

Противоречивость традиционных представлений об атеросклерозе и эффективности гиполипидемической терапии. Перспективные направления

А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова

*Тюменский кардиологический научный центр Томского национального исследовательского
медицинского центра РАН
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111*

Резюме

В обзоре представлены противоречивые результаты многочисленных клинических и эпидемиологических исследований, дающие повод усомниться в бесспорности представлений о первостепенной роли холестерина липопротеидов (ЛП) низкой плотности в атерогенезе и эффективности гиполипидемической терапии. Последнее наглядно демонстрирует отсутствие ожидаемого клинического эффекта при снижении уровня холестерина после хирургической коррекции липидного обмена (илеостунтирование) или весьма скромный эффект при использовании лекарственных препаратов, лишенных плеiotропных свойств. Это обстоятельство находит объяснение в том, что молекулярным субстратом патофизиологического процесса на всех этапах развития атеросклероза, по современным представлениям, являются лишь модифицированные ЛП. Нативные (неповрежденные) ЛП, концентрация которых в крови не коррелирует с уровнем модифицированных форм, не включаются в патогенез атеросклероза. Следовательно, содержание в крови нативных ЛП не дает истинного представления об активности атеросклеротического процесса. Исходя из изложенного, в лечении атеросклероза следует считать оправданным не столько дальнейшее совершенствование методов гиполипидемического воздействия на организм, не имеющего достаточно надежной доказательной базы клинического эффекта, сколько поиск средств, препятствующих генерации атерогенных, модифицированных ЛП. В этой связи, принимая во внимание важную роль системного воспаления в патогенезе атеросклероза, следует признать перспективным синтез и использование в клинике безопасных противовоспалительных препаратов, а также разработку и внедрение методов, направленных на устранение причин системного воспаления.

Ключевые слова: атеросклероз, холестерин, модифицированные липопротеиды, системное воспаление, гиполипидемическая терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Васильев А.П., e-mail: sss@infarkta.net

Для цитирования: Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Противоречивость традиционных представлений об атеросклерозе и эффективности гиполипидемической терапии. Перспективные направления. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):38–52. doi: 10.18699/SSMJ20240404

Contradictions in traditional ideas about atherosclerosis and the efficacy of lipid-lowering therapy. Promising directions

A.P. Vasiliev, N.N. Streltsova

*Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center
Russian Academy of Science
625026, Tyumen, Melnikayte st., 111*

Abstract

The review presents contradictory results from numerous clinical and epidemiological studies, giving reason to doubt the indisputability of ideas about the primary role of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol in atherogenesis and the efficacy of lipid-lowering therapy. The latter clearly demonstrates the absence of the expected clinical effect in reducing cholesterol levels after surgical correction of lipid metabolism (ileal bypass surgery) or a very modest effect

when using drugs devoid of pleiotropic properties. This circumstance finds an explanation in the fact that, according to modern concepts, only modified LP are the molecular substrate of the pathophysiological process at all stages of atherosclerosis development. Native (intact) LP, the concentration of which in the blood does not correlate with the level of modified forms, are not included in the pathogenesis of atherosclerosis. Consequently, the presence of native LP in the blood does not give a true picture of the activity of the atherosclerotic process. Based on the above, in the treatment of atherosclerosis, it should be considered justified not so much to further improve methods of lipid-lowering effects on the body, which do not have a sufficiently reliable evidence base of clinical effect, but to search for means that prevent the generation of atherogenic, modified LP. In this regard, taking into account the important role of systemic inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis, the synthesis and clinical use of safe anti-inflammatory drugs, as well as the development and implementation of methods aimed at eliminating the causes of systemic inflammation, should be considered promising.

Key words: atherosclerosis, cholesterol, modified lipoproteins, systemic inflammation, lipid-lowering therapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Vasiliev A.P., e-mail: sss@infarkta.net

Citation: Vasiliev A.P., Streltsova N.N. Contradictions in traditional ideas about atherosclerosis and the efficacy of lipid-lowering therapy. Promising directions. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):38–52. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240404

Введение

Современные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротической природы основаны на концепции ведущей патогенетической роли нарушения метаболизма липидов и липопротеидов (ЛП). Считается, что достаточным основанием этому положению служит обнаруживаемая связь между содержанием в крови атерогенных ЛП, прежде всего ЛП низкой плотности (ЛПНП), и частотой встречаемости ССЗ.

Более 100 лет назад Н.Н. Аничковым и С.С. Халатовым была предложена холестериновая теория атеросклероза (АС), предполагающая накопление холестерина (ХС) в организме и аккумуляцию его на внутренней стенке артерий. Несмотря на то что сегодня данная концепция в ее первоначальном виде представляет лишь исторический интерес, заслуга исследователей заключается в том, что они привлекли внимание к ХС и стимулировали всестороннее изучение его метаболизма. Патогенез АС представляется в настоящее время значительно более сложным, многие вопросы его развития до сих пор остаются нераскрытыми и вызывают оживленные дискуссии. Далеко не все исследователи придерживаются мнения о том, что повышенное содержание ХС в крови является ведущим фактором развития АС. Тем не менее официальная позиция в отношении атерогенеза, на основании которой строятся стратегические принципы лечебно-профилактических мероприятий, базируется на теории Н.Н. Аничкова и поддерживается авторитетным заявлением лауреатов Нобелевской премии 1984 г. М. Брауна и Дж. Гольштейна: «Чем больше ЛПНП в крови, тем быстрее развивается ате-

росклероз», согласно которым основные усилия должны быть направлены против гиперхолестеринемии (ГХС).

Как указывалось выше, нарушение метаболизма липидов и ЛП при АС представляет собой сложный и до конца еще не изученный процесс. Однако в своем обзоре мы рассматривали динамику уровня в крови лишь ХС и ХС ЛПНП, которые в настоящее время являются основной мишенью терапевтического воздействия, маркером сердечно-сосудистого риска и показателем эффективности лечения. Цель исследования – на основании анализа данных, полученных в многочисленных работах, продемонстрировать противоречивость некоторых положений современной концепции атерогенеза и оценить эффективность сформированной в соответствии с ней тактики гиполипидемической терапии, а также наметить перспективные направления в лечении ССЗ атеросклеротической природы.

Материал и методы

В процессе написания обзорной статьи использовались базы данных и электронные ресурсы PubMed, Index Medicus, ResearchGate, Google Scholar, eLIBRARY.RU и публикации в российских журналах по кардиологии. Глубина поиска – 1982–2023 гг. Поиск осуществлялся по ключевым словам: атеросклероз (atherosclerosis), липопротеиды (lipoproteins), холестерин (cholesterol), воспаление (inflammation), гиполипидемическая терапия (lipid-lowering therapy), профилактика ИБС (prevention of coronary heart disease), модифицированные липопротеиды (modified lipoproteins), средиземноморская диета (mediterranean diet).

Произведен отбор статей с результатами исследований и систематических обзоров.

Результаты и их обсуждение

Связь ГХС с АС и ССЗ. Аргументы и противоречия

Считается, что первым объективным подтверждением ведущей роли ГХС в развитии ССЗ являются результаты 30-летнего Фремингемского исследования [1] и завершившегося примерно в то же время 6-летнего исследования MRFIT, включавшего 361 622 мужчин [2], продемонстрировавшие наличие связи содержания ХС в крови с коронарной и общей смертностью. Сравнительно недавно аналогичные данные получены в популяционном когортном исследовании, охватывающем 5 688 055 субъектов в возрасте 20–39 лет, не принимавших статины: показано, что риск клинических событий пропорционально возрастал с повышением содержания общего ХС и триглицеридов [3]. Особенностью указанных исследований является то, что данная ассоциация выявлена лишь в возрастном диапазоне 30–50 лет (средний возраст 46,2 года), т.е. в наиболее активном периоде жизни, характеризующемся необходимостью решения семейных, профессиональных, социальных проблем, с более высокой частотой психоэмоциональных нагрузок и, как правило, с большим числом факторов риска (курение, алкоголь, несбалансированная диета, недостаточный контроль за артериальным давлением и массой тела и др.), свойственных данному возрасту. В этих условиях представляется весьма сложным однозначно определить первопричину негативных сердечно-сосудистых событий. Нельзя полностью исключить ведущую роль факторов риска на фоне роста уровня ХС в крови, который может быть вторичным по отношению к неконтролируемым обстоятельствам. Известно, что концентрация ХС при психогенном стрессе может повышаться на 10–50 % в течение получаса [4, 5], что приобретает важное патогенетическое значение при хроническом стрессе. По мнению некоторых ученых, ГХС может возникать как защитная реакция в ответ на системный воспалительный процесс, который могут активировать инфекции, курение, ожирение, гиподинамия и др. [6, 7]. Кроме того, психоэмоциональное напряжение может провоцировать ССЗ в результате увеличения выработки адреналина и норадреналина, которые способствуют возникновению артериальной гипертензии и гиперкоагуляции. В этой связи следует также напомнить, что наличие ассоциации между уровнем ХС и ССЗ не доказывает их прямую причинно-следственную связь.

