

**А. В. Погожева
С. А. Дербенева**

**ПИТАНИЕ В КОРРЕКЦИИ
ДИСЛИПИДЕМИИ**

2022

А. В. Погожева, С. А. Дербенева

**ПИТАНИЕ В КОРРЕКЦИИ
ДИСЛИПИДЕМИИ**

Монография

Санкт-Петербург
Наукоемкие технологии
2022

УДК 613.292

ББК 53.51

П43

Рецензенты:

Строкова Татьяна Викторовна – д. м. н.,

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Гаппарова Камиллат Минкаиловна – к. м. н.,

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

П43 Погожева А. В., Дербенева С. А. Питание в коррекции дислипидемии. Монография. – СПб.: Наукоемкие технологии, 2022. – 208 с.

ISBN 978-5-6048123-4-1

В монографии представлены современные механизмы формирования кардиоваскулярной патологии. Большое внимание уделяется дислипидемии как основному фактору риска сердечно-сосудистых заболеваний. Важное место занимает вопрос о немедикаментозной коррекции дислипидемии и, в частности, здорового образа жизни и оптимального питания. Рассмотрены аспекты влияния систем здорового питания, а также отдельных макро- и микронутриентов на кардиометаболический риск. Особое внимание удалено роли в кардиопитании биологически активных минорных компонентов пищи с антиоксидантным и противовоспалительным действием.

Издание предназначено врачам-терапевтам, кардиологам, диетологам и другим специалистам, а также студентам старших курсов медицинских вузов, интернам, ординаторам, аспирантам.

УДК 613.292

ББК 53.51

ISBN 978-5-6048123-4-1

© Погожева А. В., Дербенева С. А., 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	5
ГЛАВА 1. ДИСЛИПИДЕМИЯ – ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	9
Атеросклероз.....	10
Окислительный стресс и воспаление.....	12
Дислипидемия.....	13
Факторы риска дислипидемии	14
Литература	20
ГЛАВА 2. ПИТАНИЕ В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ. СИСТЕМЫ ПИТАНИЯ	28
Рационы с модификацией жирового компонента	28
Системы питания.....	33
Литература	44
ГЛАВА 3. ПИТАНИЕ В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ. ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ. 53	
Фрукты и овощи	55
Вино и другие ферментированные алкогольные напитки.....	57
Орехи и семена	59
Масла	70
Морские водоросли	74
Эффективность продуктов – источников линоленовой кислоты	75
Литература	77
ГЛАВА 4. ПИТАНИЕ В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ. ПИЩЕВЫЕ ВЕЩЕСТВА. 89	
Причины назначения нутрицевтиков	91
Литература	92
Омега-3 жирные кислоты	94
Литература	108
Фитостерины.....	115
Литература	120
Пищевые волокна	125
Литература	134
Растительные белки.....	137
Литература	141
Витамины	142
Литература	150
Витаминоподобные соединения	153
Литература	159

Макро- и микроэлементы	162
Литература	166
ГЛАВА 5. ПИТАНИЕ В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА	168
Каротиноиды.....	168
Литература	174
Полифенолы.....	177
Литература	186
Монаколин К (красный дрожжевой рис)	194
Литература	196
ПРИЛОЖЕНИЕ	200

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АК – арахидоновая кислота
АО – антиоксиданты
Апо (Apo) – апопротеин
АФА – активные формы азота
АФК – активные формы кислорода
БАВ – биологически активные вещества
БАД – биологически активные добавки к пище
ВЖД – высокожировая диета
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГЛП – гиперлипопротеидемия
ГЛП(а) – гиперлипопротеидемия(а)
ГМГ-КоА – 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А
ГП – глутатионпероксидаза
ГТГ – гипертриглицеридемия
ГХС – гиперхолестеринемия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДГК – докозагексаеновая кислота
ДЛП – дислипидемия
ДЛПК – дигидролипоевая кислота
ДПК – докозапентаеновая кислота
ЕАЭС – Евразийский экономический союз
ЖК – жирные кислоты
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЖМ – жировая масса
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
КА – коэффициент атерогенности
ЛК – линолевая кислота
ЛОГ – липоксигеназа
ЛНК – линоленовая кислота
ЛП – липопротеиды

ЛП(а) – липопротеиды(а)
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПК – липоевая кислота
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды низкой плотности
ЛТ – лейкотриены
МДА (MDA) – малоновый диальдегид
МК – менахиноны
ММ – мышечная масса
МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты
МС – метаболический синдром
МТ – масса тела
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
НЖД – низкожировая диета
НЖК – насыщенные жирные кислоты
НМТ – нормальная масса тела
НПВ – нерастворимые ПВ
НУД – низкоуглеводная диета
ОБ – объем бедер
ОМ – оливковое масло
ОТ – объем талии
ОХС – общий холестерин
ОШ – окружность шеи
окЛПНП – окисленные ЛПНП
ПВ – пищевые волокна
ПГ – простагландины
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РКИ – рандомизированные клинические испытания
РПВ – растворимые ПВ
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СОД – супероксиддисмутаза
СС – сердечно-сосудистый
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТЖК – трансизомеры жирных кислот

ТИМ – толщина интима-медиа
ТГ – триглицериды
ФАО – продовольственная сельскохозяйственная организация
ФЛ – фосфолипиды
ФС – фитостерины
ХС – холестерин
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦОГ – циклооксигеназа
ЭПК – эйкозапентаеновая кислота
ЭЦ – энергетическая ценность
ЭЭ – этиловые эфиры
ACC – Американский колледж кардиологов
АНА – Американская кардиологическая ассоциация
BR – черная малина
СЕТР – белок – переносчик эфиров ХС
СЕР – церамид
СК – креатинкиназа
СРР – С-реактивный белок
DASH – диета, блокирующая гипертонию (Dietary Approaches to Stop Hypertension)
EAS – Европейское общество по атеросклерозу
EFSA (European Food Safety Authority) – Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов
EGCG – эпигаллокатехин-3-галлат
ЕЛОВЛ – элонгаза
ESC – Европейское общество кардиологов
еNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота
FDA – Управление по контролю за продуктами и лекарствами США
FADS – десатураза
FFQ – вопросник по частоте приема пищи
GLUT 4 – транспортер глюкозы 4
HMGCR – ГМГ-КоА-редуктаза
HNF – ядерный фактор гепатоцитов
HPFS – Исследование медицинских работников
IFN- γ – гамма-интерферон
IkB α – ген киназы
ILEP – Международная группа экспертов по липидам

iNOS – индуцибелльная синтаза оксида азота
IL – интерлейкины
LXR – рецептор X печени
MCP-1 – хемоаттрактантный белок моноцитов 1
MDC – хемокины, полученные из макрофагов
MedDiet – средиземноморская диета
MMP-9 – матриксная металлопептидаза-9
NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NF-κβ – ядерный фактор каппа В
NHANES – Национального обследования здоровья и питания
NHS – Исследование здоровья медсестер
NICE – Национальный институт здравоохранения и повышения квалификации Великобритании
NO – оксид азота
NT-proBNP – N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид
Nox – никотиноксидаза
Nrf2 – ядерный фактор2
PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1
PKB – протеинкиназа В
PPAR – пролифератор пероксисом
PP2A – протеинфосфатаза 2
PREDIMED – Исследование профилактических эффектов средиземноморской диеты
RYR – красный дрожжевой рис
SFA – сфинганин
SFO – сфингозин
S1P – сфингозин-1-фосфата
sdЛПНП – ЛПНП малой плотности
TCF7L2 – фактор транскрипции 7-подобного 2
TMA – триметиламин
TMAO – триметиламин-N-оксида
TNF-α – фактор некроза опухоли альфа
Tx – тромбоксан
tHcy – общий гомоцистеин
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов
ХО – ксантинооксидаза

ГЛАВА 1. ДИСЛИПИДЕМИЯ – ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности и составляют около трети всех смертей во всем мире. Эти заболевания являются ведущей причиной примерно 17,9 миллиона смертей ежегодно и представляют собой основную причину общей смертности во всем мире. В последнее десятилетие смертность от ССЗ во всем мире увеличилась на 12,5% и составляет 31,5% от общей смертности [1, 2].

Каждая третья смерть в США и каждая четвертая смерть в Европе вызваны ССЗ [3]. Согласно прогнозам, в 2035 году 45,1% (> 130 миллионов взрослых) населения США будут иметь клинические проявления ССЗ [4]. Более 4/5 этих смертей происходят в результате инфаркта миокарда и инсульта [1, 2].

Вызывает тревогу тот факт, что 1/3 этих смертей происходит у людей в возрасте до 70 лет. В тоже время было подсчитано, что за тридцать лет до 2016 года ожидаемая продолжительность жизни увеличилась на восемь лет и была связана с кардиологическими причинами [1, 5, 6].

Следует отметить, что Россия входит в число мировых лидеров по показателям заболеваемости и смертности от данной патологии. Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) в нашей стране составляет 13,5%, что практически в 2 раза выше, чем в США.

В 2014 г. было зарегистрировано 7,6 млн больных ИБС, при этом число умерших от болезней системы кровообращения составило 940,5 тыс., в том числе от ИБС – 492,3 тыс. (52,3%). Благодаря современным методам диагностики и лечения на протяжении последних лет в Российской Федерации отмечается постепенное снижение смертности от этой патологии на фоне уменьшения ее основных факторов риска [7].

Несмотря на некоторые положительные тенденции, за последние 25 лет отмечается общий рост ССЗ, что стало приоритетом общественного здравоохранения. При этом особенно большое внимание уделяется вопросам профилактики сердечно-сосудистых (СС) событий посредством изменения образа жизни.

ССЗ включают ряд патологий, поражающих сердце и кровеносные сосуды, таких как артериальная гипертония (АГ), инсульт, атеросклероз, заболевания периферических артерий и болезни вен [4].

ССЗ имеют множество модифицируемых и немодифицируемых факторов риска. Сердечно-сосудистая патология очень часто становится осложнением таких заболеваний, как ожирение, сахарный диабет (СД), АГ или дислипидемия (ДЛП), которые представляют собой 4 из 10 самых серьезных факторов риска смертности от всех причин во всем мире [6, 7].

Вероятность их развития связана с нарушением структуры питания (чрезмерным потреблением натрия и обработанных пищевых продуктов; добавленным сахаром; нездоровыми жирами; низким потреблением фруктов и овощей, цельного зерна, клетчатки, бобовых, рыбы и орехов), а также с недостатком физических упражнений, избыточной массой тела и ожирением, стрессом, употреблением алкоголя или курением [7].

Большое количество научных данных свидетельствует о том, что питание может быть основным профилактическим фактором СС заболеваемости и смертности. Оно играет важную роль в управлении такими факторами риска, как избыточная масса тела, АГ, СД или ДЛП [6-8].

Пищевые вещества (нутрицевтики) играют определенную роль в управлении и снижении бремени этого заболевания. Они упоминаются в нескольких основных рекомендациях, касающихся атеросклероза и профилактической кардиологии [9].

Атеросклероз

Хотя ССЗ и включает разнородный спектр патологий, многие из них имеют общую атеросклеротическую патофизиологию. По современным представлениям, в основе патогенеза ИБС лежит прогрессирующая атеросклеротическая окклюзия коронарных артерий, среди основных причин которой рассматривают дислипидемию, оксидативный стресс, хроническое воспаление, ожирение и др. [7].

Атеросклероз представляет собой воспалительное заболевание, которое обуславливает высокую заболеваемость и смертность от ССЗ. Воспалительные процессы затрагивают субэндотелиальную область артериальной стенки, накапливая липиды и нагруженные липидами макрофаги среди других типов клеток [10].

Хроническое воспаление играет ключевую роль в патогенезе ИБС, включая инициирование и прогрессирование атеромной бляшки и ее разрыва, а также постинфарктную рестеноз. Основными медиаторами развития ИБС являются С-реактивный белок (CRP), интерлейкин (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-18, хемоаттрактантный белок макрофагов 1 (MCP-1) и фактор

некроза опухоли альфа (TNF- α). Эти медиаторы считаются потенциальными биомаркерами воспаления, и их экспрессия может коррелировать с тяжестью ИБС [11].

Ранние стадии атеросклероза связаны с интернализацией липидов в интиме, в основном липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что приводит к эндотелиальной дисфункции. Нарушение функции эндотелия способствует воспалительному ответу, образованию тромбов и множественным патологическим последствиям, таким как кальцификаты, стеноз, разрыв или кровотечение [10, 12].

Воспалительный ответ усиливается за счет инфильтрации частиц ЛПНП во внеклеточный матрикс, в то время как циркулирующие моноциты прикрепляются к эндотелию и трансформируются в макрофаги, инфильтрирующиеся в субэндотелиальную область. Удержание ЛПНП во внеклеточном матриксе опосредуется протеогликанами.

Частицы ЛПНП после прикрепления к интиме артерий подвергаются окислительным модификациям активными формами кислорода (АФК) и модификациям ферментов, высвобождаемым воспалительными клетками. Макрофаги превращаются в пенистые клетки после того, как частицы окисленных ЛПНП (окЛПНП) поглощаются ими.

Кроме того, эндотелиальная дисфункция усиливает адгезию тромбоцитов, которые секретируют хемотаксические вещества и факторы роста, способствуя прогрессированию бляшек.

Клетки гладких мышц сосудов также участвуют в развитии бляшек. Факторы роста пенистых клеток и секреция цитокинов усиливают миграцию клеток гладких мышц сосудов в интиму, где они способствуют формированию фиброзной капсулы [13].

Если прогрессирование накопления липидов продолжается, апоптоз пенистых клеток и макрофагов индуцируется совместно с секрецией протромботических молекул. Прогрессирование атеросклеротических бляшек и их разрушение, вызванное протромботическими агентами, инициирует активацию и агрегацию тромбоцитов, что приводит к каскаду коагуляции и, как следствие, образованию тромба.

Клиническими проявлениями прогрессирующего атеросклероза являются ИБС, ишемический инсульт, заболевание периферических артерий, сердечная недостаточность или внезапная смерть [14].

Окислительный стресс и воспаление

Окислительный стресс связан с патогенезом атеросклероза. АФК и активные формы азота (АФА) в основном продуцируются митохондриальной активностью и другими путями, такими как синтаза оксида азота (NO) и ферменты – оксидазы, такие как никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH), оксидазы (Nox), ксантинооксидаза (XO), липоксигеназа, миелопероксидаза, несвязанная эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) и дыхательная цепь митохондрий за счет одноэлектронного восстановления молекулярного кислорода.

Повышенная активность и сверхактивность ферментов Nox способствуют развитию окислительного стресса и ССЗ. Несколько сигнальных путей регулируют инактивацию и деградацию eNOS и АФА, в том числе таких ферментов, как каталаза, глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза (СОД). Избыток АФК и АФА приводит к окислительному стрессу, способствуя пролиферации, миграции клеток, аутофагии, некрозу, повреждению ДНК [15].

Помимо этого, АФК активируют воспалительный ответ, который напрямую влияет на прогрессирование бляшек и функцию эндотелия, повышая уровни воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (IL-6, IL-8), TNF- α и MCP-1, и молекул адгезии, таких как молекула межклеточной адгезии 1 и молекула адгезии сосудистых клеток 1 [16].

Одновременно активация факторов транскрипции, в основном ядерного фактора каппа В (NF- κ B) и ядерного фактора (эритроидный 2) – подобный 2 (Nrf2), и каскады передачи сигнала приводят к высокому производству воспалительных цитокинов и индуцибелной синтазы оксида азота. NO обладает важным противовоспалительным, антигипертензивным и антитромботическим действием из-за его сильной сосудорасширяющей активности и антитромбоцитарной агрегации.

Кроме того, противовоспалительные эффекты усиливаются за счет способности NO ингибировать экспрессию NF- κ B и последующих молекул адгезии [17]. Окислительный стресс способствует дисфункции eNOS [18], которая генерирует супероксид-анионы вместо NO, что способствует атерогенезу [19].

В случае индуцибелной NOS (iNOS), которая экспрессируется в клетках после стимуляции цитокинами или бактериальными липополисахаридами, чрезмерное и устойчивое производство NO связано с воспалительными заболеваниями и септическим шоком. Следовательно,

снижение продукции NO с помощью eNOS приводит к дисфункции эндотелия, в то время как чрезмерная продукция NO с помощью iNOS может вызывать провоспалительные и проатерогенные факторы.

Однако определенные состояния здоровья и привычки могут способствовать развитию атеросклероза, такие как высокий уровень общего холестерина (ОХС) и холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП), АГ, СД2, ожирение и отсутствие физической активности. Здоровое питание и изменение образа жизни являются потенциальными стратегиями профилактики атеросклероза и окислительного стресса [20].

Дислипидемия

Дислипидемия представляет собой заболевание, характеризующееся повышенным уровнем ОХС и/или триглицеридов (ТГ) или низким уровнем ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), который способствует развитию ИБС и инсульта. Повышенный уровень циркулирующего ХС ЛПНП считают основным причинным фактором атеросклероза. Терапия, снижающая уровень ХС ЛПНП, уменьшает сердечно-сосудистые события. Все ЛП содержат ХС, который накапливается в стенке артерии и оказывает провоспалительное действие [21].

