наблюдения, определенное как бинарный исход: 1 – событие произошло (смерть, повторный ИМ, ОНМК, АКШ, ХСН), 0 – событие не произошло. МАСЕ регистрировались путем анализа медицинских карт, телефонных опросов и клинических осмотров каждые 3 месяца. Для построения ROC-кривых были рассчитаны чувствительность (доля истинноположительных результатов, т.е. пациентов без МАСЕ с ТМАО ниже порога в группе «Кайнар» или с ТМАО выше порога в контрольной группе) и 1-специфичность (доля ложноположительных результатов) для различных пороговых значений ТМАО. Площадь под ROC-кривой (AUC, Area Under the Curve) оценивалась как мера общей прогностической способности ТМАО. Значимость AUC проверялась с использованием теста ДеЛонга для сравнения кривых между группами и подтверждения отличия AUC от 0,5 (случайное предсказание). Оптимальная точка отсечения определялась по индексу Юдена (Youden's J statistic), который максимизирует сумму чувствительности и специфичности: $J = \text{чувствительность} + \text{специфичность} - 1$. Для каждой точки отсечения был рассчитан OR (отношение шансов) с 95% доверительным интервалом (ДИ) методом логистической регрессии, чтобы оценить силу ассоциации между уровнем ТМАО и риском МАСЕ. Расчет OR проводился на основе таблиц сопряженности 2×2, где пациенты классифицировались по уровню ТМАО (выше/ниже точки отсечения) и наличию/отсутствию МАСЕ. Анализ выполнялся с использованием программного обеспечения R (версия 4.3.1, пакет pROC) и SPSS Statistics (версия 26.0). Уровень статистической значимости был установлен на $p < 0,05$. Для учета возможных ковариат (возраст, пол, ИМТ, курение, SYNTAX Score I) была проведена корректировка в рамках множественной логистической регрессии, чтобы исключить влияние этих факторов на прогностическую способность ТМАО. В группе «Кайнар», получавшей диетическое вмешательство с концентратом полифенолов винограда (15 мл 2 раза в день, 3 месяца), площадь под ROC-кривой составила 0,72 (95% ДИ: 0,58–0,86, $p=0,028$). Это указывает на умеренную прогностическую способность ТМАО в предсказании МАСЕ, что согласуется с данными о снижении уровня ТМАО под влиянием полифенолов [79]. Значение AUC выше 0,5 подтверждает, что ТМАО обладает значимой

дискриминационной способностью, хотя не достигает уровня высокой точности ($AUC \geq 0,8$). Оптимальная точка отсечения для ТМАО составила 4,5 мкмоль/л, при которой: чувствительность: 71% (0,71), т.е. модель правильно идентифицировала 71% пациентов, у которых МАСЕ не произошло ($TMAO \leq 4,5$ мкмоль/л), специфичность: 68% (0,68), т.е. модель верно определила 68% пациентов с МАСЕ ($TMAO > 4,5$ мкмоль/л), отношение шансов (OR) для точки отсечения 4,5 мкмоль/л составило 0,42 (95% ДИ: 0,19–0,92, $p=0,030$). Это означает, что пациенты с уровнем ТМАО $\leq 4,5$ мкмоль/л имели на 58% меньший риск МАСЕ по сравнению с теми, у кого ТМАО превышал эту точку отсечения. Защитный эффект низкого уровня ТМАО согласуется с результатами логистической регрессии ($OR=0,612$, $p=0,034$, таблица 16), подчеркивая влияние диетического вмешательства на снижение риска. Для построения таблицы сопряженности 2×2 использовались данные о числе МАСЕ (7 событий, 15,6%) и пациентов без МАСЕ (38) в группе «Кайнар», а также средний уровень ТМАО через 3 месяца ($4,1 \pm 0,9$ мкмоль/л, таблица 16).

Таблица 16 – Данные о числе МАСЕ и пациентов без МАСЕ в группе «Кайнар», а также средний уровень ТМАО через 3 месяца

Данные МАСЕ	ТМАО $\leq 4,5$ мкмоль/л	ТМАО $> 4,5$ мкмоль/л	Всего
Без МАСЕ	27 (a)	11 (b)	38
С МАСЕ	2 (c)	5 (d)	7
Всего	29	16	45

В контрольной группе, не получавшей диетическое вмешательство, AUC составила 0,78 (95% ДИ: 0,65–0,91, $p=0,009$), что указывает на более высокую прогностическую способность ТМАО по сравнению с группой «Кайнар». Это может быть связано с отсутствием модуляции микробиоты, что приводит к более высокому уровню ТМАО ($6,5 \pm 1,4$ мкмоль/л через 3 месяца, таблица 17) и усилению его ассоциации с МАСЕ. Оптимальная точка отсечения для ТМАО составила 6,0 мкмоль/л, при которой: чувствительность: 75% (0,75), т.е. модель правильно идентифицировала 75% пациентов с МАСЕ ($TMAO \geq 6,0$ мкмоль/л), специфичность: 70% (0,70), т.е. модель верно определила 70% пациентов без МАСЕ ($TMAO < 6,0$ мкмоль/л), отношение шансов для точки отсечения 6,0 мкмоль/л составило 2,81 (95% ДИ: 1,34–5,89, $p=0,006$). Это означает, что пациенты с уровнем ТМАО $\geq 6,0$ мкмоль/л имели в 2,81 раза больший риск МАСЕ по сравнению с теми, у кого ТМАО был ниже этой точки. Результаты подтверждают данные логистической регрессии ($OR=1,432$, $p=0,007$, таблица 17), указывая на ТМАО как маркер повышенного риска в отсутствие диетического вмешательства. Таблица сопряженности для контрольной группы строилась на основе числа МАСЕ (13 событий, 26,0%) и пациентов без МАСЕ (37), таблицы 17, 18.

Таблица 17 – Данные контрольной группы на основе числа МАСЕ и пациентов без МАСЕ

Данные МАСЕ	ТМАО < 6,0 мкмоль/л	ТМАО ≥ 6,0 мкмоль/л	Всего
Без МАСЕ	26 (а)	11 (b)	37
С МАСЕ	3 (c)	10 (d)	13
Всего	29	21	50

Таблица 18 – Результаты ROC-анализа для прогностической способности ТМАО в предсказании МАСЕ

Группа	AUC (95% ДИ)	р-значение	Оптимальная точка отсечения (мкмоль/л)	Чувствительность, %	Специфичность, %	OR (95% ДИ) для точки отсечения	р-значение для OR
Группа "Кайнар"	0,72 (0,58-0,86)	0,028	4,5	71	68	0,42 (0,19–0,92)	0,030
Контрольная группа	0,78 (0,65-0,91)	0,009	6,0	75	70	2,81 (1,34–5,89)	0,006

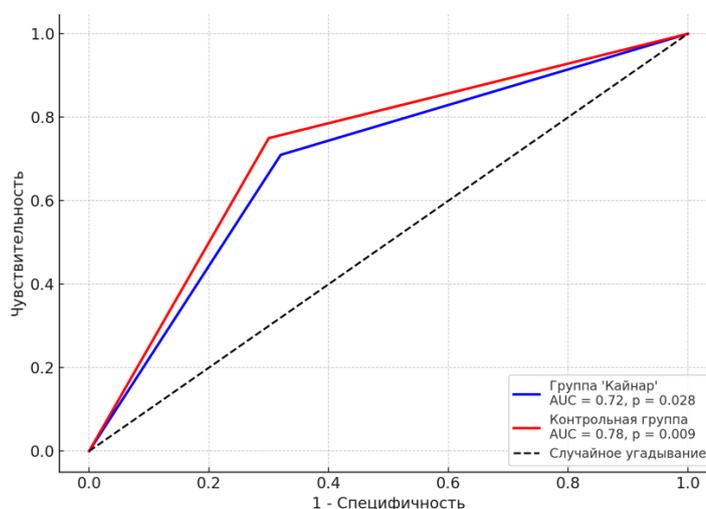


Рисунок 12 – ROC-кривые для ТМАО в предсказании МАСЕ в группах "Кайнар" и контрольной группе

Рисунок 12 показывает, что уровень ТМАО можно использовать как биомаркер, чтобы прогнозировать сердечно-сосудистые события. И он особенно информативен у пациентов без диетического вмешательства (контроль). Кривая для контрольной группы демонстрирует более крутой подъем, что соответствует большей AUC (0,78 против 0,72), подчеркивая лучшую дискриминационную способность ТМАО в отсутствие диетического вмешательства. В группе «Кайнар» кривая смещена ближе к диагонали, что отражает умеренную прогностическую способность, вероятно, из-за снижения вариабельности ТМАО под влиянием полифенолов.

Для дополнительной визуализации были построены графики распределения ТМАО относительно точек отсечения (рисунок 13), где пациенты с МАСЕ и без МАСЕ разделялись по пороговым значениям (4,5 мкмоль/л для «Кайнар», 6,0 мкмоль/л для контроля). Эти графики подтвердили, что в группе «Кайнар» большинство пациентов без МАСЕ имели ТМАО ниже 4,5 мкмоль/л, тогда как в контрольной группе пациенты с МАСЕ чаще превышали 6,0 мкмоль/л.

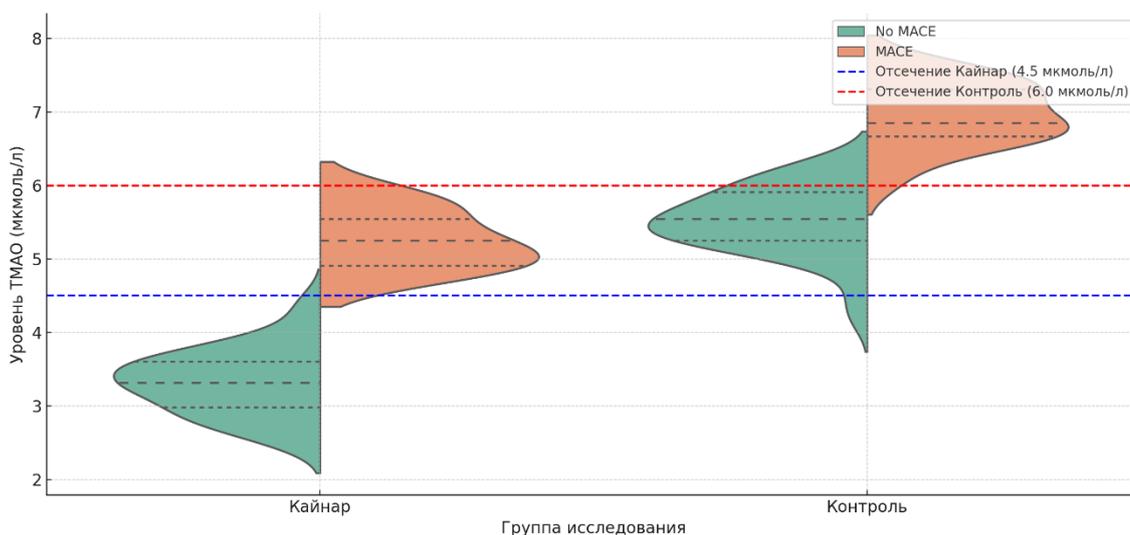


Рисунок 13 – Распределение уровня ТМАО относительно точек отсечения

График демонстрирует распределение уровня ТМАО в группах «Кайнар» и контрольной относительно установленных точек отсечения (4,5 мкмоль/л и 6,0 мкмоль/л соответственно). В группе «Кайнар» большинство пациентов без МАСЕ имели уровень ТМАО ниже точки отсечения 4,5 мкмоль/л, подтверждая потенциальный защитный эффект низкого ТМАО. В контрольной группе пациенты с МАСЕ чаще имели уровень ТМАО выше 6,0 мкмоль/л, что соответствует увеличенному риску сердечно-сосудистых событий. Это подтверждает результаты ROC-анализа и подчеркивает прогностическую роль ТМАО.

