

УДК 612.397.81:616.13-004.6:615.272

<https://doi.org/10.52420/umj.23.2.131><https://elibrary.ru/ZSLOCV>

Холестерин, атеросклероз, гиполипидемическая терапия. Все ли предельно ясно?

Александр Петрович Васильев, Нина Николаевна Стрельцова✉

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

✉ sss@infarkta.net

Аннотация

Введение. Несмотря на огромное количество исследований и богатый опыт борьбы с атеросклерозом, многие вопросы, связанные с его патогенезом и лечением, остаются не до конца изученными. Не укладываются в рамки холестериновой концепции атеросклероза результаты гиполипидемической терапии сердечно-сосудистых заболеваний, что диктует необходимость анализа существующих представлений.

Цель исследования — продемонстрировать противоречивость и неоднозначность роли холестерина в развитии атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), оценить эффективность гиполипидемической терапии и определить перспективные направления лечения атеросклероза.

Материалы и методы. Проведен анализ публикаций, найденных в электронных ресурсах PubMed, Index Medicus, ResearchGate, Google Scholar, eLibrary. Глубина поиска — без времени. Поисковые слова: атеросклероз, липопротеины, холестерин, воспаление, гиполипидемическая терапия. Критерии отбора публикаций: результаты исследований и систематических обзоров по рассматриваемой тематике.

Результаты и обсуждение. Анализ литературных данных продемонстрировал отсутствие четкой связи между концентрацией сывороточного холестерина и заболеваемостью сердечно-сосудистой системы. Не исключается, что атерогенные свойства гиперхолестеринемии могут быть опосредованы сопутствующими причинами. Выявленное несоответствие снижения частоты неблагоприятных сосудистых событий выраженности гиполипидемического действия терапии свидетельствует о сложном многофакторном патогенезе атеросклероза, в котором обмен холестерина занимает лишь часть этого процесса. Большое значение в прогрессировании атеросклероза придается роли системного и местного сосудистого воспаления, модифицированным формам липопротеидов. Подчеркивается перспективность изучения микробиоты кишечника и влияние продуктов жизнедеятельности микроорганизмов на возникновение и течение ССЗ.

Заключение. Многофакторность атерогенеза предполагает участие различных взаимосвязанных и взаимообусловленных патофизиологических факторов. Нарушение липидного обмена является важным, но не единственным звеном патогенетической цепи. С этих позиций лишь совершенствование методов гиполипидемической терапии представляется малоперспективным. Требуется разработка иных подходов с учетом многофакторности атерогенеза.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, холестерин, гиполипидемическая терапия, воспаление, микробиота, средиземноморская диета

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Холестерин, атеросклероз, гиполипидемическая терапия. Все ли предельно ясно? // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 2. С. 131–147. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.131>. EDN: <https://elibrary.ru/ZSLOCV>.

Cholesterol, Atherosclerosis, Lipid-Lowering Therapy. Is It Completely Clear?

Alexander P. Vasiliev, Nina N. Streltsova ✉

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Science, Tomsk, Russia

✉ sss@infarkta.net

Abstract

Introduction. Many issues related to the pathogenesis and treatment of atherosclerosis remain incompletely studied. Results of lipid-lowering therapy (LLT) for cardiovascular diseases (CVD) do not fit into the atherosclerosis cholesterol concept, which dictates the need to analyze existing views.

The aim was to demonstrate the contradictory role of cholesterol in atherosclerosis and related CVD, evaluate the efficacy of LLT and identify promising directions of atherosclerosis treatment.

Materials and methods. Publications found in PubMed, Index Medicus, ResearchGate, Google Scholar, eLibrary were analyzed. The depth of the search was timeless. Search words: atherosclerosis, lipoproteins, cholesterol, inflammation, lipid-lowering therapy. Criteria for selection of publications: results of studies and systematic reviews on the topic under consideration.

Results and discussion. The analysis of literature data demonstrated the absence of clear relationship between the concentration of serum cholesterol and the incidence of CVD. Atherogenic properties of hypercholesterolemia may be mediated by concomitant causes. The revealed discrepancy between reduction in the frequency of adverse vascular events and LLT effect indicates the complex multifactorial pathogenesis of atherosclerosis, in which cholesterol metabolism occupies only part of this process. The role of systemic and local vascular inflammation, modified forms of lipoproteins is of great importance in the atherosclerosis progression. The prospect of studying the intestinal microbiota is emphasized.

Conclusion. Disturbance of lipid metabolism is important, but not the only link in the pathogenetic chain. From these positions, the improvement of LLT methods only seems unpromising. The development of other approaches is required, taking into account the multifactorial nature of atherogenesis.

Keywords: atherosclerosis, cardiovascular diseases, cholesterol, lipid-lowering therapy, inflammation, microbiota, Mediterranean diet

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Vasiliev AP, Streltsova NN. Cholesterol, atherosclerosis, lipid-lowering therapy. Is it completely clear? *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):131–147. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.131>. EDN: <https://elibrary.ru/ZSLOCV>.

© Васильев А. П., Стрельцова Н. Н., 2024

© Vasiliev A. P., Streltsova N. N., 2024

Список сокращений

4S — Скандинавское исследование выживаемости при приеме симвастатина (англ. Scandinavian Simvastatin Survival Study)

95 % ДИ — 95 % доверительный интервал

АС — атеросклероз

ГМК-КоА-редуктаза — гидроксид-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза

ГХС — гиперхолестеринемия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

ОХС — общий холестерин

РКИ — рандомизированное контролируемое исследование

СрД — средиземноморская диета

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ТМАО — триметиламин-N-оксид

ХС — холестерин

ХСЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности

ALLHAT-LLT — Исследование по антигипертензивной и гиполипидемической терапии для предотвращения сердечного приступа (*англ.* Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial — Lipid Lowering Trial)

СРБ — С-реактивный белок

FLORIDA — Фракционный резерв кровотока при сердечно-сосудистых заболеваниях (*англ.* Fractional Flow Reserve in Cardiovascular Diseases)

FOURIER — Дальнейшее изучение сердечно-сосудистых исходов при использовании ингибиторов PCSK9 у пациентов с повышенным риском (*англ.* Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk)

HPS — Исследование по защите сердца (*англ.* Heart Protection Study)

IL — интерлейкин (*англ.* Interleukin)

IMPROVE-IT — Улучшенное снижение исходов: международное исследование эффективности Виторина (*англ.* Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)

MACE — комбинированный показатель больших сердечно-сосудистых событий (*англ.* Major Adverse Cardiovascular Events)

MIRAKLE — Уменьшение ишемии миокарда с агрессивным снижением уровня холестерина (*англ.* Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)

MRFIT — Исследование со множественными факторами риска (*англ.* Multiple Risk Factor Intervention Trial)

ODYSSEY Outcomes — Оценка сердечно-сосудистых исходов после острого коронарного синдрома на фоне лечения алирокумабом (*англ.* Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab)

ORION-9 — Исследование по оценке влияния лечения инклисираном на уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (FeCHC) (*англ.* Trial to Evaluate the Effect of Inclisiran Treatment on Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH))

ORION-10 — Инклисиран для пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (*англ.* Inclisiran for Participants with Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol)

ORION-11 — Инклисиран для пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (ACC3) или эквивалентами риска ACC3 и повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (*англ.* Inclisiran for Subjects with ASCVD or ASCVD-Risk Equivalents and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol)

PCSK9 — пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин 9 типа (*англ.* Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9)

PREDIMED — Профилактика с помощью средиземноморской диеты (*исп.* Prevención con Dieta Mediterránea)

PROCAM — Проспективное исследование сердечно-сосудистой системы (Мюнстер, Германия; *англ.* Prospective Cardiovascular Munster Study, PROCAM)

siRNA — малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (ПНК; *англ.* Small Interfering Ribonucleic Acid, siRNA)

WOSCOPS — Изучение профилактики коронарных событий в Западной Шотландии (*англ.* West of Scotland Coronary Prevention Study)

Введение

Несмотря на огромное количество исследований и богатый опыт борьбы с атеросклерозом (АС), многие вопросы, связанные с его патогенезом, остаются до конца не изученными. Широкое внедрение гиполипидемической терапии на протяжении десятилетий как отражение признания первостепенного значения изменения холестеринового обмена в атерогенезе, к сожалению, не увенчалось успехом на популяционном уровне. По-прежнему заболевания атеросклеротической природы остаются наиболее распространенными и занимают первые строчки в списке причин смерти. Предположение о том, что снижение сердечно-сосудистой смертности, отмечаемое в последние десятилетия в некоторых странах, может быть связано с массовым применением гиполипидемических средств (статинов), встречает серьезные возражения [1–3].