Связь между ЛП плазмы, атеросклерозом и ССЗ была темой интенсивных изысканий, включая результаты исследований Гофмана и Фрамингемского исследования, которые выявили связи между ХСЛПНП и атеросклерозом [22].

Воспаление, которое возникает, когда дислипидемия приводит к отложению ХС ЛПНП в стенке кровеносных сосудов, все чаще признается терапевтической мишенью при лечении атеросклероза [23]. Недавние исследования возобновили интерес к СС-риску, связанному с гипертриглицеридемией (ГТГ) и ГЛП(а) [24–26].

Появляется все больше свидетельств того, что повышенные уровни других классов липопротеинов (ЛП), содержащих в основном ТГ, также связаны с СС риском [27–29].

Хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), богатые ТГ, могут оказывать прямое влияние на развитие атеросклероза, поскольку они могут проникать в стенку артерии и вызывать развитие атероматозной бляшки [30].

Различные фармакологические препараты, такие как статины, фибраты и ингибиторы субтилизин-кексин 9 конвертазы пропротеина(РСК9), могут

быть использованы для снижения уровня богатых ТГ липопротеинов, но их эффекты незначительны, особенно у пациентов с ожирением, СД 2 типа и метаболическим синдромом (МС).

Хорошо известно, что повышенная доступность липидов вызывает изменения липидного обмена в сердечных миоцитах (β -окисление и этерификация), что приводит к его серьезным нарушениям. Усиленная доставка жирных кислот (ЖК) провоцирует избыточный синтез ТГ и накопление этих кислот в периферических тканях, в том числе в таких, как ткани сердца. Это повышенное накопление липидов в сердце может быть показателем перегрузки липидами и маркером нарушения метаболизма ЖК [31, 32].

Хотя процесс увеличения внутриклеточного накопления липидов – это не только превращение ЖК в ТГ, но также этерификация их в более биоактивные липидные пулы, такие как сфинголипиды и их основные фракции, особенно сфинганин (SFA), церамид (CER) и сфингозин (SFO). Известно, что повышенное содержание основного желудочкового сфинголипида – церамида, усиливает липотоксичность и в качестве медиатора апоптоза способствует гибели клеток [31, 33].

Во многих исследованиях сообщалось, что отложение церамидов также изменяет передачу сигналов инсулина и инсулиновзависимый метаболизм липидов и глюкозы посредством активации протеинфосфатазы 2 (PP2A), что в конечном итоге приводит к дефосфорилированию протеинкиназы В (Akt/PKB). Это увеличение дефосфорилирования пути Akt оказывает ингибирующее воздействие на поглощение глюкозы за счет уменьшения поступления транспортера глюкозы 4 (GLUT 4) в мембрану [34].

Более того, накопление CER способствует нарушению окислительного функционирования митохондрий, а также усиливает отложение липидов и инсулинорезистентность (ИР). Благодаря этим механизмам системная ИР связана с липотоксичностью в метаболических тканях [35, 36].

Лучшим решением для противодействия нарушениям липидного обмена, по-видимому, является уменьшение доступности ЖК и накопления липидов в различных тканях [37].

Факторы риска дислипидемии

Развитию ДЛП способствуют многие факторы, включая генетику, пол, этническую принадлежность, повышенный индекс массы тела (ИМТ), пищевые привычки и курение [38, 39].

Так, у взрослого населения Саудовской Аравии было обнаружено, что ДЛП связана с возрастом, ИМТ и ОТ у мужчин и женщин. Однако были отмечены заметные гендерные различия в связи ДЛП с питанием и другими факторами образа жизни.

Наиболее распространенным типом ДЛП в этом исследовании был высокий уровень ХС ЛПНП (у 40,9% обследованных), ОХС (у 34,7%), ТГ (у 21,7%), низкий уровень ХС ЛПВП (у 24,4%) [40].

Вторичная ДЛП составляет большинство ее случаев и связана с факторами образа жизни или заболеваниями, которые со временем влияют на уровень липидов в сыворотке крови. Среди них – ожирение (абдоминальное), потребление алкоголя и диеты с высоким содержанием жиров, в частности, потребление насыщенных (НЖК) и трансизомеров ЖК (ТЖК) [41].

Высокожировая диета (ВЖД)

Показано, что мужчины с самым высоким потреблением углеводов (> 68,2% энергии) имели значительно более низкий уровень ОХС [42]. Углеводы считаются основным источником энергии и глюкозы в общем рационе, и они прямо или косвенно регулируют распределение избытка пищевых веществ в рационе с помощью инсулина, регулирующего липолиз, синтез и переработку ЛП.

Таким образом, углеводы влияют на связь между потреблением НЖК с пищей и уровнем циркулирующих липидов. Кроме того, лица, потреблявшие низкоуглеводный рацион (иными словами, ВЖД), получают более высокий процент энергии из жира, что приводит к повышению уровня ОХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови. Следовательно, чем ниже содержание углеводов в диете, тем выше вероятность развития гиперхолестеринемии (ГХС).

Лица, находившиеся на ВЖД, потребляли меньше злаков и клубней, которые являются основными источниками ПВ. Ограничение потребления простых углеводов является предпочтительной диетической стратегией для улучшения здоровья СС системы. ПВ, которые являются одной из форм углеводов, снижают риск развития атеросклероза и ССЗ [43].

Несколько типов ЖК и их потребление также оказывают различное влияние на липидный обмен [44, 45].

Орехи, входящие в состав высокоуглеводных диет, содержат большое количество ненасыщенных жирных кислот, а различные продукты животного происхождения – НЖК и трансжирыкие кислоты [46, 47]. Кроме того,

согласно Акоста-Наварро и др., более высокое потребление диеты на основе животных жиров приводит к более высоким уровням ТГ [48].

У лиц с нормальной массой тела наблюдаются значительные различия между мужчинами и женщинами в содержании липидов. Уровни ТГ в сыворотке крови относительно ниже, а уровни ХС ЛПВП выше у женщин, чем у мужчин, из-за различий в уровне половых гормонов и распределении жира в организме.

Кроме того, реакция на диету с высоким содержанием жиров с точки зрения липопротеинов имеет гендерный диморфизм. Эти результаты указывают на то, что влияние диеты с высоким содержанием жиров на уровень ХС ЛПВП в сыворотке крови более значительно у женщин, чем у мужчин. ВЖД приводят к более высокому риску ГХС и ГТГ у мужчин [49].

Кофе

Высокое потребление нефильтрованного кофе (турецкого) в этом исследовании было связано с дислипидемией только у мужчин [50]. Напротив, высокое потребление американского кофе было связано со снижением риска ДЛП у мужчин.

Употребление нефильтрованного кофе способствует формированию ГХС благодаря содержанию в нем таких веществ, как кафестол и кафеоль. Прогнозируемое повышение уровня ХС в сыворотке крови при потреблении 5 чашек турецкого кофе в день было 0,25 ммоль/л, тогда как фильтрованный кофе, по прогнозам, не повышает уровень ХС в сыворотке крови. Показано, что потребление кофе, особенно нефильтрованного, связано с повышением уровня ХС ЛПНП, ОХС и ТГ в зависимости от дозы.

Кофе также содержит антиоксидантные и противовоспалительные соединения, такие как хлорогеновая кислота. Это может объяснить наблюдаемую U-образную взаимосвязь между потреблением кофе и низким уровнем ХС ЛПВП и высоким – ОХС. Имеются сведения, что употребление нефильтрованного кофе связано с ДЛП у мужчин, но не у женщин [50].

Фрукты и овощи

Установлено, что потребление фруктов и овощей было связано с ДЛП у мужчин Саудовской Аравии в U-образной форме. Известен положительный эффект фруктов и овощей на липиды сыворотки крови [51].

Имеются данные о большей окружности шеи (ОШ) у женщин, которые потребляли среднее и высокое количество свежих овощей. Выявлены положительные ассоциации между ОШ, высоким уровнем ОХС и ХС ЛПНП, а

также низким – ХС ЛПВП. У субъектов с большей ОШ риск ГТГ был в 2 раза выше по сравнению с лицами с меньшей ОШ [52].

Известен тот факт, что женщины, которые знают о наличии ДЛП или пытаются сбросить массу тела, изменяли свой рацион питания, включая в него больше свежих овощей. Однако в итоге средняя масса тела у женщин, употреблявших свежие овощи, была значительно выше, чем у тех, кто не употреблял их.

Обнаруженный эффект был связан с добавлением заправок к салатам из свежих овощей, которые часто содержат около 40% жира и значительное количество кукурузного сиропа с большим количеством фруктозы, что увеличивало синтез липидов и приводило к развитию ДЛП. Кроме того, майонез является основным ингредиентом в качестве заправки для салата отдельно или присутствует в составе других популярных заправок (например, «Тысяча островов»).

Исследования также показали, что использование приготовления блюд пальмового масла, сравнительно более дешевого, приводило к большему увеличению уровня ОХС и ХС ЛПНП по сравнению с использованием соевого масла, которое является более дорогим [53]. Следовательно, потребление жирных заправок может нивелировать потенциальное благотворное влияние потребления овощей на уровень липидов сыворотки крови.

Курение

Как курение сигарет, так и ДЛП являются хорошо известными основными факторами риска ССЗ. Исследования, проведенные в различных группах населения, показали повышенный риск ДЛП у курильщиков.

Так, например, корейское перекрестное исследование, проведенное среди взрослых в возрасте ≥ 19 лет, показало, что у курильщиков мужского пола повышен риск низкого уровня в сыворотке крови ХС ЛПВП, высокого уровня – ТГ и ХС ЛПНП по сравнению с некурящими [54].

Газированные напитки

Ежедневное высокое потребление газированных напитков является предиктором ДЛП у мужчин, что связано с повышенным риском ГТГ и низким уровнем ХС ЛПВП в сыворотке крови.

В поперечном исследовании, проведенном в Норвегии, потребление колы, но не других газированных напитков, было связано с низким уровнем ХС ЛПВП, а также с высоким уровнем ТГ и ХС ЛПНП в сыворотке крови. Связь между потреблением газированных напитков и ГТГ может быть объяснена высоким содержанием в них сахарозы [40].

Ожирение

Ожирение – это пандемия современного мира, тесно связано с ДЛП через эффекты ИР и провоспалительных адипокинов. ДЛП, обусловленная ожирением, не является уникальным патофизиологическим заболеванием, и зависит от многих индивидуальных факторов. В соответствии с этим в подгруппе метаболически здоровых людей с ожирением она менее выражена или даже отсутствует.

Недавно открыты новые липидные биомаркеры ожирения, в частности PCSK9, как ключевой фактор, регулирующий метаболизм ЛПНП, и сингицин-1-фосфата (S1P), как один из важнейших медиаторов функции частиц ЛПВП. Особое внимание уделяется также макроРНК и их потенциальному использованию в качестве биомаркеров ДЛП, связанной с ожирением [55].

Физическая активность

Малоподвижный образ жизни является распространенным фактором, который, как сообщается, связан с уровнем липидов в сыворотке крови. Аэробные упражнения влияют на уровень липидов в сыворотке крови эффективнее, чем гиполипидемические препараты, и снижают риск инфарктов миокарда и ССЗ [56].

Как короткий, так и продолжительный сон связаны с неблагоприятными последствиями для здоровья, включая развитие ожирения, АГ, СД и ССЗ. Показано, что у мужчин как короткий (< 6 ч), так и длительный (> 8 ч) сон были связаны с ДЛП, особенно с повышенным уровнем ХС ЛПНП и ОХС [57–60].

В экспериментальных исследованиях было установлено, что недостаток сна в течение 4 часов приводил к повышению вечерней концентрации кортизола в сыворотке крови, что приводит к нарушению регуляции с отрицательной обратной связью оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники.

Избыточная секреция кортизола была связана с повышением концентрации ОХС в сыворотке крови. С другой стороны, показано, что длительный сон (> 9 ч) может оказывать более неблагоприятное воздействие на ДЛП, чем короткий сон [40].

Медикаментозная и немедикаментозная коррекция ДЛП

ГХС является признанной мишенью фармакологических терапевтических средств, как при первичной, так и при вторичной профилактике [61]. Фармпрепараты для снижения ХС ЛПНП, включая статины [62, 63], эзетимиб [64] и ингибиторы PCSK9 [65], продемонстрировали значительное снижение риска ССЗ при использовании отдельно или в комбинации [66].

Появляется все больше данных о новых методах лечения, включая инклисиран [67] и бемпедоевую кислоту [68], которые можно использовать для дальнейшей оптимизации снижения уровня ХС ЛПНП и достижения клинических целей, которое все еще отмечается только примерно у 1/3 пациентов [69].

Растет интерес к использованию природных гиполипидемических соединений, которые могут отсрочить или исключить назначение медикаментозной терапии. Эти соединения могут быть включены как часть рациона питания, в виде отдельных пищевых продуктов или в качестве пищевых компонентов, входящих в состав БАД [70, 71].

На сегодняшний день имеются убедительные доказательства того, что алиментарные факторы способны влиять на атерогенез. В частности, средиземноморская диета особенно богата биологически активными растительными соединениями, способствующими ее положительному влиянию на здоровье человека [72]. Однако другие активные соединения могут быть выделены и сконцентрированы из растительных источников, не содержащих пищевых веществ, таких как лекарственные растения [73].

Наконец, натуральное диетическое и не диетическое гиполипидемическое соединение может оказывать плеiotропное действие на липиды и другие факторы риска ССЗ, например, повышая устойчивость ХС к окислительному стрессу, уменьшая микровоспаление, улучшая состояние эндотелия и т. д. [74]. Идентифицирован ряд природных соединений, снижающих уровень в плазме крови PCSK9, ключевого фермента в метаболизме рецепторов ХС ЛПНП на поверхности клеток печени [75].

Так, было показано влияние растительной диеты на ДЛП и риск ССЗ [76] и полифенольной фракции бергамота на профилактику метаболического синдрома [77].

Сантос и др. критически оценили эффективность ПНЖК омега-3 растительного происхождения из пищевых продуктов и БАД на липидный профиль и уровень нескольких кардиометаболических маркеров [78].

Целый ряд данных доклинических исследований свидетельствует о противоопухолевом эффекте хризантемы *morifolium* [79], антиоксидантном эффекте красного прополиса [80], гипохолестеринемическом и гепатопротекторном эффекте черной малины [81] и черной смородины [82], антиоксидантной активности полифенолов зеленого чая [83], совокупном эффекте ПНЖК омега-3 ЖК и Глибенкламида и др. [84].

Литература

1. World Health Organisation. Cardiovascular Diseases. 2021. Available online: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>.
2. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M., Barengo N.C., Beaton A.Z., Benjamin E.J., Benziger C.P., et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update from the gbd 2019 study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020, *76*, 2982–3021.
3. Casas R., Castro-Barquero S., Estruch R., Sacanella E. Nutrition and Cardiovascular Health. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec; *19* (12): 3988. doi: 10.3390 / ijms19123988 PMCID: PMC6320919 PMID: 30544955.
4. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Chiuve S.E., Cushman M., Delling F.N., Deo R., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A report from the American heart association. *Circulation.* 2018; *137*:e67–e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
5. Ferrari R., Luscher T.F. Reincarnated medicines: Using out-dated drugs for novel indications. *Eur. Heart. J.* 2016, *37*, 2571–2576.
6. Lacroix S., Cantin J., Nigam A. Contemporary issues regarding nutrition in cardiovascular rehabilitation. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2017; *60*:36–42. doi: 10.1016/j.rehab.2016.07.262.
7. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации // Терапевтический архив. – 2020;92(1):49.
8. World Heart Federation. Cardiovascular Risk Factors. Available online: <https://www.world-heart-federation.org/resources/risk-factors/> (accessed on 17 June 2020).
9. Penson P.E., Banach M. The role of nutraceuticals in the optimization of lipid-lowering therapy in high-risk patients with dyslipidaemia. *Curr. Atheroscler Rep.* 2020, *22*, 67.
10. Lu H., Daugherty A. Recent Highlights of ATVB Atherosclerosis. *Arterioescler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015; *35*:485–491. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305380.
11. Jolliffe I.T., Cadima J. Principal component analysis: A review and recent developments. *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci.* 2016; *374*:20150202. doi: 10.1098/rsta.2015.0202.
12. Mehta D., Malik A.B. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol. Rev.* 2016; *86*:279–367. doi: 10.1152/physrev.00012.2005.