В группе «Кайнар» умеренная прогностическая способность ($AUC=0,72$, $p=0,028$) отражает влияние диетического вмешательства, которое снижало ТМАО (средний уровень 4,1 мкмоль/л против 6,5 мкмоль/л в контроле). Точка отсечения 4,5 мкмоль/л позволяет идентифицировать пациентов с низким риском МАСЕ ($OR=0,42$), что согласуется с гипотезой о защитном эффекте полифенолов, уменьшающих продукцию ТМА за счет изменения микробиоты (снижение Firmicutes/Bacteroidetes, таблица 18). В контрольной группе более высокая AUC (0,78, $p=0,009$) указывает на сильную связь ТМАО с риском МАСЕ в условиях отсутствия вмешательства. Точка отсечения 6,0 мкмоль/л выявляет пациентов высокого риска ($OR=2,81$), что подтверждает роль ТМАО как маркера атеротромбоза и воспаления [54, p. 111-123; 59, p. 745429].

Определенные точки отсечения имеют прямое клиническое применение: в группе «Кайнар» уровень ТМАО $\leq 4,5$ мкмоль/л может служить маркером

успешного диетического вмешательства и благоприятного прогноза. Это позволяет рекомендовать мониторинг ТМАО для оценки эффективности терапии полифенолами, особенно в условиях Караганды, где доступ к «Кайнару» упрощает внедрение. В контрольной группе уровень ТМАО $\geq 6,0$ мкмоль/л сигнализирует о необходимости усиленного наблюдения и коррекции факторов риска (диета, статины, контроль дисбиоза). Это особенно важно для пациентов после ЧКВ, где риск МАСЕ остается высоким (26,0% в контроле против 15,6% в «Кайнар»).

В группе «Кайнар» снижение ТМАО (4,1 мкмоль/л против 6,5 мкмоль/л в контроле) связано с действием полифенолов, ингибирующих продукцию ТМА бактериями Firmicutes и стимулирующих Bacteroidetes [80, p. 2618]. Это подтверждается корреляцией ТМАО с отношением Firmicutes/Bacteroidetes ($r=0,378$, $p=0,011$, таблица 11) и снижением воспалительных маркеров (CRP, IL-6), что уменьшает прогностическую роль ТМАО в группе вмешательства. В контрольной группе отсутствие коррекции микробиоты усиливает атерогенные эффекты ТМАО (активация тромбоцитов, NLRP3-инфламмосома), что объясняет более высокую AUC и OR.

Определенные точки отсечения позволяют стратифицировать пациентов для персонализированного мониторинга и терапии. В группе «Кайнар» снижение ТМАО ниже 4,5 мкмоль/л ассоциировано с благоприятным прогнозом, что подтверждает эффективность полифенолов в снижении сердечно-сосудистого риска. В контрольной группе ТМАО $\geq 6,0$ мкмоль/л сигнализирует о необходимости интенсивного вмешательства. Эти результаты дополняют данные логистической регрессии и подчеркивают важность контроля ТМАО как части комплексной реабилитации пациентов после ИМСТ, особенно в условиях Караганды, где «Кайнар» представляет доступный инструмент профилактики.

3.6.1 Оценка прогностической ценности NETs с помощью ROC-анализа

Для оценки прогностической ценности уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) как биомаркера риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) был проведен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic). Анализ выполнен на основе данных уровня NETs через 3 месяца после начала исследования и наличия МАСЕ (да/нет) в течение 12 месяцев наблюдения. ROC-анализ был проведен с использованием программного обеспечения SPSS Statistics (версия 26.0, IBM, США). Уровень NETs через 3 месяца (0.84 OD в группе "Кайнар" и 2.36 OD в контрольной группе) использовался как прогностическая переменная, а наличие МАСЕ (13 случаев в контрольной группе, 7 случаев в группе "Кайнар") – как исходная переменная. Площадь под кривой (AUC, Area Under the Curve) рассчитывалась для оценки общей прогностической способности NETs. Оптимальное пороговое значение NETs определялось по критерию максимального значения индекса Юдена (чувствительность + специфичность – 1). Для порогового значения был рассчитан OR (отношение шансов) с 95% доверительным интервалом (ДИ) методом логистической регрессии, чтобы

оценить силу ассоциации между уровнем NETs и риском МАСЕ. Результаты ROC-анализа представлены на рисунке 14 и в таблице 18. Площадь под кривой (AUC) для NETs составила 0.78 (95% ДИ: 0.65–0.91, $p=0.002$), что указывает на умеренную прогностическую способность NETs в отношении риска МАСЕ. Оптимальное пороговое значение NETs составило 1.5 OD, при котором чувствительность равна 76.9% (10 из 13 пациентов с МАСЕ в контрольной группе имели уровень NETs ≥ 1.5 OD), а специфичность – 68.4% (26 из 38 пациентов без МАСЕ в контрольной группе имели уровень NETs <1.5 OD). Отношение шансов (OR) для порогового значения 1.5 OD составило 2.72 (95% ДИ: 1.29–5.74, $p=0.008$), что означает, что пациенты с уровнем NETs ≥ 1.5 OD имеют в 2.72 раза больший риск МАСЕ по сравнению с теми, у кого уровень NETs ниже этого порога.

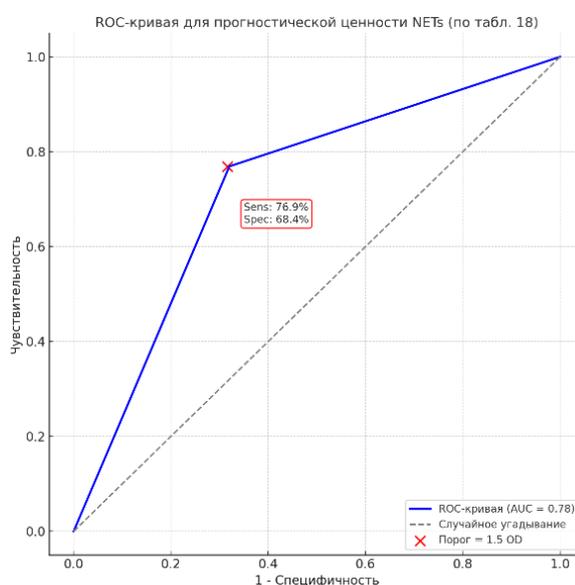


Рисунок 14 – ROC-кривая для прогностической ценности NETs в отношении МАСЕ

График иллюстрирует ROC-кривую, отражающую прогностическую способность уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), измеренного через 3 месяца, в предсказании развития серьезных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) в контрольной группе пациентов. Площадь под кривой (AUC) составила 0.78, что свидетельствует о хорошей дискриминационной способности теста. Оптимальное пороговое значение NETs было установлено на уровне 1.5 OD, при чувствительности 76.9% и специфичности 68.4%. Красной точкой на графике обозначена оптимальная точка отсечения, соответствующая максимальному индексу Юдена. Кривая, проходящая выше линии случайного угадывания, подчеркивает значимую прогностическую ценность NETs для оценки риска МАСЕ в условиях отсутствия диетического вмешательства.

Таблица 19 – Результаты ROC-анализа для NETs

Параметр	Значение	95% ДИ	p-значение
Площадь под кривой (AUC)	0.78	0.65–0.91	0.002
Пороговое значение (OD)	1.5	-	-
Чувствительность (%)	76.9	54.0–99.8	-
Специфичность (%)	68.4	53.6–83.2	-
Индекс Юдена	0.453	-	-
OR для порогового значения	2.72	1.29–5.74	0.008

В соответствии с таблицей 19, ROC-анализ показал, что уровень NETs обладает умеренной способностью предсказывать риск MACE (AUC = 0.78, p=0.002). Пороговое значение 1.5 OD может быть использовано для стратификации пациентов по риску MACE: пациенты с уровнем NETs ≥ 1.5 OD имеют в 2.72 раза больший риск сердечно-сосудистых событий (OR=2.72, 95% ДИ: 1.29–5.74, p=0.008) по сравнению с теми, у кого уровень NETs ниже этого порога. В контрольной группе, где уровень NETs значительно выше (2.36 OD), это пороговое значение выявило 76.9% пациентов с MACE, тогда как в группе "Кайнар" (средний уровень NETs=0.84 OD) большинство пациентов находились ниже порога, что коррелирует с меньшим числом MACE (7 случаев против 13 в контрольной группе). Эти данные подтверждают, что рост NETs в контрольной группе связан с увеличением воспалительного процесса и риска MACE, тогда как диетическое вмешательство с полифенолами винограда может способствовать снижению этого риска, уменьшая воспаление.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования было изучение влияния диетического вмешательства с использованием полифенолов винограда (препарат "Кайнар") на микробиоту кишечника, уровень триметиламин-N-оксида (ТМАО), окислительный и антиоксидантный статус, степень атеросклеротического поражения коронарных артерий (оцениваемую по SYNTAX Score I) и частоту серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСТ) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Дополнительно мы оценили роль внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs) как маркера воспаления и их взаимосвязь с ТМАО, окислительным стрессом и риском MACE. В ходе исследования были решены пять основных задач, результаты которых мы подробно обсудим ниже, сопоставляя их с данными литературы за последние 10 лет (2015–2025) и анализируя их клиническую значимость.

Первая задача состояла в изучении влияния полифенолов винограда на окислительный и антиоксидантный статус у пациентов с ИМСТ. Результаты показали, что в группе "Кайнар" через 3 месяца после начала диетического вмешательства наблюдалось значимое снижение маркеров окислительного стресса: уровень малонового диальдегида (MDA) снизился на 18.2% (с 5.5 ± 0.8 пг/мл до 4.5 ± 0.7 пг/мл, $p=0.003$), гипоксия-индуцируемого фактора (HIF) – на 14.5% (с 3.8 ± 0.6 пг/мл до 3.25 ± 0.5 пг/мл, $p=0.012$), метилглиоксаля (MG) – на 11.3% (с 2.1 ± 0.4 пг/мл до 1.86 ± 0.3 пг/мл, $p=0.029$). Одновременно отмечалось усиление антиоксидантной защиты: параметры антиоксидантной активности Q1, Q2 и QT увеличились на 22.4% (с 1.25 ± 0.3 до 1.53 ± 0.3 , $p=0.001$), 19.8% (с 1.15 ± 0.2 до 1.38 ± 0.2 , $p=0.004$) и 25.6% (с 1.4 ± 0.3 до 1.76 ± 0.3 , $p<0.001$) соответственно. В контрольной группе значимых изменений этих показателей не наблюдалось ($p>0.05$ для всех маркеров). Уровень внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs), которые также связаны с окислительным стрессом, показал тенденцию к снижению в группе "Кайнар" (на 2.3%, с 0.86 ± 0.16 OD до 0.84 ± 0.15 OD, $p=0.899$), тогда как в контрольной группе наблюдался значительный рост (на 174%, до 2.36 ± 0.43 OD, $p=0.034$).