Если исходить из холестериновой теории АС, то пожилые люди, более подверженные ССЗ, должны в большей степени ощущать на себе негативное влияние повышенного содержания ХС ЛПНП в крови. Однако, как показано во Фремингемском исследовании [1], связь между общей смертностью и уровнем ХС в крови у лиц старше 60 лет не выявлена. В систематическом обзоре 29 когортных исследований, включавших более 68 000 пожилых людей (старше 60 лет), обнаружена обратная связь между содержанием ХС ЛПНП и общей смертностью [8], а данные, полученные А. Jonsson et al. [9], послужили поводом отнесения ГХС к признакам долгожительства. Вопреки утверждению о целесообразности и безопасности назначения лицам старше 60 лет с целью первичной профилактики статинов, имеются сведения об отсутствии пользы от статинотерапии и даже возможность увеличения у них общей смертности в результате тяжелых инфекций и роста канцерогенеза [8, 10, 11]. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что атерогенные свойства ГХС в значительной степени проявляются в молодой и средней возрастной популяции и, как указано выше, опосредуются большим числом и выраженностью негативных факторов [12].

Возможным объяснением увеличения продолжительности жизни пожилых лиц с повышенным уровнем ХС ЛПНП является его способность в высокой концентрации ($> 6,5$ ммоль/л) оказывать стимулирующее влияние на иммунную систему [13]: так, ЛП способны инактивировать более 90 % бактериальных эндотоксинов [14], т.е. в данном случае можно говорить об их защитной функции.

Вместе с тем авторы крупных метаанализов настаивают на том, что холестериновая концепция АС неоспорима, а гиполипидемическая терапия является надежным и безопасным способом снижения риска возникновения ССЗ и смертности от них [15–20]. В качестве доказательства в указанных обзорах приводятся сравнения клинических результатов исследования со степенью снижения содержания ХС ЛПНП при использовании различных доз статинов. В данном случае полагаем, что нецелесообразно детально останавливаться на описании результатов многочисленных исследований, которые широко представлены в литературных источниках, а следует акцентировать внимание на тех фактах, которые могут ввести в заблуждение. В частности, не решен вопрос о возможности дифференцировать эффект собственно гиполипидемического и плейотропного (нелипидного) действия статинов [21]. Ни в одном из исследований ответа на него не получено, равно как и отсутствуют доказательства

причинно-следственной связи клинического и гипополидемического эффекта статинов в соответствии с критериями А. Хилла [22].

В некоторых случаях исследования были скомпрометированы тем, что их авторы исключили первоначально заявленные «неудачные исследования», а также противоречивые данные независимых наблюдений, не укладывающиеся в рамки холестериновой концепции. Так, в метаанализе В. Ference et al. [17] авторы включили только 12 из упомянутых ими 30 исследований. В другом метаанализе также обнаружен факт игнорирования более десятка исследований, в том числе и австрийского, включавшего 150 000 человек, где не было отмечено ассоциации уровня ХС со смертностью в старшей возрастной группе [23]. Кроме того, в своих расчетах исследователи широко использовали комбинированный (суммарный) показатель вновь возникших сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events – MACE) и оценивали клиническую значимость лечения по показателю относительного риска (ОР). По мнению некоторых ученых, MACE имеет сомнительную клиническую ценность, так как не дает конкретного представления о твердых конечных точках и, предполагая различный набор сосудистых событий, исключает возможность сравнения с результатами других исследований [24]. Использование показателя ОР в качестве меры пользы способно ввести в заблуждение, поскольку, отражая лишь вероятность возникновения события, он создает видимость значительной выгоды, существенно превышающей истинный эффект [25]. Например, в исследовании 4S ОР смерти на фоне приема симвастатина снизился на 30 %, в то время как истинное уменьшение смертности составило 3,3 % (количество смертей за 5,4 года в основной группе – 8,2 %, в контрольной – 11,5 %) [26]. Следует отметить, что в большинстве крупномасштабных исследований эффективности лечения ССЗ атеросклеротической природы подчеркивается выраженность гипополидемического действия лекарственных препаратов, но исключительно редко упоминается такой важный показатель, как увеличение продолжительности жизни пациентов. Между тем, как показали М.Л. Kristens et al. [27], исходя из анализа шести исследований по первичной и пяти по вторичной профилактике ИБС, применение статинов приводило к увеличению продолжительности жизни лишь на 3,2 и 4,1 дня соответственно. Для сравнения, отказ от курения способен увеличить продолжительность жизни в зависимости от стажа курения на 6–10 лет [28].

В течение последних десятилетий в многочисленных эпидемиологических и клинических

исследованиях получены данные, не согласующиеся с традиционными представлениями о ведущей роли количественных характеристик липидов плазмы в атерогенезе. Еще в 1936 г. К.Е. Lande et al. [29] обратили внимание на то, что степень АС аорты на вскрытии людей, умерших от случайных причин, не зависела от уровня ХС в их крови. Аналогичные результаты получены в более поздних исследованиях [30, 31]. Известно, что степень кальцификации коронарных артерий хорошо коррелирует с общим объемом бляшек и является предиктором клинического исхода ИБС. Тем не менее не выявлено ассоциаций степени кальцификации венозного русла с содержанием какой-либо липидной фракции крови [32], концентрации атерогенных липидов в крови с выраженностью поражения аорты [33].

Факты, противоречащие холестериновой теории АС, находят подтверждение в некоторых крупных эпидемиологических исследованиях. В обзоре [34], включавшем 67413 мужчин и 82237 женщин, наблюдавшихся в течение многих лет, показана весьма слабая связь ХС с ССЗ лишь в среднем возрасте. В метаанализе [35], включавшем 21 исследование и преследующем цель установить ассоциацию между абсолютным снижением концентрации ХС ЛПНП при лечении статинами и смертностью от всех причин, инфаркта миокарда и инсульта, не обнаружено убедительной связи между содержанием ХС ЛПНП в крови при лечении статинами и индивидуальными клиническими исходами. В своих выводах авторы подчеркивают важность обсуждения динамики именно абсолютного риска при принятии обоснованных клинических решений. На основании анализа большого материала W.E. Stehbens [36, 37] приходит к выводу о том, что уровень сыровоточного ХС плохо коррелирует с АС по данным аутопсии и статистическим данным национальной смертности от ИБС. Отсюда, по утверждению ученого, следует, что «гипотеза ГХС, возникшая на основе ложных предпосылок, не имеет научного обоснования». К аналогичному заключению приходят R. DuBroff et al. [38], полагая, что патогенетическая роль ГХС при ИБС является дискуссионной, а лечебно-профилактический эффект статинов вполне сравним с эффектом от средиземноморской диеты.

Сомнения в исключительной роли повышенного уровня ХС ЛПНП в атерогенезе вызывают многие клинические наблюдения. Хорошо известен не укладывающийся в рамки холестериновой концепции факт нормального содержания в крови ХС и ХС ЛПНП у 50 % больных ИБС. А. Sachdeva при исследовании большой группы пациентов ($n = 136\,905$), госпитализированных по

поводу ИБС, установил, что 77 % из них имеют нормальный уровень ЛПНП, у 45 % обнаружили нормальное содержание ЛП высокой плотности и у 62 % уровень триглицеридов не превышал нормальных значений [39]. Другими словами, нормальные показатели липидного спектра крови не исключают атеросклеротического поражения сосудов, и несмотря на то, что ХС и ХС ЛПНП входят практически во все шкалы сердечно-сосудистого риска, они не имеют убедительного диагностического значения. W. Koenig [40] показано, что повышенная у всех больных ИБС атерогенность плазмы крови, исследуемая методом биотестирования, не имеет прямой зависимости от уровня ХС. В исследовании [41] продемонстрировано отсутствие у 20 % лиц с семейной ГХС и высокой концентрацией ХС в крови кардиоваскулярных событий при наблюдении за ними до 60-летнего возраста. На основании проведенных исследований E. Sijbrands et al. [42] высказали предположение, что у пациентов с наследственной гетерозиготной ГХС смертность в большей степени связана с влиянием внешних факторов, чем с самой ГХС, в то время как последняя может оказывать у них защитное действие, в частности при инфицировании.