13. Chistiakov D.A., Melnichenko A.A., Myasoedova V.A., Grenchko A.V., Orekhov A.N. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis. *J. Mol. Med.* 2017; 95:1153–1165. doi: 10.1007/s00109-017-1575-8.
14. Low Wang C.C., Hess C.N., Hiatt W.R., Goldfine A.B. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes-mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*. 2016; 133:2459–2502. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194.
15. Brown D.I., Griendling K.K. Regulation of signaling transduction by reactive oxygen species in the cardiovascular system. *Circ. Res.* 2015; 116:531–549. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303584.
16. Li H., Horke S., Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014; 237:208–219. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.001.
17. Torres N., Guevara-Cruz M., Velázquez-Villegas L.A., Tovar A.R. Nutrition and atherosclerosis. *Arch. Med. Res.* 2015; 46:408–426. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.05.010.
18. Li H., Förstermann U. Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and vascular disease. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013; 13:161–167. doi: 10.1016/j.coph.2013.01.006.
19. Kattoor A.J., Pothineni N.V.K., Palagiri D. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2017; 19:42. doi: 10.1007/s11883-017-0678-6.
20. Сметнева Н.С., Погожева А.В., Васильев Ю.Л., Дыдыкин С.С., Дыдыкина И.С., Коваленко А.А. Роль оптимального питания в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89. – № 3. – С. 114–124. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10035.
21. Castanier O., Pintó X., Subirana I., Amor A.J., Ros E., Hernández A., Martínez-González M.A., Corella D., Salas-Salvadó J., Estruch R., et al. Remnant Cholesterol, not LDL Cholesterol, Is Associated with Incident Cardiovascular Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020, 76, 2712–2724.
22. Penson P.E., Banach M. Nutraceuticals for the Control of Dyslipidaemias in Clinical Practice. *Nutrients* 2021; 13:2957. <https://doi.org/10.3390/nu13092957>.
23. Penson P., Long D.L., Howard G., Toth P.P., Muntner P., Howard V.J., Safford M.M., Jones S.R., Martin S.S., Mazidi M., et al. Associations between very low concentrations of low-density lipoprotein cholesterol, high sensitivity C-reactive protein, and health outcomes in the Reasons for Geographical and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Eur. Heart J.* 2018; 39:3641–3653.

24. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B., Doyle R.T. Jr., Juliano R.A., Jiao L., Granowitz C., et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 11–22.
25. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B., Doyle R.T., Juliano R.A., Jiao L., Granowitz C., et al. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: From reduce-it. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019, 73, 2791–2802.
26. Cybulska B., Kłosiewicz-Latoszek L., Penson P.E., Banach M. What do we know about the role of lipoprotein(a) in atherogenesis 57 years after its discovery? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020, 63, 219–227.
27. Burnett J.R., Hooper A.J., Hegele R.A. Remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76: 2736–2779.
28. Balling M., Afzal S., Varbo A., Langsted A., Smith G.D., Nordestgaard B.G. VLDL-cholesterol accounts for one-half of the risk of myocardial infarction associated with apoB-containing lipoproteins. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020, 76, 2725–2735.
29. Gaudet D., Karwatowska-Prokopcuk E., Baum S.J., Hurh E., Kingsbury J., Bartlett V., Figueroa A.L., Piscitelli P., Singleton W., Witztum J.L., et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamineconjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia. *Eur. Heart J.* 2020, 41, 3936–3945.
30. Langsted A., Madsen C.M., Nordestgaard B.G. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk. *J. Intern. Med.* 2020, 288, 116–127.
31. Hodun K., Sztolszener K., Chabowski A. Antioxidants Supplementation Reduces Ceramide Synthesis Improving the Cardiac Insulin Transduction Pathway in a Rodent Model of Obesity. *Nutrients* 2021, 13, 3413. <https://doi.org/10.3390/nu13103413>.
32. Kovilakath A., Jamil M., Cowart L.A. Sphingolipids in the Heart: From Cradle to Grave. *Front. Endocrinol.* 2020, 11, 652.
33. Aburasayn H., Al Batran R., Ussher J.R., Batran A.R. Targeting ceramide metabolism in obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016, 311, 423–435.
34. Wali J.A., Jarzebska N., Raubenheimer D., Simpson S.J., Rodionov R.N., O’sullivan J.F. Cardio-Metabolic Effects of High-Fat Diets and Their Underlying Mechanisms-A Narrative Review. *Nutrients* 2020, 12, 1505.

35. Samuel V.T., Shulman G.I. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Insulin Resistance, and Ceramides. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 1866–1869. *Nutrients* 2021, 13, 3413.
36. Field B.C., Gordillo R., Scherer P.E. The Role of Ceramides in Diabetes and Cardiovascular Disease Regulation of Ceramides by Adipokines. *Front. Endocrinol.* 2020, 11, 763.
37. Marušić M., Paić M., Knobloch M., Liberati Pršo A.M. NAFLD, Insulin Resistance, and Diabetes Mellitus Type 2. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021, 2021, 6613827.
38. Al-Hassan Y., Fabella E., Estrella E., Aatif M. Prevalence and Determinants of Dyslipidemia: Data from a Saudi University Clinic. *Open Public Health J.* 2018, 11, 416–424.
39. Opoku S., Gan Y., Fu W., Chen D., Addo-Yobo E., Trofimovitch D., Yue W., Yan F., Wang Z., Lu Z. Prevalence and risk factors for dyslipidemia among adults in rural and urban China: Findings from the China National Stroke Screening and prevention project (CNSSPP). *BMC Public Health* 2019, 19, 1500.
40. Enani S., Bahijri S., Malibary M., Jambi H., Eldakhakhny B., Al-Ahmadi J. et al. The Association between Dyslipidemia, Dietary Habits and Other Lifestyle Indicators among Non-Diabetic Attendees of Primary Health Care Centers in Jeddah, Saudi Arabia Reprinted from: *Nutrients* 2020, 12, 2441, doi: 10.3390/nu12082441.
41. Li-J. Tan, S-Ah Kim and S. Shin Association between Three Low-Carbohydrate Diet Scores and Lipid Metabolism among Chinese Adults Reprinted from: *Nutrients* 2020, 12, 1307, doi: 10.3390/nu12051307.
42. Ma Y., Su C., Wang H., Wang Z., Liang H., Zhang B. Relationship between carbohydrate intake and risk factors for cardiovascular disease in Chinese adults: Data from the China Health and Nutrition Survey (CHNS). *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2019, 28, 520–532.
43. Soliman G. Dietary Fiber, Atherosclerosis and Cardiovascular Disease. *Nutrients* 2019, 11, 1155.
44. Shih C.W., Hauser M., Aronica L., Rigdon J., Gardner C.D. Changes in blood lipid concentrations associated with changes in intake of dietary saturated fat in the context of a healthy low-carbohydrate weight-loss diet: A secondary analysis of the Diet Intervention Examining the Factors Interacting with Treatment Success (DIETFITS) trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019, 109, 433–441.
45. Fernández-Martínez E., Lira-Islas I.G., Cariño-Cortés R., Soria-Jasso L.E., Pérez-Hernández E., Pérez-Hernández N. Dietary chia seeds (*Salvia*

hispanica) improve acute dyslipidemia and steatohepatitis in rats. *J. Food Biochem.* 2019, 43, e12986.

46. Martínez-González M.A., Fernandez-Lazaro C.I., Toledo E., Díaz-López A., Corella D., Goday A., Romaguera D., Vioque J., Alonso-Gómez Á.M., Wärnberg J., et al. Carbohydrate quality changes and concurrent changes in cardiovascular risk factors: A longitudinal analysis in the PREDIMED-Plus randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019, 111, 291–306.

47. Zhao J., Xing Q. Fatty Acid Composition in Different Animal Products. *Wei Sheng Yan Jiu* 2018, 47, 254–259.

48. Acosta-Navarro J.C., Oki A., Antoniazzi L., Bonfim M.A.C., Hong V.A.D.C., Gaspar M.C.D.A., Sandrim V., Nogueira A. Consumption of animal-based and processed food associated with cardiovascular risk factors and sub-clinical atherosclerosis biomarkers in men. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2019, 65, 43–50.

49. Patwardhan V., Khadilkar A., Chiplonkar S., Khadilkar V. Dyslipidemia and Fat Distribution in Normal Weight Insulin Resistant Men. *J. Assoc. Phys. India* 2019, 67, 26–29.

50. Strandhagen E., Thelle D.S. Filtered coffee raises serum cholesterol: Results from a controlled study. *Nutrients* 2020, 12, 2441.

51. Jacobson T.A., Maki K.C., Orringer C.E., Jones P.H., Kris-Etherton P., Sikand G., La Forge R., Daniels S.R., Wilson D.P., Morris P.B., et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J. Clin. Lipidol.* 2015, 9, S1–S122.e121.

52. Namazi N., Larijani B., Surkan P.J., Azadbakht L. The association of neck circumference with risk of metabolic syndrome and its components in adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. NMCD* 2018, 28, 657–674.

53. Karupaiah T., Chuah K.A., Chinna K., Matsuoka R., Masuda Y., Sundram K., Sugano M. Comparing effects of soybean oil- and palm olein-based mayonnaise consumption on the plasma lipid and lipoprotein profiles in human subjects: A double-blind randomized controlled trial with cross-over design. *Lipids Health Dis.* 2016, 15, 131.

54. Shin D.Y., Jang Y.K., Lee J.H., Wee J.H., Chun D.H. Relationship with Smoking and Dyslipidemia in Korean Adults. *J. Korean Soc. Res. Nicotine Tob.* 2017, 8, 73–79.

55. Vekich E., Zelkovich A., Stefanovich A., Ilich-Ivanovich Z., Spasovitch-Kalimanovskaya V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*. 2019; 92: 71–81. DOI: 10.1016 / j.metabol.2018.11.005.
56. Wang Y., Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis.* 2017, 1658.
57. Al Amri T., Bahijri S., Al-Raddadi R., Ajabnoor G., Al Ahmadi J., Jambi H., Borai A., Tuomilehto J. The Association Between Prediabetes and Dyslipidemia Among Attendants of Primary Care Health Centers in Jeddah, Saudi Arabia. *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* 2019, 12, 2735–2743.
58. Bahijri S., Al-Raddadi R., Ajabnoor G., Jambi H., Al Ahmadi J., Borai A., Barengo N.C., Tuomilehto J. Dysglycemia risk score in Saudi Arabia: A tool to identify people at high future risk of developing type 2 diabetes. *J. Diabetes Investig.* 2020, 11, 844–855.
59. Jike M., Itani O., Watanabe N., Buysse D.J., Kaneita Y. Long sleep duration and health outcomes: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep Med. Rev.* 2018, 39, 25–36.
60. Wang D., Chen J., Zhou Y., Ma J., Zhou M., Xiao L., He M., Zhang X., Guo H., Yuan J., et al. Association between sleep duration, sleep quality and hyperlipidemia in middle-aged and older Chinese: The Dongfeng–Tongji Cohort Study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019, 26, 1288–1297.
61. Cicero A., Landolfo M., Ventura F., Borghi C. Current pharmacotherapeutic options for primary dyslipidemia in adults. *Expert Opin. Pharm.* 2019, 20, 1277–1288.
62. Cybulski B., Cybulski B., Kłosiewicz-Latoszek L., Penson P.E., Nabavi S.M., Lavie C.J., Banach M. International Lipid Expert. How much should LDL cholesterol be lowered in secondary prevention? Clinical efficacy and safety in the era of pcsk9 inhibitors. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2021, 67, 65–74.
63. Banach M., Penson P.E. Statins and ldl-c in secondary prevention-so much progress, so far to go. *JAMA Netw. Open* 2020, 3, e2025675. *Nutrients* 2021, 13, 2957 8 of 10.
64. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., McCagg A., White J. A., Theroux P., Darius H., Lewis B.S., Ophuis T.O., Jukema J.W., et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 2387–2397.
65. Banach M., Penson P.E. What have we learned about lipids and cardiovascular risk from pcsk9 inhibitor outcome trials: Odyssey and fourier? *Cardiovasc. Res.* 2019, 115, e26–e31.

66. Banach M., Penson P.E. Lipid-lowering therapies: Better together. *Atherosclerosis* 2021, 320, 86–88.
67. Dyrbu's K., asior M.G., Penson P., Ray K.K., Banach M. Inclisiran-new hope in the management of lipid disorders? *J. Clin. Lipidol.* 2020, 14, 16–27.
68. Penson P., McGowan M., Banach M. Evaluating bempedoic acid for the treatment of hyperlipidaemia. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2017; 26:251–259.
69. Ray K.K., Molemans B., Schoonen W.M., Giovas P., Bray S., Kiru G., et al. Eu-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: The da vinci study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020.
70. Cicero A.F.G., Fogacci F., Zambon A. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021, 77, 620–628.
71. Fogacci F., Borghi C., Cicero A.F.G. Diets, Foods and Food Components' Effect on Dyslipidemia. *Nutrients* 2021, 13, 741. <https://doi.org/10.3390/nu13030741>.
72. Zhubi-Bakija F., Bajraktari G., Bytyçi I., Mikhailidis D.P., Henein M.Y., Latkovskis G., Rexhaj Z., Zhubi E., Banach M., International Lipid Expert Panel (ILEP). The impact of type of dietary protein, animal versus vegetable, in modifying cardiometabolic risk factors: A position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Clin. Nutr.* 2021, 40, 255–276.
73. Poli A., Barbagallo C.M., Cicero A., Corsini A., Manzato E., Trimacco B., Bernini F., Vissioli F., Bianchi A., Canzone G., et al. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharm. Res.* 2018, 134, 51–60.
74. Cicero A., Colletti A., Bajraktari G., Descamps O., Djuric D.M., Ezhev M., Fras Z., Katsiki N., Langlois M., Latkovskis G., et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr. Rev.* 2017, 75, 731–767.
75. Adorni M.P., Zimetti F., Lupo M.G., Ruscica M., Ferri N. Naturally Occurring PCSK9 Inhibitors. *Nutrients* 2020, 12, 1440.
76. Trautwein E.A., McKay S. The Role of Specific Components of a Plant-Based Diet in Management of Dyslipidemia and the Impact on Cardiovascular Risk. *Nutrients* 2020, 12, 2671.
77. Carresi C., Gliozi M., Musolino V., Scicchitano M., Scarano F., Bosco F., Nucera S., Maiuolo J., Macrì R., Ruga S., et al. The Effect of Natural Antioxidants in the Development of Metabolic Syndrome: Focus on Bergamot Polyphenolic Fraction. *Nutrients* 2020, 12, 1504.

78. Santos H.O., Price J.C., Bueno A.A. Beyond Fish Oil Supplementation: The Effects of Alternative Plant Sources of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids upon Lipid Indexes and Cardiometabolic Biomarkers—An Overview. *Nutrients* 2020, 12, 3159.
79. Shon J.C., Kim W.C., Ryu R., Wu Z., Seo J.-S., Choi M.-S., Liu K.-H. Plasma Lipidomics Reveals Insights into Anti-Obesity Effect of Chrysanthemum morifolium Ramat Leaves and Its Constituent Luteolin in High-Fat Diet-Induced Dyslipidemic Mice. *Nutrients* 2020, 12, 2973.
80. Mendonça M.A.A.d., Ribeiro A.R.S., Lima A.K.d., Bezerra G.B., Pinheiro M.S., Albuquerque-Júnior R.L.C.d., Gomes M.Z., Padilha F.F., Thomazzi S.M., Novellino E., et al. Red Propolis and Its Dyslipidemic Regulator Formononetin: Evaluation of Antioxidant Activity and Gastroprotective Effects in Rat Model of Gastric Ulcer. *Nutrients* 2020, 12, 2951.
81. Lim T., Ryu J., Lee K., Park S.Y., Hwang K.T. Protective Effects of Black Raspberry (*Rubus occidentalis*) Extract against Hypercholesterolemia and Hepatic Inflammation in Rats Fed High-Fat and High-Choline Diets. *Nutrients* 2020, 12, 2448.
82. Nanashima N., Horie K., Yamanouchi K., Tomisawa T., Kitajima M., Oey I., Maeda H. Blackcurrant (*Ribes nigrum*) Extract Prevents Dyslipidemia and Hepatic Steatosis in Ovariectomized Rats. *Nutrients* 2020, 12, 1541.
83. Souto E.B., da Ana R., Souto S.B., Zielińska A., Marques C., Andrade L.N., Horbańczuk O.K., Atanasov A.G., Lucarini M., Durazzo A., et al. In Vitro Characterization, Modelling, and Antioxidant Properties of Polyphenon-60 from Green Tea in Eudragit S100-2 Chitosan Microspheres. *Nutrients* 2020, 12, 967.
84. Khadke S., Mandave P., Kuvalekar A., Pandit V., Karandikar M., Mantri N. Synergistic Effect of Omega-3 Fatty Acids and Oral-Hypoglycemic Drug on Lipid Normalization through Modulation of Hepatic Gene Expression in High Fat Diet with Low Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Nutrients* 2020, 12, 3652.

ГЛАВА 2. ПИТАНИЕ В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ. СИСТЕМЫ ПИТАНИЯ

Доказано, что потребление определенных пищевых компонентов, групп пищевых продуктов или целых рационов питания положительно влияет на ДЛП и снижает риск ССЗ. Специфическими макро- и микрокомпонентами преимущественно растительного рациона питания являются растительные жиры, пищевые волокна и фитонутриенты, такие как фитостеролы.

Рацион питания на растительной основе включает средиземноморскую и скандинавскую диету, диетические подходы к борьбе с гипертонией (DASH) и диету портфолио, а также диету вегетарианского или веганского типа. Было обнаружено, что все эти диеты снижают факторы риска, связанные с ССЗ, такие как уровень ХС ЛПНП в крови, и данные обсервационных исследований подтверждают их роль в снижении риска ССЗ [1].