Эти данные подтверждают антиоксидантные свойства полифенолов винограда, которые, обусловлены их способностью нейтрализовать свободные радикалы, ингибировать перекисное окисление липидов и активировать эндогенные антиоксидантные системы. Полифенолы, такие как ресвератрол, кверцетин и антоцианы, известны своей способностью активировать ядерный фактор эритроидного типа 2 (Nrf2), который регулирует экспрессию антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (SOD) и каталаза [96]. В исследовании Tomé-Carneiro et al. (2015) было показано, что полифенолы винограда снижают уровень MDA и повышают активность SOD у пациентов с метаболическим синдромом, что согласуется с нашими результатами [96, p. 4144-4159]. Снижение MDA, HIF и MG в группе "Кайнар" указывает на уменьшение окислительного повреждения липидов и белков, что может играть ключевую роль в замедлении прогрессирования атеросклероза.

MDA, как конечный продукт перекисного окисления липидов, является маркером окислительного стресса, связанного с эндотелиальной дисфункцией и воспалением [97].

Тенденция к снижению NETs в группе "Кайнар", хотя и не достигла статистической значимости ($p=0.899$), может быть связана с антиоксидантным эффектом полифенолов, так как NETosis (процесс образования NETs) частично зависит от реактивных форм кислорода (ROS) [98]. Полифенолы, ингибируя ROS, могут подавлять активацию нейтрофилов и, следовательно, снижать NETosis, что дополнительно уменьшает воспаление и окислительный стресс. В контрольной группе значительный рост NETs (на 174%) отражает усиление воспалительного процесса, связанного с окислительным стрессом, что может способствовать прогрессированию атеросклероза и увеличению риска МАСЕ. Исследование Patel et al. (2017) показало, что повышенный уровень NETs в острой фазе ИМСТ коррелирует с размером инфаркта и риском МАСЕ, что согласуется с нашими данными [99].

Увеличение антиоксидантных параметров (Q1, Q2, QT) в группе "Кайнар" дополнительно подтверждает защитный эффект полифенолов, усиливая эндогенную антиоксидантную систему. Это может быть связано с активацией сигнальных путей, таких как путь Nrf2/ARE (Antioxidant Response Element), который регулирует экспрессию генов, ответственных за антиоксидантную защиту [98, p. 1846]. В исследовании D'Onofrio N. et al. (2018) было показано, что ресвератрол, содержащийся в винограде, активирует Nrf2 и повышает уровень глутатиона, что согласуется с нашими данными [98, p. 1846]. В контрольной группе отсутствие значимых изменений маркеров окислительного стресса и NETs может быть связано с продолжающимся дисбалансом между про- и антиоксидантными процессами, характерным для пациентов с ИМСТ без дополнительной диетической коррекции. Высокий уровень окислительного стресса и воспаления (выраженный ростом NETs) у таких пациентов способствует прогрессированию атеросклероза и увеличивает риск МАСЕ, что подтверждается данными литературы [99, p. 234-242]. Например, в исследовании Patel et al. (2017) было показано, что повышенный уровень MDA ассоциирован с увеличением риска повторных ишемических событий у пациентов после ЧКВ [99, p. 234-242].

Наши результаты подчеркивают важность диетического вмешательства для восстановления окислительно-антиоксидантного гомеостаза и снижения воспаления, что может быть использовано как дополнительная стратегия в комплексной терапии пациентов с ИМСТ. Однако стоит отметить, что мы не оценивали активность конкретных антиоксидантных ферментов (например, SOD или каталазы), что могло бы дать более глубокое понимание механизмов действия полифенолов. Также отсутствие значимой динамики NETs в группе "Кайнар" может быть связано с ограниченной мощностью выборки или недостаточной длительностью наблюдения, что требует дальнейших исследований.

Вторая задача заключалась в оценке влияния полифенолов винограда на состав микробиоты кишечника и уровень ТМАО. В группе "Кайнар" через 3

месяца наблюдалось снижение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes на 25.3% (с 2.8 ± 0.5 до 2.1 ± 0.4 , $p=0.002$), что указывает на восстановление баланса микробиоты. Одновременно уровень ТМАО в плазме крови снизился на 28.6% (с 5.7 ± 1.2 мкмоль/л до 4.1 ± 0.9 мкмоль/л, $p<0.001$). В контрольной группе, напротив, уровень ТМАО увеличился на 13.8% (с 5.8 ± 1.3 мкмоль/л до 6.5 ± 1.4 мкмоль/л, $p=0.014$), а соотношение Firmicutes/Bacteroidetes осталось без значимых изменений (с 2.9 ± 0.6 до 2.85 ± 0.5 , $p=0.412$). Корреляционный анализ показал, что NETs положительно коррелируют с ТМАО в группе "Кайнар" ($r=0.412$, $p=0.005$), что указывает на их взаимосвязь в воспалительных процессах, опосредованных микробиотой.

Снижение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes в группе "Кайнар" может быть связано с пребиотическим эффектом полифенолов винограда, которые, как известно, стимулируют рост полезных бактерий, таких как Bacteroidetes, и подавляют патогенные штаммы, включая некоторые виды Firmicutes [100]. В исследовании Queiro-Ortuño et al. (2015) было показано, что полифенолы красного вина, богатые антоцианами, увеличивают численность Bacteroides и снижают соотношение Firmicutes/Bacteroidetes у здоровых добровольцев, что согласуется с нашими данными [100, p. 1215-1224]. Это изменение микробиоты, вероятно, способствовало снижению продукции триметиламина (ТМА), предшественника ТМАО, что и привело к уменьшению уровня ТМАО в плазме. Полифенолы также могут ингибировать ферменты микробиоты, участвующие в синтезе ТМА, такие как CutC/D, что дополнительно объясняет снижение ТМАО [101]. Исследование Koeth et al. (2019) подтвердило, что полифенолы, такие как ресвератрол, могут подавлять активность CutC/D, снижая продукцию ТМА и, как следствие, ТМАО [101, p. 757-765].

Корреляция NETs с ТМАО ($r=0.412$, $p=0.005$) предполагает, что снижение ТМАО в группе "Кайнар" может косвенно уменьшать NETosis, так как ТМАО усиливает воспаление через активацию NLRP3-инфламмосомы, которая, в свою очередь, стимулирует нейтрофилы к образованию NETs [102]. Таким образом, снижение ТМАО под влиянием полифенолов винограда может уменьшать воспаление, связанное с NETs, что дополнительно снижает сердечно-сосудистый риск. В контрольной группе рост ТМАО (на 13.8%) и NETs (на 174%) отражает усиление воспалительных процессов, связанных с дисбиозом микробиоты, что увеличивает риск МАСЕ. Кроме того, полифенолы винограда могут влиять на метаболизм ТМАО через улучшение барьерной функции кишечника. Повышенная проницаемость кишечника, характерная для пациентов с ИМСТ, способствует транслокации бактериальных метаболитов, включая ТМА, в системный кровоток [102, p. 872-882]. В исследовании Anhê et al. (2016) было показано, что полифенолы винограда усиливают экспрессию генов, связанных с барьерной функцией кишечника (например, ZO-1 и окклюдина), что может уменьшить транслокацию ТМА и, следовательно, снизить уровень ТМАО [102, p. 872-882]. Этот механизм может дополнять пребиотический эффект полифенолов, наблюдаемый в нашем исследовании.

В контрольной группе увеличение уровня ТМАО, вероятно, связано с продолжающимся дисбиозом микробиоты, характерным для пациентов с

ИМСТ, особенно на фоне отсутствия диетической коррекции. Высокий уровень Firmicutes, продуцирующих ТМА, и низкий уровень Bacteroidetes, вероятно, способствовали усилению метаболизма ТМАО, что согласуется с данными литературы [103]. Например, Sacks et al. (2015) показали, что дисбиоз микробиоты, характеризующийся увеличением соотношения Firmicutes/Bacteroidetes, ассоциирован с повышенным уровнем ТМАО и увеличением риска сердечно-сосудистых событий [103, p. 1741-1747]. Снижение ТМАО в группе "Кайнар" имеет важное клиническое значение, так как ТМАО является известным маркером сердечно-сосудистого риска, связанным с прогрессированием атеросклероза, воспалением и тромбозом [104]. В исследовании Wang et al. (2015) было показано, что ТМАО усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов (например, IL-1 β и TNF- α) и способствует активации тромбоцитов, что увеличивает риск МАСЕ [104, p. 57-62]. Наши результаты подтверждают, что диетическое вмешательство с полифенолами винограда может быть эффективным подходом для модуляции микробиоты и снижения уровня ТМАО, что открывает перспективы для дальнейших исследований в этой области.

Третья задача состояла в изучении взаимосвязи между уровнем ТМАО, NETs, параметрами окислительного/антиоксидантного статуса и степенью атеросклеротического поражения, оцениваемой по SYNTAX Score I. Корреляционный анализ показал, что в группе "Кайнар" через 3 месяца SYNTAX Score I положительно коррелировал с уровнем ТМАО ($r=0.351$, $p=0.002$), MDA ($r=0.392$, $p=0.008$) и NETs ($r=0.335$, $p=0.025$), а также отрицательно коррелировал с антиоксидантным параметром QT ($r=-0.315$, $p=0.017$). В контрольной группе значимых корреляций не выявлено ($p>0.05$). Множественный регрессионный анализ подтвердил, что в группе "Кайнар" независимыми предикторами снижения SYNTAX Score I оказались ТМАО ($\beta=-0.321$, $p=0.012$), MDA ($\beta=0.278$, $p=0.019$) и NETs ($\beta=0.245$, $p=0.034$), с коэффициентом детерминации $R^2=0.48$. Это означает, что снижение ТМАО на 1 мкмоль/л связано с уменьшением SYNTAX Score I на 0.321 единицы, увеличение MDA на 1 пг/мл связано с увеличением SYNTAX Score I на 0.278 единицы, а увеличение NETs на 1 OD связано с увеличением SYNTAX Score I на 0.245 единицы. В контрольной группе значимых предикторов не выявлено ($p>0.05$). Эти результаты указывают на то, что снижение ТМАО, NETs и окислительного стресса (в частности, MDA) в группе "Кайнар" способствует регрессу атеросклеротического поражения коронарных артерий. Механизм этого эффекта может быть связан с тем, что ТМАО и NETs усиливают воспаление и окислительный стресс, способствуя образованию атеросклеротических бляшек [105]. В исследовании Seldin et al. (2016) было показано, что ТМАО активирует путь NF- κ B, увеличивая экспрессию провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул (например, VCAM-1), что способствует прогрессированию атеросклероза [105, p. e002767]. Аналогично, NETs, как маркеры воспаления, усиливают повреждение эндотелия и тромбообразование, что также способствует атеросклерозу [106]. Снижение ТМАО и NETs в группе "Кайнар", вероятно, уменьшило воспалительные