Общепризнанным фактом является полиэтиологичность АС и сложный патогенез, включающий в себя многообразие взаимообусловленных факторов: иммунное воспаление, активацию свободнорадикального окисления, нарушение коагуляционных свойств крови, повреждение эндотелия и др. В настоящее время установлено около 250 факторов риска его развития эндогенной и экзогенной природы [4]. Характерно, что ни один из этих факторов не является обязательным условием атерогенеза и АС может развиваться как при наличии, так и при отсутствии любого из них, в т. ч. такого значимого, как гиперхолестеринемия (ГХС). Указанное обстоятельство дает основание полагать, что различные этиологические факторы проецируются на единый патогенетический механизм. Однако до настоящего времени клю-

чевым звеном в атерогенезе считается нарушение липидного обмена. Представление об основополагающей роли холестерина (ХС) в атеросклеротическом процессе развито Н. Н. Аничковым более 100 лет назад. Холестериновая теория в своем первоначальном виде представляет сегодня лишь исторический интерес. Однако, вопреки большому числу критических замечаний в ее адрес и, как следствие, появлению многочисленных альтернативных концепций атерогенеза, она оказалась необычайно живучей. Хотя большинство исследователей не разделяет безоговорочно точку зрения, по которой ГХС является ведущим фактором развития АС, именно повышенное содержание общего ХС (ОХС) в крови продолжает рассматриваться как одно из основных его проявлений, показатель тяжести течения, критерий прогноза и эффективности лечения. В настоящее время накоплен обширный материал, не укладывающийся в рамки существующей концепции, на основании которой строится терапия АС и связанных с ней сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), предполагающая интенсивное гиполипидемическое воздействие. Имеющиеся спорные моменты и противоречивые факты нуждаются в более глубоком анализе взаимосвязи ССЗ с уровнем ХС и эффективностью гиполипидемической терапии.

Цель исследования — продемонстрировать противоречивость и неоднозначность роли ХС в развитии АС и ССЗ, оценить роль гиполипидемической терапии и наметить перспективные направления лечения АС.

Материалы и методы

Использованы публикации, размещенные в базах данных и электронных ресурсах PubMed, Index Medicus, Research Gate, Google Scholar, eLibrary, а также работы в российских журналах по кардиологии. Глубина поиска — без времени. Поиск осуществлялся по словам: атеросклероз, липопротеины, холестерин, воспаление, гиполипидемическая терапия, профилактика ИБС (ишемической болезни сердца), средиземноморская диета (*англ.* Atherosclerosis, Lipoproteins, Cholesterol, Inflammation, Lipid-Lowering Therapy, Prevention of Coronary Heart Disease, Mediterranean Diet). Произведен отбор статей с результатами исследований и систематических обзоров по данной тематике.

Результаты и обсуждение

Связь уровня холестерина крови с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, возрастные и половые различия

Сторонники холестериновой гипотезы АС опираются на данные, полученные в эпидемиологических исследованиях [5–8]. В то же время анализ некоторых работ обнаруживает определенную тенденциозность в проведении исследований, предвзятость в оценке полученных результатов и их представлении [9].

Следует отметить, что результаты ряда крупномасштабных проспективных исследований демонстрируют весьма неоднозначные ассоциации между уровнем ОХС в крови и частотой ССЗ атеросклеротической природы, а также смертностью от ИБС в различных возрастных группах [9]. В качестве аргумента, подтверждающего роль ХС в развитии АС, мы нередко находим ссылки на продолжительное Фремингемское исследование (*англ.* Framingham Heart Study). Однако в ходе этого исследования установлена связь ГХС с коронарной и общей смертностью лишь в возрастном диапазоне 30–50 лет [10]. После 50 лет эта связь нарушается, у лиц старшей возрастной группы (>60 лет) такие ассоциации имели обратное значение, т.е. отмечалось снижение смертности при увеличении содержания сывороточного ХС. Аналогичные закономерности получены в масштабном австрийском исследовании, включавшем 149 650 мужчин и женщин. При этом у женщин выявлена обратная связь между содержанием ХС в крови и сердечно-сосудистой смертностью [11].

В 6-летнем эпидемиологическом исследовании MRFIT¹, в котором приняло участие 356 222 мужчины в возрасте 35–57 лет, отмечено прогрессивное увеличение смертности от ИБС при росте концентрации ОХС [12]. Изменение общей смертности при этом носило U-образный характер, увеличиваясь как с повышением, так и понижением уровня ОХС в сыворотке крови при оптимальных значениях 4,5–5,0 ммоль/л. Подобные же результаты были получены у мужчин в возрасте 40–65 лет в PROCAM² [13]

¹ MRFIT — Исследование со множественными факторами риска (*англ.* Multiple Risk Factor Intervention Trial).

² PROCAM — Проспективное исследование сердечно-сосудистой системы (Мюнстер, Германия; *англ.* Prospective Cardiovascular Munster Study).

и чикагском исследовании [14]. В этих работах также установлено, что у женщин заболеваемость ИБС в указанном возрастном диапазоне оставалась невысокой и связь между развитием ИБС и уровнем ОХС была минимальной по сравнению с мужчинами. Представленные данные согласуются с результатами исследования Т. Хамазаки и др. (*англ.* T. Hamazaki et al.), показавшими, что концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) не является фактором риска смерти ИБС у женщин любого возраста [15].

В когортном Копенгагенском городском исследовании сердца (*англ.* Copenhagen City Heart Study) [16] при многолетнем (>21 года) наблюдении у мужчин и женщин в возрасте 55–74 лет отмечено лишь незначительное повышение риска развития ИБС, даже при высокой концентрации ОХС ($\geq 7,0$ ммоль/л). На этом основании авторы приходят к заключению, что у мужчин и женщин в возрасте старше 55 лет ГХС не может считаться фактором риска ИБС.

Связь концентрации ОХС в сыворотке крови с общей смертностью у 3 572 мужчин в возрасте 71–93 лет, находившихся под наблюдением в течение 20 лет, изучалась в Гонолулуском исследовании сердца (*англ.* Honolulu Heart Program) [17]. В зависимости от содержания ОХС исследуемые были разделены на 4 группы. Наибольшая общая смертность зарегистрирована в 1 группе (средний уровень ОХС — 3,85 ммоль/л), минимальная — в 3 группе (средний уровень ОХС — 5,2 ммоль/л). У мужчин среднего возраста лишь ГХС (ОХС $> 6,3$ ммоль/л) сопровождалась достоверным повышением смертности от сердечно-сосудистых причин.