Рационы с модификацией жирового компонента

Роль пищевых жиров долгое время изучалась как основной компонент питания для профилактики и лечения неинфекционных кардиометаболических заболеваний. Было продемонстрировано, что диета с низким содержанием жиров неэффективна в их профилактике. Более поздние данные свидетельствуют о том, что диета с высоким содержанием полезных жиров, богатая ненасыщенными жирными кислотами, такая как средиземноморская диета, может фактически предотвратить развитие ССЗ.

Известно, что кардиометаболические заболевания являются причиной более 700 000 смертей в год, и почти 50% этих смертей напрямую связаны с питанием [2, 3].

Наиболее тесная связь с кардиометаболическими заболеваниями и их факторами риска установлена для жиров пищи. Еще в 1953 году Ансель Киз опубликовал предположение о связи между пищевыми жирами и ССЗ, а 5 лет спустя в его исследовании «Семь стран» начался сбор данных в попытке установить взаимосвязь между питанием и ССЗ [4,5].

В тот же период была продемонстрирована связь между увеличением содержания НЖК в рационе и повышением уровня ОХС и ХС ЛПНП, которые, как известно, связаны с заболеваемостью ИБС.

Первые диетические рекомендации для американцев в 1980 г., затем в 1990 г. предлагали выбирать диеты с низким содержанием жиров, $\leq 30\%$ общего количества жира и $\leq 10\%$ НЖК от суммарной суточной энергии [4].

В течение десятилетий, последовавших за этими рекомендациями, общее количество пищевых жиров снизилось в американской диете, увеличилось потребление рафинированного зерна, распространенность СД2 продолжала расти, а ССЗ оставались наиболее распространенной причиной смерти среди взрослых в США [5, 6].

Доказательства в пользу более высокого потребления энергии в рамках здорового рациона питания продолжали накапливаться, и в 2015 году рекомендации для американцев были опубликованы впервые за 35 лет без рекомендуемого ограничения общего потребления пищевых жиров [7].

Диетические жиры можно в целом разделить на 3 основных подтипа: ненасыщенные, НЖК и ТЖК. Ненасыщенные жиры подразделяются на МНЖК и ПНЖК [8].

НЖК содержится в небольших количествах во многих источниках пищевых жиров. Продукты животного происхождения, такие как молочные продукты (молоко, масло, сыр) и мясо, содержат больше НЖК, чем большинство растительных масел. Исключениями являются жиры тропических растений – пальмовое и кокосовое масла, которые также являются богатыми источниками НЖК.

Основные представители НЖК – это лауриновая (C12:0), миристиновая (C14:0) и пальмитиновая кислота (ПК, C16:0), которые увеличивают уровень ЛПНП-С, и стеариновая кислота (C18:0). Имеются предположения, что ПК (C16:0), найденная в продуктах животного происхождения, оказывает наиболее выраженное отрицательное воздействие на кардиометаболическое здоровье, увеличивая воспаление, окислительный стресс, нарушение синтеза оксида азота и ИР [9].

Различные источники НЖК могут иметь разные профили риска. Недавние данные свидетельствуют о том, что молочный жир может быть нейтральным или даже полезным для сердечно-сосудистой системы (ССС) [10, 11].

Это, по-видимому, связано с относительным риском по сравнению с рафинированными углеводами: источники НЖК из мяса животных и молочных жиров повышают уровень атеросклеротических ЛП, а замена их на ненасыщенные жиры приводит к снижению риска ИБС [12].

МНЖК также содержится в мясе и молочных продуктах, но больше всего их в растительных источниках, включающих оливковое масло первого отжима (ОМ), рапсовое масло, высокоолеиновое подсолнечное и сафлоровое.

Основной МНЖК среди присутствующих в западных диетах является олеиновая кислота (C18:1 ω -9), однако в некоторых популяциях наблюдается

высокое потребление рапсового масла и, следовательно, высокое потребление эруковой кислоты ($c22:1\omega-9$) [4].

ПНЖК содержатся в орехах и семенах, холодноводной рыбе и растительных маслах, соевом и льняном семени. Они делятся на два семейства, $\omega-6$ и $\omega-3$, на основе положения первой двойной связи с омега-конца жирной кислоты. Основным источником ПНЖК в рационе является линолевая кислота $\omega-6$ жирная кислота (ЛК, $C18:2\omega-6$) [4].

$\omega-3$ альфа-линоленовая кислота растительного происхождения (ЛНК, $C18:3\omega-3$) присутствует в рационе в небольшом количестве. Преобладающими являются морские $n-3$ жирные кислоты: эйкозапентаеновая кислота (ЭПК, $C22:5\omega-3$) и докозагексаеновая (ДГК, $22:6\omega-3$). Было показано, что ПНЖК $\omega-6$ и $\omega-3$ полезны для здоровья человека при потреблении с пищей и ПНЖК $\omega-6$ в настоящее время не считаются воспалительными [13].

ТЖК встречаются в очень небольшом количестве в естественном виде, но в основном существуют в виде искусственных жиров (маргарин) в полуфабрикатах высокой степени переработки или фаст-фуде. Было установлено, что искусственные ТЖК вредны для здоровья человека, и в настоящее время предпринимаются широкомасштабные усилия по удалению их источников из запасов продовольствия [14].

Низкожировые диеты (НЖД)

В немногих исследованиях изучалось долгосрочное применение диеты с низким содержанием жиров и связанные с этим показатели заболеваемости и смертности. После снижения в течение 8 лет общего потребления жиров с пищей на 8,2% (при исходном уровне 32%) не было обнаружено различий в частоте ИБС, инсультов или ССЗ между основной и контрольной группой.

Рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и американских диетических рекомендаций на 2015–2020 годы по снижению НЖК до уровня ниже 10% от общего потребления калорий не привели к улучшению клинических результатов [4, 7].

Американская кардиологическая ассоциация рекомендует лицам с высоким уровнем ХС ЛПНП снизить в рационе содержание НЖК до 5–6% суточной калорийности, что относилось ко многим лицам, у которых развились ССЗ во время исследования [15].

Показано, что у субъектов с ССЗ в анамнезе, потреблявших НЖД, значительно увеличился риск для развития комбинированной ИБС, а также для

всех причин смерти. Напротив, женщины без ССЗ в анамнезе имели значительно сниженный риск ИБС и увеличенный риск инсульта, особенно ишемического. У женщин с АГ без ССЗ в анамнезе не наблюдалось различий в риске заболевания. Возникает предположение, что НЖД не просто нейтральна по кардиометаболическим показателям, но и потенциально может оказывать негативное влияние [15].

Ранее НЖД считались основным средством для похудения, поскольку жир при 9 калориях на грамм более энергоемкий, чем углеводы и белки [16]. Последние данные свидетельствуют о том, что диеты с низким содержанием жиров в лучшем случае эквивалентны другим диетам для похудения, а не превосходят их [17, 18].

Применение НЖД не привело к большей потере веса по сравнению с вмешательствами с более высоким содержанием жира аналогичной интенсивности и деятельности. ВЖД и диета с низким содержанием углеводов приводили к большей потере массы тела с течением времени [17].

В результате вмешательства DIETFITS, которое включало интенсивное консультирование и обучение в течение 12 месяцев, в конце исследования не было отмечено разницы в потере массы тела между лицами, получавшими диету с низким содержанием жира или низким содержанием углеводов, независимо от генотипа или реакции на инсулин на исходном уровне [8].

Таким образом, НЖД, по-видимому, не эффективны в профилактике ССЗ и не превосходят другие диеты с точки зрения потери массы тела. Продолжающаяся пропаганда НЖД в лучшем случае неэффективна для предотвращения кардиометаболических заболеваний и может иметь негативные последствия.

Высокожировые диеты (ВЖД)

В последние десятилетия появились убедительные доказательства того, что ВЖД имеет большие перспективы в профилактике и лечении кардиометаболических заболеваний.

В течение 7,4 года НЖД была связано с повышенным риском общей смертности, но не с риском СС-заболеваемости или смертности. Общий жир и каждая категория жиров (НЖК, МНЖК, ПНЖК) были связаны с более низким риском общей смертности, но не риском инфаркта миокарда (ИМ) или общей смертности от ССЗ. Только НЖК были связаны с более низким риском инсульта [19].

Выводы исследования PURE прямо противоречат действующим руководящим принципам, которые рекомендуют ограничить НЖК в рационе, чтобы предотвратить развитие ССЗ [20, 21].

Растительные масла являются основными источниками МНЖК и ПНЖК, в которых в основном отсутствуют НЖК, в то время как животные источники ненасыщенных ЖК также являются богатыми источниками и НЖК [22, 23].

Недавний анализ Исследования здоровья медсестер (NHS) и последующего Исследования медицинских работников (HPFS) показал, что общее потребление пищевых жиров было обратно пропорционально связано с общей смертностью при замене общего количества пищевых углеводов.

Когда НЖК и ТЖК были заменены на углеводы, повысился риск общей смертности, однако когда ПНЖК и МНЖК были заменены углеводами, наблюдалось значительное снижение смертности. Аналогично, когда ПНЖК и МНЖК заменяли 5% энергии из НЖК, наблюдалось снижение смертности на 27 и 13%. Когда ТЖК были заменены на 2% энергии из НЖК, последовало увеличение смертности на 16% [24].

Результаты исследования PURE также поставили под сомнение идеальное соотношение калорий из углеводов по сравнению с белками и жирами, поскольку высокое потребление углеводов было связано с повышенным риском общей смертности [19].

Состав диеты с очень низким содержанием углеводов (НУД) или «кетогенной диеты» варьируется в литературе, составляя от менее 30 до менее 130 г углеводов в день. В истинно кетогенном состоянии запасы гликогена истощаются в течение нескольких дней при крайне низком потреблении углеводов, и печень начинает вырабатывать кетоновые тела в качестве альтернативного источника топлива для центральной нервной системы.

В клинических исследованиях наблюдались положительные кардиометаболические эффекты, в том числе улучшенные показатели липидного обмена и метаболизма глюкозы, но были высказаны опасения по поводу отсутствия долгосрочных данных при высоком потреблении НЖК и /или белка и строгого соблюдения режима питания [25, 26].

Недавний анализ показал, что диеты с низким содержанием (<40% от общей калорийности) углеводов и высоким содержанием (>70%) углеводов связаны с повышенным риском смертности от всех причин. Самая низкая смертность наблюдалась при соблюдении диеты, состоящей по калорийности на 50–55% из углеводов.

Важно отметить, что НУД различались по профилю риска – когда углеводы заменялись диетой с высоким содержанием растительных белков и жиров, наблюдался более низкий риск смертности, но когда калории из углеводов заменялись животным жиром и белком, наблюдался повышенный риск смертности от всех причин [27].

ВЖД может повлиять на множество связанных факторов риска кардиометаболических заболевания, включая повышенный уровень артериального давления (АД), массы тела, уровень глюкозы, липидов в сыворотке крови и воспаление [28].

Однако диета, богатая углеводами из нескольких источников, может обеспечить больший аддитивный эффект и последующую защиту от ССЗ. Различные эффекты на липидный обмен являются одним из самых ранних и наиболее часто упоминаемых свойств пищевых жиров для кардиометаболического здоровья.

Национальная ассоциация липидов рекомендует заменить НЖК на МНЖК и ПНЖК вместо углеводов для большего снижения уровня атерогенного ХС. Масла, богатые ω -6 ПНЖК, снижают уровень атерогенного ХС более эффективно, чем МНЖК [29].

Системы питания

Известно, что здоровое питание коррелирует с более низкими плазменными концентрациями провоспалительных маркеров, в то время как диета западного типа (диета на основе мяса) связана с воспалением [30]. Диетическое вмешательство позволяет лучше сочетать различные продукты и пищевые вещества.

Системы здорового питания эффективнее, чем биологически активные добавки к пище (БАД), из-за синергетического воздействия на здоровье различных пищевых компонентов.

Характеристика систем здорового питания включает высокое потребление пищевых волокон (ПВ), антиоксидантов, витаминов, минералов, полифенолов, МНЖК и ПНЖК, углеводы с низкой гликемической нагрузкой, низкое потребление соли, рафинированного сахара, НЖК и ТЖК [31].

Это означает высокое потребление фруктов, овощей, бобовых, рыбы и морепродуктов, орехов, семян, цельного зерна, растительных масел, в основном оливкового масла первого холодного отжима (ОМ), и молочных

продуктов вместе с низким потреблением выпечки, сладких безалкогольных напитков, красного и обработанного мяса.

Средиземноморская диета и DASH могут снизить частоту ССЗ за счет подавления воспаления и лучшего контроля массы тела, что также улучшает другие факторы риска и коррелирует с меньшим количеством клинических событий [31].

Средиземноморская диета

Примером ВЖД является традиционная средиземноморская диета (MedDiet), которая наиболее известна как традиционная диета, употребляемая в Греции, Южной Италии и на острове Крит. Она впервые была доведена до сведения научного сообщества в области питания в исследовании семи стран.

MedDiet – это диета, богатая фруктами, овощами, цельными злаками, бобовыми и овощами, в основном из ОМ первого отжима и орехов. Другие особенности MedDiet включают потребление рыбы и птицы в умеренных количествах, красного вина во время еды и низкого потребления красного мяса и рафинированных углеводов по сравнению с другими западными рационами.

Исследование профилактических эффектов средиземноморской диеты (PREDIMED), впервые опубликованное в 2013 году, а затем в 2018 году, протестировало MedDiet, дополненную ежедневно 30 г смеси орехов или 4 ст. л. ОМ, относительно диеты с низким содержанием жира почти у 7 500 человек с высоким риском ССЗ для оценки профилактика нефатального ИМ, инсульта и смерти от них [32, 33].

В процессе исследования (4,8 года), ограничение калорийности в котором не рекомендовалось, группа лиц, получавших MedDiet, потребляла 42% от общего количества энергии из жира, а контрольная группа – около 37% [34, 35].

Обе группы MedDiet продемонстрировали относительное снижение риска ССЗ на 30–42% по сравнению с их контролем, в то время как уменьшение смертности от ССЗ и нефатального ИМ не были значимыми [32].

Польза от относительно высокой жирности MedDiet не ограничивалась влиянием на риск ССЗ. Несмотря на то что при ВЖД существует возможность увеличения массы тела, после 5 лет наблюдения у всех испытуемых она снизилась, а в группе MedDiet с ОМ продемонстрировала самую большую ее редукцию по сравнению с контролем. Кроме того, обе группы MedDiet показали меньшее увеличение окружности талии во время испытания, чем в контрольной группе [36].

Обнаружено, что хотя между группами не было различий в риске развития МС, динамика его параметров в группах MedDiet была более выражена, чем в контрольных. Кроме того, у участников группы с МО наблюдалось большее снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак.

В течение 4 лет частота впервые возникшего СД2 была снижена на 53% в двух группах MedDiet по сравнению с контролем. В течение 2 лет смертность от всех причин не различалась между лицами, придерживающимися и не придерживающимися диеты, однако госпитализация была значительно ниже у лиц, получавших диеты MedDiet [37, 38].

В последнее время показано, что более высокое потребление МНЖК и ПНЖК коррелирует с лучшей кардиореспираторной функцией, диастолической функцией сердца и составом тела среди пациентов с ожирением HFpEF [30].

До сих пор основные преимущества MeDiet относительно снижения риска развития ССЗ были связаны с лучшим контролем факторов риска АГ, ДЛП, нарушения метаболизма глюкозы, сердечного ритма или микробиома кишечника [39].

Кроме того, MeDiet может оказывать противовоспалительное действие на сосудистую стенку как возможный механизм, объясняющий связь между ней и низкой распространенностью ССЗ.

MeDiet, по-видимому, модулирует экспрессию проатерогенных генов, таких как циклооксигеназа-2 (COX-2), MCP-1 и белок, связанный с рецептором ЛПНП, снижая уровень плазменных факторов стабильности бляшек и такие маркеры, как ММП-9, IL-10, IL-13 или IL-18 [40].

В наблюдательном исследовании ATTICA оценивалась связь между MeDiet и частотой МС у 1 514 мужчин и 1 528 женщин (старше 18 лет) без клинических проявлений ССЗ или любого другого хронического заболевания в течение 10 лет. Увеличение приверженности MeDiet на 10% было связано с уменьшением на 15% вероятности заболеваемости ССЗ. Воспалительные факторы (ожирение, CRP, IL-6) связаны с более высокой частотой (29%) ССЗ [41].

Кроме того, в рамках мультиэтнического исследования атеросклероза (MESA) изучалась связь MeDiet с региональным ожирением [42]. Авторы изучили 5079 человек, не страдающих ССЗ (61 ± 10 лет), и обнаружили, что здоровое питание было связано с меньшим распространением ожирения и более низким – ИМТ, CRP и ИР.

Показана также обратная корреляция между соблюдением MeDiet и уровнями CRP, TNF- α и hs-CRP, лептина или ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) и прямая – с уровнем адипонектина [43, 44].

Показана более низкая распространенность ССЗ у лиц, потреблявших MeDiet с добавлением ОМ первого отжима или орехов, чем у участников, соблюдающих в течение 5 лет диету с низким содержанием жиров [45].