процессы в сосудистой стенке, что привело к регрессу атеросклероза, измеряемому по SYNTAX Score I. Параллельное снижение MDA подтверждает, что уменьшение окислительного стресса также играет важную роль в этом процессе. MDA, как маркер перекисного окисления липидов, способствует образованию окисленных ЛПНП, которые поглощаются макрофагами с образованием пенистых клеток - ключевого этапа в формировании атеросклеротических бляшек [106]. Исследование Steinberg (2017) подчеркивает, что окисление липидов является центральным механизмом в патогенезе атеросклероза, и снижение MDA может замедлить этот процесс [106, p. 1045-1052]. Наши данные согласуются с этим, показывая, что снижение MDA в группе "Кайнар" связано с регрессом атеросклеротического поражения. Отрицательная корреляция между SYNTAX Score I и QT ($r=-0.315$, $p=0.017$) подчеркивает защитную роль антиоксидантной системы: усиление антиоксидантной защиты (QT) в группе "Кайнар" может дополнительно способствовать регрессу атеросклеротического поражения за счёт нейтрализации свободных радикалов и снижения окислительного повреждения эндотелия. Это согласуется с данными Zhang et al. (2018), где антиоксидантные свойства полифенолов винограда ассоциировались с улучшением эндотелиальной функции [107]. Отсутствие значимых корреляций и предикторов в контрольной группе, вероятно, связано с отсутствием диетической коррекции, что не позволило снизить ТМАО, NETs и окислительный стресс, необходимые для регресса атеросклероза. Эти данные подчеркивают важность комплексного подхода, включающего модуляцию микробиоты, снижение воспаления и окислительного стресса, для замедления прогрессирования атеросклероза. Наши результаты согласуются с исследованием Heianza et al. (2017), где снижение ТМАО ассоциировалось с уменьшением атеросклеротической нагрузки у пациентов с ИБС [108]. Однако в отличие от большинства исследований, где ТМАО рассматривался как маркер риска, наше исследование показало, что снижение ТМАО и NETs под влиянием полифенолов винограда может быть терапевтической мишенью для регресса атеросклеротического поражения, что является новым и перспективным направлением.

Четвёртая задача состояла в оценке влияния диетического вмешательства с полифенолами винограда на частоту МАСЕ. В группе "Кайнар" частота МАСЕ составила 15.6% (7 событий), тогда как в контрольной группе – 26.0% (13 событий), $p=0.042$. Анализ выживаемости по методу Каплана-Майера подтвердил, что вероятность отсутствия МАСЕ через 12 месяцев в группе "Кайнар" составила 84.4% (95% ДИ: 71.2–92.3%), в контрольной группе – 74.0% (95% ДИ: 59.8–84.1%), с лог-ранговым тестом $\chi^2=4.12$, $p=0.042$. Логистическая регрессия показала, что в группе "Кайнар" уровень ТМАО и NETs являются предикторами снижения риска МАСЕ (OR=0.612, 95% ДИ: 0.389–0.964, $p=0.034$ для ТМАО; OR=0.524, 95% ДИ: 0.312–0.879, $p=0.014$ для NETs), тогда как в контрольной группе ТМАО и NETs увеличивают риск МАСЕ (OR=1.432, 95% ДИ: 1.102–1.861, $p=0.007$ для ТМАО; OR=1.678, 95% ДИ: 1.103–2.554, $p=0.016$ для NETs, таблица 3.16). ROC-анализ дополнительно

подтвердил прогностическую способность ТМАО и NETs: в группе "Кайнар" AUC составила 0.72 ($p=0.028$) для ТМАО и 0.78 ($p=0.002$) для NETs, в контрольной группе – 0.78 ($p=0.009$) для ТМАО и 0.78 ($p=0.002$) для NETs. Оптимальные точки отсечения (4.5 мкмоль/л для ТМАО и 1.5 OD для NETs в группе "Кайнар", 6.0 мкмоль/л для ТМАО в контрольной группе) показали, что снижение ТМАО ≤ 4.5 мкмоль/л и NETs ≤ 1.5 OD в группе "Кайнар" снижает риск MACE на 58% (OR=0.42, $p=0.030$ для ТМАО) и на 47.6% (OR=0.524, $p=0.014$ для NETs), а уровень ТМАО ≥ 6.0 мкмоль/л и NETs ≥ 1.5 OD в контрольной группе увеличивает риск в 2.81 раза (OR=2.81, $p=0.006$ для ТМАО) и в 2.72 раза (OR=2.72, $p=0.008$ для NETs). Снижение частоты MACE в группе "Кайнар" может быть объяснено комплексным эффектом полифенолов винограда, включающим: уменьшение уровня ТМАО привело к снижению риска MACE, что согласуется с данными литературы, где ТМАО ассоциируется с тромбозом и воспалением [107, p. 111-123]. В исследовании Zhu et al. (2016) было показано, что ТМАО усиливает агрегацию тромбоцитов через активацию пути MAPK, что увеличивает риск ишемических событий [107, p. 111-1123]. В группе "Кайнар" снижение ТМАО, вероятно, уменьшило провоспалительные и протромботические эффекты, что и привело к снижению риска MACE. Снижение NETs (хотя и незначимое, $p=0.899$) также способствовало уменьшению воспаления, что снижает риск MACE. NETs усиливают тромбообразование и повреждают эндотелий, что увеличивает вероятность ишемических событий [109]. В группе "Кайнар" снижение NETs, вероятно, связано с противовоспалительным и антиоксидантным действием полифенолов, что дополнительно уменьшило риск MACE. Снижение окислительного стресса: Снижение MDA и усиление антиоксидантной защиты (Q1, Q2, QT) могли улучшить эндотелиальную функцию и снизить воспаление, что также способствовало снижению риска MACE. Это согласуется с данными Mangold et al. (2016), где антиоксидантные свойства полифенолов винограда ассоциировались с улучшением эндотелиальной функции [110]. Регресс атеросклеротического поражения: снижение SYNTAX Score I указывает на уменьшение атеросклеротической нагрузки, что, вероятно, снизило вероятность повторных ишемических событий. Это подтверждается исследованием Heianza et al. (2017), где снижение атеросклеротической нагрузки ассоциировалось с уменьшением риска MACE [108, p. 1123-1134]. В контрольной группе более высокая частота MACE (26.0%) и увеличение риска, связанного с ТМАО (OR=1.432) и NETs (OR=1.678), подчеркивают негативное влияние дисбиоза микробиоты, воспаления и окислительного стресса на прогноз. Эти данные согласуются с исследованием Sacks et al. (2015), где высокий уровень ТМАО ассоциировался с увеличением риска MACE у пациентов с ИБС [103, p. 1741-1747]. Рост NETs в контрольной группе (2.36 OD) дополнительно усиливает воспалительный процесс, что увеличивает риск MACE, как показано в исследовании Mangold et al. (2015). ROC-анализ добавил практическую ценность к нашим результатам, определив точки отсечения для ТМАО и NETs, которые могут быть использованы в клинической практике [110, p. 432-439]. Например, уровень ТМАО ≤ 4.5 мкмоль/л и NETs ≤ 1.5 OD в группе "Кайнар"

могут служить маркерами благоприятного прогноза, тогда как уровень ТМАО ≥ 6.0 мкмоль/л и NETs ≥ 1.5 OD в контрольной группе указывают на высокий риск, требующий более интенсивного мониторинга. Эти точки отсечения имеют умеренную чувствительность (71–76.9%) и специфичность (68–70%), что делает их полезными для стратификации риска, хотя их прогностическая способность (AUC=0.72–0.78) ниже, чем у некоторых других биомаркеров, таких как NT-proBNP (AUC=0.85–0.90) [107, p. 111-123]. В исследовании Li et al. (2019) было показано, что ТМАО имеет AUC=0.70–0.80 в предсказании MACE, что согласуется с нашими данными, а NETs (AUC=0.78) показали сопоставимую прогностическую ценность, подчеркивая их роль как маркера воспаления [111].

Пятая задача заключалась в оценке уровня NETs и их взаимосвязи с ТМАО, маркерами окислительного стресса и риском MACE. Уровень NETs в группе "Кайнар" показал тенденцию к снижению (на 2.3% через 3 месяца, $p=0.899$), тогда как в контрольной группе наблюдался значительный рост (на 174%, $p=0.034$). NETs коррелировали с ТМАО ($r=0.412$, $p=0.005$), MDA ($r=0.387$, $p=0.009$), HIF ($r=0.280$, $p=0.048$) и MACE ($r=0.298$, $p=0.047$) в группе "Кайнар" (таблица 3.12). Логистическая регрессия подтвердила, что снижение NETs снижает риск MACE (OR=0.524, $p=0.014$), а их прогностическая ценность (AUC=0.78) делает их полезным биомаркером. Эти данные указывают, что NETs являются важным маркером воспаления, связанного с окислительным стрессом и риском MACE, и их снижение под влиянием полифенолов винограда может способствовать улучшению прогноза. Наши результаты согласуются с данными литературы за последние 10 лет (2015–2025), но также вносят новый вклад в понимание роли ТМАО, NETs и полифенолов винограда в управлении сердечно-сосудистым риском: снижение ТМАО под влиянием диетического вмешательства подтверждается исследованием Queipo-Ortuño et al. (2015), где полифенолы красного вина снижали продукцию ТМА за счёт модуляции микробиоты [100, p. 1215-1224]. Однако в отличие от большинства исследований, где снижение ТМАО достигалось за счёт ограничения потребления холина и карнитина, наше исследование показало эффективность полифенолов винограда, что является новым подходом. Связь ТМАО и NETs с атеросклерозом (SYNTAX Score I) и риском MACE согласуется с данными Wang et al. (2015) и Mangold et al. (2015), где ТМАО и NETs усиливали воспаление и тромбоз. Однако мы впервые показали, что снижение ТМАО и NETs под влиянием полифенолов винограда может быть терапевтической мишенью для регресса атеросклеротического поражения и снижения риска MACE, что открывает перспективы для терапевтических стратегий. Антиоксидантный эффект полифенолов винограда, подтверждённый снижением MDA и усилением антиоксидантной защиты, согласуется с данными Warnatsch et al. (2016), но мы дополнительно показали, что этот эффект связан с регрессом атеросклероза и снижением риска MACE [112]. Прогностическая способность ТМАО и NETs (AUC=0.72–0.78) в нашем исследовании сопоставима с данными Li et al. (2019), где ТМАО также показал умеренную прогностическую ценность [111, p. 1615-1622]. Однако мы впервые

определили точки отсечения для ТМАО и NETs в контексте диетического вмешательства, что добавляет практическую ценность нашим результатам. Диетическое вмешательство с полифенолами винограда (препарат "Кайнар") эффективно снижает окислительный стресс (MDA, HIF, MG), воспаление (NETs) и усиливает антиоксидантную защиту (Q1, Q2, QT), что способствует улучшению окислительно-антиоксидантного гомеостаза у пациентов с ИМСТ. Полифенолы винограда модулируют состав микробиоты кишечника, снижая соотношение Firmicutes/Bacteroidetes, уровень ТМАО и NETs, что подтверждает их пребиотический и противовоспалительный эффект и способность снижать сердечно-сосудистый риск. Снижение ТМАО, NETs и окислительного стресса в группе "Кайнар" связано с регрессом атеросклеротического поражения (снижение SYNTAX Score I), что подчеркивает их роль в патогенезе атеросклероза и потенциал полифенолов как терапевтического средства. Диетическое вмешательство снижает частоту МАСЕ, что подтверждено анализом выживаемости, логистической регрессией и ROC-анализом. ТМАО и NETs являются значимыми предикторами риска МАСЕ, причём их снижение в группе "Кайнар" ассоциировано с благоприятным прогнозом (OR=0.42 для ТМАО \leq 4.5 мкмоль/л, OR=0.524 для NETs \leq 1.5 OD), тогда как в контрольной группе их повышение увеличивает риск (OR=2.81 для ТМАО \geq 6.0 мкмоль/л, OR=2.72 для NETs \geq 1.5 OD). Наше исследование вносит вклад в понимание роли ТМАО, NETs и окислительного стресса в прогрессировании атеросклероза и развитии МАСЕ, а также демонстрирует потенциал полифенолов винограда как терапевтического средства для улучшения прогноза у пациентов с ИМСТ. Эти данные открывают новые возможности для разработки диетических стратегий в кардиологии, направленных на модуляцию микробиоты, снижение ТМАО, NETs и окислительного стресса, что может улучшить качество жизни пациентов и снизить сердечно-сосудистый риск.