В систематическом обзоре 30 когортных исследований, включавшем 68 094 пожилых лиц (старше 60 лет), обнаружена обратная ассоциация между содержанием ХСЛПНП и общей смертностью, причем у 80 % участников эта связь была статистически значимой [18]. Анализ связи ОХС с продолжительностью жизни послужил поводом Ау. Джоунссону и др. (*англ.* Á. Jónsson et al.) [19] отнести ГХС у пожилых (>80 лет) к признакам долгожительства.

В 2018 г. опубликован ретроспективный анализ, основанный на данных более 46 000 лиц в возрасте 75 лет и старше без клинически значимых атеросклеротических ССЗ. Согласно его результатам, у пациентов этой возрастной группы без сахарного диабета терапия статинами не приводила к снижению частоты развития атеросклеротических заболеваний (коэффициент риска — 0,94; 95 % доверительный интервал (ДИ) — 0,86–1,04) и смертности от всех причин (коэффициент риска — 0,98; 95 % ДИ — 0,91–1,05). Отсутствие пользы от статинотерапии было показано и у пациентов с сахарным диабетом [20].

В недавно проведенном метаанализе отобрано 14 500 пациентов 75 лет и старше, получавших терапию статинами, за которыми осуществлялось наблюдение в течение 4,9 лет. Установлено, что применение статинов в качестве первичной профилактики не приводило к достоверному снижению основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [21].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что атерогенные свойства ГХС в большей степени проявляются в молодой и средней возрастной популяции. По мнению некоторых ученых, не исключается, что ассоциация ГХС с сердечно-сосудистыми событиями в этом случае опосредована наличием сопутствующих причин: психоэмоциональными нагрузками, курением, алкоголем и другими факторами, характерными для лиц молодого возраста [9, 22]. Другими словами, ХС реализует свое атерогенное влияние опосредовано или в определенных условиях [22]. Такая точка зрения согласуется с результатами исследований, продемонстрировавших связь факторов риска с прогнозом атеросклеротических заболеваний. Показано, что сердечно-сосудистый риск возрастает даже при низких значениях ОХС в присутствии других факторов риска [23], причем вероятность сердечно-сосудистых событий может увеличиваться в 20 раз при аналогичном уровне ОХС, но при наличии нескольких факторов риска [24]. Принимая во внимание то обстоятельство, что факторы риска реализуют свое негативное действие в значительной мере посредством повреждения эндотелия, можно полагать, что атерогенные свойства ХС проявляются в условиях нарушения эндотелиальной функции. При этом его концентрация имеет не столь большое значение.

Как следует из результатов представленных выше исследований, низкие концентрации ХС в крови у лиц пожилого и старческого возраста, в отличие от лиц среднего, сопровождались наиболее неблагоприятным прогнозом, в то время как высокие его значения сочетались со снижением общей смертности и увеличением продолжительности жизни. Логично предположить, что механизмы атерогенеза и развития ИБС в пожилом возрасте имеют принципиальные различия [25]. Кроме того, объяснением может служить спо-

способность ХС в высоких концентрациях оказывать стимулирующее действие на иммунную систему, предупреждая развитие тяжелых инфекций, а также уменьшать вероятность канцерогенеза. Другими словами, с возрастом защитные свойства ХС преобладают над его патогенетическим влиянием [26, 27].

Первичная гиполипидемическая профилактика атеросклеротических заболеваний

Твердая убежденность в том, что ХС является основной причиной заболевания и смерти от атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы определила многолетние поиски средств снижения этого стероида в крови. Можно отметить, что позиция ГХС как ведущего фактора в патогенезе АС в настоящее время еще более укрепились. Поскольку, исходя из липидно-инфильтративной теории, ключевая роль в атерогенезе принадлежит ХС, именно этот стероид рассматривается как основная мишень лечебного воздействия у лиц без клинических проявлений, но с высоким риском ССЗ. Однако в ряде работ высказывается определенный скепсис и даже опасения по поводу целесообразности гиполипидемической (статиновой) терапии в целях первичной профилактики ИБС, рассчитанной, как правило, на длительный период [28]. В этом случае не следует игнорировать тот факт, что ХС играет в организме чрезвычайно важную роль, будучи субстратом для синтеза половых гормонов, глюкокортикоидов, витамина D, являясь обязательным структурно-функциональным компонентом клеточной мембраны, участвует в иммунных процессах, оказывает антибактериальное действие и т. д. [29–31].

Изучение эффекта статинов в первичной профилактике у лиц высокого риска проводилось в крупном метаанализе, объединяющем 11 исследований и включавшем 65 229 участников. За время наблюдения (240 000 человеко-лет) зарегистрировано 2 793 смерти. При этом применение статинов не было связано со статистически значимым снижением риска смерти от всех причин (коэффициент риска — 0,91; 95 % ДИ — 0,83–1,01) [32].

В одном из кокрейновских обзоров, охватывающем 34 272 человека, подчеркивается, что рассматриваемые исследования имеют серьезные качественные проблемы: полученные результаты представлены лишь в композитной форме, не указываются конкретные исходы, а также не сообщается о влиянии статинов на развитие нежелательных исходов. Кроме того, в большинстве метаанализов заявлен финансовый конфликт интересов в отношении статинов. Авторы указывают также, что существующие исследования не могут адекватно оценить роль первичной профилактики статинами ввиду короткого периода наблюдения. На основании анализа большого материала, включавшего несколько метаанализов, авторы [33, 34] пришли к выводу, что в настоящее время не существует прочной доказательной базы для проведения первичной профилактики ССЗ с использованием статинов.

Многие исследователи, основываясь на том, что рекомендации начинать прием гиполипидемических препаратов молодым людям без клинических проявлений атеросклеротических заболеваний не доказаны ни теоретически, ни практически [28], считают предпочтительными и более эффективными, чем снижение ХС, борьбу с факторами риска, регулярные физические нагрузки и соблюдение рациональной диеты, приближенной к средиземноморской.

Гиполипидемическая терапия атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы

На стадии клинических проявлений атеросклеротического процесса мнение о настоятельной необходимости снижения ОХС и ХСЛПНП стало общепринятым, причем принцип «чем ниже, тем лучше» стал доминирующим [35, 36]. Так, в течение нескольких лет так называемый целевой уровень содержания ХСЛПНП в крови, к которому следует стремиться при лечении, имеет выраженную тенденцию к снижению. В 1988 г. он составлял 2,6 ммоль/л, в 2004 г. — 1,8 ммоль/л, в последней версии (2019) — 1,4 ммоль/л. Имеются все основания полагать, что такая тенденция в лечении заболеваний атеросклеротической природы по принципу «чем ниже, тем лучше» сохранится и в дальнейшем.

Столь агрессивная политика в отношении применения гиполипидемической терапии базируется на многочисленных исследованиях (4S, HPS, WOSCOPS, LIPID, MIRAKLE¹), продемонстрировавших ее

¹ 4S — Скандинавское исследование выживаемости при приеме симвастатина (англ. Scandinavian Simvastatin Survival Study). HPS — Исследование по защите сердца (англ. Heart Protection Study). WOSCOPS — Изучение профилактики коронарных событий в Западной Шотландии (англ. West of Scotland Coronary Prevention Study). MIRAKLE — Уменьшение ишемии миокарда с агрессивным снижением уровня холестерина (англ. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering).