MeDiet оказывает противовоспалительный эффект на экспрессию молекул адгезии в лейкоцитах, нормализацию уровня циркулирующих растворимых молекул адгезии (sVCAM-1, sICAM-1, E- и P-селектин), цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12p70, CRP, TNF- α , рецептор фактора некроза опухоли (TNFR-60 и 80 и т. д.), хемокинов (MCP-1), регулируемых при активации.

Нормальные Т-клетки экспрессируют и секretируют [RANTES], макрофагальные воспалительные белки [MIP-1 β] и т. д. и молекулы, связанные с уязвимостью атеромных бляшек (IL-10, IL-13, IL-18 или матриксная металлопептидаза-9 [MMP-9]) после 3 месяцев, одного, трех и пяти лет вмешательства у тех участников, которые соблюдали MeDiet с добавлением ОМ или орехов [41, 46].

MeDiet оказывает иммуномодулирующий эффект, уменьшая провоспалительные биомаркеры, особенно те, которые связаны с бляшкой стабильности атеромы. Эти противовоспалительные эффекты проявляются течение 3–12 месяцев, а затем сохраняются в долгосрочной перспективе (3–5 лет).

Диета коррелирует с воспалительными биомаркерами (СРБ, IL-6), вазорегуляцией, фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и составом ЖК фосфолипидов в сыворотке крови; снижением числа лейкоцитов и тромбоцитов (на 10 и 15% соответственно) и уровней VEGF (15%).

MeDiet способствовала снижению сывороточных концентраций высокочувствительного hs-CRP, IL-6, IL-7 и IL-18, улучшению функции эндотелия, АД, реакции агрегации тромбоцитов на l-аргинин, снижению окислительного стресса – уровня малонового диальдегида (MDA).

MeDiet (с добавлением ОМ или орехов) в течение года применения значительно уменьшает уровень воспалительных биомаркеров (sVCAM-1, sICAM-1, IL-6 MCP-1, TNF- α) [47, 48].

После 5 лет применения MeDiet с добавлением ОМ или орехов может влиять на метилирование генов лейкоцитов. Эти изменения в основном наблюдались в генах, связанных с СД, воспалением и передачей сигналов,

в полиморфизмах генов COX-2, IL-6, аполипопротеина A2 (АпоA2), белков-переносчиков эфиров ХС (СЕТР) и фактора транскрипции 7-подобного 2 (TCF7L2) [49].

DASH-диета

На основе средиземноморской диеты была создана специальная DASH-диета – система питания, разработанная для поддержания в норме уровня АД. В многочисленных исследованиях показано, что механизм действия DASH-диеты связан со снижением АД, массы тела, уровня липидов и ЛП в крови, ИР, выраженности воспаления, риска ССЗ и общей смертности; улучшением функция эндотелия, микробиома кишечника [50–58].

Диета DASH характеризуется высоким потреблением фруктов и овощей, бобовых, обезжиренных молочных продуктов, цельнозерновых продуктов, орехов, рыбы и птицы; снижение потребления НЖК, красного мяса и мясных продуктов, а также сладких напитков; низкое потребление натрия и очищенных зерен [50, 59].

DASH значительно снижает высокие концентрации hs-CRP по сравнению с другими диетами. При более длительном наблюдении снижение уровней hs-CRP в сыворотке было больше. Соблюдение здоровой диеты (MeDiet, тибетская диета и диета DASH) было связано со значительным снижением уровней CRP [60].

Диеты на растительной основе (скандинавская диета, диета MeDiet, вегетарианская и веганская диета, палеолитическая диета и DASH) улучшали профили воспаления, связанные с ожирением: CRP и sICAM-1 [61].

Применение DASH-диеты было связано с улучшением антропометрических показателей при ожирении (ИМТ, ОТ) и более низкими концентрациями TNF- α , IL-6, СРБ, WBC и PAI-1, также как и провоспалительных, протромботических и проатерогенных маркеров.

Установлено, что под ее влиянием отмечалось улучшение параметров липопротeinового профиля (ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ХС ЛПОНП) и биомаркеров гомеостаза глюкозы (НОМА, инсулин и глюкоза), уменьшение выраженности ИР, воспаления и окислительного стресса [62].

Сообщают о значительном снижении ИМТ, АД, ГЛП и уровня инсулина натощак у японцев с нелеченым высоким нормальным АД или АГ 1-й стадии, которые в течение 2 месяцев соблюдали модифицированную диету DASH (соль 8,0 г/день). Диета DASH также увеличивала общую АО-способность плазмы и уровень глутатиона [63].

Вегетарианство

Роль здорового питания в профилактике ССЗ давно признана. Результаты исследований подтверждают, что потребление определенных пищевых веществ, групп пищевых продуктов или определенных рационов питания положительно влияет на ДЛП и способствует профилактике ССЗ. Здоровый рацион питания также является основным фактором, определяющим экологическую устойчивость [64, 65].

В настоящее время основные рекомендации по питанию включают преимущественное использование растительных пищевых продуктов. Эти рекомендации направлены на сокращение потребления продуктов животного происхождения, как по соображениям здоровья, так и по экологическим соображениям [66, 67].

Преимущественно растительный рацион питания означает более высокое потребление фруктов, овощей, бобовых, цельнозерновых продуктов, орехов, семян и растительных масел, а также ограниченное потребление продуктов животного происхождения, таких как обезжиренные или нежирные молочные продукты, нежирное мясо и рыба.

Рацион питания на растительной основе варьирует от гибкого (с низким потреблением мяса) до песковегетарианского или от лакто/ововегетарианского до веганского, где растительные продукты составляют большую часть или всю пищу в рационе. С учетом макронутриентов, специфичным для растительной диеты является потребление более сложных углеводов и растительных белков наряду с более низким общим потреблением жиров, особенно меньшего количества НЖК и ТЖК и большего – ненасыщенных жирных кислот.

Диеты на растительной основе также содержат больше ПВ и небольшое количество фитостеринов (ФС) рядом с другими биологически активными веществами (БАВ) растительного происхождения, часто называемыми фитонутриентами, которые связаны с положительным воздействием на здоровье [64].

Существует общее мнение о том, что качество жира, т. е. состав ЖК в пищевых жирах, более важно, чем общее количество жира при лечении дислипидемии и профилактике ССЗ. Жирность пищевых продуктов определяется содержанием в них различных ЖК. Жиры животного происхождения, такие как жирное мясо, сливочное масло, полножирные молочные продукты, а также тропические масла – кокосовое и пальмовое масла, являются обычно

богатыми НЖК. Мясо и молочные продукты являются основными пищевыми источниками НЖК в западных диетах.

Напротив, растительные масла, как правило, богаты ненасыщенными ЖК: МНЖК (олеиновая кислота) и ПНЖК. Растительными источниками ПНЖК являются преимущественно ω -6 ЖК, такие как линолевая кислота, и некоторые ω -3 ЖК, такие как α -ЛНК. Длинноцепочечные ω -3 ЖК, такие как ЭПК и ДГК, поступают из морских источники (рыба, рыбий жир и водоросли) [68]. ТЖК, ненасыщенные ЖК с двойными связями в трансконфигурации естественным образом содержатся в сливочном масле, цельножирных молочных продуктах и мясе жвачных животных (коровы, овцы и козы).

Другими источниками ТЖК являются частично гидрогенизованные растительные масла. ТЖК обычно встречаются в коммерческих хлебобулочных изделиях, таких как выпечка, полуфабрикаты, а также продукты в кляре или во фритюре. ТЖК из частично гидрогенизованных масел были удалены из многих пищевых продуктов из-за их неблагоприятного воздействия на липиды крови и риск ССЗ, что приводит к существенному снижению их потребления, которое в настоящее время обычно составляет менее 1% энергии.

ТЖК и НЖК повышают уровень ХС ЛПНП, но ТЖК также снижает концентрацию ХС ЛПВП и, следовательно, оказывает наиболее неблагоприятное воздействие среди пищевых жирных кислот. Для профилактики ССЗ рекомендуется, чтобы снижение потребления НЖК сопровождалось увеличением потребления ПНЖК, но это не всегда достигается на популяционном уровне [69].

Механизм протекторного действия растительных рационов прежде всего связан с их жирнокислотным составом, а именно со значительным содержанием в них ненасыщенных ЖК. Замена НЖК ненасыщенными ЖК в рационе снижает уровень ХС ЛПНП, не влияя на уровень ХС ЛПВП и ТГ.

Эффект снижения уровня ХС ЛПНП выше, когда НЖК заменяется ПНЖК по сравнению с МНЖК. Замена НЖК углеводами, т. е. потребление диеты с низким содержанием жира и высоким – углеводов, снижает уровень и ХС ЛПНП, и ХС ЛПВП, повышает ТГ натощак и, следовательно, не улучшает общий профиль липидов в крови [70].

Таким образом, наиболее благоприятное воздействие на липиды крови достигается за счет замены НЖК ненасыщенными жирами. Дополнительный прием длинноцепочечных ω -3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) из рыбьего жира не оказывает существенного влияния на уровень ХС ЛПНП, но дозозависимо снижает концентрации ТГ [69].

Показано, что снижение потребления НЖК уменьшает риск развития ССЗ и ИБС. Имеются явные доказательства того, что частичная замена НЖК ненасыщенным жирными кислотами, особенно ПНЖК растительного масла (в основном ω -6 ЛК и ω -3, α -линоленовая кислота) снижает риск ССЗ, главным образом риск ИБС. Было обнаружено, что замена 5% от общего потребления энергии НЖК на ПНЖК снижает риск ИБС примерно на 10% [69, 70].

Совсем недавно показан значительно более низкий риск ИБС, когда 5% энергии из НЖК, ТЖК и рафинированных углеводов были заменены на МНЖК из растительных источников (растительные масла, орехи и семена), в то время как замена МНЖК из животных источников (красное и обработанное мясо и молочные продукты) не была связана с более низким риском ИБС [71].

Кроме того, продемонстрировано, что замена 5 г/день пищевых жиров (маргарин, майонез, сливочное масло или молочный жир) на более высокое потребление ОМ, богатого МНЖК, было связано с уменьшением риска ИБС и общего ССЗ на 5–7% [72].

Несмотря на то что более высокое потребление рыбы, рыбьего жира, а также ЭПК и ДГК связано с более низким риском ССЗ, особенно ИБС, среди населения в целом, более высокое потребление ЭПК и ДГК снижает риск ССЗ при вторичной профилактике [69, 73].

Замена НЖК на ПНЖК, МНЖК или цельнозерновые углеводы была связана с более низким риском ИБС, в то время как замена НЖК рафинированными углеводами и сахарами не влияла на риск ИБС [74].

Кроме того, более высокое потребление ПНЖК было связано с более низким риском ИБС по сравнению с более высоким потреблением рафинированных углеводов и сахара. Таким образом, богатые ПНЖК растительные жиры, а также продукты из цельного зерна в составе преимущественно растительной диеты полезны для здоровья сердечно-сосудистой системы.

Для лечения ДЛП полезны не все жиры растительного происхождения, особенно те, которые богаты НЖК (кокосовое масло). Его потребление значительно повышает уровень ХС ЛПНП по сравнению с другими растительными маслами, поэтому его не следует рекомендовать для снижения риска ССЗ, несмотря на его эффект повышения уровня ЛПВП [75].

Помимо благотворного воздействия на ДЛП, ненасыщенные ЖК, особенно ω -6 ПНЖК, благоприятно влияют на уровень глюкозы в крови и ИР, снижая риск СД2, фактор риска ССЗ [69, 70].

Рекомендации по общему потреблению жира обычно варьируются от 20 до 35% энергии; следует избегать повышенного потребления (35–40%), которое связано с повышенным потреблением НЖК. Сокращение потребления НЖК до <10% (а при ГХС<7%) и их замена на МНЖК и ПНЖК является основой большинства диетических рекомендаций [76].

ТЖК увеличивает риск ССЗ [28, 29], и его приема следует избегать. Потребление ω-3 ПНЖК, особенно ЭПК и ДГК, не входит в диетические рекомендации по снижению концентраций ХС и ХС ЛПНП, но некоторые – советуют потребление 200–500 мг ЭПК и ДГК в день (а при ГТГ 2–4 г/сут) или 1–2 порции жирной рыбы в неделю [73, 77].

Вегетарианские рационы обычно содержат меньше общего жира, особенно НЖК и ТЖК, больше ненасыщенных жиров и больше растительных белков, ПВ, ФС, микронутриентов (витаминов и минералов) и минорных БАВ. Регулярное употребление рыбы, особенно жирной рыбы, также рекомендуется как часть здорового для сердца рациона питания на растительной основе. Показано, что сочетание в растительных диетах ФС (2 г/сут) с различными типами ПВ (например, 3 г/сут бета-глюкана овса) или комбинация 10 г/сут подорожника и 2,6 г/сут ФС, добавленных в печенье, приводит к существенному снижению уровня ХС ЛПНП [78].

Кроме того, сочетание 3,3 г/сут ФС со здоровой диетой (с низким содержанием общего и насыщенного жира) демонстрирует аддитивный эффект ФС по сравнению с эффектом только диеты. Комбинируя ФС с другими растительными соединениями или продуктами, снижающими уровень ХС, можно добиться дальнейшего снижения уровня ХС-ЛПНП.

Эта диета на растительной основе сочетает в себе (на потребление энергии 2 000 ккал) 20 г /день вязкого ПВ из овса, ячменя, подорожника, баклажанов, яблок, апельсинов или ягод, около 50 г/день растительного белка из соевых продуктов или бобовых (фасоль, горох, нут и чечевица), 42 г/день орехов (орехи деревьев, такие как миндаль и арахис) и 2 г/день ФС в виде обогащенного ими маргарина ФС [79].

Эффективность рационов на растительной основе

До последнего времени диетические рекомендации по профилактике ССЗ обычно подчеркивали значение отдельных пищевых веществ и продуктов, например, снижение НЖК или увеличение потребления ПВ, рыбы, цель-

ного зерна, орехов, фруктов и овощей и меньше мяса. В настоящее время основное внимание уделяется роли рациона питания в лечении ДЛП и снижении риска ССЗ [80, 81].

Здоровый рацион питания обычно базируется на продуктах растительного происхождения с добавлением жирной рыбы, что снижает риск ССЗ [82, 83]. Обнаружено, что некоторые рационы снижают смертность от ССЗ и факторы их риска, такие как липиды крови, т. е. ОХС и ХС ЛПНП, или АД. К ним относятся традиционные диеты, использующиеся в Средиземноморье и в странах Северной Европы, схемы питания, предназначенные для контроля факторов риска ССЗ, такие как диета DASH и диета портфолио, а также диеты веганского типа.

Общей характерной чертой этих моделей питания является то, что они делают упор на растительную пищу при сниженном потреблении животной пищи. Потребление рационов на растительной основе оказывает благотворное влияние на липиды крови, особенно на уровень в сыворотке крови ОХС и ХС ЛПНП [84, 85].

Средиземноморская диета относится к традиционному питанию Греции, Крита и Южной Италии с основным источником жира – оливковым маслом (первого отжима) [82].

Под влиянием средиземноморской диеты значительно снижалась концентрация в сыворотке крови ХС ЛПНП и ТГ, на 19% – риск неуточненных ССЗ, на 30% – риск ИБС/острого инфаркта миокарда, на 27% – инсульта и на 18% – ишемического инсульта [82, 83].

Диета DASH включает высокое потребление овощей, фруктов и обезжиренных или низкожирных молочных продуктов. Наряду со снижением систолического и диастолического АД (САД и ДАД), для которого изначально была разработана эта диета, было также обнаружено, что она способствует снижению уровня ОХС и ХС ЛПВП без влияния на уровень ХС ЛПВП и ТГ.

Эффекты диеты DASH для снижения уровня ХС могут быть обусловлены высоким потреблением ПВ в составе фруктов, орехов, бобовых и цельного зерна и более низким – НЖК. Диета DASH снижает заболеваемость ССЗ на 20%, ИБС – на 21%, и риск инсульта – на 19% [85, 88].

В скандинавской диете особое внимание уделяется потреблению местных овощей (капуста и картофель), цельного зерна и злаков (овес, рожь и ячмень), выращенных в местных сезонных условиях фруктов, ягод, вместе с рапсовым маслом и жирной рыбой.

Потребление скандинавской диеты было связано со снижением уровня ОХС, ХС ЛПНП (без существенных изменений в ХС ЛПВП и ТГ), уровня САД и ДАД, что можно объяснить высоким содержанием в ней ПВ и низким – НЖК [82].

Диета Портфолио строится на растительной основе, включает потребление четырех известных продуктов, снижающих уровень ХС, т. е. вязких ПВ, растительных белков из сои и бобовых, орехов и ФС.

Диета Портфолио, сочетающая четыре признанных снижающих уровень ХС продукта / пищевых компонента с фоновой диетой с низким содержанием общего жира ($\leq 30\%$ энергии), НЖК ($< 7\%$) и ХС в рационе (< 200 мг/сут), приводит к клинически значимому снижению уровня ХС в сыворотке крови и других факторов риска ССЗ.