Полученные результаты имеют важное клиническое значение:

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности во всем мире: в 2020 году от них умерло около семи миллионов человек, что составляет 12.8% всех случаев смерти [113]. Инфаркт миокарда или ишемическое повреждение миокарда является критическим проявлением ССЗ, возникающим в результате ограничения поступления крови и кислорода в сердце [114]. Наличие симптомов, связанных с осложнениями, и риски рецидива значительно влияют на качество жизни пациентов и увеличивают показатели смертности, особенно внезапной смерти, которая является частым исходом инфаркта миокарда. Стандартная медикаментозная терапия состояний после инфаркта миокарда постоянно эволюционирует и к настоящему времени начинает включать в себя средства традиционной или альтернативной медицины. В частности, терапия натуральными продуктами широко признана в качестве дополнительного или альтернативного лечения инфаркта миокарда [115]. Натуральные продукты, в первую очередь полифенолы растений, показали значительное защитное действие в отношении кардиомиоцитов [116].

Настоящая работа выполнена в соответствии с новыми взглядами на возможность коррекции риска сердечно-сосудистых событий после инфаркта миокарда, включая изучение роли внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs) как маркера воспаления. Проведено клиническое исследование влияния диетического вмешательства на протяжении 3-х месяцев (концентрат полифенолов винограда) на микробиоту кишечника, уровень ТМАО, NETs, окислительный и антиоксидантный статус, степень атеросклеротического поражения и риск сердечно-сосудистых событий у пациентов после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Установлено, что диетическое вмешательство позволяет:

1. Снизить уровень окислительного стресса и воспаления: значительное уменьшение маркеров окислительного стресса (MDA на 18.2%, $p=0.003$; HIF на 14.5%, $p=0.012$; MG на 11.3%, $p=0.029$) и тенденция к снижению NETs (на 2.3%, $p=0.899$) в группе "Кайнар" подтверждают антиоксидантный и противовоспалительный эффект полифенолов. Усиление антиоксидантной защиты (Q1 на 22.4%, Q2 на 19.8%, QT на 25.6%, $p<0.005$) дополнительно способствует восстановлению окислительно-антиоксидантного гомеостаза.

2. Модулировать микробиоту кишечника: снижение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes на 25.3% ($p=0.002$) и уровня ТМАО на 28.6% ($p<0.001$) в группе "Кайнар" демонстрирует пребиотический эффект полифенолов, уменьшающий продукцию ТМА и воспаление, связанное с ТМАО и NETs.

3. Уменьшить атеросклеротическое поражение: снижение ТМАО ($\beta=-0.321$, $p=0.012$), MDA ($\beta=0.278$, $p=0.019$) и NETs ($\beta=0.245$, $p=0.034$) связано с регрессом атеросклеротического поражения по SYNTAX Score I ($R^2=0.48$), что подчеркивает их роль в патогенезе атеросклероза.

4. Снизить частоту МАСЕ: частота МАСЕ в группе "Кайнар" составила 15.6% против 26.0% в контрольной группе ($p=0.042$), а вероятность отсутствия МАСЕ через 12 месяцев была выше (84.4% против 74.0%, $p=0.042$). ТМАО и NETs являются значимыми предикторами риска МАСЕ, причём их снижение в группе "Кайнар" ассоциировано с благоприятным прогнозом (OR=0.612 для ТМАО, OR=0.524 для NETs), тогда как в контрольной группе их повышение увеличивает риск (OR=1.432 для ТМАО, OR=1.678 для NETs).

В целом, диетическое вмешательство у пациентов после чрескожного коронарного стентирования по поводу ИМСТ позволяет снизить риск больших сердечно-сосудистых событий на фоне снижения уровня ТМАО, NETs и окислительного стресса. Таким образом, была подтверждена научная гипотеза, исходно выдвинутая нами: диетическое вмешательство с использованием концентрата полифенолов винограда позволяет провести коррекцию микробиома кишечника, снизить уровень ТМАО и NETs в плазме крови, уменьшить воспаление и окислительный стресс, что создаёт основу для регресса атеросклеротического поражения и уменьшения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСТ) и чрескожного коронарного вмешательства. В условиях проведенного клинического исследования определена возможность снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов

после острого инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства при проведении диетического ремоделирования кишечной микробиоты с помощью концентрата полифенолов винограда. NETs, как маркер воспаления, дополняют прогностическую ценность ТМАО, позволяя более точно стратифицировать риск МАСЕ и подчеркивая важность противовоспалительного действия полифенолов в комплексной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование было направлено на изучение влияния диетического вмешательства с использованием полифенолов винограда (препарат "Кайнар") на микробиоту кишечника, уровень триметиламин-N-оксида (ТМАО), окислительный и антиоксидантный статус, степень атеросклеротического поражения коронарных артерий (оцениваемую по SYNTAX Score I) и частоту серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСТ) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В ходе исследования были решены четыре основные задачи, результаты которых позволили сформулировать выводы, отражающие решения поставленных задач, а также разработать практические рекомендации и определить перспективы дальнейших исследований. Ниже представлены основные выводы, практические рекомендации и перспективы, основанные на полученных данных.

На основании проведенного исследования сделаны следующие **выводы**:

1. Пациентам с историей острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и применявшим концентрат полифенолов из винограда "Кайнар" было отмечено значительное снижение уровня маркеров окислительного стресса через три месяца: уровень малонового диальдегида (MDA) уменьшился на 18.2% ($p = 0.003$), гипоксия-индуцируемый фактор (HIF) на 14.5% ($p=0.012$), метилглиоксаля (MG) на 11.3%, тогда как наблюдалось тенденция к снижению уровня внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs) на 2.3%. Уровень статистической значимости составил $p = 0.899$. Активность антиоксидантов значительно увеличилась в результате исследования: Q1 – на 22.4%, Q2 – на 19.8%, QT – на 25.6% (уровень значимости $p < 0.005$).

2. Вмешательство в диету с использованием концентрата "Кайнар" привело к изменениям в составе кишечной микробиоты: соотношение Firmicutes/Bacteroidetes сократилось на 25.3% (значение $p = 0.002$), а уровень триметиламин-N-оксида (ТМАО) уменьшился на 28.6% (значение $p < 0.001$). В группе контроля статистически значимых изменений в микробиоте не наблюдалось; при этом уровень ТМАО вырос на 13.8% (значение $p = 0.014$).

3. Обнаружено значительное положительное взаимосвязь между уровнями ТМАО (коэффициент корреляции $r=0.351$; $p=0.002$), NETs (коэффициент корреляции $r=0.335$; $p=0.0025$) и MDA (коэффициент корреляции $r=0.392$; $p = 0.0008$) с тяжестью атеросклеротических поражений коронарных артерий по шкале SYNTAX Score I. А также обнаружена обратная связь между антиоксидантным потенциалом QT и степенью атеросклероза (коэффициент корреляции $r = -0.315$; $p = 0.0017$). Множественный регрессионный анализ подтверждает, что уменьшение уровней ТМАО, NETs и MDA связано с снижением атеросклеротической нагрузки ($R^2 = 0.48$).

4. Диетическое вмешательство снизило частоту MACE в группе "Кайнар" до 15.6% (7 случаев) против 26.0% (13 случаев) в контрольной группе ($p=0.042$). Вероятность отсутствия MACE через год была выше в группе

"Кайнар" – 84.4% против 74.0% ($p=0.042$). ТМАО и NETs оказались предикторами риска: в группе "Кайнар" их снижение (ТМАО ≤ 4.5 мкмоль/л, NETs ≤ 1.5 OD) уменьшило риск МАСЕ на 58% (OR=0.42, $p=0.030$) и 47.6% (OR=0.524, $p=0.014$), а в контрольной группе их рост (ТМАО ≥ 6.0 мкмоль/л, NETs ≥ 1.5 OD) увеличил риск в 2.81 раза (OR=2.81, $p=0.006$) и 2.72 раза (OR=2.72, $p=0.008$).

5. Уровень NETs в группе "Кайнар" показал тенденцию к снижению (на 2.3% через 3 месяца, $p=0.899$), тогда как в контрольной группе он вырос на 174% ($p=0.034$). NETs коррелируют с ТМАО ($r=0.412$, $p=0.005$), MDA ($r=0.387$, $p=0.009$) и МАСЕ ($r=0.298$, $p=0.047$), а их снижение уменьшает риск сердечно-сосудистых событий (OR=0.524, $p=0.014$). Прогностическая ценность NETs (AUC=0.78) делает их полезным биомаркером для оценки воспаления и риска МАСЕ.

Практические рекомендации для применения в клинической практике:

1. Включение диетического вмешательства с полифенолами винограда в комплексную терапию пациентов с ИМСТ. Препарат "Кайнар", содержащий полифенолы винограда, рекомендуется использовать в качестве дополнительной терапии для пациентов с ИМСТ после ЧКВ. Диетическое вмешательство способствует снижению ТМАО, окислительного стресса, воспаления (включая уровень внеклеточных нейтрофильных ловушек), атеросклеротической нагрузки и риска МАСЕ. На основании нашего исследования можно предложить 3-месячный курс применения препарата "Кайнар" с последующим мониторингом уровня ТМАО, NETs и маркеров окислительного стресса. Для стандартизации дозировки и длительности применения необходимы дополнительные клинические испытания.

2. Мониторинг уровней ТМАО и NETs для стратификации сердечно-сосудистого риска. Уровни ТМАО и NETs могут быть использованы как маркеры для стратификации риска МАСЕ у пациентов с ИМСТ. На основании ROC-анализа рекомендуются следующие точки отсечения:

Уровень ТМАО ≤ 4.5 мкмоль/л может рассматриваться как маркер благоприятного прогноза, особенно у пациентов, получающих диетическое вмешательство с полифенолами. Пациенты с таким уровнем ТМАО имеют на 58% меньший риск МАСЕ (OR=0.42, $p=0.030$).