хорошие результаты. Применение статинов сопровождалось снижением у больных ИБС относительного риска коронарной смертности на 25–40 %, ишемических событий — на 26–36 % [37]. Однако следует подчеркнуть, что показатель относительного риска отражает лишь вероятность (!) возникновения неблагоприятного события, силу, значимость влияния статинотерапии на изучаемый процесс (исход). Применение такой терапии не дает полного представления о пользе медикаментозного воздействия и нередко создает видимость его высокого эффекта [38]. При этом снижение абсолютного риска, показывающего, как велико влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы¹ на сердечную и общую смертность, происходило на 1,0–4,0 %, что классифицируется как весьма умеренное. Однако если быть до конца точным, то речь в этом случае идет исключительно о статинотерапии, т. к. роль собственно ГХС в улучшении клинико-прогностических показателей представляется менее очевидной, что подтверждается многочисленными примерами. Так, трудно уложить в концепцию ведущей роли ГХС тот факт, что половина всех случаев инфаркта миокарда возникает у пациентов с нормальным содержанием ХСЛПНП или даже ниже так называемого целевого уровня [39].

В 1960–1970-х гг. для удаления большого количества ХС из плазмы крови предложены радикальные хирургические способы. В частности, так называемое субтотальное илеошунтирование, заключающееся в наложении соустья между тощей кишкой и конечным отделом подвздошной кишки. Впервые описание подобных операций и их клинических результатов опубликованы Л. А. Льюис и др. (*англ.* L. Lewis et al.; 1962), а затем Г. Бухвальдом (*англ.* H. Buchwald; 1964). Выключение значительной части кишечника сопровождается ускорением пассажа пищи по кишечному тракту, форсированием эвакуации и, следовательно, нарушением реабсорбции желчных кислот и ХС из кишечника. В итоге содержание ХСЛПНП снижается в среднем на 45 % [40, 41]. Однако, вопреки ожиданиям, клинический эффект операции оказался неубедительным. В двух исследованиях с привлечением коронароангиографии через 2 и 3,5 года после операции наблюдалось увеличение поражения коронарного русла [42]. В другом исследовании при повторной коронароангиографии через 3 года после илеошунтирования обнаружено прогрессирование АС венечных сосудов у 25 %, отсутствие изменений у 61 % и регресс у 14 % больных [43]. Наблюдение за 27 пациентами в течение 10 лет после илеошунтирования показало, что частота возникновения инфаркта миокарда и коронарной смерти не отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе пациентов [44].

Таким образом, несмотря на выраженное гиполипидемическое действие такого хирургического вмешательства, отсутствие клинического эффекта на фоне возникновения тяжелого байпас-энтерита и авитаминоза В₁₂ у значительной части пациентов послужило причиной того, что в настоящее время подобные операции для снижения содержания ХС крови не проводятся.

На спорность клинического эффекта изолированного снижения содержания атерогенных липопротеидов свидетельствует также следующий факт. Гиполипидемические препараты, применяемые в медицине до появления статинов (секвестранты желчных кислот, фибраты, никотиновая кислота, эзетимиб), вызывали снижение ХСНПЛП на 15–20 %. Однако, как показано во многих исследованиях, их прием не сопровождался убедительным улучшением клинических исходов [45, 46].

Тезису о том, что ХС является ключевым звеном в развитии АС и его концентрация в крови в значительной мере определяет тяжесть кардиальной патологии и прогноз заболеваний, противоречит тот факт, что сопоставимый клинический эффект гиполипидемической терапии больных ИБС не зависит от исходного содержания ХС в крови и его уровня, достигнутого в процессе лечения. Подтверждением этому могут служить результаты исследования 4S, HPS, ALLHAT-LLT², MIRAKLE и др. [47–50].

Гиполипидемическое действие статинов не всегда сопровождается снижением частоты ишемических эпизодов, что было показано в исследовании FLORIDA³ у пациентов после инфаркта миокарда [51]. Через 12 месяцев приема 40 мг флувастатина концентрация ХСЛПНП уменьшилась на 21 % против 9 % в контрольной группе; при этом число ишемических эпизодов в группах регистрировалась у 27 % и 21 % пациентов соответственно. Количество случаев возникновения основных конечных точек составило

¹ ГМГ-КоА-редуктаза — гидрокси-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза.

² ALLHAT-LLT — Исследование по антигипертензивной и гиполипидемической терапии для предотвращения сердечного приступа (англ. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial — Lipid Lowering Trial).

³ FLORIDA — Фракционный резерв кровотока при сердечно-сосудистых заболеваниях (*англ.* Fractional Flow Reserve in Cardiovascular Diseases).

33 % в группе флувастатина и 36 % в группе плацебо ($p = 0,24$). Возможно, что полученные результаты исследования обусловлены особенностями фармакодинамики флувастатина. Однако факт отсутствия клинического эффекта при гиполипидемическом действии налицо.

В исследовании ALLHAT-LLT приняло участие 10 355 больных АГ с высоким риском неблагоприятных исходов. 5 170 человек получало 20–40 мг в сутки правастатина, 5 185 — составляло контрольную группу. Через 4 года уровень ХСЛПНП в группе правастатина уменьшился на 27,7 % и на 11,0 % в группе обычной терапии. В этом исследовании статистически значимое снижение содержания атерогенного липопротеина более чем в два раза по сравнению с группой плацебо также не привело к снижению коронарной и общей смертности [52].

В исследовании IMPROVE-IT¹ [53], включавшем 18 144 больных с острым коронарным синдромом, сделана попытка оценить преимущества гиполипидемического действия комбинации симвастатина с эзетимибом — ингибитором обратного всасывания ХС в кишечнике, обладающим доказанным гиполипидемическим действием в сравнении с монотерапией симвастатином. Через 2,5 года наблюдения содержание ХСЛПНП в группе комбинированной терапии было на 22,5 % ниже по сравнению с группой симвастатина, при этом различие в снижении частоты достижения многокомпонентной первичной конечной точки комбинированного показателя больших сердечно-сосудистых событий (*англ.* Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) составило менее 2 %. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что дополнительное снижение ХСЛПНП не дает адекватного ему клинического преимущества, по крайней мере при использовании представленного сочетания препаратов.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что нормальное или пониженное содержание ХС в крови или его искусственное снижение не гарантирует профилактического действия в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, причем концентрация ХС не может служить достоверным маркером эффективности лечения.

Весьма характерно, что информация в литературных источниках о клинической эффективности гиполипидемических препаратов нередко ограничивается данными, указывающими лишь на выраженность снижения ими содержания ХСЛПНП в крови, словно основная цель лечения больных заключается в максимальном снижении уровня ХС, а гиполипидемический эффект и клиническое состояние пациентов рассматриваются как синонимы [54]. Складывается впечатление, что холестериновая гипотеза атерогенеза оказывает гипнотическое влияние на научно-врачебную общественность, несмотря на обилие противоречащих ей фактов. Твердая уверенность в том, что ХСЛПНП является причинным фактором в патофизиологии атеросклеротических ССЗ, подкрепленная ссылками на ряд исследований, в частности Б. А. Ференса и др. (*англ.* B. A. Ference et al.), данные которых и средства их получения подвергались аргументированной критике [9], служит постоянным стимулом к поиску новых, более мощных средств снижения атерогенных липидов.

Ингибиторы пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (*англ.* Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, PCSK9) (алирокумаб, эволокумаб) относятся к новому классу современных гиполипидемических средств. Повышая количество рецепторов к ХСЛПНП на гепатоцитах и активируя тем самым его превращение в желчные кислоты, ингибиторы PCSK9 приводят к снижению этого липопротеида в крови. В исследовании ODYSSEY Outcomes² [55] приняло участие 18 924 пациента, перенесших инфаркт миокарда, которым на фоне терапии статинами (аторвастатин или розувастатин) при недостаточном их эффекте назначался алирокумаб или плацебо. Прием алирокумаба сопровождался снижением содержания ХСЛПНП у больных ИБС на 54 %. Анализ первичных параметров эффективности терапии алирокумабом у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, продемонстрировал статистически значимое снижение частоты возникновения MACE на 1,6 % по сравнению с группой плацебо. Исследуемые параметры, взятые отдельно: смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, нестабильная стенокардия за время наблюдения (в среднем 2–3 года) не претерпели статистически значимого различия. В подгруппе пациентов с исходным уровнем ХСЛПНП $\geq 2,6$ прием алирокумаба

¹ IMPROVE-IT — Улучшенное снижение исходов: международное исследование эффективности Виторина (*англ.* Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial).