В соответствии с общепринятыми представлениями мы должны ожидать более высокий уровень атерогенных липидов при сосудистых катастрофах. Однако в крупном исследовании, включавшем 136 905 пациентов с острым инфарктом миокарда, содержание ХС ЛПНП у значительной их части было ниже принятой нормы [43]. В исследовании 63 168 пациентов с острым инфарктом миокарда самая низкая смертность от всех причин за 4,5 года наблюдения выявлена у лиц с самым высоким уровнем ХС ЛПНП (ОР 0,75, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,71–0,80), однако последние имели повышенный риск возникновения инфаркта миокарда (ОР 1,16, 95 % ДИ 1,07–1,26) [44]. Аналогичные результаты получены в исследовании [45], озаглавленном: «Загадки парадокса холестерина при остром инфаркте миокарда». С представленными данными согласуется исследование [46], в котором зарегистрирована значительно более высокая частота МАСЕ в течение 1 мес. после инфаркта миокарда у пациентов с низким уровнем ХС ЛПНП. Представляет интерес следующий факт. В исследовании [47] авторы продемонстрировали исходы острого инфаркта миокарда при назначении статинов. Спустя 3 года общая смертность у лиц с содержанием ХС ЛПНП < 2 ммоль/л была в 2 раза выше по сравнению с пациентами, имевшими более высокие значения этого показателя (соответственно 14,8 и 7,1 %, $p = 0,005$). В исследовании

[48] установлены преимущества терапии статинами у пациентов с острым инфарктом миокарда при 12-месячном наблюдении: снижение на фоне гиполипидемической терапии МАСЕ и потребности в проведении коронарного шунтирования. В данном случае, однако, следует отметить сравнительно короткий срок наблюдения, отсутствие статистически значимого различия в таких важных показателях, как общая и сердечная смертность.

Можно полагать, что причиной обратной связи между общей смертностью и уровнем ХС ЛПНП у пациентов с инфарктом миокарда служит тот факт, что ХС ЛПНП, являясь активатором иммунной системы, обладает антимикробным действием и оказывает онкопротекторное и анти-токсическое влияние [13, 39].

Эффект гиполипидемической терапии

С тех пор как утвердилась холестериновая теория АС, начались поиски средств борьбы с ХС: ограничение жиров в пищевом рационе, хирургический метод частичного илеошунтирования, применение фармпрепаратов с различным механизмом гиполипидемического действия (фибраты, секвестранты желчных кислот, производные никотиновой кислоты, эзетимиб и др.). Хирургические приемы и фармакологические средства обеспечивали снижение уровня ХС на 25–50 %, однако это не сопровождалось убедительным клиническим эффектом и не приводило к уменьшению ССЗ и смертности от них [49]. Данный тезис наглядно подтверждается при изучении абсолютного риска возникновения некоторых «конечных точек». В систематическом обзоре, включавшем 97 исследований, в которые входило более 270 000 человек, представлен анализ влияния на смертность гиполипидемических лекарственных препаратов различных классов. Уменьшение риска общей и сердечно-сосудистой смертности на фоне снижения концентрации атерогенных липидов обеспечивал лишь прием статинов и омега-3 жирных кислот (ОР 0,78, 95 % ДИ 0,72–0,78 и ОР 0,88, 95 % ДИ 0,52–0,90 соответственно) [50]. Эти и другие данные свидетельствуют о том, что только снижение содержания ХС ЛПНП для получения ангио- и кардиопротекторного эффекта не представляется убедительным. Эффект статинов в данном случае можно связать с их плеiotропными свойствами и, прежде всего, с противовоспалительным действием. Последнее осуществляется посредством стимуляции рецептора активатора пролиферации пероксисом γ (PPAR- γ) и ингибирования фактора, ответственного за развитие воспалительного

ответа [51]. Показано, что применение статинов сопровождалось уменьшением содержания неспецифических индикаторов воспаления, в частности С-реактивного белка (СРБ) в крови и непосредственно в атеросклеротической бляшке [52]. Противовоспалительным действием статинов можно объяснить факт снижения при их приеме содержания модифицированных, в частности окисленных, ЛПНП, уровень которых коррелирует со степенью каротидного атероматоза [53].

Еще одним подтверждением роли плейотропных, противовоспалительных свойств статинов в ангиопротекции служит их сравнение с современными гиполипидемическими лекарственными средствами, не обладающими плейотропным действием. Относительно недавно в клиническую практику вошел новый класс гиполипидемических препаратов – ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK-9). Увеличивая количество рецепторов к ХС ЛПНП на поверхности гепатоцитов и активируя превращение ХС в желчные кислоты, ингибиторы PCSK-9 приводят к снижению уровня ХС ЛПНП на 50–60 %. В крупных слепых плацебоконтролируемых исследованиях ODYSSEY OUTCOMES и FOURIER, включавших 18 924 и 27 564 пациента соответственно, оценивалась эффективность представителей этой фармакологической группы – алирокумаба и эволокумаба. Анализ результатов исследования продемонстрировал аналогичные результаты, характеризующиеся значительным уменьшением содержания в крови ХС ЛПНП (более чем на 50 %), достигшего значения 0,78 ммоль/л, т.е. почти вдвое ниже целевого уровня. Отмечено снижение комбинированного показателя MACE на 1,5–1,6 %. При этом не выявлено различий по сравнению с группой плацебо в коронарной и общей смертности, частоте возникновения фатального и нефатального инфаркта миокарда, инсульта [54, 55]. Во многом сходные результаты были получены в объединенном исследовании ORION-9, -10, -11 при исследовании инклизирана – малой интерферирующей РНК (siRNA), которая подавляет экспрессию гена, кодирующего PCSK-9.

Таким образом, представленные данные являются еще одним аргументом в пользу того, что выраженное гиполипидемическое действие фармакологических препаратов не эквивалентно клиническому эффекту. Снижение содержания ХС ЛПНП при отсутствии клинической пользы противоречит принципам, лежащим в основе рекомендаций по целевому уровню ХС ЛПНП, к которому необходимо стремиться при лечении ССЗ, и ставит под сомнение популярный тезис: «чем ниже уровень ХС ЛПНП, тем лучше».

Большое клинико-прогностическое значение имеет оценка истинной эффективности гиполипидемических средств, лишенная предвзятости и предпочтения выбору для этой цели суррогатных конечных точек, таких как динамика лабораторных показателей (содержание ХС, ХС ЛПНП), а также использование статистических методов обработки материала, не дающих подлинного представления о клинических преимуществах вмешательства. Расчет ОР и показателя MACE, которые, безусловно, выгодны с точки зрения маркетинга, не отражают истинную пользу препарата и могут ввести в заблуждение врача. Универсальным показателем эффективности лекарственного средства является выживаемость пациентов. Совокупный анализ крупных объединенных рандомизированных контролируемых исследований демонстрирует увеличение продолжительности жизни при вторичной профилактике больных ИБС статинами за 5-летний период на 2 %, при более длительном наблюдении (10 лет) рост выживаемости не обнаружен, не доказана также эффективность статинов при первичной профилактике [56]. К аналогичным выводам и необходимости пересмотра рекомендаций по первичной профилактике ССЗ, особенно у женщин, приходят многие исследователи [57–60]. Весьма скромные результаты статинотерапии не выдерживают конкуренции с эффективностью таких доступных и безопасных факторов воздействия на организм, как рациональная физическая активность, диета, приближенная к средиземноморской, отказ от курения. Так, у женщин приверженность к здоровому образу жизни снижает риск ССЗ и помогает предотвратить 4 из 5 инфарктов миокарда [61]. Трудно не согласиться с мнением В.Н. Титова, который, признавая рациональным дифференцировать первичную (этиологическую) и вторичную (патогенетическую) профилактику АС, считает, что с целью предупреждения развития АС надо использовать биологические методы, направленные на коррекцию нарушений функции трофологии, и не назначать пациентам статины [62].