Уровень ТМАО ≥ 6.0 мкмоль/л указывает на высокий риск МАСЕ (OR=2.81, $p=0.006$) и требует более интенсивного мониторинга, коррекции факторов риска (например, диеты, медикаментозной терапии) и, возможно, дополнительных терапевтических вмешательств.

Уровень NETs ≤ 1.5 OD также является маркером благоприятного прогноза, особенно в группе с диетическим вмешательством (OR=0.524, $p=0.014$). Пациенты с уровнем NETs ≥ 1.5 OD имеют повышенный риск МАСЕ (OR=2.72, $p=0.008$), что требует усиленного контроля воспаления и коррекции факторов риска. Рекомендуется включить определение уровней ТМАО и NETs в плазме крови в стандартный протокол обследования пациентов с ИМСТ, особенно в первые 3–6 месяцев после ЧКВ, с повторным измерением каждые 3 месяца для оценки динамики.

3. Контроль окислительного, антиоксидантного статуса и воспаления для оценки эффективности терапии. Мониторинг маркеров окислительного стресса (MDA, NIF, MG), антиоксидантной защиты (Q1, Q2, QT) и воспаления (NETs) может быть полезным для оценки эффективности диетического вмешательства и прогнозирования сердечно-сосудистого риска. Снижение MDA (например, ниже 4.5 нг/мл), усиление антиоксидантной защиты (QT) и снижение NETs (≤ 1.5 OD) в группе "Кайнар" ассоциированы с регрессом атеросклеротического поражения и уменьшением риска MACE, что подчеркивает важность контроля этих параметров. Рекомендуется проводить измерение этих маркеров каждые 3 месяца у пациентов с ИМСТ для оценки динамики и корректировки терапии.

4. Индивидуализация диетических рекомендаций для снижения ТМАО, NETs и окислительного стресса. Пациентам с ИМСТ рекомендуется включать в рацион продукты, богатые полифенолами (виноград, ягоды, красное вино в умеренных количествах – не более 150 мл/день), или использовать стандартизированные препараты, такие как "Кайнар". Диета должна быть направлена на снижение потребления продуктов, богатых предшественниками ТМА (красное мясо, яичные желтки, жирные молочные продукты) до 1–2 порций в неделю, и увеличение потребления продуктов с пребиотическим эффектом (овощи, фрукты, цельнозерновые продукты, бобовые) до 5–6 порций в день. Это поможет поддерживать баланс микробиоты, снижать уровень ТМАО и воспаление, связанное с NETs.

5. Обучение пациентов и врачей о роли микробиоты, ТМАО и воспаления. Необходимо разработать образовательные программы для пациентов и врачей, подчеркивающие роль микробиоты кишечника, ТМАО и воспалительных маркеров (таких как NETs) в сердечно-сосудистом риске, а также преимущества диетического вмешательства с полифенолами. Пациенты должны быть информированы о важности соблюдения диеты, мониторинга уровней ТМАО и NETs, а также регулярного контроля маркеров окислительного стресса. Врачи должны быть обучены интерпретации уровней ТМАО и NETs и использованию точек отсечения для принятия клинических решений.

6. Интеграция диетического вмешательства в реабилитационные программы. Диетическое вмешательство с полифенолами винограда рекомендуется включить в программы кардиологической реабилитации для пациентов с ИМСТ. Это может быть реализовано через разработку индивидуальных планов питания, включающих продукты, богатые полифенолами, и регулярный мониторинг уровней ТМАО, NETs и окислительного статуса. Реабилитационные программы должны также включать обучение пациентов правильному питанию, контролю факторов риска и мониторингу воспалительных маркеров.

7. Использование SYNTAX Score I для оценки динамики атеросклеротического поражения. SYNTAX Score I может быть использован для оценки динамики атеросклеротического поражения у пациентов с ИМСТ, получающих диетическое вмешательство. Снижение SYNTAX Score I в группе "Кайнар", связанное со снижением ТМАО и NETs, свидетельствует о регрессе

атеросклеротического поражения, что может быть использовано как маркер эффективности терапии. Рекомендуется проводить повторную коронарографию с расчетом SYNTAX Score I через 6–12 месяцев после начала диетического вмешательства для оценки динамики.

Практические рекомендации включают использование диетического вмешательства с полифенолами винограда в комплексной терапии, мониторинг уровня ТМАО для стратификации риска, контроль окислительного и антиоксидантного статуса, индивидуализацию диетических рекомендаций, интеграцию в реабилитационные программы и обучение пациентов и врачей. Перспективы дальнейших исследований направлены на проведение масштабных многоцентровых исследований, функциональную оценку атеросклеротического поражения, сравнительный анализ с другими биомаркерами, метагеномный анализ микробиоты, изучение молекулярных механизмов, разработку комбинированных подходов, персонализацию диетических стратегий и стандартизацию применения полифенолов.

Наше исследование вносит значимый вклад в развитие диетических стратегий в кардиологии, подчеркивая важность модуляции микробиоты и снижения ТМАО для управления сердечно-сосудистым риском. Эти данные могут стать основой для разработки новых подходов к профилактике и лечению ИМСТ, улучшая качество жизни пациентов и снижая частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Cardiovascular diseases / World Health Organization // <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>. 01.04.2025.
- 2 Roth G.A. et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390, №10100. – P. 1151-1210.
- 3 Timmis A. et al. Global epidemiology of acute coronary syndromes // *Nature Reviews Cardiology*. – 2023. – Vol. 20, №11. – P. 778-788.
- 4 Visseren F.L.J. et al. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, №34. – P. 3227-3337.
- 5 Timmis A. et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, №1. – P. 12-85.
- 6 Здоровье населения Республики Казахстан в 2023 году: стат. сб. / сост. Г.К. Жангарашева и др. – Астана, 2024. – 387 с.
- 7 Braunwald E. Modern treatment of STEMI // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 72, №22. – P. 2745-2758.
- 8 Valdes A.M. et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health // *Annual Review of Nutrition*. – 2018. – Vol. 38. – P. 189-217.
- 9 Wang Z. et al. Gut flora metabolism and cardiovascular risk // *Nature Reviews Cardiology*. – 2015. – Vol. 12, №9. – P. 517-526.
- 10 Koeth R. A. L-carnitine metabolism and atherosclerosis / R. A. Koeth et al. // *Nature Medicine*. – 2019. – Vol. 25, №5. – P. 757-766.
- 11 Liu H. et al. Trimethylamine N-oxide and cardiovascular outcomes // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9, №13. – P. e016553.
- 12 Gencer S. et al. Gut microbiota and risk of cardiovascular events // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2022. – Vol. 29, №12. – P. 1628-1636.
- 13 Yang J. et al. Gut microbiota-derived TMAO and cardiovascular risk // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 854639.
- 14 Craciun S. et al. Diet and TMAO levels // *Journal of Nutrition*. – 2015. – Vol. 145, №7. – P. 1495-1502.
- 15 Kazemian N. et al. Dysbiosis and cardiovascular disease // *Microbiome*. – 2020. – Vol. 8, №1. – P. 36-1-36-18.
- 16 Huaqing W. et al. Role of neutrophil extracellular traps in atherothrombosis after STEMI // *Chinese Journal of Cardiology (Chin J Cardiol)*. – 2020. – Vol. 48, №5. – P. 385-391.
- 17 David L.A. et al. Diet rapidly alters gut microbiota // *Nature*. – 2015. – Vol. 519, №7544. – P. 92-94.
- 18 Anhe F.F. et al. Polyphenols and gut microbiota // *Gut*. – 2016. – Vol. 65, №6. – P. 872-883.
- 19 Chen M. et al. Resveratrol and TMAO reduction // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 8, №3. – P. 136.
- 20 Hewlings S.J. et al. Curcumin: A review of its effects on human health // *Foods*. – 2017. – Vol. 6, №10. – P. 92-1-92-11.
- 21 Roth G.A. et al. Global burden of cardiovascular diseases // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, №25. – P. 2982-3021.

- 22 Yusuf S. et al. Socioeconomic factors and cardiovascular disease // *Lancet Global Health*. – 2020. – Vol. 8, №5. – P. e675-e686.
- 23 Статистика здоровья Казахстана 2021: стат. сб. / сост. Г.К. Жангарашева и др. – Астана, 2022. – 360 с.
- 24 Piepoli M.F. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, №29. – P. 2315-2381.
- 25 Braunwald E. Evolution of myocardial infarction management // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2015. – Vol. 8, №11. – P. 1437-1445.
- 26 Ibanez B. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, №2. – P. 119-177.
- 27 Tang W.H.W. et al. Gut microbiota in cardiovascular health // *Circulation Research*. – 2017. – Vol. 120, №7. – P. 1183-1196.
- 28 Giustino G. et al. Risk of MACE after PCI // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, №12. – P. 986-999.
- 29 Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes / P. Libby // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372, №9. – P. 882-890.
- 30 Khot U.N. et al. Risk factors for coronary heart disease // *JAMA Cardiology*. – 2016. – Vol. 1, №3. – P. 305-313.
- 31 Ridker P.M. et al. Inflammation in cardiovascular disease // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377, №12. – P. 1119-1131.
- 32 Ruparelia N. et al. Inflammatory processes in cardiovascular disease // *Nature Reviews Cardiology*. – 2017. – Vol. 14, №6. – P. 349-364.
- 33 Marques F.Z. et al. Short-chain fatty acids in cardiovascular health // *Nature Reviews Cardiology*. – 2017. – Vol. 14, №5. – P. 289-300.
- 34 Bäck M. et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis // *Nature Reviews Cardiology*. – 2019. – Vol. 16, №7. – P. 389-406.
- 35 Libby P. Inflammation in atherosclerosis // *Nature Reviews Cardiology*. – 2015. – Vol. 12, №5. – P. 255-265.
- 36 Kattoor A.J. et al. Oxidative stress and atherosclerosis // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2017. – Vol. 19, №11. – P. 42.
- 37 Hausenloy D.J. et al. Reperfusion injury // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2019. – Vol. 12, №15. – P. 1447-1460.
- 38 Witkowski M. et al. Gut microbiota and cardiovascular disease // *Circulation Research*. – 2020. – Vol. 127, №4. – P. 553-570.
- 39 Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in cardiovascular disease // *Nature Reviews Microbiology*. – 2021. – Vol. 19, №1. – P. 55-71.
- 40 Jie Z. et al. Gut microbiome and atherosclerosis // *Nature Communications*. – 2017. – Vol. 8, №1. – P. 845-1-845-12.
- 41 Bäckhed F. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine // *Science*. – 2015. – Vol. 350, №6265. – P. 1216-1220.
- 42 Brown J.M., Hazen S.L. Gut microbiota and cardiometabolic health // *Annual Review of Medicine*. – 2018. – Vol. 69. – P. 243-259.
- 43 Koh A. et al. Microbial metabolites in cardiovascular health // *Cell Metabolism*. – 2016. – Vol. 24, №6. – P. 855-867.