² ODYSSEY Outcomes — Оценка сердечно-сосудистых исходов после острого коронарного синдрома на фоне лечения алирокумабом (*англ.* Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab).

сопровождался статистически значимым снижением анализируемых параметров за период наблюдения лишь на 1,0–1,7 %.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FOURIER¹, включавшем 27 564 пациентов с клинически выраженным АС, изучалась клиническая эффективность эволокумаба, принадлежавшего к тому же классу гиполипидемических средств, при его добавлении к терапии статинами. За время наблюдения (в среднем 2,2 года) в группе эволокумаба уровень ХСЛПНП снизился на 59 % от исходных значений (концентрация ХСЛПНП составила 0,78 ммоль/л), при этом статистически значимо уменьшился риск комбинированной первичной (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации миокарда) и суммарной ключевой вторичной (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) конечных точек на 1,5 % и 1,3 % соответственно. В ходе исследования не выявлено различия при сравнении с группой плацебо в частоте развития сердечно-сосудистой, коронарной смерти, смерти от инсульта и других причин [56].

В настоящее время синтезирован новый гиполипидемический препарат — инклисиран, представляющий собой малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту (РНК; *англ.* Small Interfering Ribonucleic Acid, siRNA), которая подавляет экспрессию гена, кодирующего PCSK9, т. е. в конечном итоге реализует свое гиполипидемическое действие посредством ингибирования. Объединенный анализ эффективности инклисирана включал данные исследований ORION-9² (пациенты с семейной гетерозиготной ГХС, $n = 482$), ORION-10³ (больные с атеросклеротическими ССЗ, $n = 1561$) и ORION-11⁴ (пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском, $n = 1617$). Через 18 месяцев в группе инклисирана зарегистрировано снижение ХСЛПНП на 51 %. За это время отмечены более низкие показатели MACE по сравнению с группой плацебо (7,1 % против 9,4 % соответственно, $-2,3\%$), реже встречался несмертельный инфаркт миокарда (5,2 % против 7,8 %; $-2,6\%$) и инсульт (0,9 % против 1,0 %; $-0,1\%$), отсутствовали различия по сердечно-сосудистой смерти (0,9 % против 0,8 %) и необходимости проведения сердечной реанимации (0,2 % против 0,1 %) [57].

Таким образом, результаты исследований ингибиторов PCSK9 вызывают определенный скепсис, т. к. уменьшение комбинированного показателя сердечно-сосудистых событий лишь на 1,5–2,3 % и отсутствие снижения риска сердечно-сосудистой смерти при понижении содержания в крови ХСЛПНП на 51–59 % — это не то, что можно при этом ожидать. Кроме того, представленные данные являются еще одним подтверждением отсутствия четкой ассоциации между уровнем ХС и тяжестью заболевания у пациентов с атеросклеротическим поражением сердечно-сосудистой системы. Результаты сочетанного применения статинов с ингибиторами PCSK9, как показано выше, представляются еще менее убедительными, чем полученные в исследовании IMPROVE-IT, в котором комбинация симвастатина с эзетимибом, в сравнении с монотерапией симвастатином, продемонстрировав более благоприятную динамику соотношения снижения ХСЛПНП и частоты возникновения MACE (на 22,5 % и 2,0 % соответственно), вызвала сомнение в целесообразности ее применения [58].

Складывается впечатление, что из всех средств, направленных на снижение ХС в организме, как хирургических, так и фармакологических, лишь статины способны сокращать число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и улучшать прогноз у больных с атеросклеротическими заболеваниями. Поскольку антиатерогенное действие статинов напрямую связывалось с их гипохолестеринемическим эффектом, это еще более укрепило позиции ХС в атерогенезе и лечение ГХС приобрело распространен-

¹ FOURIER — Дальнейшее изучение сердечно-сосудистых исходов при использовании ингибиторов PCSK9 у пациентов с повышенным риском (*англ.* Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk).

² ORION-9 — Исследование по оценке влияния лечения инклисираном на уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГсГХС) (*англ.* Trial to Evaluate the Effect of Inclisiran Treatment on Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH)).

³ ORION-10 — Инклисиран для пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и повышенным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (*англ.* Inclisiran for Participants with Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol).

⁴ ORION-11 — Инклисиран для пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (ACC3) или эквивалентами риска ACC3 и повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (*англ.* Inclisiran for Subjects with ASCVD or ASCVD-Risk Equivalents and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol).

ный характер. Однако эффект ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, как было показано выше, четко не ассоциирован с исходным содержанием ХСЛПНП в крови и уровнем его снижения под влиянием лечения. Этот факт, на наш взгляд, является достаточным основанием, чтобы, во-первых, поставить под сомнение тезис о ведущей роли ГХС в возникновении АС и прогнозе связанных с ним заболеваний и, во-вторых, позволяет предположить, что эффект статинов в значительной степени обусловлен их плеiotропным, липиднезависимым действием, многообразные проявления которого хорошо известны: положительное влияние на функцию эндотелия, активацию макрофагов, клеточную пролиферацию, апоптоз, гемокоагуляцию, противовоспалительное, антиоксидантное действие и др. [59].

Безусловно, ХС как важнейшее биохимическое соединение, включающееся в разнообразные биологические процессы, не может не принимать также участие в формировании преобразований в организме, связанных с закономерным этапом жизни — старением — и его обязательным атрибутом — АС [29]. Однако есть основание полагать, что, включаясь в атеросклеротический процесс, ХС не является его непосредственной причиной и самостоятельным патогенетическим фактором [60]. Сегодня с полным основанием можно утверждать, что предложенная Н. Н. Аничковым гипотеза не отражает всего многообразия факторов атерогенеза. В конце XX в. академик Е. И. Чазов писал: «Мы до сих пор не можем ответить достаточно точно на сакраментальный вопрос медицины — что же все-таки представляет собой атеросклероз? Вероятно, мы были бы ближе к выяснению сути этого процесса, если бы долгие годы не оставались под гипнозом авторитета школы Н. Н. Аничкова и не верили слепо в “липидно-инфильтративную” теорию его развития» [61].

В настоящее время можно считать хорошо обоснованным представление об АС как о хроническом воспалительном процессе [62]. Одним из проявлений такого процесса является активация фагоцитирующих клеток, которые продуцируют активные формы кислорода. Эта защитная реакция организма сопровождается, однако, повреждением эндотелия и оксидацией ЛПНП с последующим их захватом макрофагами и образованием пенных клеток [63]. Именно модифицированные формы ЛПНП участвуют в атерогенезе, в то время как нативные липопротеиды по существующим представлениям не могут быть причиной АС [64]. По мнению С. Б. Тейлора и др. (англ. С. В. Taylor et al.) [65], если бы Н. Н. Аничков скормил кроликам чистый ХС или яичный желток, не содержащий продуктов окисления ХС, то он не получил бы у животных экспериментального АС. Следует отметить, что концентрация модифицированных форм ЛПНП не коррелирует с уровнем ОХС и ХСЛПНП в крови и может обнаруживаться у пациентов с АС даже при отсутствии ГХС [60]. Приведенные сведения указывают на то, что содержание в крови ОХС и ХСЛПНП, не отражая накопления атерогенных модифицированных форм липопротеидов, не дает в полной мере представления об их повреждающем действии, активности атеросклеротического процесса, степени риска сердечно-сосудистых событий, а их динамика не отражает эффект гиполипидемической терапии. Это находит подтверждение в многочисленных клинических примерах, часть которых приведена выше.