Таким образом, к настоящему времени мы располагаем большим количеством противоречивых данных, свидетельствующих об отсутствии четкой связи уровня ХС ЛПНП и степени его снижения в ходе терапии ССЗ со смертностью [63–65]. Это в очередной раз ставит под сомнение безупречность холестериновой концепции АС и ведущей патогенетической роли накопления ХС ЛПНП, который в данном случае представляется основной мишенью лечебного воздействия. Можно полагать, что сравнительно небольшая клиническая польза статинов, если исходить из расчета показателей абсолютного риска, дающих

истинное представление о результатах вмешательства, в значительной степени обусловлена их плейотропным действием. Поскольку одним из них является снижение содержания в крови концентрации ХС ЛПНП, результат терапии по доминирующим сегодня в медицине представлениям ассоциируется с гиполипидемией несмотря на то, что будучи вызвана другими средствами, она не сопровождается аналогичным клиническим эффектом.

Модифицированные ЛП и их роль в атерогенезе

Важная роль ХС в разнообразных сферах жизнедеятельности, причем имеющая функциональные отличия на отдельных ее этапах [65], предполагает участие этого стерина и в развитии АС, как одного из неперенных атрибутов биологического процесса. Механизм вовлечения ХС ЛПНП в атерогенез интенсивно изучается, и тот факт, что проатерогенные нарушения могут возникать как при высоком, так и при нормальном уровне ЛПНП в крови, приводит к выводу, что в основе атерогенеза лежат не столько количественные характеристики ЛП, сколько их качественные изменения. Сегодня не вызывает сомнения, что ведущая роль в патогенезе АС принадлежит не нативным ЛП, а их модифицированным формам [6, 66, 67]. Все большее внимание исследователей привлекают межклеточные механизмы трансформации нативных, неповрежденных и непатогенных ЛП в высокопатогенные, цитотоксичные, модифицированные формы, определяющие развитие АС на всех этапах его развития: от образования липидных пятен в интимах сосудистой стенки до разрыва бляшки и возникновения сосудистых катастроф.

Концепция модифицированных ЛП появилась на рубеже 70–80-х годов XX в. и тесно связана с открытием специфических клеточных рецепторов к ним. В экспериментах на животных показано, что помимо классических рецепторов, обеспечивающих удаление из кровотока нативных, неизмененных ЛПНП, имеются и другие, так называемые скэвенджер-рецепторы (мусорщики) макрофагов (как правило, моноцитов), захватывающие поврежденные, модифицированные ЛПНП. Важно подчеркнуть, что связывание нативных ЛП при участии классических рецепторов апо В, апо Е никогда не сопровождается накоплением эфиров ХС в макрофаге и образованием пенистых клеток, которые являются признаком атерогенеза на его ранних стадиях [66, 67]. Модифицированные ЛП, как указывалось выше, обладают выраженным цитотоксическим действием, способностью повреждать эндотелиоциты, индуцировать воспалительный ответ. Этим последствиям препят-

ствует специфическая система, обеспечивающая их быстрое связывание и удаление из крови с участием скэвенджер-рецепторов. Негативной стороной данного защитного процесса является накопление модифицированных ЛП в сосудистой стенке, где они превращаются в пенистые клетки, вызывают локальный воспалительный процесс и развитие атероматозной бляшки.

Таким образом, нормальная защитная функция макрофагов, направленная на захват и удаление из сосудистой стенки модифицированных (т.е. в той или иной степени чужеродных) ЛП, превращается в реакцию, запускающую и усиливающую атеросклеротический процесс. По выражению В.Н. Титова и соавт. [57], «атероматоз – результат реализации биологической функции эндотелиоциты, поддержание чистоты межклеточной среды, утилизации модифицированных форм ЛПНП».

Вызывая дисфункцию эндотелия, модифицированные ЛП увеличивают выработку эндотелиоцитами адгезивных молекул, повышают коагуляционную активность и подавляют фибринолиз [68]. Химически модифицированные ЛП ограничивают синтез монооксида азота в тромбоцитах, стимулируя их агрегацию, активируют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток в субэндотелий [69]. В настоящее время можно считать доказанным, что именно модифицированные ЛП, а не их нативные представители обладают мощным атерогенным потенциалом, характеризующимся сложным, многосторонним патогенетическим механизмом. Следует отметить, что модифицированные ЛПНП обнаруживаются в крови здоровых людей. В норме их концентрация составляет 0,015–0,02 % от общего количества ЛПНП [70], у лиц с клиническими проявлениями АС может увеличиваться в 10–100 раз [71]. Характерно, что они обнаруживаются у пациентов с АС даже при отсутствии ГХС и гиперХС ЛПНП, т.е. корреляция между концентрацией в крови нативных и модифицированных ЛП отсутствует [6].

Описаны различные причины изменения нормальной структуры белков и липидов в составе ЛП, нарушающие их физико-химические и биологические свойства. В их числе можно назвать гликозирование (более характерно для сахарного диабета), перекисное окисление, формирование аутоиммунных комплексов.

Воспаление и факторы модификации ЛП. Альтернативные направления в лечении АС

Сегодня не вызывает сомнения участие воспаления в патогенезе АС, который по существующим представлениям рассматривается как хроническое воспалительное заболевание сосудов

[72]. Оно играет фундаментальную роль на всех этапах развития атеросклеротического процесса: эндотелиальная дисфункция, модификация ЛПНП, образование пенистых клеток, пролиферация гладкомышечных клеток, формирование и дестабилизация атеросклеротической бляшки, ее разрыв, атеротромбоз [73–75]. Следует указать на важный патофизиологический феномен: с одной стороны, системное воспаление является одним из мощных факторов, способствующих образованию модифицированных ЛП, с другой стороны, модифицированные ЛП, оказывая цитотоксичное действие, сами способны индуцировать местное воспаление. На основании значительного числа клинических и эпидемиологических данных установлена зависимость между увеличением количества кардиоваскулярных событий и активностью системного воспаления, проявляющегося повышением уровня циркулирующих воспалительных биомаркеров, белков острой фазы (прежде всего СРБ). Результаты крупномасштабных исследований свидетельствуют о том, что увеличение содержания в крови СРБ указывает на высокий риск развития инфаркта миокарда, инсульта, внезапной сердечной смерти даже у практически здоровых лиц без ГХС [76, 77]. СРБ в высокочувствительном диапазоне признан независимым маркером риска ССЗ, по значению сопоставимым с другими факторами риска [78]. Важно отметить, что вероятность коронарных событий у лиц с низким содержанием ХС ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л), но высоким уровнем СРБ значительно больше, чем у лиц с повышенной концентрацией ХС ЛПНП, но низким уровнем СРБ [52].

Доказательство роли воспаления в атерогенезе и кардиоваскулярных событиях стимулировало поиски причин его возникновения. Экспериментальные данные и клинические наблюдения последних десятилетий свидетельствуют об участии в патогенезе АС вирусов и бактерий [79]. В литературе обсуждается участие в атерогенезе цитомегаловируса, вирусов простого герпеса, кори, гепатита и др. Доказано, что пародонтит, хроническая мультибактериальная инфекция десен, сопровождается ростом уровня СРБ. В исследовании J.D Beck et al. [80] показано, что у лиц с пародонтитом и без него различные формы СС встречались соответственно в 7,5 и 4 % случаев. Имеются убедительные данные об ассоциации АС с *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, легочными и урогенитальными хламидиями и др. [81]. То есть любая хроническая инфекция, вызывая системное воспаление, способствует развитию АС.

Рассматривая теорию участия микроорганизмов в развитии АС и ассоциированных с ним

ССЗ, нельзя обойти вниманием роль микробиоты кишечника, исследование состава которой в настоящее время стало одним из самых передовых направлений в изучении патогенеза заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых [82]. Дисбаланс основных энтеротипов кишечной микрофлоры может приводить к синтезу провоспалительных цитокинов и активизации системного воспаления [83]. Воспаление индуцируется действием эндотоксина липополисахарида (ЛПС) – элемента мембран грамотрицательных бактерий. ЛПС является одной из причин трансформации макрофагов в пенистые клетки [84], способствует окислительному стрессу в месте атеросклеротической бляшки, что может привести к ее разрыву [85]. Установлено, что L-каротин, содержащийся в красном мясе, стимулирует рост бактерий, продуцирующих триметиламин-N-оксид, доказана способность последнего оказывать влияние на рецепторный аппарат макрофагов, инициируя образование пенистых клеток и синтез воспалительных цитокинов, вызывая воспаление, что способствует повреждению эндотелия [86]. Данные экспериментальных и клинических исследований показали, что уровень триметиламин-N-оксида в крови может представлять собой новый прогностический маркер риска ССЗ [87].