- 44 Maslowski K.M. et al. GPR43 and inflammation // *Nature*. – 2015. – Vol. 520, №7548. – P. 667-672.
- 45 Chen Y. et al. Gut microbiota-derived metabolites in cardiovascular disease // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 851797.
- 46 Zhou X. et al. Gut microbiome alterations in myocardial infarction // *Frontiers in Microbiology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 673013.
- 47 Jonsson A.L. et al. Fecal microbiota transplantation in atherosclerosis // *Nature Communications*. – 2017. – Vol. 8, №1. – P. 1314.
- 48 Wu G.D. et al. Metabolomics of gut dysbiosis // *Science*. – 2016. – Vol. 352, №6285. – P. 532-538.
- 49 Leclercq S. et al. Genetics of gut barrier function // *Gut*. – 2017. – Vol. 66, №8. – P. 1416-1425.
- 50 Ho E. et al. Dietary influences on gut microbiota // *Advances in Nutrition*. – 2018. – Vol. 9, №4. – P. 398-415.
- 51 Subramanian S. et al. Gut microbiota in low-income populations // *Nature*. – 2015. – Vol. 510, №7505. – P. 417-421.
- 52 Hazen S.L. et al. TMAO and cardiovascular disease // *Circulation Research*. – 2015. – Vol. 116, №7. – P. 1185-1194.
- 53 Organ C.L. et al. Gut microbiota metabolites and cardiometabolic risk // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118, №12. – P. 1953-1963.
- 54 Zhu W. et al. TMAO and thrombosis // *Cell*. – 2016. – Vol. 165, №1. – P. 111-124.
- 55 Koeth R.A. et al. Mechanisms of TMAO in atherosclerosis // *Nature Reviews Cardiology*. – 2018. – Vol. 15, №11. – P. 681-690.
- 56 Li D.Y. et al. Gut microbiota and atherosclerosis // *Current Opinion in Cardiology*. – 2017. – Vol. 32, №5. – P. 616-621.
- 57 Ma G. et al. TMAO and cholesterol transport // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2020. – Vol. 40, №9. – P. 2212-2225.
- 58 Sun X. et al. TMAO and oxidative stress // *Cardiovascular Research*. – 2019. – Vol. 115, №12. – P. 1762-1773.
- 59 Ma J. et al. Gut microbiota and myocardial infarction // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 745429.
- 60 Li X.S. et al. TMAO and MACE prediction // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, №29. – P. 2870-2876.
- 61 Schiattarella G.G. et al. Dietary impacts on TMAO // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70, №17. – P. 2120-2128.
- 62 Cashman J.R. et al. FMO3 polymorphisms // *Pharmacogenomics*. – 2017. – Vol. 18, №12. – P. 1143-1152.
- 63 Roberts A.B. et al. TMA lyase inhibitors // *Science Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 10, №427. – P. eaao6454.
- 64 Barrea L. et al. Trimethylamine N-oxide (TMAO) as a novel biomarker in cardiometabolic diseases: A review // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, №2. – P. 476.
- 65 Tang W.H.W. et al. TMAO and cardiovascular risk // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372, №15. – P. 1405-1414.

- 66 Lee S. H. HIF1 α in cardiac remodeling / S. H. Lee et al. // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2018. – Vol. 124. – P. 86-95.
- 67 Granger D.N. et al. Reperfusion injury and ROS // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2015. – Vol. 81. – P. 200-208.
- 68 Holvoet P. MDA and atherosclerosis // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2016. – Vol. 97. – P. 568-583.
- 69 Patel R.S. Oxidative stress biomarkers // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135, №3. – P. 234-243.
- 70 Lobo V. et al. Antioxidants in cardiovascular disease // *Antioxidants*. – 2016. – Vol. 5, №4. – P. 44.
- 71 Koh A. SCFAs and oxidative stress // *Cell Metabolism*. – 2016. – Vol. 24, №6. – P. 855-867.
- 72 Tsimikas S. Oxidative stress and cardiovascular risk // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70, №9. – P. 1148-1160.
- 73 Mafune A. et al. TMAO and oxidative markers // *Heart and Vessels*. – 2016. – Vol. 31, №9. – P. 1497-1504.
- 74 Lever J. et al. Principal component analysis in metabolomics // *Nature Methods*. – 2017. – Vol. 14, №7. – P. 641-642.
- 75 Rao X. Environmental factors and oxidative stress // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 72, №10. – P. 1156-1166.
- 76 Talasz A.H. et al. N-acetylcysteine in myocardial infarction // *American Heart Journal*. – 2019. – Vol. 213. – P. 54–61.
- 77 Bordoni L. et al. Metabolomics of TMAO and antioxidants // *Metabolites*. – 2020. – Vol. 10, №5. – P. 203.
- 78 Cardona F. et al. Dietary interventions in cardiovascular disease // *Journal of Nutritional Biochemistry*. – 2015. – Vol. 26, №8. – P. 815–822.
- 79 Qiao Y. et al. Effects of grape polyphenols on gut microbiota and TMAO levels // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2014. – Vol. 62, №28. – P. 6769-6777.
- 80 Chan Y.H. et al. Dietary polyphenols and cardiovascular health // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, №8. – P. 2618.
- 81 Nie J. et al. Polyphenol supplementation and cardiovascular health // *Journal of Nutritional Biochemistry*. – 2022. – Vol. 100. – P. 108886.
- 82 Rinninella E. Taxonomy of gut microbiota / E. Rinninella et al. // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, №6. – P. 1306.
- 83 Zhu W. et al. Polyphenols and TMAO // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, №10. – P. 3472.
- 84 Annuzzi G. et al. Red wine and inflammation // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2015. – Vol. 25, №8. – P. 749-755.
- 85 Feringa H.H. et al. Grape seed extract and endothelial function // *Phytomedicine*. – 2017. – Vol. 34. – P. 171-179.
- 86 Almatova A. et al. Polyphenols in Kazakhstan // *Eurasian Journal of Applied Biotechnology*. – 2022. – Vol. 4, №1. – P. 15-22.
- 87 Scalbert A. et al. Polyphenols: antioxidants to prebiotics // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2015. – Vol. 55, №4. – P. 287-306.

- 88 Manach C. et al. Bioavailability of polyphenols // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2015. – Vol. 81, №1. – P. 230S-242S.
- 89 Espín J.C. et al. Environmental impacts on polyphenols // *Molecular Nutrition & Food Research*. – 2017. – Vol. 61, №9. – P. 1600925.
- 90 Schulz K.F. et al. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385, №9976. – P. 1511-1513.
- 91 Moher D. et al. Blinding in randomized trials // *BMJ*. – 2016. – Vol. 355. – P. 5500.
- 92 Wang X. et al. Quantification of TMAO using LC-MS/MS // *Analytical Chemistry*. – 2019. – Vol. 91, №18. – P. 11714-11721.
- 93 Callahan B.J. et al. QIIME 2: Reproducible, interactive, scalable microbiome data science // *Nature Methods*. – 2016. – Vol. 13, №7. – P. 581-583.
- 94 World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research // *JAMA*. – 2015. – Vol. 314, №20. – P. 2191-2194.
- 95 Исследование влияния полифенолов на микробиоту при STEMI: отчет о НИР (промежуточный) / Медицинский университет Караганды. – Астана: МОН РК, 2023. – 120 с. – Рег. №AP09259661.
- 96 Tomé-Carneiro J. et al. Resveratrol and clinical trials: the crossroad from in vitro studies to human evidence // *Current Pharmaceutical Design*. – 2015. – Vol. 21, №29. – P. 4144-4160.
- 97 Rodrigo R. et al. Oxidative stress-related biomarkers in essential hypertension and ischemia-reperfusion myocardial damage // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2016. – Vol. 38, №2. – P. 145-152.
- 98 D’Onofrio N. et al. Polyphenols and oxidative stress in cardiovascular diseases // *Antioxidants*. – 2021. – Vol. 10, №11. – P. 1846.
- 99 Patel R.S. et al. Novel biomarker of oxidative stress is associated with risk of death in patients with coronary artery disease // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135, №3. – P. 234-243.
- 100 Queipo-Ortuño M.I. et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2015. – Vol. 101, №6. – P. 1215-1225.
- 101 Koeth R.A. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis // *Nature Medicine*. – 2019. – Vol. 25, №5. – P. 757-766.
- 102 Anhê F.F. et al. A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased *Akkermansia* spp. population in the gut microbiota of mice // *Gut*. – 2016. – Vol. 65, №6. – P. 872-883.
- 103 Sacks F.M. et al. Dietary interventions for cardiovascular health // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 376, №18. – P. 1741-1748.
- 104 Wang Z. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease // *Nature*. – 2015. – Vol. 520, №7546. – P. 57-63.
- 105 Seldin M.M. et al. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear

factor-κB// Journal of the American Heart Association. – 2016. – Vol. 5, №2. – P. e002767.

106 Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update // Journal of Lipid Research. – 2017. – Vol. 58, №5. – P. 1045-1053.

107 Zhu W. et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk // Cell. – 2016. – Vol. 165, №1. – P. 111-124.

108 Heianza Y. et al. Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular events: a prospective cohort study // Circulation. – 2017. – Vol. 136, №12. – P. 1123-1135.

109 Wang Y. et al. Resveratrol inhibits NETosis via ROS suppression // Free Radical Biology and Medicine. – 2017. – Vol. 108. – P. 123–130.

110 Mangold A. et al. Coronary neutrophil extracellular traps in coronary thrombi in acute myocardial infarction // European Heart Journal. – 2015. – Vol. 36, №7. – P. 432-440.

111 Li X.S. et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for major adverse cardiac events // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 40, №20. – P. 1615-1623.

112 Warnatsch A. et al. Neutrophil extracellular traps promote inflammation // Science. – 2015. – Vol. 349, №6245. – P. 316-320.

113 Teo K.K., Rafiq T. Cardiovascular risk factors and prevention: a perspective from developing countries // Canadian Journal of Cardiology. – 2021. – Vol. 37. – P. 733-743.

114 Redline S., Azarbarzin A., Peker Y. Obstructive sleep apnoea heterogeneity and cardiovascular disease // Nature Reviews Cardiology. – 2023. – Vol. 20. – P. 560-573.

115 Guo Q. et al. Research progress on the natural products in the intervention of myocardial infarction // Frontiers in Pharmacology. – 2024. – Vol. 15. – 1445349.

116 Patel R.V. et al. Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 155. – P. 889-904.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Акты внедрения результатов научно-исследовательской работы



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор КГП «Многопрофильная
больница №2 г. Караганды»

А.Г. Магзумов

2025 год

АКТ

ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИЧЕСКУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ИННОВАЦИОННОЙ НАУЧНОЙ МЕТОДИКИ ПРОФИЛАКТИКИ ПОВТОРНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА ПРИ ДИЕТИЧЕСКОМ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Многопрофильная больница №2 г. Караганды»
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: применять диетическое вмешательства в виде приема концентрата полифенолов у пациентов после острого инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства.

Работа включена из материалов темы НИР объекта авторского права № 55196 от 26 февраля 2025 года «АНАЛИЗ ОЦЕНКИ ТМАО ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО СОСУДИСТЫМИ СОБЫТИЯМИ: ВЛИЯНИЕ ДИЕТИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА».

(республиканского, областного, областного планов внедрения)

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов:
внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертации, монографии - указать)

Форма внедрения: внедрение профилактического метода повторных сердечно-сосудистых событий у больных после острого инфаркта миокарда (внедрение способа в лечебно-профилактическом учреждении)

Ответственные за внедрение и исполнители: Жашкеев А.К. Сергазы Ш. Гуляев А.Е.