Из большого числа плеiotропных эффектов статинов одним из наиболее важных, по-видимому, является противовоспалительный, способный ослабить сложный патофизиологический каскад атерогенеза на всех его этапах, включая развитие дестабилизации атеросклеротической бляшки, и сопровождающийся уменьшением сердечно-сосудистого риска независимо от содержания липидов в крови [66, 67].

Складывается впечатление, что гиполипидемическое действие статинов, которому сегодня придается ключевое значение в борьбе с АС, может быть лишь одним из побочных эффектов этой фармакологической группы, ограничивающим, наравне с другими нежелательными проявлениями, их применение в клинике. В связи с этим уместно представить данные метаанализа 62 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) ($n = 120\,456$, среднее время наблюдения 3,9 года), свидетельствующего о том, что прием статинов ассоциировался с повышенной вероятностью появления мышечных симптомов, поражения печени, развития почечной недостаточности и др. [68], а также возрастанием риска развития сахарного диабета [69].

Как было отмечено выше, воспаление, являющееся важным атрибутом атерогенеза на всех его этапах, включая начало, прогрессирование, формирование бляшки и развитие тромбоза [70], сопутствует почти каждому из известных факторов риска [71]. Существенную роль в этом процессе, в т. ч. как источник системного воспаления, может играть микробиота кишечника.

Роль микробиоты кишечника в атерогенезе и прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний. Средиземноморская диета

Последнее десятилетие все большее внимание в научном мире обращает на себя теория микробного участия в процессе атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы. Микрофлора кишечника (микробиота) является неотъемлемым участником гомеостатических процессов, чутко реагирующим качественными и количественными сдвигами на динамическое состояние организма и неблагоприятные внешние воздействия. Особенности жизнедеятельности человека и рацион его питания оказывают влияние на состав микрофлоры кишечника. Показана прямая связь изменений микробиоты кишечника с патологией сердца [72, 73]. Самый известный бактериальный эндотоксин — липополисахарид (ЛПС) — является компонентом внешней клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Через ряд промежуточных реакций он участвует в синтезе провоспалительных цитокинов: интерлейкин-6 (англ. Interleukin-6, IL-6), IL-1 σ , фактор некроза опухоли- α [74]. Повышение в условиях дисбиоза в плазме крови уровня ЛПС свидетельствует о хроническом воспалении и ассоциируется со множеством заболеваний, включая сердечно-сосудистые [75]. Развитие системного воспаления способно потенцировать АС.

Большое значение в образовании атеросклеротических бляшек придается триметиламин-N-оксиду (ТМАО), бактериальному метаболиту, вырабатываемому определенными видами микроорганизмов кишечника из холина, содержащегося в красном мясе. Связь этого соединения с сердечно-сосудистыми заболеваниями продемонстрирована в многочисленных исследованиях (например, [76]). Механизм проатерогенного эффекта ТМАО в крови связан с тем, что он индуцирует воспалительный каскад в клетках эндотелия [77]. Кроме того, ТМАО нарушает процесс обратного транспорта холестерина, подавляет синтез фермента холестерол-7-альфа-1-гидролазы, препятствуя утилизации ХСЛПНП путем превращения его в желчные кислоты, увеличивает агрегационную способность тромбоцитов [78]. Недавние исследования показали прямую связь повышенного уровня ТМАО в крови с увеличением сердечно-сосудистого риска [79], а также с размером атеросклеротической бляшки и степенью ее стабильности [80]. Дисбиоз и связанное с ним хроническое воспаление является одним из основных факторов метаболических нарушений и атеросклеротических ССЗ. Следовательно, изменение микробиоты кишечника может уменьшить воспаление, снизить сердечно-сосудистый риск и улучшить прогноз атеросклеротических заболеваний. С этих позиций безусловный интерес представляет анализ пищевого рациона человека, в значительной мере определяющий микробный состав и биологические свойства микрофлоры кишечника.

Средиземноморская диета (СрД) считается одной из самых благоприятных и наиболее изученных моделей питания, снижающих риск ССЗ. Она включает в себя потребление растительных продуктов (фруктов, овощей, бобовых, круп, орехов), оливкового масла, умеренного количества вина, рыбы, молочных продуктов, птицы, ограниченного количества красного мяса и сладостей. Многочисленные исследования продемонстрировали увеличение продолжительности жизни у лиц, придерживающихся СрД [81, 82]. В крупном рандомизированном исследовании по изучению эффективности СрД в первичной сердечно-сосудистой профилактике PREDIMED¹, включавшем 7447 участников без ССЗ, но с высоким риском их развития и продолжавшемся 4,8 года, продемонстрировано, что частота возникновения первичных конечных точек была статистически значимо ниже в группе СрД по сравнению с контрольной группой, находившейся на низкожировой диете [83].

Лионское исследование (англ. Lyon Heart Study), посвященное вторичной профилактике ИБС, включало 605 больных, перенесших инфаркт миокарда, половина из которых находилась на СрД. Через 27 месяцев наблюдения различия в группах по уровню атерогенных липидов не отмечено. Однако в группе СрД зарегистрировано статистически значимое снижение общей смертности — на 56 %, сердечно-сосудистой смертности — на 65 %, а частота нефатального инфаркта миокарда снизилась на 70 % [84]. Результаты многочисленных сравнительных эпидемиологических и проспективных когортных исследований свидетельствуют об отрицательной связи между соблюдением СрД и риском развития ИБС, инсульта и общей смертности [85]. Столь впечатляющие результаты СрД, по мнению исследователей, обусловлены ее противовоспалительными, антиоксидантными свойствами [76]. Недавние исследования показывают,

¹ PREDIMED — Профилактика с помощью средиземноморской диеты (исп. Prevención con Dieta Mediterránea).

что СрД влияет на состав микробиоты кишечника и снижает эндотоксемию [86, 87]. Установлено, что у пациентов, придерживающихся СрД, улучшались показатели эндотелиальной функции сосудов и статистически значимо уменьшалась концентрация ЛПС и ТМАО в сыворотке крови. Отмечено также снижение маркеров воспаления (С-реактивного белка (СРБ), IL-6, IL-17) и инсулинорезистентности [88].

Таким образом, дисбиоз и наличие некоторых видов микроорганизмов, их структурных элементов и продуктов метаболизма могут вызывать воспаление, которое является причиной многих заболеваний, в т. ч. оказывает влияние на развитие и прогрессирование АС. Изучение процессов воспаления и прежде всего микробиоты кишечника как возможного источника системного воспаления в патогенезе ССЗ атеросклеротической природы, а также совершенствования пищевого режима в настоящее время привлекает большое внимание исследователей и представляется перспективным направлением в лечении АС.

Заключение

Результаты многочисленных исследований, часть из которых представлена в настоящей работе, свидетельствуют об отсутствии четкой связи ОХС и ХСЛПНП в крови с заболеваемостью сердечно-сосудистой системы атеросклеротической природы. В то же время, несмотря на существующие спорные положения холестериновой гипотезы АС, ХСЛПНП продолжает считаться основным объектом терапевтического воздействия по принципу «чем меньше, тем лучше». Успехи статинотерапии на фоне весьма скромного или даже отсутствия ожидаемого эффекта гиполипидемического лечения препаратами других фармакологических групп и использования хирургических методов, вероятно, в значительной степени связаны с плейотропным действием статинов и прежде всего противовоспалительным. В настоящее время доказано, что воспаление принимает участие на всех этапах атерогенеза. С этих позиций изучение микробиоты кишечника — одного из основных источников системного воспаления — можно рассматривать как перспективное направление.