Сегодня мы располагаем большим объемом научной информации, убедительно свидетельствующей о патогенетической роли измененного метаболизма кишечной микробиоты на всех стадиях развития АС и ассоциированных с ним сосудистых катастроф. Понимание ее важной роли в жизнедеятельности макроорганизма, поддержании его гомеостаза и факт участия в патогенезе ССЗ атеросклеротической природы стимулирует изучение возможности активного влияния на микрофлору кишечника с лечебной целью. В ряде исследований показана связь диеты с составом микробиоты [88, 89]. Установлено также, что соблюдение так называемой средиземноморской диеты сопровождается снижением заболеваемости и общей смертности, обеспечивая доступный и безопасный подход к профилактике кардиологических заболеваний. Данный рацион питания включает высокое потребление фруктов, овощей, бобовых, круп и орехов, умеренное потребление рыбы, птицы, оливкового масла, как основного источника пищевых жиров, умеренное потребление вина, ограничение потребления красного мяса [90]. Крупные рандомизированные исследования, посвященные первичной профилактике ССЗ, продемонстрировали увеличение продолжительности жизни у лиц с высоким риском их развития, соблюдавших средиземноморскую диету, по сравнению с находившимися на низ-

кожировой диете [91, 92]. Весьма впечатляющие результаты применения средиземноморской диеты получены у пациентов при вторичной профилактике ИБС. В Лионском исследовании [93] у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, через 2,5 года ее строгого соблюдения зарегистрировано статистически значимое по сравнению с больными контрольной группы снижение сердечно-сосудистой смертности на 65 % и частоты повторного инфаркта миокарда на 70 %. При этом изменения уровня ХС и ХС ЛПНП не отмечено. Обнаруженную связь между приверженностью к средиземноморской диете и уменьшением риска ССЗ некоторые ученые обосновывают ее воздействием на воспалительный процесс. Показано, что изменение состава микробиоты кишечника под влиянием данного рациона питания сопровождается снижением содержания маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-17) [94], уменьшением эндотоксемии, концентрации триметиламин-N-оксида в моче и крови [95].

Таким образом, возможность рационального воздействия на микробиоту кишечника как вероятного источника системного воспаления и ограничение ее участия в патогенезе АС представляется перспективным направлением в совершенствовании методов лечения ССЗ.

Изучение таких бесспорных факторов риска развития АС, как ожирение, гиподинамия, метаболический синдром, курение, артериальная гипертензия, убеждают в том, что они реализуют свое патогенное действие, вызывая деструкцию эндотелиоцитов, эндотелиальную дисфункцию и модификацию ЛП, прежде всего ЛПНП, вследствие инициации воспалительных процессов. Известна провоспалительная природа жировой ткани и роль ожирения в развитии ССЗ [96]. Доказано участие практически всех атерогенных факторов риска в возникновении и поддержании системного воспаления [97]. Установлено, что нарушение гемодинамики может вызывать локальный атерогенный воспалительный процесс вследствие механического повреждения интимы артерий [98].

О роли нелипидных факторов риска косвенно свидетельствует следующий факт. Россия, в которой ССЗ занимают передовые позиции в структуре причин смертности, значительно опережает по этому показателю европейские страны. Однако в крупном эпидемиологическом исследовании ЕССЕ-РФ повышение уровня общего ХС выявлено у 57,6 % трудоспособной популяции россиян, что соответствует данным в европейских странах. Вместе с тем в России чаще встречается и плохо лечится артериальная гипертензия, значительно распространено курение, чаще регистри-

руются высокий уровень тревоги, депрессивные расстройства, низкая физическая активность и т.д. [99]. То есть отличие эпидемиологических показателей от европейских заключается в том, что в РФ преобладают факторы, обуславливающие возникновение АС и связанных с ним ССЗ независимо от уровня ХС вследствие инициации системного воспаления. Последнее создает условия для формирования модифицированных форм ЛП и возникновения повреждения сосудистого эндотелия с последующей его дисфункцией.

Патогенетическую роль факторов риска АС демонстрируют поразительные результаты национальной образовательной профилактической программы в Финляндии, начатой в 70-е годы XX в., когда медицина еще не располагала статинами. Хорошо продуманная и удачно реализованная борьба с традиционными факторами риска за 30 лет привела к снижению смертности от ССЗ на 75 %, а в Северной Карелии, где регистрировалась максимальная в Европе смертность, – на 82 % [100].

Безусловный вклад воспаления в развитие атеросклеротического поражения сосудов приводит к мысли о возможности использования лекарственных средств с противовоспалительным действием. В этой связи большой интерес представляет исследование CANTOS, в котором с целью вторичной профилактики у 10 061 пациента со стабильной ИБС изучался иммунодепрессант канакинумаб. Через 48 мес. у пациентов, получавших канакинумаб, на фоне снижения содержания СРБ, провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 отмечено статистически значимое по сравнению с группой плацебо уменьшение риска развития инфаркта миокарда и инсульта на 15 %, необходимости реваскуляризации миокарда на 30 %. При этом динамики концентрации в крови ХС, ЛПНП и триглицеридов не отмечено. Следует отметить, однако, что показатель общей смертности имел в данном случае тенденцию к росту в результате увеличения частоты тяжелой инфекционной патологии [101].

Исходя из того, что воспаление лежит в основе АС и в значительной степени определяет течение связанных с ним ССЗ, в настоящее время наиболее перспективным следует считать поиск средств, оказывающих влияние на механизмы системного воспаления. В их число могут быть включены неспецифические противовоспалительные препараты, ингибиторы фосфолипаз, блокаторы воспалительных цитокинов, лейкотриенов, молекул адгезии и др. [102].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что активное воздействие на факторы, инициирующие образование модифи-

цированных ЛП, оказывает профилактический и лечебный эффект в отношении ССЗ атеросклеротической природы, не сопровождающийся изменением содержания атерогенных ЛП в крови.

Заключение

Атеросклероз – это не результат простого накопления ХС в организме, т.е. не та проблема, которую можно решить, направив усилия на снижение уровня липидов и ЛП в крови. Приведенные данные свидетельствуют о том, что проатерогенным действием обладают только модифицированные ЛП; именно они при достаточном количестве в крови являются молекулярным субстратом, включающимся в каскад патофизиологических процессов на всех этапах развития АС – от образования пенистых клеток до дестабилизации бляшки с ее разрывом и возникновением сосудистых катастроф. Нативные (неповрежденные) формы ЛП ни при каких условиях не участвуют непосредственно в механизмах атерогенеза. Содержание в крови общего ХС и ХС ЛПНП не коррелирует с концентрацией модифицированных ЛП и не является отражением ни интенсивности накопления модифицированных ЛП, ни выраженности их повреждающего действия. С этим обстоятельством связан тот факт, что доказательная база клинико-прогностической пользы от усилий, направленных на борьбу с ГХС и снижение уровня ХС ЛПНП в крови, не представляется достаточно убедительной. Есть основание полагать, что сравнительно небольшой эффект статинов (если исходить из расчета показателей абсолютного риска) в значительной степени обусловлен их плеiotропным, преимущественно противовоспалительным, а не гиполипидемическим действием. Причины модификации ЛПНП разнообразны, общепризнанной и наиболее изученной является локальное и системное воспаление, возникновение и выраженность которого, в свою очередь, обусловлено наличием известных факторов риска, инфекционных и аутоиммунных процессов в организме, состоянием микробиоты кишечника. Анализ результатов многочисленных исследований дает основание рассмотреть целесообразность переноса внимания с поиска все более мощных средств снижения уровня ХС ЛПНП, которые, как было сказано выше, сами по себе не несут угрозы атеросклеротического поражения артерий, на факторы, вызывающие модификацию ЛП и повреждение сосудистого эндотелия. При этом исследования возможны в двух направлениях: поиск безопасных средств, непосредственно снижающих активность системного воспаления,

и разработка методов, направленных на устранение причин воспаления (более физиологично).