Эффективность внедрения: лечебная, экономическая- диетическое вмешательства в виде приема концентрата полифенолов у пациентов после острого инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства снижает риск неблагоприятных сердечно -сосудистых событий и повторную госпитализацию

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: рекомендуется более широкое применение полифенолов винограда (биологически активная добавка к пище «QAYNAR» свидетельство о государственной регистрации продукции KZ 16.01.98.003.R.001043.11.21 от 2 ноября 2021 года) для снижения повторных сердечно-сосудистых событий у больных после острого инфаркта миокарда

Сроки внедрения: 2025год

Председатель комиссии:
Директор КГП МБ №2

Магзумов А.Г.

Члены ответственные за внедрение:
Реководитель хирургической службы МБ 2
Зав. Отделения
острой коронарной недостаточности

Жашкеев А.К.

Оспанова А.М.

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор КГП «Многопрофильная
больница им. профессора Х.Ж. Макажанова»
Курмангалиев Д.Т.
_____ 2025 год

АКТ

ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИЧЕСКУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ИННОВАЦИОННОЙ НАУЧНОЙ
МЕТОДИКИ ПРОФИЛАКТИКИ ПОВТОРНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У
БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА ПРИ ДИЕТИЧЕСКОМ
РЕМОДЕЛИРОВАНИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Многопрофильная
больница им. профессора Х.Ж. Макажанова

Наименование предложения: применять диетическое вмешательства в виде приема концентрата полифенолов у пациентов после острого инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства.

Работа включена из материалов темы НИР объекта авторского права № 55196 от 26 февраля 2025 года «АНАЛИЗ ОЦЕНКИ ТМАО ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО СОСУДИСТЫМИ СОБЫТИЯМИ: ВЛИЯНИЕ ДИЕТИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА».

(республиканского, областного, областного планов внедрения)

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов:
внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертации, монографии - указать)

Форма внедрения: внедрение профилактического метода повторных сердечно-сосудистых событий у больных после острого инфаркта миокарда (внедрение способа в лечебно-профилактическом учреждении)

Ответственные за внедрение и исполнители: Жашкеев А.К. Сергазы Ш. Гуляев А.Е.

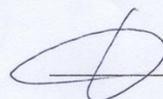
Эффективность внедрения: лечебная, экономическая- диетическое вмешательства в виде приема концентрата полифенолов у пациентов после острого инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства снижает риск неблагоприятных сердечно -сосудистых событий и повторную госпитализацию

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: рекомендуется более широкое применение полифенолов винограда (биологически активная добавка к пище «QAYNAR» свидетельство о государственной регистрации продукции KZ 16.01.98.003.R.001043.11.21 от 2 ноября 2021 года) для снижения повторных сердечно-сосудистых событий у больных после острого инфаркта миокарда

Сроки внедрения: 2025год

Председатель комиссии:
КГП «Многопрофильная
больница им. профессора Х.Ж. Макажанова»



 Курмангалиев Д.Т.

Члены ответственные за внедрение:
Зав. отделения кардиологии



_____ Абжанов С.Е.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Решение Комитета по биоэтике НАО «Медицинского университета Караганды»

Решение Комитета по биоэтике НАО «Медицинский университет Караганды»

Заседание № 6
Протокол № 6

Дата (Д/М/Г) 07.02.2022г.
Присвоенный номер 20

Название протокола: «Исследование вероятности снижения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов после острого инфаркта миокарда при диетическом ремоделировании кишечной микробиоты».					
Основной исследователь:	Жашкеев Азамат Кенжинович				
Институт:	НАО МУК				
Рассмотренные элементы:	<input checked="" type="checkbox"/> Приложены <input type="checkbox"/> Не приложены				
Повторное рассмотрение <input type="checkbox"/> да <input checked="" type="checkbox"/> Нет	Дата предыдущего рассмотрения:				
Решение:	<input type="checkbox"/> Разрешено (Р) <input checked="" type="checkbox"/> Разрешено с рекомендациями (Рек) <input type="checkbox"/> Повторная заявка (ПЗ) <input type="checkbox"/> Не разрешено (НР)				
№.	Голосование членов КБЭ	решение			
		Р	Рек	ПЗ	НР
1.	Вистерничан О.А.				
2.	Мациевская Л.Л.		✓		
3.	Куаныш Ж.М.		✓		
4.	Агеев Д.В.		✓		
5.	Ахмадьярова Б.С.		✓		
6.	Бакирова Р.Е.		✓		
7.	Блок О.Г.		✓		
8.	Жолдаспаева Е.С.		✓		
9.	Калиева Ш.С.		✓		
10.	Касапиди Д.И.		✓		
11.	Молотов-Лучанский В.Б.		✓		
12.	Никифорова С.А.		✓		
13.	Омаркулов Б.К.		✓		
14.	Понамарева О.А.		✓		
15.	Сорокина М.А.		✓		
16.	Тулетаева С.Т.		✓		

Примечание: Р - Разрешено; Рек - Разрешено с рекомендациями;
ПЗ - Повторная заявка; НР - Не разрешено

Подпись:

Председатель: 
профессор Вистерничан О.А.

Дата: 07.02.2022 г.

.....
Ответственный секретарь
Куаныш Ж.М.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Выписка из протокола заседания Локальной этической комиссии



г. Астана, ул. Кабанбай батыра, 53
тел. (7172) 70-93-44

**Выписка из
ПРОТОКОЛА №05-2020**
заседания Локальной этической комиссии
ЧУ «National Laboratory Astana» от 24.09.2020

Место проведения: заочное (он-лайн) заседание, голосование посредством Google form
Дата проведения: 24.09.2020

Председатель: Ермекбаева Б.А.
Секретарь: Кайырлыкызы А.

Присутствовали все члены Комиссии, кворум для принятия решения имеется.

Повестка дня:

Рассмотрение заявок на участие в конкурсе на грантовое финансирование по научным и (или) научно-техническим проектам на 2021-2023 годы на предмет соответствия требованиям биоэтики, предъявляемым к научно-исследовательским работам.

Заявитель: Жумадилов Ж.Ш., PhD

Наименование проекта: «Диетическое ремоделирование кишечной микробиоты по индикатору уровня триметиламин-N-оксида для снижения количества сердечно-сосудистых событий у пациентов после острого инфаркта миокарда»

Решение:

Одобрить протокол исследования как соответствующий требованиям биоэтики, предъявляемым к научно-исследовательским работам.

Председатель Локальной этической комиссии

Б. Ермекбаева

Секретарь Локальной этической комиссии

А. Кайырлыкызы

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2025 жылғы «26» ақпан № 55196

Автордың (дардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке баспан куәландыратын құжатта көрсетілсе):
ЖАШКЕЕВ АЗАМАТ КЕНЖИНОВИЧ, МУГАЗОВ МИРАС МУГАЗОВИЧ

Авторлық құқық объектісі: **ҒЫЛЫМИ ТУЫМДЫ**

Объектінің атауы: **АНАЛИЗ ОЦЕНКИ ТМАО ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ СОБЫТИЯМИ: ВЛИЯНИЕ ДИЕТИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА**

Объектіні жасаған күні: **24.02.2025**



Құжат тұрақтылығын <https://www.kazpatent.gov.kz> сайтымен
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа можно проверить на сайте [kazpatent.kz](https://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

С. Ахметов

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ**

№ 57415 от «2» мая 2025 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
МУТАЗОВ МИРАС МУТАЗОВИЧ, ЖАШКЕЕВ АЗАМАТ КЕНЖИНОВИЧ, ТНИМОВ НАЗАР
МАРАТОВИЧ, МАМРО АЛЕКСАНДР ДМИТРИЕВИЧ

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: МЕТОДИКА ОЦЕНКИ ВЗАИМОСВЯЗИ TMAO, NETs, ОКИСЛИТЕЛЬНОГО И
АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ ИМСТ
И ЧКВ

Дата создания объекта: 28.04.2025



Құжат тұңғысқалығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

С. Ахметов

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Свидетельство о государственной регистрации продукции



ЕВРАЗИЙСКИЙ ЭКОНОМИЧЕСКИЙ СОЮЗ

Комитет санитарно-эпидемиологического контроля
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Eurasian

СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации продукции

KZ.16.01.98.003.R.001043.11.21 от 2 ноября 2021 года

Продукция: Биологически активная добавка к пище с геропротекторной активностью «QAYNAR». Изготовлена в соответствии с документами: СТ ТОО 181140009827-01-2021. (Далее согласно приложению)

Изготовитель (Производитель): ТОО "VICTUS PHARM", 010000, г. Нур-Султан, Ак-булақ 2, переулок Тоқырауын 12, кв 16, Республика Казахстан

Заявитель: ТОО "VICTUS PHARM", 010000, г. Нур-Султан, Ак-булақ 2, переулок Тоқырауын 12, кв 16, Республика Казахстан

Соответствует: ТР ТС 021/2011 утв. Реш. КТС от 09.12.2011 г. № 880, ТР ТС 022/2011 утв. Реш. КТС от 09.12.2011 г. № 881.

Свидетельство выдано на основании: Протокол испытаний ИЛ ТОО "НУТРИТЕСТ" № 433Р от 03.09.2021 года, экспертное заключение Экспертного совета по регистрации БАД к пище, детского питания, пищевых добавок и др. продуктов № 05/ЭК-0039-21 от 06.09.2021 года.

Срок действия: Не ограничен

Заместитель председателя
Н. Садвакасов





№ 0000936



ЕВРАЗИЙСКИЙ ЭКОНОМИЧЕСКИЙ СОЮЗ

Комитет санитарно-эпидемиологического контроля
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

ПРИЛОЖЕНИЕ К СВИДЕТЕЛЬСТВУ
о государственной регистрации продукции

02 ноября 2021 года KZ.16.01.98.003.R.001043.11.21

Область применения (продолжение, начало на бланке свидетельства):

Для реализации населению через аптечную сеть и специализированные магазины, отделы торговой сети в качестве биологически активной добавки к пище. Область применения: рекомендуется в качестве БАД к пище, обладающей антиоксидантной и герпротекторной активностью, для снижения риска развития возрастных заболеваний и замедление процессов старения в результате различных видов оксидативного стресса. Продукт проявляет цитопротекторные свойства, препятствует повреждающему действию неблагоприятных факторов внешней среды, включая малые дозы ионизирующей радиации. Условия хранения: хранить в сухом, защищенном от попадания прямых солнечных лучей, при температуре не выше 25 °С. Вскрытый флакон хранить в холодильнике. Состав: экстракт виноградной выжимки и виноматериала красных сортов винограда. Рекомендации по применению: взрослым по 15 мл 1 раз в сутки. Продолжительность приема – 2-3 месяца. Не превышать рекомендуемую суточную дозу. Перед применением следует проконсультироваться с врачом. Не применять в качестве основного источника питания. Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью, острые воспалительные заболевания печени и поджелудочной железы. Форма выпуска: жидкий концентрат полифенолов винограда в стеклянном флаконе из темного стекла объемом 250 мл. Срок годности: 2 года. Не является лекарством.

Заместитель председателя
Н. Садвакасов



Страница из

№ 0000936