Таким образом, атерогенез является значительно более сложным, нежели простое накопление ХСЛПНП, и лечение АС не должно сводиться лишь к усилиям по снижению его уровня в крови.

Список источников | References

1. Nilsson S, Mölsted S, Karlberg C, Karlsson JE, Persson LG. No connection between the level of exposition to statins in the population and the incidence/mortality of acute myocardial infarction: An ecological study based on Sweden's municipalities. *Journal of Negative Results in BioMedicine*. 2011;10:6. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-5751-10-6>.
2. de Lorgeril M, Rabaeus M. Beyond confusion and controversy, can we evaluate the real efficacy and safety of cholesterol lowering with statins? *Journal of Controversies in Biomedical Research*. 2015;1:67–92. DOI: <https://doi.org/10.15586/jcbmr.2015.11>.
3. Vancheri F, Backlund L, Strender LE, Godman B, Wettermark B. Time trends in statin utilisation and coronary mortality in Western European countries. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010500. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010500>.
4. Hopkins PN, Williams R. A survey of 246 suggested coronary risk factors. *Atherosclerosis*. 1981;40(1):1–52. DOI: [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(81\)90122-2](https://doi.org/10.1016/0021-9150(81)90122-2).
5. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1289–1297. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.13985>.
6. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin. *The Lancet*. 2016;388(10059):2532–2561. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5). Erratum in: *The Lancet*. 2017;389(10069):602. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31727-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31727-5).
7. Ference BA, Ginsberg HM, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459–2472. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
8. LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Gotto AM Jr, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation*. 1990;81(5):1721–1733. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.81.5.1721>.

9. Ravnskov U, Lorggeril M, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B, et al. LDL-C does not cause cardiovascular disease: A comprehensive review of the current literature. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018;11(10):959–970. DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1519391>.
10. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA*. 1987;257(16):2176–2180. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.1987.03390160062027>.
11. Ulmer H, Kelleher C, Diem G. Why Eve is not Adam: Prospective follow-up in 149,650 women and men of cholesterol and other risk factors related to cardiovascular and all-cause mortality. *Journal of Women's Health*. 2004;13(1):41–53. DOI: <https://doi.org/10.1089/154099904322836447>.
12. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: Implications from cohort of 361,662 men. *The Lancet*. 1986;328(8513):933–936. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)90597-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)90597-0).
13. The Copenhagen City Heart Study. In: Assmann G (ed.). *Lipid metabolism disorders and coronary heart disease: Primary prevention, diagnosis and therapy guidelines for general practice*. 2nd ed. Munich: MMV Medizin Verlag; 1993. P. 19–67.
14. Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ, Dyer AR, Stamler R, Stamler J. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158(18):2007–2014. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.158.18.2007>.
15. Hamazaki T, Okuyama H, Ogushi Y, Hama R. Towards a paradigm shift in cholesterol treatment. A re-examination of the cholesterol issue in Japan. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015;66(Suppl. 4):1–116. DOI: <https://doi.org/10.1159/000381654>.
16. Larsen CT, Dahlin J, Blackburn H, Scharling H, Appleyard M, Sigurd B, et al. Prevalence and prognosis of electrocardiographic left ventricular hypertrophy, ST segment depression and negative T-wave. The Copenhagen City Heart Study. *European Heart Journal*. 2002;23(4):315–324. DOI: <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2774>.
17. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: A cohort study. *The Lancet*. 2001;358(9279):351–355. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05553-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05553-2).
18. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B, Hynes N, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: A systematic review. *BMJ Open*. 2016;6(6): e010401. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010401>.
19. Jonsson A, Sigvaldason H, Sigfusson N. Total cholesterol and mortality after age 80 years. *The Lancet*. 1997;350(9093):1778–1779. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)63609-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)63609-4).
20. Ramos R, Comas-Cufi M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabrata L, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2018;362:k3359. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3359>.
21. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: A meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *The Lancet*. 2019;393(10170):407–415. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31942-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31942-1).
22. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, Oliva B, García-Ruiz JM, Mendiguren J, et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(24):2979–2991. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.024>. Erratum in: *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(5):588–589. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.042>.
23. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *The New England Journal of Medicine*. 1998;339(1):12–20. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199807023390103>.
24. Okuyama H, Hamazaki T, Hama R, Ogushi Y, Kobayashi T, Ohara N, et al. A critical review of the consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel 2017. *Pharmacology*. 2018;101(3–4):184–218. DOI: <https://doi.org/10.1159/000486374>.
25. Preobrazhensky DV, Sidorenko BA, Pataraya SA, Vyshinskaya ID, Borisenko OV. Hypercholesterolemia in men and women of various age. Part I. Clinical and prognostic significance. *Kardiologiia*. 2007;47(9):84–89. (In Russ.) EDN: <https://elibrary.ru/ibclrf>.
26. Ravnskov U, McCully KS. Infections may be causal in the pathogenesis of atherosclerosis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2012;344(5):391–394. DOI: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31824ba6e0>.
27. Ravnskov U, Rosch PJ, McCully KS. The statin-low cholesterol — Cancer. *QJM*. 2012;105(4):383–388. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr243>.
28. Litovskij IA, Gordienko AV, Sotnikov AV. Controversial issues of pathogenesis and lipid-lowering therapy of atherosclerosis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;28(4):10–23. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-4-10-23>.
29. Lopuhin YuM, Archakov AI, Vladimirov YuA, Kogan EM. *Cholesterosis*. Moscow: Medicine; 1983. 352 p. (In Russ.).
30. Leardi S, Altiani F, Delmonaco S, Cianca G, Pietroletti R, Simi M. Livelli ematici del colesterolo e complicanze settiche postoperatorie [Blood levels of cholesterol and postoperative septic complications]. *Annali Italiani di Chirurgia*. 2000;71(2):233–237. (In Ital.) PMID: 10920496.