Список литературы / References

1. Anderson K.M., Castelli W.P., Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA*. 1987;257(16):2176–2180. doi: 10.1001/jama.257.16.2176
2. Martin M.J., Hulley S.B., Browner W.S., Kuller L.H., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet*. 1986;2(8513):933–936. doi: 10.1016/s0140-6736(86)90597-0
3. Lee H., Park J.B., Hwang I.C., Yoon Y.E., Park H.E., Choi S.Y., Kim Y.J., Cho G.Y., Han K., Kim H.K. Association of four lipid components with mortality, myocardial infarction, and stroke in statin-naïve young adults: A nationwide cohort study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020;27(8):870–881. doi: 10.1177/2047487319898571
4. Dimsdale J.E., Herd J.A. Variability of plasma lipids in response to emotional arousal. *Psychosom. Med.* 1982;44(5):413–430. doi: 10.1097/00006842-198211000-00004
5. Rosenman R.H. Relationships of neurogenic and psychological factors to the regulation and variability of serum lipids. *Stress Med.* 1993;9(3):133–202. doi: 10.1002/smi.2460090302
6. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления. *Укр. кардіол. ж.* 2010;(3):7–35.
Kovalenko V.N., Talaeva T.V., Bratus V.V. Cholesterol and atherosclerosis: traditional views and contemporary ideas. *Ukrayins'kyi kardiologichnyi zhurnal = Ukrainian Cardiology Journal*. 2010;(3):7–35. [In Russian].
7. Stefanick M.L., Mackey S., Sheehan M, Ellsworth N., Haskell W.L., Wood P.D. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(1):12–20. doi: 10.1056/NEJM199807023390103
8. Ravnskov U., Diamond D.M., Hama R., Hamazaki T., Hammarckjöld B., Hynes N., Kendrick M., Langsjoen P.H., Malhotra A., Mascitelli L., ... Sundberg R. 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: 10.1136/bmjopen-2015-010401
9. Jónsson A., Sigvaldason H., Sigfússon N. Total cholesterol and mortality after age 80 years. *Lancet*. 1997;350(9093):1778–1779. doi: 10.1016/S0140-6736(05)63609-4
10. Ramos R., Comas-Cuñt M., Marti-Lluch J.R., Balló E., Ponjoan A., Alves-Cabreros L.F., Blanch J., Marrugat J., Elosua R., Grau M., Elosua-Bayes M.,

García-Ortiz L., García-Gil M. 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: 10.1136/bmj.k3359

11. 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. *Lancet*. 2019;393(10170):407–415. doi: 10.3410/f.735000586.793563589

12. Fernández-Friera L., Fuster V., López-Melgar B., Oliva B., García-Ruiz J.M., Mendiguren J., Bueno H., Pocock S., Ibáñez B., Fernández-Ortiz A., Sanz J. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70(24):2979–2991. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.024

13. Muldoon M.F., Marsland A., Flory J.D., Rabin B.S., Whiteside T.L., Manuck S.B. Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1997;84(2):145–149. doi: 10.1006/clin.1997.4382

14. Ravnskov U. High cholesterol may protect against infections and atherosclerosis. *QJM*. 2003;96(12):927–934. doi: 10.1093/qjmed/hcg150

15. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L., Blumenthal R., Danesh J., Smith G.D., deMets D., ... Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin. *Lancet*. 2016;388(10059):2532–2561. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31357-5

16. Silverman M.G., Ference B.A., Im K., Wiviott S.D., Giugliano R.P., Grundy S.M., Braunwald E., Sabatine M.S. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions. *JAMA*. 2016;316:1289–1297. doi: 10.1001/jama.2016.13985

17. Ference B.A., Ginsberg H.M., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E., Hegele R.A., Krauss R.M., Raal F.J., Schunkert H., ... Catapano A.L. 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. *Eur. Heart J.* 2017;38(32):2459–2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144

18. Cho Y., Jeong Y., Seo D.H., Ahn S.H., Hong S., Suh Y.J., Kim S.H. Use of statin for the primary prevention of cardiovascular outcomes in elderly patients: A propensity-matched cohort study. *Atherosclerosis*. 2021;328:92–99. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.022

19. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140–205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014

20. Lee Y.B., Koo M., Noh E., Hwang S.Y., Kim J.A., Roh E., Hong S.H., Choi K.M., Baik S.H., Cho G.J., Yoo H.J. Myocardial infarction, stroke, and all-cause mortality according to Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level in the Elderly, a Nationwide Study. *Diabetes Metab. J.* 2022;46(5):722–732. doi: 10.4093/dmj.2021.0225

21. Fabbri G., Maggioni A.P. Cardiovascular risk reduction: what do recent trials with rosuvastatin tell us? *Adv. Ther.* 2009;26(5):469–487. doi: 10.1007/s12325-009-0025-6

22. Hill A.B. The environment and disease: association or causation? 1965. *J. R. Soc. Med.* 2015;108(1):32–37. doi: 10.1177/0141076814562718

23. Prospective Studies Collaboration; Lewington S., Whitlock G., Clarke R., Sherliker P., Emberson J., Halsey J., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(9602):1829–1839. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4

24. Cordoba G., Schwartz L., Woloshin S., Bae H., Gøtzsche P.C. Definition, reporting, and interpretation of composite outcomes in clinical trials: systematic review. *BMJ*. 2010;341:c3920. doi: 10.1136/bmj.c3920

25. Diamond D.M., Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2015;8(2):201–210. doi: 10.1586/17512433.2015.1012494

26. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383–1389. doi: 10.1016/S0140-6736(94)90566-5

27. Kristensen M.L., Christensen P.M., Hallas J. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement. *BMJ Open*. 2015;5(9):e007118. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007118

28. Jha P., Ramasundarahettige C., Landsman V., Rostron B., Thun M., Anderson R.N., McAfee T., Peto R. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(4):341–350. doi: 10.1056/NEJMsal211128

29. Landé K.E., Sperry W.M. Human atherosclerosis in relation to the cholesterol content of the blood serum. *Arch. Path.* 1936;22:301–312. doi: 10.1016/S0002-8703(37)90941-4

30. Cabin H.S., Roberts W.C. Relation of serum total cholesterol and triglyceride levels to the amount and extent of coronary arterial narrowing by atherosclerotic plaque in coronary heart disease. Quantitative analysis of 2,037 five mm segments of 160 major epicardial coronary arteries in 40 necropsy patients.