Под влиянием диеты Портфолио отмечается снижение уровня ХС ЛПНП (на 21%), САД, ДАД и CRP, а также предполагаемый 10-летний риск ИБС – на $\sim 13\%$ [79].

Вегетарианская диета основана на разнообразии овощей, бобовых, соевых продуктов, фруктов и цельных зерновых, иногда употребляются молочные продукты, яйца и рыба, но не мясо и птица. Строгая веганская диета исключает все продукты животного происхождения [82, 86]. Потребление вегетарианской диеты связано со снижением смертности от ИБС на 22%, риска ИБС – на 28% [86, 88].

Таким образом, доказано благотворное влияние конкретных макро- и микрокомпонентов растительной диеты (растительные жиры, ПВ и ФС) на лечение ДЛП и профилактику ССЗ.

Рационы питания на растительной основе, такие как средиземноморская и скандинавская диеты, диеты DASH и Портфолио, профилактируют ССЗ и снижают связанные с ними факторы риска, например, уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови. Продукты, составляющие основу этих диет, включают фрукты, овощи, бобовые, цельные зерна, орехи и семена.

Растительные продукты богаты ненасыщенными ЖК, ПВ, растительными белками, различными микронутриентами и фитонутриентами (ФС и полифенолы); в них мало НЖК и часто низкая энергетическая плотность по сравнению с продуктами животного происхождения [82–91].

Литература

1. Trautwein E.A., McKay S. The Role of Specific Components of a Plant-Based Diet in Management of Dyslipidemia and the Impact on Cardiovascular Risk Reprinted from: Nutrients 2020, 12, 2671, doi: 10.3390/nu12092671.
2. Micha R., Peñalvo J.L., Cudhea F., Imamura F., Rehm C.D., Mozaffarian D. Association between dietary factors and mortality from heart disease, stroke, and type 2 diabetes in the United States. *JAMA* 2017, 317, 912.
3. Yu E., Malik V.S., Hu F.B. Cardiovascular disease prevention by diet modification. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018, 72, 914–926.
4. Hayley E. Billingsley, Carbone S., Lavie C.J. Dietary Fats and Chronic Noncommunicable Diseases *Nutrients* 2018, 10, 1385, doi: 10.3390/nu10101385.
5. Pett K.D., Willett W.C., Vartiainen E., Katz D.L. The seven countries study. *Eur. Heart J.* 2017, 38, 3119–3121.
6. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chang A.R., Cheng S., Chi-
uve S.E., Cushman M., Delling F.N., Deo R., de Ferranti S.D., et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: A report from the American heart association. *Circulation* 2018.
7. U.S. Department of Health and Human Services. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans, 8th ed. U.S. Department of Agriculture: Washington, DC, USA, 2015. Available online: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/> (assessed on 27 September 2018).
8. Bartelt A., Kochne T., Tödter K., Reimer R., Müller B., Behler-Janbeck F., Heeren J., Scheja L., Niemeier A. Quantification of bone fatty acid metabolism and its regulation by adipocyte lipoprotein lipase. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1264.
9. Mancini A., Imperlini E., Nigro E., Montagnese C., Daniele A., Orrù S., Buono P. Biological and nutritional properties of palm oil and palmitic acid: Effects on health. *Molecules* 2015, 20, 17339–17361.
10. Guo J., Astrup A., Lovegrove J.A., Gijsbers L., Givens D.I., Soedamah-Muthu S.S. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Epidemiol.* 2017, 32, 269–287.
11. Dehghan M., Mente A., Rangarajan S., Sheridan P., Mohan V., Iqbal R., Gupta R., Lear S., Wentzel-Viljoen E., Avezum A., et al. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): A prospective cohort study. *Lancet* 2018.

12. Briggs M., Petersen K., Kris-Etherton P. Saturated fatty acids and cardiovascular disease: Replacements for saturated fat to reduce cardiovascular risk. *Healthcare* 2017, 5, 29.
13. Wang D.D., Hu F.B. Dietary fat and risk of cardiovascular disease: Recent controversies and advances. *Annu. Rev. Nutr.* 2017, 37, 423–446.
14. Ghebreyesus T.A., Frieden T.R. REPLACE: A roadmap to make the world trans fat free by 2023. *Lancet* 2018, 391, 1978–1980.
15. Prentice R.L., Aragaki A.K., Horn L., Thomson C.A., Beresford S.A.A., Robinson J., Snetselaar L., Anderson G.L., Manson J.E., Allison M.A., et al. V Low-fat dietary pattern and cardiovascular disease: Results from the women's health initiative randomized controlled trial. *2017*, 106, 25–43.
16. Howard B.V., Aragaki A.K., Tinker L.F., Allison M., Hingle M.D., Johnson K.C., Manson J.E., Shadyab A.H., Shikany J.M., Snetselaar L.G., et al. A low-fat dietary pattern and diabetes: A secondary analysis from the women's health initiative dietary modification trial. *Diabetes Care* 2018, 41, 680–687.
17. Tobias D.K., Chen M., Manson J.E., Ludwig D.S., Willett W., Hu F.B. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet. Diabetes Endocrinol.* 2015, 3, 968–979.
18. Gardner C.D., Trepanowski J.F., Del Gobbo L.C., Hauser M.E., Rigdon J., Ioannidis J.P.A., Desai M., King A.C. Effect of low-fat vs. low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: The DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA* 2018, 319, 667–679.
19. Dehghan M., Mente A., Zhang X., Swaminathan S., Li W., Mohan V., et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): A prospective cohort study. *Lancet* 2017, 390, 2050–2062.
20. Sacks F.M., Lichtenstein A.H., Wu J.H.Y., Appel L.J., Creager M.A., Kris-Etherton P.M., et al. Dietary fats and cardiovascular disease: A presidential advisory from the American heart association. *Circulation* 2017, 136, e1–e23.
21. World Health Organization Call for Public Comments on the Draft WHO Guidelines: Saturated Fatty Acid and Trans-Fatty Intake for Adults and Children. Available online: <http://www.who.int/nutrition/topics/sfa-tfa-public-consultation-4may2018/en/> (assessed on 4 May 2018).

22. Carbone S., Billingsley H., Abbate A. Associations of fats and carbohydrates with cardiovascular disease and mortality—PURE and simple? *Lancet* 2018, 391, 1679.
23. Ramsden C.E., Domenichiello A.F. PURE study challenges the definition of a healthy diet: But key questions remain. *Lancet* 2017, 390, 2018–2019. *Nutrients* 2018, 10, 1385.
24. Wang D.D., Li Y., Chiuve S.E., Stampfer M.J., Manson J.E., Rimm E.B., Willett W.C., Hu F.B. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern. Med.* 2016, 176, 1134.
25. O’Keefe J.H., DiNicolantonio J.J., Sigurdsson A.F., Ros E. Evidence not evangelism, for dietary recommendations. *Mayo Clin. Proc.* 2018, 93, 138–144.
26. Kosinski C., Jornayvaz F.R. Effects of ketogenic diets on cardiovascular risk factors: Evidence from animal and human studies. *Nutrients* 2017, 9, 517.
27. Seidelmann S.B., Claggett B., Cheng S., Henglin M., Shah A., Steffen L.M., et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: A prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018, 3, e419–e428.
28. Liu A.G., Ford N.A., Hu F.B., Zelman K.M., Mozaffarian D., Kris-Etherton P.M. A healthy approach to dietary fats: Understanding the science and taking action to reduce consumer confusion. *Nutr. J.* 2017, 16, 53.
29. Jacobson T.A., Maki K.C., Orringer C.E., Jones P.H., Kris-Etherton P., Sikand G., et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 2. *J. Clin. Lipidol.* 2015, 9.
30. Carbone S., Canada J.M., Buckley L.F., Trankle C.R., Billingsley H.E., Dixon D.L., Mauro A.G., Dessie S., Kadariya D., Mezzaroma E., et al. Dietary fat, sugar consumption, and cardiorespiratory fitness in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Basic Transl. Sci.* 2017, 2, 513–525.
31. Casas R., Castro-Barquero S., Estruch R., Sacanella E. Nutrition and Cardiovascular Health *Int J Mol Sci.* 2018 Dec; 19 (12): 3988. doi: 10.3390 / ijms19123988 PMCID: PMC6320919 PMID: 30544955.
32. Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M.-I., Corella D., Arós F., Gómez-Gracia E., Ruiz-Gutiérrez V., Fiol M., Lapetra J., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, e34.
33. Mayor S. Sixty seconds on the Mediterranean diet. *BMJ* 2018, 361.
34. Mozaffarian D. Food and weight gain: Time to end our fear of fat. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017, 4, 633–635.

35. Guasch-Ferré M., Salas-Salvadó J., Ros E., Estruch R., Corella D., Fitó M., Martínez-González M.A., Arós F., Gómez-Gracia E., Fiol M., et al. The PREDIMED trial, Mediterranean diet and health outcomes: How strong is the evidence? *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017; 27, 624–632.
36. The editors of the lancet diabetes & endocrinology expression of concern. Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: A prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018.
37. Miró Ò., Estruch R., Martín-Sánchez F.J., Gil V., Jacob J., Herrero-Puente P., Herrera Mateo S., Aguirre A., Andueza J.A., Llorens P., et al. Adherence to Mediterranean diet and all-cause mortality after an episode of acute heart failure: Results of the MEDIT-AHF Study. *JACC Heart Fail.* 2018; 6, 52–62.
38. Carbone S., Billingsley H.E., Abbate A. The Mediterranean diet to treat heart failure: A potentially powerful tool in the hands of providers. *JACC Heart Fail.* 2018; 6, 264.
39. Silveira B.K.S., Oliveira T.M.S., Andrade P.A., Hermsdorff H.H.M., Rosa C.O.B., Franceschini S.D.C.C. Dietary pattern and macronutrients profile on the variation of inflammatory biomarkers: Scientific Update. *Cardiol. Res. Pract.* 2018; 2018:4762575. doi: 10.1155/2018/4762575.
40. Casas R., Urpi-Sardà M., Sacanella E., Arranz S., Corella D., Castañer O., Lamuela-Raventós R.M., Salas-Salvadó J., Lapetra J., Portillo M.P., et al. Anti-Inflammatory Effects of the Mediterranean Diet in the Early and Late Stages of Atheroma Plaque Development. *Mediat. Inflamm.* 2017; 2017:3674390. doi: 10.1155/2017/3674390.
41. Kastorini C. M., Panagiotakos D. B., Chrysohoou C., Georgousopoulou E., Pitaraki E., Puddu P.E., Tousoulis D., Stefanidis C., Pitsavos C., ATTICA Study Group Metabolic syndrome, adherence to the Mediterranean diet and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. *Atherosclerosis.* 2016; 246:87–93. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.025.
42. Cainzos-Achirica M., Miedema M.D., McEvoy J.W., Cushman M., Dardari Z., Greenland P., et al. The prognostic value of high sensitivity C-reactive protein in a multi-ethnic population after >10 years of follow-up: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) *Int. J. Cardiol.* 2018; 264:158–164. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.027.
43. Lahoz C., Castillo E., Mostaza J.M., de Dios O., Salinero-Fort M.A., González-Alegre T., et al. Relationship of the Adherence to a Mediterranean Diet

and Its Main Components with CRP Levels in the Spanish Population. *Nutrients*. 2018; 10:379. doi: 10.3390/nu10030379.

44. Sureda A., Bibiloni M.D.M., Julibert A., Bouzas C., Argelich E., Llompart I., Pons A., Tur J.A. Adherence to the Mediterranean Diet and Inflammatory Markers. *Nutrients*. 2018; 10:62. doi: 10.3390/nu10010062.

45. Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M.I., Corella D., Arós F., Gómez-Gracia E., Ruiz-Gutiérrez V., Fiol M., Lapetra J., et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378:e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389.

46. Casas R., Sacanella E., Urpí-Sardà M., Corella D., Castañer O., Lamuela-Raventos R.M., et al. Long-Term Immunomodulatory Effects of a Mediterranean Diet in Adults at High Risk of Cardiovascular Disease in the PREvención con DIeta MEDiterránea (PREDIMED) Randomized Controlled Trial. *J. Nutr.* 2016; 146:1684–1693. doi: 10.3945/jn.115.229476.

47. Medina-Remón A., Casas R., Tresserra-Rimbau A., Ros E., Martínez-González M.A., Fitó M., Corella D., Salas-Salvadó J., Lamuela-Raventos R.M., Estruch R., et al. Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: A substudy of the PREDIMED trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017; 83:114–128. doi: 10.1111/bcpt.12986.

48. Arpón A., Milagro F.I., Razquin C., Corella D., Estruch R., Fitó M., Martí A., Martínez-González M.A., Ros E., Salas-Salvadó J., et al. Impact of consuming extra-virgin olive oil or nuts within a Mediterranean diet on DNA methylation in peripheral white blood cells within the PREDIMED-Navarra randomized controlled trial: A role for dietary lipids. *Nutrients*. 2017; 10:15. doi: 10.3390/nu10010015].

49. Corella D., Carrasco P., Sorlí J.V., Estruch R., Rico-Sanz J., Martínez-González M.Á., Salas-Salvadó J., Covas M.I., Coltell O., Arós F., et al. Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: A randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. *Diabetes Care*. 2013;36:3803–3811. doi: 10.2337/dc13-0955.

50. Soltani S., Chitsazi M.J., Salehi-Abargouei A. The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) on serum inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin. Nutr.* 2018; 37:542–550. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.018.

51. Woo J., Yu B.W.M., Chan R.S.M., Leung J. Influence of Dietary Patterns and Inflammatory Markers on Atherosclerosis Using Ankle Brachial Index as a Surrogate. *J. Nutr. Health Aging.* 2018; 22:619–626. doi: 10.1007/s12603-018-1031-7.
52. d'El-Rei J., Cunha A.R., Trindade M., Neves M.F. Beneficial Effects of Dietary Nitrate on Endothelial Function and Blood Pressure Levels. *Int. J. Hypertens.* 2016; 2016:6791519. doi: 10.1155/2016/6791519.
53. Marques F.Z., Mackay C.R., Kaye D.M. Beyond gut feelings: How the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018; 15:20–32. doi: 10.1038/nrccardio.2017.120.
54. Derkach A., Sampson J., Joseph J., Playdon M.C., Stolzenberg-Solomon R.Z. Effects of dietary sodium on metabolites: The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-Sodium Feeding Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017; 106:1131–1141. doi: 10.3945/ajcn.116.150136.
55. Mertens E., Markey O., Geleijnse J.M., Lovegrove J.A., Givens D.I. Adherence to a healthy diet in relation to cardiovascular incidence and risk markers: Evidence from the Caerphilly Prospective Study. *Eur. J. Nutr.* 2018; 57:1245–1258. doi: 10.1007/s00394-017-1408-0.
56. Jones N.R.V., Forouhi N.G., Khaw K.T., Wareham N.J., Monsivais P. Accordance to the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet pattern and cardiovascular disease in a British, population-based cohort. *Eur. J. Epidemiol.* 2018; 33:235–244. doi: 10.1007/s10654-017-0354-8.
57. Saglimbene V.M., Wong G., Craig J.C., Ruospo M., Palmer S.C., Campbell K., Garcia-Larsen V., Natale P., Teixeira-Pinto A., Carrero J.J., et al. The Association of Mediterranean and DASH Diets with Mortality in Adults on Hemodialysis: The DIET-HD Multinational Cohort Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29:1741–1751. doi: 10.1681/ASN.2018010008.
58. Neelakantan N., Koh W.P., Yuan J.M., van Dam R.M. Diet-quality indexes are associated with a lower risk of cardiovascular, respiratory, and all-cause mortality among Chinese adults. *J. Nutr.* 2018; 148:1323–1332. doi: 10.1093/jn/nxy094.
59. Rai S.K., Fung T.T., Lu N., Keller S.F., Curhan G.C., Choi H.K. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet, Western diet, and risk of gout in men: Prospective cohort study. *BMJ.* 2017; 357:j1794. doi: 10.1136/bmj.j1794.
60. Neale E.P., Batterham M.J., Tapsell L.C. Consumption of a healthy dietary pattern results in significant reductions in C-reactive protein levels in adults: A meta-analysis. *Nutr. Res.* 2016; 36:391–401. doi: 10.1016/j.nutres.2016.02.009.