31. Miguez M, Rosenberg R, Burbano X, Malow R. Cholesterol as a mediator of alcohol-induced risks for respiratory disease hospitalizations among people living with HIV. *Journal of AIDS and Clinical Research*. 2011;2(S1):001. DOI: <https://doi.org/10.4172/2155-6113.s1-001>.
32. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(12):1024–2031. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.182>.
33. Safina DD, Ziganshina LE. Statins and primary prevention of cardiovascular diseases: Is there any point? *Kazan Medical Journal*. 2013;94(6):924–932. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ1821>.
34. Taylor F, Ward K, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(1):CD004816. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004816.pub4>. Update in: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(1):CD004816. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub5>.
35. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2020;(1):7–40. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/zfawei>.
36. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):119–180. (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757>.
37. Zhuravleva MV. Primary and secondary prevention of atherosclerosis. *Vrach*. 2011;(5):45–49. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/nsxkih>.
38. Diamond DM, Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2015;8(2):201–210. DOI: <http://doi.org/10.1586/17512433.2015.1012494>.
39. Melnik MB, Shilov AM, Osiya AO, Gryaznov DA. Statins in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. *Vrach*. 2010;(11):21–25. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/mxfqnz>.
40. Lewis LA, Turnbull RB Jr, Page IH. “Short-Circuiting” of the small intestine. Effect on concentration of serum cholesterol and lipoproteins. *JAMA*. 1962;182(1):77–79. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.1962.03050400079017b>.
41. Buchwald H. Lowering of cholesterol absorption and blood levels by ileal exclusion. Experimental basis and preliminary clinical report. *Circulation*. 1964;29(5):713–720. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.29.5.713>.
42. Koivisto P, Miettinen TA. Long-term effects of ileal bypass on lipoproteins in patients with familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1984;70(2):290–296. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.70.2.290>.
43. Thompson JR, Gotto AM Jr. Ileal bypass in the treatment of hyperlipoproteinemia. *The Lancet*. 1973;302(7819):35–36. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(73\)91962-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)91962-4).
44. Buchwald H, Varco RL. A bypass operation for obese hyperlipidemic patients. *Surgery*. 1971;70(1):62–70. PMID: 5092117.
45. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371(3):203–212. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300955>.
46. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1–S45. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>. Erratum in: *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S46–S48. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000066>. Erratum in: *Circulation*. 2015;132(25):e396. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000346>.
47. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet*. 1994;344(8934):1383–1389. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90566-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90566-5).
48. Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. In: Rifkind BM (ed.). *Contemporary issues in cholesterol lowering: Clinical and population aspects*. New York: Marcel Dekker; 1994. 348 p.
49. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2002;360(9326):7–22. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09327-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09327-3).
50. Chaulin AM, Vankov VA, Grigorieva YuV. Modern ideas about the effect of statins on atherosclerotic plaque. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(4). DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.31789>.
51. Andrews TC, Raby K, Barry I, Naimi CL, Allred E, Ganz P, et al. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation*. 1997;95(2):324–328. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.2.324>.
52. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The

- Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288(23):2998–3007. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2998>.
53. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387–2397. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.
54. Zyryanov SK, Butranova OI. New opportunities for lowering low-density lipoprotein cholesterol: Comparative characteristics of PCSK9-targeted therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):93–106. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5271>.
55. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097–2107. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
56. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–1722. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
57. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1520–1530. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>.
58. Martsevich SYu. News of evidence-based medicine: Results of the IMPROVE-IT trial and their implications for clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):165–166. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-2-165-166>.
59. Vasyuk YuA, Atroshchenko ES, Yushchuk EN. Pleiotropic effects of statins — Basic research data. *Russian Heart Journal*. 2006;5(5):228–237. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/pxjtet>.
60. Kovalenko VN, Talaeva TV, Bratus VV. Cholesterol and atherosclerosis: Traditional views and contemporary ideas. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2010;(3):7–35. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/rbgubt>.
61. Chazov EI. History of atherosclerosis study: True facts, hypotheses, speculations. *Terapevticheskii arkhiv*. 1998;70(9):9–16. EDN: <https://elibrary.ru/bzuqcs>.
62. Ross R. Atherosclerosis — An inflammatory. New. *The New England Journal of Medicine*. 1999;340(2):115–126. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm199901143400207>.
63. Rauchhaus M, Coats AJS, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *The Lancet*. 2000;356(9233):930–933. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02690-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02690-8).
64. Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Matsuo T, Ogami M, et al. Pathophysiological role of oxidized low-density lipoprotein in plaque instability in coronary artery disease. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2002;16(1):60–64. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(01\)00210-0](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(01)00210-0).
65. Taylor CB, Peng SK, Werthessen NT, Tham P, Lee KT. Spontaneously occurring angiotoxic derivatives of cholesterol. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1979;32(1):40–57. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/32.1.40>.
66. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(1):20–28. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042378>.
67. Andrié RP, Bauriedel G, Braun P, Höpp HW, Nickenig G, Skowasch D. Increased expression of C-reactive protein and tissue factor in acute coronary syndrome lesions: Correlation with serum C-reactive protein, angiographic findings, and modification by statins. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):135–143. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.03.028>.
68. Zhao Z, Du S, Shen S, Luo P, Ding S, Wang G, et al. Comparative efficacy and safety of lipid-lowering agents in patients with hypercholesterolemia: A frequentist network meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(6):e14400. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014400>.
69. Gürgöze MT, Muller-Hansma AHG, Schreuder MM, Galema-Boers AMH, Boersma E, Roeters van Lennep JE. Adverse events associated with PCSK9 Inhibitors: A real-world experience. *Clinical Pharmacology Therapeutics*. 2019;105(2):496–504. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.1193>.
70. Haverich A, Boyle EC. Atherosclerosis risk factors. In: *Atherosclerosis pathogenesis and microvascular dysfunction*. Cham: Springer; 2019. P. 9–45. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-20245-3_2.
71. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(2):111–121. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701719>.
72. Lau K, Srivatsav V, Rizwan A, Nashed A, Liu R, Shen R, et al. Bridging the gap between gut microbial dysbiosis and cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2017;9(8):859. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9080859>.
73. Sanchez-Rodriguez E, Egea-Zorrilla A, Plaza-Díaz J, Aragón-Vela J, Muñoz-Quezada S, Tercedor-Sánchez L, et al. The gut microbiota and its implication in the development of atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2020;12(3):605. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12030605>.
74. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of gut microbiota in the aetiology of obesity: Proposed mechanisms and review of the literature. *Journal of Obesity*. 2016;2016:7353642. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/7353642>.

75. Mohammad S, Thiemermann C. Role of metabolic endotoxemia in systemic inflammation and potential interventions. *Frontiers in Immunology*. 2021;11:594150. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.594150>.
76. Potrykus M, Czaja-Stolc S, Stankiewicz M, Kaska Ł, Małgorzewicz S. Intestinal microbiota as a contributor to chronic inflammation and its potential modifications. *Nutrients*. 2021;13(11):3839. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13113839>.
77. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell*. 2016;165(1):111–124. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011>.
78. Drapkina OM, Shirobokikh OE. Role of gut microbiota in the pathogenesis of cardiovascular diseases and metabolic syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):567–574. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574>.
79. Organ CL, Otsuka H, Bhushan S, Wang Z, Bradley J, Trivedi R, et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(1): e002314. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002314>.
80. Koeth RA, Lam-Galvez BR, Kirsop J, Wang Z, Levison BS, Gu X, et al. L-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *The Journal of Clinical Investigation*. 2019;129(1): 373–387. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI94601>.
81. Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutrition*. 2015;18(7):1292–1299. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1368980014001542>.
82. Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED trial: A randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(11):1752–1760. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.4838>.
83. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34(1):14–19. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc10-1288>.
84. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779–785. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.6.779>.
85. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: New insights. *Circulation*. 2011;123(24):2870–2891. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.968735>.
86. Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. Metabolic and vascular effect of the Mediterranean DIET. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(19):4716. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20194716>.
87. Bailey MA, Holscher HD. Microbiome-mediated effects of the Mediterranean diet on inflammation. *Advances in Nutrition*. 2018;9(3):193–206. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy013>.
88. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: A randomized trial. *JAMA*. 2004;292(12):1440–1446. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.292.12.1440>.

Информация об авторах

Александр Петрович Васильев — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

E-mail: vaschram@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4931-5383>

Нина Николаевна Стрельцова — научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

E-mail: sss@infarkta.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8675-9103>

Information about the authors

Alexander P. Vasiliev — Doctor of Sciences (Medicine), Chief Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia.

E-mail: vaschram@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4931-5383>

Nina N. Streltsova  — Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia.

E-mail: sss@infarkta.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8675-9103>

Рукопись получена: 8 октября 2023. Одобрена после рецензирования: 14 декабря 2023. Принята к публикации: 9 апреля 2024.

Received: 8 October 2023. Revised: 14 December 2023. Accepted: 9 April 2024.