- Am. J. Med. 1982;73(2):227–234. doi: 10.1016/0002-9343(82)90183-8
31. Sharrett A.R. Serum cholesterol levels and atherosclerosis. *Coron. Artery Dis.* 1993;4(10):867–870. doi: 10.1097/00019501-199310000-00005
32. Hecht H.S., Superko H.R. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37(6):1506–1511. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01211-6
33. Palomäki H., Kaste M., Raininko R., Salonen O., Juvela S., Sarna S. Risk factors for cervical atherosclerosis in patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Stroke.* 1993;24(7):970–975. doi: 10.1161/01.str.24.7.970
34. Ulmer H., Kelleher C., Diem G., Concin H. Why Eve is not Adam: prospective follow-up in 149650 women and men of cholesterol and other risk factors related to cardiovascular and all-cause mortality. *J. Womens Health (Larchmt).* 2004;13(1):41–53. doi: 10.1089/154099904322836447
35. Byrne P., Demasi M., Jones M., Smith S.M., O'Brien K.K., DuBroff R. Evaluating the association between low-density lipoprotein cholesterol reduction and relative and absolute effects of statin treatment: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2022;182(5):474–481. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.0134
36. Stehbens W.E. Coronary heart disease, hypercholesterolemia, and atherosclerosis. I. False premises. *Exp. Mol. Pathol.* 2001;70(2):103–119. doi: 10.1006/exmp.2000.2340
37. Stehbens W.E. Coronary heart disease, hypercholesterolemia, and atherosclerosis. II. Misrepresented data. *Exp. Mol. Pathol.* 2001;70(2):120–139. doi: 10.1006/exmp.2000.2339
38. DuBroff R., de Lorgeril M. Cholesterol confusion and statin controversy. *World J. Cardiol.* 2015;7(7):404–419. doi: 10.4330/wjc.v7.i7.404
39. Sachdeva A., Cannon C.P., Deedwania P.C., Labresh K.A., Smith S.C.Jr., Dai D., Hernandez A., Fonarow G.C. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am. Heart.* 2009;157(1):111–117.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2008.08.010
40. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur. Heart J.* 1999;1(suppl. T):T19–T26.
41. Ravnskov U., de Lorgeril M., Diamond D.M., Hama R., Hamazaki T., Hammarskjöld B., Hynes N., Kendrick M., Langsjoen P.H., Mascitelli L., ... Sundberg R. LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2018;11(10):959–970. doi: 10.1080/17512433.2018.1519391
42. Sijbrands E.J., Westendorp R.G., Defesche J.C., de Meier P.H., Smelt A.H., Kastelein J.J. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ.* 2001;322(7293):1019–1023. doi: 10.1136/bmj.322.7293.1019
43. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ.* 1991;303(6807):893–896. doi: 10.1136/bmj.303.6807.893
44. Schubert J., Lindahl B., Melhus H., Renlund H., Leosdottir M., Yari A., Ueda P., Jernberg T., Hagström E. Elevated low-density lipoprotein cholesterol: An inverse marker of morbidity and mortality in patients with myocardial infarction. *J. Intern. Med.* 2023;294(5):616–627. doi: 10.1111/joim.13656
45. Nilsson G., Leppert J., Ohrvik J. Enigma of the cholesterol paradox in acute myocardial infarction: lessons from an 8-year follow-up of all-cause mortality in an age-matched and sex-matched case-control study with controls from the patients' recruitment area. *BMJ Open.* 2022;12(7):e057562. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057562
46. Sun Y.J., Li Y.Z., Jiang .M., Zhang B., Gao Y., Zhang Z.H., Qi G.X. Relationship between low-density lipoprotein levels on admission and 1-year outcome in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2013;29(4):206–213. doi: 10.1016/j.kjms.2012.08.036
47. Al-Mallah M.H., Hatahet H., Cavalcante J.L., Khanal S. Low admission LDL-cholesterol is associated with increased 3-year all-cause mortality in patients with non ST segment elevation myocardial infarction. *Cardiol. J.* 2009;16(3):227–233.
48. Piao Z.H., Jin L., Kim J.H., Ahn Y., Kim Y.J., Cho M.C., Kim C.J., Kim H.S., Liu B., Jeong M.H.; Other Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR) Investigators. Benefits of statin therapy in patients with acute myocardial infarction with serum low-density lipoprotein cholesterol ≤ 50 mg/dl. *Am. J. Cardiol.* 2017;120(2):174–180. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.04.003
49. Zárate A., Manuel-Apolinar L., Saucedo R., Hernández-Valencia M., Basurto J. Hypercholesterolemia as a risk factor for cardiovascular disease: current controversial therapeutic management. *Arch. Med. Res.* 2016;47(7):491–495. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.11.009
50. Studer M., Briel M., Leimenstoll B., Glass T.R., Bucher H.C. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch. Intern. Med.* 2005;165(7):725–730. doi: 10.1001/archinte.165.7.725
51. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., Libby P., Raichlen J.S., Ballantyne C.M., Davignon J., Erbel R., Fruchart J.C., Tardif J.C., ... ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295(13):1556–1565. doi: 10.1001/jama.295.13.jpc60002

52. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D., Rifai N., Rose L.M., McCabe C.H., Pfeffer M.A., Braunwald E.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(1):20–28. doi: 10.1056/NEJMoa042378
53. Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Бутхашвили М.И., Васина Л.В. Эволюция представлений о про- и антиатерогенных свойствах липопротеинов. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012;4(9):54–62.
- Gurevich V.S., Urazgildeeva S.A., Buthashvili M.I., Vasina L.V. Evolution of the knowledge about pro- and antiatherogenic properties of lipoproteins. *Ateroskleroz i dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2012;4(9):54–62. [In Russian].
54. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R., Edelberg J.M., Goodman S.G., Hanotin C., Harrington R.A., ... ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(22):2097–2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174
55. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A., Kuder J.F., Wang H., Liu T., Wasserman S.M., ... FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(18):1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
56. Шевко В.Г., Галас М.А., Галанкин Т.Л., Колбин А.С. Оценка эффективности гиполипидемических средств. *Учен. зап. Первого СПбГМУ*. 2019;26(3):78–85. doi: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-78-85
- Shevko V.G., Galas M.A., Galankin T.L., Kolbin A.S. Evaluation of the effectiveness of lipid-lowering agents. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = The Scientific Notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*. 2019;26(3):78–85. [In Russian]. doi: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-78-85
57. Титов В.Н. Первичные и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. М.: Тверь: Триада, 2008. 344 с.
- Titov V.N. Primary and secondary atherosclerosis, atheromatosis and atherothrombosis. Moscow; Tver: Triada, 2008. 344 p. [In Russian].
58. Сафина Д.Д., Зиганшина Л.Е. Статины и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: есть ли смысл? *Казан. мед. ж.* 2013;94(6):924–932.
- Safina D.D., Ziganshina L.E.. Statins and primary prevention of cardiovascular diseases: is there any point? *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2013;94(6):924–932. [In Russian].
59. Rosenberg H., Mascitelli L., Pezzeita F., Goldstein M.R. Statin therapy in women: concerns and caution. *Int. J. Cardiol.* 2010;144(1):145–147. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.12.122
60. Barter P.J., Puranik R., Rye K.A. New insights into the role of HDL as an anti-inflammatory agent in the prevention of cardiovascular disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2007;9(6):493–498. doi: 10.1007/BF02938394
61. Chiuve S.E., Fung T.T., Rexrode K.M., Spiegelman D., Manson J.E., Stampfer M.J., Albert C.M. Adherence to a low-risk, healthy lifestyle and risk of sudden cardiac death among women. *JAMA*. 2011;306(1):62–69. doi: 10.1001/jama.2011.907
62. Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Коткина Т.И., Ариповский А.В. Этапы формирования в крови и диагностическое значение модифицированных липопротеинов низкой плотности. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;(2):5–17.
- Titov V.N., Amelyushkina V.A., Kotkina T.I., Aripovskiy A.V. Stages of formation in blood plasma and diagnostic value of modified low density lipoproteins. *Ateroskleroz i dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2016;(2):5–17. [In Russian].
63. Akesson A., Larsson S.C., Discacciati A., Wolk A. Low-risk diet and lifestyle habits in the primary prevention of myocardial infarction in men: a population-based prospective cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(13):1299–1306. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1190
64. Ravnskov U. The fallacies of the lipid hypothesis. *Scand. Cardiovasc. J.* 2008;42(4):236–239. doi: 10.1080/14017430801983082
65. Sacks F.M., Moyé L.A., Davis B.R., Cole T.G., Rouleau J.L., Nash D.T., Pfeffer M.A., Braunwald E. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation*. 1998;97(15):1446–1452. doi: 10.1161/01.cir.97.15.1446
66. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз. М.: Медицина, 1983. 352 с.
- Lopukhin Yu.M., Archakov A.I., Vladimirov Yu.A., Kogan E.M. Cholesterinosis. Moscow: Meditsina, 1983. 352 p. [In Russian].
67. Arnao V., Tuttolomondo A., Daidone M., Pinto A. Lipoproteins in atherosclerosis process. *Curr. Med. Chem.* 2019;26(9):1525–1543. doi: 10.2174/0929867326666190516103953
68. Schnitzler J.G., Dallinga-Thie G.M., Kroon J. The role of (modified) lipoproteins in vascular function: a duet between monocytes and the endothelium. *Curr. Med. Chem.* 2019;26(9):1594–1609. doi: 10.2174/0929867325666180316121015
69. Mertens A., Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J.* 2001;15(12):2073–2084. doi: 10.1096/fj.01-0273rev
70. Ehara S., Ueda M., Naruko T., Haze K., Itoh A., Otsuka M., Komatsu R., Matsuo T., Itabe H., Takanashi T., Tsukamoto Y., Yoshiyama M., Takeuchi K., Yo-