61. Eichelmann F., Schwingshackl L., Fedirko V., Aleksandrova K. Effect of plantbased diets on obesity-related inflammatory profiles: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Obes. Rev.* 2016; 17:1067–1079. doi: 10.1111/obr.12439.
62. Phillips C.M., Harrington J.M., Perry I.J. Relationship between dietary quality, determined by DASH score, and cardiometabolic health biomarkers: A cross-sectional analysis in adults. *Clin. Nutr.* 2018; S0261–S5614 doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.028. in press.
63. Kawamura A., Kajiya K., Kishi H., Inagaki J., Mitarai M., Oda H., Umemoto S., Kobayashi S. Effects of the DASH-JUMP dietary intervention in Japanese participants with high-normal blood pressure and stage 1 hypertension: An open-label single-arm trial. *Hypertens. Res.* 2016; 39:777–785. doi: 10.1038/hr.2016.76.
64. Yu E., Malik V.S., Hu F.B. Cardiovascular Disease Prevention by Diet Modification. *JACC Health Promotion Series. J. Am. Coll. Cardiol.* 2018, 72, 914–926.
65. Willett W., Rockström J., Loken B., Springmann M., Lang T., Vermeulen S., Garnett T., Tilman D., DeClerck F., Wood A., et al. Food in the Anthropocene: The EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet* 2019, 393, 447–492
66. Bechthold A., Boeing H., Tetens I., Schwingshackl L., Nothlings U. Perspective: Food-based dietary guidelines in Europe. Scientific concepts, current status, and perspectives. *Adv. Nutr.* 2018, 9, 544–560.
67. Clark M.A., Springmann M., Hill J., Tilman D. Multiple health and environmental impacts of foods. *PNAS* 2019, 116, 23357–23362.
68. Eilander A., Harika R.K., Zock P.L. Intake and sources of dietary fatty acids in Europe: Are current population intakes of fats aligned with dietary recommendations? *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2015, 117, 1370–1377.
69. Zock P.L., Blom W.A.M., Nettleton J.A., Hornstra G. Progressing Insights into the Role of Dietary Fats in the Prevention of Cardiovascular Disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2016, 18, 111.
70. The Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Report on Saturated Fats and Health 2019. Available online: <https://www.gov.uk/government/publications/saturated-fats-and-health-sacn-report> (accessed on 31 August 2020).
71. Zong G., Li Y., Sampson L., Dougherty L.W., Willett W.C., et al. Monounsaturated fats from plant and animal sources in relation to risk of coronary heart disease among US men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018, 107, 445–453.

72. Guasch-Ferré M., Liu G., Li Y., Sampson L., Manson J.E., Salas-Salvadó J., Martínez-González M.A., Stampfer M.J., Willett W.C., Sun Q., et al. Olive Oil Consumption and Cardiovascular Risk in U.S. Adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020, **75**, S0735–S1097.
73. Innes J.K., Calder P.C. Marine Omega-3 (N-3) Fatty Acids for Cardiovascular Health: An Update for 2020. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, **21**, 1362.
74. Li Y., Hruby A., Bernstein A.M., Le S.H., Wang D.D., Chiuve S.E., Sampson L., Rexrode K.M., Rimm E.B., Willett W.C., et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: A Prospective Cohort Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015, **66**, 1538–1548.
75. Neelakantan N., Seah J.Y.H., van Dam R.M. The Effect of Coconut Oil Consumption on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Circulation* 2020, **141**, 803–814.
76. Sacks F.M., Lichtenstein A.H., Wu J.H.Y., Appel L.J., Creager M.A., Kris-Etherton P.M., et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease. A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017, **136**, e1–e23.
77. Rimm E.B., Appel L.J., Chiuve S.E., Djoussé L., Engler M.B., Kris-Etherton P.M., et al. American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Seafood Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: A Science Advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2018, **138**, e35–e47.
78. Ferguson J.J., Stojanovski E., MacDonald-Wicks L., Garg M.L. High molecular weight oat β-glucan enhances lipid-lowering effects of phytosterols. A randomised controlled trial. *Clin. Nutr.* 2020, **39**, 80–89. *171 Nutrients* 2020, **12**, 2671.
79. Chiavaroli L., Nishi S.K., Khan T.A., Braunstein C.R., Glenn A.J., Mejia S.B., Rahelić D., Kahleová H., Salas-Salvadó J., Jenkins D.J.A., et al. Portfolio Dietary Pattern and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2018, **61**, 43–53.
80. Blom W.A.M., Koppenol W.P., Hiemstra H., Stojakovic T., Scharnagl H., Trautwein E.A. A low-fat spread with added plant sterols and fish omega-3 fatty acids lowers serum triglyceride and LDL-cholesterol concentrations in individuals with modest hypercholesterolaemia and hypertriglyceridaemia. *Eur. J. Nutr.* 2019, **58**, 1615–1624.

81. Zampelas A., Magriplis E. Dietary patterns and risk of cardiovascular diseases: A review of the evidence. *Proc. Nutr. Soc.* 2020, **79**, 68–75.
82. Bechthold A., Boeing H., Schwedhelm C., Hoffmann G., Knuppel S., Iqbal K., De Henauw S., Michels N., Devleesschauwer B., Schlesinger S., et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019, **59**, 1071–1090.
83. Hemler E.C., Hu F.B. Plant-Based Diets for Cardiovascular Disease Prevention: All Plant Foods Are Not Created Equal. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2019, **21**, 18.
84. Magkos F., Tetens I., Bügel S.G., Felby C., Schacht S.R., Hill J.O., Raussin E., Astrup A. A Perspective on the Transition to Plant-Based Diets: A Diet Change May Attenuate Climate Change, but Can It Also Attenuate Obesity and Chronic Disease Risk? *Adv. Nutr.* 2020, **11**, 1–9.
85. Chiavaroli L., Viguiouk E., Nishi S.K., Blanco Mejia S., Rahelić D., Kahleová H., Salas-Salvadó J., Kendall C.W., Sievenpiper J.L. DASH Dietary Pattern and Cardiometabolic Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients* 2019, **11**, 338.
86. Glenn A.J., Viguiouk E., Seider M., Boucher B.A., Khan T.A., Blanco Mejia S., Jenkins D.J.A., Kahleová H., Rahelić D., Salas-Salvadó J. Relation of Vegetarian Dietary Patterns with Major Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Front. Nutr.* 2019, **6**, 80.
87. Ramezani-Jolfaie N., Mohammadi M., Salehi-Abargouei A. The effect of healthy Nordic diet on cardio-metabolic markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Eur. J. Nutr.* 2018, **58**, 2159–2174.
88. Kahleova H., Salas-Salvadó J., Rahelić D., Kendall C.W., Rembert E., Sievenpiper J.L. Dietary Patterns and Cardiometabolic Outcomes in Diabetes: A Summary of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients* 2019, **11**, 2209.
89. Rees K., Takeda A., Martin N., Ellis L., Wijesekara D., Vepa A., Das A., Hartley L., Stranges S. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019, **3**. 172 *Nutrients* 2020, **12**, 2671.
90. Yokoyama Y., Levin S.M., Barnard N.D. Association between plant-based diets and plasma lipids: A systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* 2017, **75**, 683–698.
91. Rosato V., Temple N.J., La Vecchia C., Castellan G., Tavani A., Guercio V. Mediterranean diet and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur. J. Nutr.* 2019, **58**, 173–191.

ГЛАВА 3. ПИТАНИЕ В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ. ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ

Пищевые продукты являются источниками макронутриентов (белков, жиров, углеводов) и микронутриентов (витаминов и минералов), необходимых для удовлетворения потребностей человека, роста, развития и воспроизведения [1].

Кроме того, пищевые продукты содержат БАВ, называемые «минорными биологически активными компонентами пищи», «биоактивными соединениями» или «фитохимическими веществами», которые способствуют сохранению здоровья [2].

Знание состава пищи (пищевых веществ и БАВ), а также определение различных групп пищевых продуктов, где они классифицируются, необходимы для принятия решений о приеме пищи и укрепления здоровья человека [1, 3].

Потребление пищевых продуктов из разных групп в сбалансированных пропорциях обеспечивает адекватное поступление пищевых веществ и БАВ с потенциальной пользой для здоровья человека [4].

Продемонстрировано, что разнообразная и сбалансированная диета с преобладающим потреблением группы пищевых продуктов растительного происхождения (фрукты, овощи, бобовые, злаки, орехи и т. д.) по сравнению с группами продуктов животного происхождения способствуют укреплению здоровья и снижению отрицательного воздействия на окружающую среду [5].

По данным комиссии Eat-Lancet, постоянная приверженность здоровому питанию могла бы ежегодно уменьшать на 19,0–23,6% общую смертность в мире (10,8–11,6 млн) [6].

Таким образом, неадекватный режим питания отрицательно влияет на окружающую среду и ставит под угрозу благополучие, качество жизни и выживание нынешнего и будущих поколений [7, 8].

Разработаны рекомендации для потребления следующих групп пищевых продуктов: фрукты, овощи, крахмалистые продукты (зерновые, преимущественно цельнозерновые продукты, хлеб, макароны, рис, картофель), бобовые, орехи, молоко и молочные продукты (йогурты, сыр), мясо и его производные, рыба, яйца, воды, и масла (растительные масла, самое главное, оливковое масло). Эти рекомендации представлены в таблице 1.

Таблица 1. Диетические рекомендации для каждой группы пищевых продуктов, предложенные Научным комитетом AESAN по [5]

Группа продуктов	Частота потребления	Масса каждой порции
Фрукты	3–5 порций в день. Иногда заменять на сок	120–200 г свежих фруктов 150 мл сока
Овощи	2–4 порции в день. Комбинируйте различные продукты (сырые и приготовленные)	150–200 г
Зерновые	Ежедневное потребление крахмалистых продуктов (предпочтительно цельного зерна). 4–6 порций в день	40–60 г хлеба 60–80 г макаронных изделий, риса
Бобовые	2–4 порции в неделю	50–60 г
Орехи	Еженедельно, несколько раз. Без добавления соли	по 20–30 г
Молочные продукты	Ежедневное потребление. 2–4 порции в день	200–250 мл молока 80–125 г свежего сыра 40–60 г зрелого сыра 125 г йогурта и других кисломолочных продуктов без добавления сахара
Мясо и продукты из него	2–4 порции в неделю. Предпочтительно мясо курицы или кролика. Не более 2 порций красного мяса в неделю	100–125 г
Рыба/морепродукты	Не менее 2 порций в неделю. 1–2 порции жирной рыбы/неделя	125–150 г
Яйца	2–4 яйца в неделю. Среднего размера	53–63 г
Вода	1,5–2,5 л/день	200–250 мл

Группа продуктов	Частота потребления	Масса каждой порции
Оливковое масло первого отжима	Ежедневное потребление. Предпочтительно в сыром виде	10 мл
Соль	<5 г соли в день = 2 г натрия в день. Не добавляйте во время приготовления. Избегайте пищи с добавлением соли	5 г
Сахар	-<30 г/день. Избегайте продуктов с добавлением сахара	5–10 г

Фрукты и овощи

Употребление достаточного количества фруктов и овощей жизненно важно для рациона здорового питания, связанного с более низким риском ССЗ. Европейское общество кардиологов (ESC) и Комитет по питанию Американской кардиологической ассоциации настоятельно рекомендуют ежедневное употребление нескольких порций фруктов и овощей для снижения риска ССЗ. Эти рекомендации основаны на эпидемиологических исследованиях и метаанализе [9–12].

Недавний метаанализ 83 исследований (71 клиническое испытание и 12 обсервационных исследований) показал, что более высокое потребление фруктов или овощей в значительной степени обратно связано с уровнями CRP и TNF- α ($p < 0,05$; оба) и напрямую – с повышенной пролиферацией популяций γδ-T-клеток [9].

Corley и соавт. [10] изучали связь между биомаркерами системного воспаления (CRP и фибриноген) и потреблением фруктов и овощей у 792 участников в возрасте 70 лет. Потребление фруктов и овощей с пищей измерялось с помощью частотного метода вопросника по частоте приема пищи (FFQ) из 168 пунктов.

Авторы описали, что более высокое потребление свежих фруктов было связано с более низким уровнем CRP (≤ 3 мг/л). Не было обнаружено значительной связи между потреблением овощей и уровнем CRP [10].

Похожие связи были обнаружены между уровнями фибриногена и потреблением фруктов или комбинированным потреблением фруктов и овощей. Кроме того, в поперечном исследовании, проведенном с участием

285 здоровых мальчиков и девочек-подростков в возрасте от 13 до 17 лет, было показано, что уровни CRP и IL-6 в сыворотке крови были обратно связаны с потреблением фруктов ($p = 0,004$) и только TNF- α – с потреблением овощей [11].

Поперечное исследование HELENA обнаружило, что потребление фруктов и орехов было отрицательно связано с уровнем IL-4 и TNF- α у 464 подростков (13–17 лет) из европейской когорты HELENA [12].

В поперечном анализе у 1 005 китайских женщин в возрасте от 40 до 70 лет была изучена связь между потреблением овощей и маркерами воспалительного и окислительного стресса. Результаты показали, что более высокое потребление овощей семейства крестоцветных было связано с более низкими концентрациями TNF- α , IL-1 β и IL-6 в сыворотке крови [13].

Кроме того, средняя разница концентраций между самым высоким и самым низким квинтилями потребления овощей семейства крестоцветных составляла 12,66% для TNF- α , 18,18% – для IL-1 β , и 24,68% – для IL-6. Во всех случаях наблюдалась связь между потреблением крестоцветных овощей и маркеров окислительного стресса (F2-изопростаны и 2,3-динор-5,6-дигидро-15-F2t-IsoP) [13].

Общеизвестно, что население большинства стран недостаточно потребляет овощи и фрукты. Только 12,2 и 9,3% взрослых американцев соответствуют рекомендациям по питанию на 2015–2020 годы для американцев по ежедневному потреблению фруктов и овощей соответственно.

Среди американцев группы с низким уровнем дохода овощи и фрукты потребляются меньше, чем в группе с более высоким уровнем дохода, и это является ключевым социально-экономическим неравенством в общем качестве рациона питания.

Низкое потребление фруктов/овощей является постоянной проблемой общественного здравоохранения. Разработаны Программы стимулирования потребления фруктов и овощей, которые используют мотивации для поощрения покупок этой группы пищевых продуктов. Преобладающее количество исследований по тестированию таких программ свидетельствуют о их положительном влиянии на покупку и/или потребление участниками овощей и фруктов [14].

Вино и другие ферментированные алкогольные напитки

В настоящее время имеется достаточно доказательств, что регулярное умеренное потребление ферментированных алкогольных напитков, в основном красного вина и пива, оказывает кардиозащитное действие и может оказывать положительное влияние на факторы риска ССЗ [15].

Вино

Четко идентифицированы фенольные соединения вина или винного происхождения, которые оказывают влияние на развитие атеросклероза. Потребление вина и его фенольные соединения уменьшают окисление ХС ЛПНП и окислительный стресс, а также увеличивают содержание NO, улучшая функцию эндотелия. Кроме того, этанол увеличивает уровень ХС ЛПВП и ингибирует агрегацию тромбоцитов, способствует фибринолизу и уменьшает системное воспаление [15, 16].

Janssen et al. исследовали взаимосвязь потребления вина и маркеров риска ССЗ (CRP, фибриноген, фактор VII и PAI-1) в многоэтнической выборке из 2 900 здоровых женщин среднего возраста, за которыми наблюдали в течение семи лет.

Авторы пришли к выводу, что умеренное употребление вина может защитить от ССЗ, что обусловлено более низкими концентрациями в крови пациентов CRP, фибриногена, фактора VII и PAI-1 по сравнению с трезвенниками или женщинами, пьющими мало вина [17].

Estruch et al. сообщили, что и красное вино, и джин обладают противовоспалительными свойствами за счет снижения уровней фибриногена (на 9%) и IL-1 α (на 21%), а также более низкого уровня hs-CRP в плазме (на 21%), sVCAM-1 (на 17%) и sICAM-1 (на 9%). Более того, экспрессия моноцитов была значительно снижена – на 27–32% (LFA-1, MAC-1, VLA-4) [18].

В другом рандомизированном перекрестном исследовании у 67 мужчин с высоким риском ССЗ изучали влияние этанола и фенольных соединений (30 г алкоголя в день) из красного вина, эквивалентного количеству деалкоголизированного красного вина и джина (30 г алкоголя в день) в течение 4 недель на экспрессию воспалительных биомаркеров атеросклероза.

Потребление 13 г алкоголя в составе красного вина в день способствовало увеличению плазменных концентраций IL-10 и снижению хемокинов, полученных из макрофагов (MDC). С другой стороны, sICAM-1, Е-селектин и IL-6 восстанавливались фенольными соединениями

красного вина. Фенольные соединения также подавляли экспрессию LFA-1 в Т-лимфоцитах и экспрессию MAC-1 и CCR2 в моноцитах. Концентрации антигена CD40, лиганда CD40, IL-16, MCP-1 и sVCAM-1 были понижены в обеих группах: этанол и фенольные соединения красного вина [19].

Roth et al. обнаружили, что выдержанное белое вино обладает большей способностью восстанавливать и поддерживать целостность эндотелия, чем джин. В этом рандомизированном контролируемом перекрестном исследовании участвовали 38 добровольцев-мужчин из группы высокого риска ССЗ (55–80 лет), которые получали 30 г этанола в день в виде выдержанного белого вина или джина в течение 3 недель [20].

В конце исследования экспрессия CD31 и CD40 в Т-лимфоцитах и экспрессия CCR2 и CD36 в моноцитах были ниже после употребления выдержанного белого вина. Кроме того, для выдержанного белого вина наблюдалось значительное снижение концентраций в плазме IL-8 и IL-18, sICAM-1 и sVCAM-1. Оба напитка показали значительное снижение экспрессии LFA-1, MAC-1, VLA4, CD40 и CD31, а также более низкие концентрации гамма-интерферона (IFN- γ) [20].