- shikawa J., ... Becker A.E. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;103(15):1955–1960. doi: 10.1161/01.cir.103.15.1955
71. Ehara S., Ueda M., Naruko T., Haze K., Matsuo T., Ogami M., Ikura Y., Itabe H., Komatsu R., Yoshiyama M., Takeuchi K., Yoshikawa J. Pathophysiological role of oxidized low-density lipoprotein in plaque instability in coronary artery diseases. *J. Diabetes Complications*. 2002;16(1):60–64. doi: 10.1016/s1056-8727(01)00210-0
72. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;340(2):115–126. doi: 10.1056/NEJM199901143400207
73. Raggi P., Genest J., Giles J.T., Rayner K.J., Girish Dwivedi G., Beanlands R.S., Gupta M. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis*. 2018;276:98–108. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014
74. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J. Cardiol.* 2019;73(1):22–27. doi: 10.1016/j.jcc.2018.05.010
75. Geovanini G.R., Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin. Sci. (Lond)*. 2018;132(12):1243–1252. doi: 10.1042/CS20180306
76. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(16):1685–1695. doi: 10.1056/NEJMoA043430
77. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M., Eda S., Eiriksdottir G., Rumley A., Lowe G.D., Pepys M.B., Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(14):1387–1397. doi: 10.1056/NEJMoa032804
78. Emerging Risk Factors Collaboration; Kaptoge S., Angelantonio E.D., Lowe G., Pepys M.B., Thompson S.G., Collins R., Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132–140. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7
79. Яруллина Д.Р., Ильинская О.Н., Силкин Н.И., Салахов М.Х., Хайруллин Р.Н. Инфекционная природа атеросклероза: Факты и гипотезы. *Учен. зап. Казан. гос. ун-та. Сер. Естеств. науки*. 2010;152(1):136–154.
- Yarullina D.R., Ilinskaya O.N., Silkin N.I., Salakhov M.Kh., Khairullin R.N. Infectious nature of atherosclerosis: facts and hypotheses. *Uchenye zapiski Kazanskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya estestvennye nauki = Proceedings of Kazan State University. Natural Sciences Series*. 2010;152(1):136–154. [In Russian].
80. Beck J.D., Elter J.R., Heiss G., Couper D., Mauriello S.M., Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001;21(11):1816–1822. doi: 10.1161/hq1101.097803
81. Кириченко А.А. Противовоспалительная терапия при атеросклерозе – новое перспективное направление? *Consilium Medicum*. 2018;20(5):18–22. doi: 10.26442/2075-1753_2018.5.18-22
- Kirichenko A.A. Anti-inflammatory therapy in atherosclerosis – is it a new promising trend? *Consilium Medicum*. 2018;20(5):18–22. [In Russian]. doi: 10.26442/2075-1753_2018.5.18-22
82. Sanchez-Rodriguez E., Egea-Zorrilla A., Plaza-Díaz J., Aragón-Vela J., Muñoz-Quezada S, Tercedor-Sánchez L., Abadia-Molina F. The gut microbiota and its implication in the development of atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2020;12(3):605. doi: 10.3390/nu12030605
83. Нестеренко З.В., Хавкин А.И., Новикова В.П., Листопадова А.П. Кишечная микробиота и болезни сердечно-сосудистой системы. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2022;199(3):125–133. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-125-133.
- Nesterenko Z.V., Khavkin A.I., Novikova V.P., Listopadova A.P. Intestinal microbiota and cardiovascular diseases. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3):125–133. [In Russian]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-125-133
84. Carnevale R., Nocella C., Petrozza V., Cammisotto V., Pacini L., Sorrentino V., Martinelli O., Irace L., Sciarretta S., Frati G., Pastori D., Violi F. Localization of lipopolysaccharide from Escherichia Coli into human atherosclerotic plaque. *Sci. Rep.* 2018;8(1):3598. doi: 10.1038/s41598-018-22076-4
85. Афинеевская А.Ю., Мальков О.А., Говорукина А.А. Роль кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза и перспективные меры профилактики (обзор). *Ж. мед.-биол. исслед.* 2020;8(2):184–193. doi: 10.37482/2542-1298-Z009
- Afineevskaya A.Yu., Mal'kov O.A., Govorukhina A.A. The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of atherosclerosis and promising preventive measures (review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research*. 2020;8(2):184–193. [In Russian]. doi: 10.37482/2542-1298-Z009
86. Григорьева И.Н. Атеросклероз и триметиламин-N-оксид – потенциал кишечной микробиоты. *Рос. кардиол. ж.* 2022;27(9):5038. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5038
- Grigorieva I.N. Atherosclerosis and trimethylamine-N-oxide – the gut microbiota potential. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5038. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5038
87. Tan Y.B., Rieske R.R., Audia J.P., Pastukh V.M., Capley G.C., Gillespie M.N., Smith A.A., Tatum D.M., Duchesne J.C., Kutcher M.E., Kerby J.D., Simmons J.D.

Plasma transfusion products and contamination with cellular and associated pro-inflammatory debris. *J. Am. Coll. Surg.* 2019;229(3):252–258. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.04.017

88. Bibbò S., Ianiro G., Giorgio V., Scaldaferri F., Masucci L., Gasbarrini A., Cammarota G. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016;20(22):4742–4749.

89. de Filippo C., Cavalieri D., di Paola M., Ramazzotti M., Poullet J.B., Massart S., Collini S., Pieraccini G., Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010;107(33):14691–14696. doi: 10.1073/pnas.1005963107

90. Merra G., Noce A., Marrone G., Cintoni M., Tarsitano M., Capacci A., de Lorenzo A. Influence of mediterranean diet on human gut microbiota. *Nutrients.* 2020;13(1):7. doi: 10.3390/nu13010007

91. 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 Nutr.* 2015;18(7):1292–1299. doi: 10.1017/S1368980014001542

92. Salas-Salvadó J., Bulló M., Babio N., Martínez-González M.Á., Ibarrola-Jurado N., Basora J., Estruch R., Covas M.I., Corella D., Arós F., ... PREDIMED Study Investigators. 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: 10.2337/dc10-1288

93. de Lorgeril M., Salen P., Martin J.L., 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: 10.1161/01.cir.99.6.779

94. Esposito K., Marfella R., Ciotola M., di Palo C., Giugliano F., Giugliano G., D'Armiento M., D'Andrea F., Giugliano D. 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: 10.1001/jama.292.12.1440

95. Torres-Peña J.D., Rangel-Zuñiga O.A., Alcala-Diaz J.F., Lopez-Miranda J., Delgado-Lista J. Mediterranean diet and endothelial function: a review of its effects at different vascular bed levels. *Nutrients.* 2020;12(8):2212. doi: 10.3390/nu12082212

96. Després J.P. Health consequences of visceral obesity. *Ann. Med.* 2001;33(8):534–541. doi: 10.3109/07853890108995963

97. Altman R. Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation: the meeting point. *Thromb. J.* 2003;1(1):4. doi: 10.1186/1477-9560-1-4

98. Franck G., Even G., Gautier A., Salinas M., Loste A., Procopio E., Gaston A.T., Morvan M., Dupont S., Deschildre C., ... Caligiuri G. Haemodynamic stress-induced breaches of the arterial intima trigger inflammation and drive atherogenesis. *Eur. Heart. J.* 2019;40(11):928–937. doi: 10.1093/eurheartj/ehy822

99. Дюжева Е.В. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения разных стран. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2017;(5):101.

Dyuzheva E.V. Prevalence of cardiovascular risk factors among the population of the different countries. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2017;(5):101. [In Russian].

100. Pyörälä K., Salonen J., Valkonen T. Trends in coronary heart disease mortality and morbidity and related factors in Finland. *Cardiology.* 1985;72(1-2):35–51. doi: 10.1159/000173839

101. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J., Koenig W., Anker S.D., ... CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(12):1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoal707914

102. Chistiakov D.A., Melnichenko A.A., Grechko A.V., Myasoedova V.A., Orekhov A.N. Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis. *Exp. Mol. Pathol.* 2018;104(2):114–124. doi: 10.1016/j.yexmp.2018.01.008

Сведения об авторах:

Васильев Александр Петрович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4931-5383, e-mail: sss@infarkta.net
Стрельцова Нина Николаевна, ORCID: 0000-0001-8675-9103, e-mail: sss@infarkta.net

Information about the authors:

Alexander P. Vasiliev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4931-538, e-mail: sss@infarkta.net
Nina N. Streltsova, ORCID: 0000-0001-8675-9103, e-mail: sss@infarkta.net

Поступила в редакцию 09.02.2024

После доработки 19.03.2024

Принята к публикации 11.06.2024

Received 09.02.2024

Revision received 19.03.2024

Accepted 11.06.2024