Estruch et al. обнаружили, что потребление вина более значительно снижает активность СОД в плазме и уровень МДА по сравнению с группой, получавшей джин [21].

Пиво

По сравнению с другими ферментированными напитками пиво имеет умеренное содержание полифенолов, но оказывает более сильное кардиозащитное действие, чем спиртные и безалкогольные напитки.

Эпидемиологические исследования показали, что потребление пива в низких и умеренных дозах снижает риск ССЗ, и его эффект сопоставим с эффектом умеренного потребления красного вина [22].

В 1999 г. Wannamethee et al. обследовали 7 735 британских мужчин в течение 17 лет и обнаружили, что регулярное употребление пива было связано с более низкой общей смертностью.

Позже было проведено РКИ с участием 33 человек для оценки воздействия 3 типов напитков: нефенольных алкогольных напитков (джин); пива – алкогольного напитка с умеренным содержанием фенолов; и безалкогольного пива с таким же количеством фенольных соединений. Пиво и джин показали лучшую динамику в сыворотке крови уровней ХС ЛПВП (на 5%) и адипонектина (на 7%) по сравнению с безалкогольным пивом.

Связанные с циркулирующими воспалительными биомаркерами уровни IL-1 α увеличились примерно на 24%, а уровни IL-5 снизились примерно на 14% после потребления пива и джина. Однако безалкогольное пиво значительное снижало концентрации гомоцистеина (на 6%) и улучшило уровень фолиевой кислоты примерно на 9% [23].

Орехи и семена

Орехи и семена являются важными источниками ЛНК, а также микроэлементов, полифенольных соединений, ФС и ПВ, которые снижают риск ССЗ [24, 25]. Орехи и семена, помимо ЛНК, содержат значительное количество кальция, магния и калия (табл. 2), которые являются основными минералами для здоровья ССС, главным образом для коррекции АГ [26–28].

Таблица 2. Состав семян, содержащих ЛНК (адаптировано из базы данных Министерства сельского хозяйства США (USDA) [31])

Показатели	Семена чииа	Семя конопли	Льняное семя	Грецкие орехи
Энергия (ккал)	136	155	150	183,12
Белок (г)	4,63	8,83	5,12	4,26
Общие липиды (г)	8,60	13,65	11,80	18,25
ПВ (г)	9,75	1,12	7,64	1,9
Углеводы (г)	11,79	2,42	8,08	3,83
Са (мг)	176,68	19,6	71,4	27,44
Магний (мг)	93,8	196	109,76	44,24
К (мг)	113,96	366	227,64	123,48
Линолевая кислота, 18:2, n-6 (г)	1,63	7,68	1,65	10,8
Альфа-ЛНК, 18:3, n-3 (г)	4,99	2,80	6,38	2,54
Соотношение n-6/n-3	0,32	2,74	0,25	4,25

Кроме того, орехи и семена являются источником белка. Несмотря на более низкие его уровни по сравнению с белком животного происхождения с точки зрения потребностей, для увеличения мышечной массы, потребление орехов и семян обратно коррелирует с заболеваемостью и смертностью от ССЗ [29, 30].

Как видно из таблицы 2, количество ЛНК, которое содержится в одной унции (28 г) льняного семени, семян чииа, семян конопли, грецких орехах,

превышает ее адекватный уровень потребления (1,1 г/день для женщин и 1,6 г/сут для мужчин) [31].

Орехи

Термин «орехи» подразумевает обычно такие плоды деревьев и кустарников, как миндаль, бразильский орех, кешью, фундук, макадамия, пекан, фисташка, греческий орех, каштаны, буковый орешек, кедровый орех.

Известный всем как орех арахис относится к бобовым культурам, однако поскольку по микронутриентному составу он близок к лесным орехам, то предположительно может обладать и сходными с орехами полезными свойствами. Орехи являются частью рациона человека с эры палеолита. Химический состав орехов представлен в таблице 3.

Таблица 3. Химический состав орехов

Орехи	Белок, г	Жир, г	НЖК, г	Углеводы, г	ПВ, г	Na, г	K, г	Mg, мг	Fe, мг	TЭ, мг	НЭ, мг	ЭЦ, ккал
арахис	26	45	8	10	8	23	658	182	5	10	19	552
греческие орехи	16	61	6	11	6	3	664	198	2	23	5	656
кешью	18	48	8	22	2	16	553	270	4	6	7	600
лещина	13	63	4	9	6	3	445	160	4	21	5	653
миндаль	18	54	5	13	7	10	748	234	4	31	6	609
фундук	15	61	4	9	6	3	717	172	3	20	5	651

В связи с высоким содержанием в них жира и, следовательно, высокой калорийностью потребление орехов долгое время расценивалось как признак нездорового рациона. В то же время в большинстве случаев орехи, растущие на кустах и деревьях, богаты МНЖК и ПНЖК, в том числе семейства ω-3, обладающими кардиопротекторными свойствами.

Наряду с этим орехи являются хорошим источником холина. Витаминоподобное вещество холин (который еще называют витамином В4) – липотропный фактор, активизирующий скорость расщепления жиров. Он синтезируется в организме с помощью аминокислоты метионина.

Название «холин» происходит от греческого слова *choly* – желчь, т. к. холин был получен из желчи.

Холин участвует в образовании фосфатидилхолина и сфингомиелина – основных компонентов клеточных мембран, обеспечивая клетке структурную целостность. Он также принимает участие в образовании

ацетилхолина, который обеспечивает человеку хорошую память, эмоциональное настроение, контроль за мышцами, поддержание основных функций ЦНС. С участием холина происходит передача импульсов, липидный обмен и развитие мозга.

Холин – активное соединение, которое крайне неустойчиво к высоким температурам. Любая термообработка вызывает полную утрату полезных качеств холина. В составе БАД он маркируется как Е 1001.

В таблице 4 указано содержание холина в различных видах орехов.

Таблица 4. Содержание холина в 100 г различных орехов

Орехи	Холин, мг
Фисташки	72
Арахис	65
Кешью	61
Миндаль	52
Фундук	46

Другие биологически активные соединения, входящие в состав орехов: макро- и микроэлементы (селен, магний, медь, калий), ПВ, витамин Е, ФС (β -сигостерин), аминокислоты, флавоноиды-антиоксиданты (их больше всего содержат пекан, фисташки, миндаль и фундук), – также могут способствовать улучшению кардиометаболического профиля у лиц с ССЗ [32–35].

В многочисленных крупных РКИ показано, что орехи, особенно арахис и греческие орехи, снижают риск возникновения заболеваемости и смертности от ССЗ [36]. Употребление орехов связано с более значительной потерей массы тела, снижением уровня АД [37], ХС ЛПНП [38], гипергликемии и ИР [39], воспалительных и окислительных медиаторов [40–42], улучшением эндотелиальной функции [41].

В недавнем обширном метаанализе было оценено 23 РКИ для изучения влияния употребления орехов на некоторые воспалительные биомаркеры (CRP, sICAM-1, sVCAM-1, IL-6, Е-селектин, TNF- α). Авторы обнаружили значительное снижение sICAM-1 (на 0,17 нг/мл) после приема орехов [42].

Yu et al. выясняли, коррелирует ли потребление орехов с уровнями воспалительных биомаркеров (CRP, IL-6 и рецептор 2 фактора некроза опухоли (TNFR2) у 5 013 участников исследования NHS и последующего исследования HPFS, не страдающих СД. Результаты свидетельствуют, что

более высокое потребление орехов ассоциировалось с более низкими уровнями воспалительных биомаркеров и IL-6 [40].

Рандомизированное исследование в параллельных группах с участием 50 пациентов с МС, получавших 30 г сырых орехов в день (15 г греческих орехов, 7,5 г миндаля и 7,5 г фундука), показало значительное снижение концентрации IL-6 в плазме крови по сравнению с контрольной диетой [43].

Аналогичные данные были получены в РКИ с 54 участниками, которые свидетельствовали о значительном снижении уровней фибриногена, ХС ЛПНП и фактора тромбоцитов 4 в группе, принимавшей фисташковые орехи, по сравнению с контрольной группой через 4 месяца. Кроме того, группа, принимавшая фисташки, показала более низкую экспрессию IL-6 (на 9%) и гена резистина (на 6%) [44].

Сходные результаты (-10,3% для IL-6 и CRP, -15,7% для TNF- α) были показаны в РКИ, проведенном в течение 12 недель у 20 китайских пациентов с СД2 и легкой гиперлипидемией (10 мужчин и 11 женщин, средний возраст 58 лет и ИМТ 26 кг/м²) [45].

Метаанализ 13 РКИ выявил снижение риска ИБС среди всех участников на 34% при максимальном уровне потребления орехов. Анализ доза-ответ продемонстрировал, что увеличение потребления орехов на 1 порцию в неделю было связано с 5%-м снижением риска ИБС.

Порция орехов во всех приведенных исследованиях составляет 1 унцию (28 г). Протекторный эффект в отношении ИБС был подтвержден в РКИ при потреблении участниками более 2 порций орехов в неделю [46].

В метаанализе РКИ с участием 200 000 человек показано, что у лиц, еженедельно потреблявших 5 порций орехов, риск ИБС был на 20% ниже, чем у тех, кто не получал их в составе рациона. При этом не было выявлено связи между потреблением орехов и риском развития инсульта [36].

Метаанализ других РКИ, напротив, выявил на 12% более низкий риск инсульта (14 исследований) и 19%-е снижение риска смерти от инсульта (7 исследований) у лиц с наивысшим потреблением орехов против групп с минимальным их потреблением [47].

Многоцентровое РКИ PREDIMED (2003–2011 гг.) планировалось и проводилось с целью изучения эффективности MeDiet с добавлением ОМили орехов в качестве первичной профилактики СС катастроф у 7 447 взрослых старше 55 лет с высоким риском ССЗ [48].

Участники придерживались следующих диет: 1) MeDiet+оливковое масло; 2) MeDiet+орехи; и 3) контрольная (гипохолестериновая) диета. После

года наблюдения в группе MeDiet+орехи отмечалось статистически более выраженное снижение распространенности МС (на 13,7%) по сравнению с группой лиц, придерживающихся диеты MeDiet+OM, и группой сравнения, находившихся на контрольном рационе (на 6,7 и 2,0% соответственно).

Продемонстрировано положительное влияние MeDiet+OM и MeDiet+орехи на уровень АД, липидный спектр сыворотки крови, факторы воспаления, окислительный стресс и атеросклероз сонных артерий, а также на экспрессию генов проатерогенных соединений (ЦОГ-2, IL-6, апо-A2, белок – переносчик холестеринового эфира и фактор транскрипции 7-like 2), задействованных в развитии сосудистых катастроф и тромбозов. Приверженность MeDiet с добавлением оливкового масла или различных орехов в течение 5 лет привела к снижению риска ССЗ на 30% [48].

Основываясь на данных национальной статистики Швеции и данных исследования PREDIMED, было проведено моделирование потенциального снижения риска ССЗ при потреблении шведами в возрасте 55–79 лет 30 г орехов в день, вместо фактически потребляемых 5 г/сут. Результаты моделирования показали, что увеличение ежедневного потребления орехов с 5 г до 30 г могло бы предотвратить 7 680 ССЗ и сохранить около 65 000 лет жизни [49].

Согласно данным Национального обследования здоровья и питания [NHANES] (США, 2005–2010 гг.) лица, потребляющие различные виды орехов (≥ 7 г/сут), имеют более высокий уровень ЛПВП в крови и более низкий ИМТ, меньшую окружность талии и более низкий уровень САД, чем лица, потребляющие < 7 г/сут [50].

Метаанализ 42 РКИ, среди участников которых 45% имели повышенный риск ССЗ, продемонстрировал влияние потребления различных орехов на липидный спектр крови. Более низкие концентрации в сыворотке крови ОХС, ХС ЛПНП, апо-B, ТГ отмечались у пациентов, потреблявших не менее 1 порции любых орехов в день [51].

Показано, что у пациентов (n=46), принимавших статины, ежедневное потребление 100 г миндаля в течение 4 недель приводило к дополнительному снижению концентрации ХС и ХС ЛПНП на 4,9% [52].

На основании метаанализа РКИ с участием 534 пациентов показано, что потребление миндаля способствовало значительному снижению в сыворотке крови уровня общего ХС (-10,69 мг/дл), ХС ЛПНП (-5,83 мг/дл), ХС ЛПВП (-1,26 мг/дл) и апо-B (-6,67 мг/дл); а также массы тела (-1,39 кг). Уровни ТГ, апо-A1, ЛП(а) не изменялись [34].

В исследовании PREDIMED было показано, что соблюдение MeDiet+орехи и MeDiet+OM в течение 5 лет приводило к значительному снижению ДАД, но не САД по сравнению с группой контроля [48].

Метаанализ 21 РКИ продемонстрировал, что потребление орехов способствует значительному снижению САД ($p = 0,02$), наиболее выраженному при потреблении фисташек ($p = 0,002$). На уровень ДАД наиболее значимый эффект оказывает прием фисташек ($p = 0,01$) и смеси орехов ($p = 0,04$) [43].

Известно, что эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии обратно пропорциональна риску ССЗ. Метаанализ 8 РКИ показал ее увеличение у лиц с высоким риском ССЗ при добавлении в рацион в течение 12 недель грецких орехов, фисташек или миндаля [44].

Аналогичные результаты были получены в метаанализе 10 исследований с участием 374 человек [45].

Достаточно часто высказываются опасения по поводу того, что повышенное потребление орехов с высоким содержанием жирных кислот и высокой калорийностью может привести к ожирению. Анализ данных NHANES 2005–2010 показал, что лица, использующие в питании древесные орехи (≥ 7 г/ день), имели значительно меньшие ИМТ и окружность талии, и на 23% меньшую вероятность набора массы тела [50].

В европейском РКИ EPIC-PANACEA с участием 373 293 пациентов в возрасте 25–70 лет было продемонстрировано, что увеличение массы тела за 5-летний период было значительно ниже (-0,07 кг) среди находившихся на диете с самым высоким квартилем содержания орехов (медиана – 12,4 г/сут) [56].

Более того, риск избыточной массы тела или ожирения был также на 5% ниже у лиц с самым высоким квартилем потребления орехов, по сравнению с теми, кто их не потреблял.

Данные эпидемиологических исследований подтверждают, что более высокое содержание орехов в изокалорийном рационе не приводит к увеличению массы тела. Скорее, включение орехов в диету может быть полезным для ее контроля, благодаря наличию белка и ПВ.

Показано, что диета с включением грецких орехов может способствовать снижению массы тела, сопоставимому с эффектом гипокалорийной диеты. Сто мужчин и женщин с избыточной массой тела и ожирением без СД были рандомизированы на 2 группы.

Для включения в исследование участники должны были соответствовать следующим критериям: возраст 21 года и старше, ИМТ от 27 до 40 кг/м², отсутствие аллергии на орехи. Рандомизированные группы не различались по полу, возрасту, образованию или этнической принадлежности.

Всем участникам было предоставлено подробное меню диеты на индивидуальном сеансе консультирования с диетологом, с помощью которого дефицит калорий был установлен персонально и был составлен план типового питания в соответствии с предпочтениями группы исследования и питания участников [57].

Общая цель рекомендаций по питанию состояла в том, чтобы способствовать снижению потребления энергии, создавая дефицит от 500 до 1 000 ккал/сут по сравнению с энергозатратами. Участники исследования получали диету с энергетической ценностью ≥ 1500 ккал/сут с включением в среднем 40 г грецких орехов в день или диету с калорийностью < 1500 ккал/сут, содержащую 28 г орехов. Таким образом, грецкие орехи обеспечивали приблизительно 15% от общего потребления энергии.

Применение обеих диет на протяжении 6-месячного периода способствовало снижению риска ССЗ. Уровень САД снизился в обеих группах через 3 мес. наблюдения, достигнутый результат сохранялся в течение 6 месяцев. При этом диета с включением грецких орехов способствовала снижению уровня общего ХС и ХС ЛПНП через 6 мес., соответственно, с 203 до 194 мг/дл и со 121 до 112 мг/дл ($p < 0,05$) [57].

Механизм влияния орехов на биомаркеры риска ССЗ (избыточная масса тела, АД и ДЛП) связан с наличием в них β-ситостерина, который является структурным аналогом ХС в организме и поэтому конкурирует с ним за абсорбцию в пищеварительной системе, что приводит к более низкой концентрации циркулирующего ХС ЛПНП и потенциально может предотвратить образование жировых полос и пенистых клеток в субэндотелиальном пространстве артерий, и тем самым уменьшить риск развития ССЗ [35, 58].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) подтвердило фактические данные о связи между потреблением орехов и ССЗ, одобрав следующий постулат по влиянию орехов на здоровье: «Научные данные предполагают, но не подтверждают, что употребление 42,5 г различных орехов в составе диеты

с низким содержанием насыщенных жиров и холестерина может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний».

Видимо, поэтому с 1980 по 2018 г. потребление американцами орехов возросло в 5 раз [34].

Метаанализ 15 РКИ (n=819448) выявил более низкую смертность (на 20%) при самом высоком уровне потребления орехов по сравнению с лицами с самым низким уровнем потребления орехов. В анализе доза-ответ наблюдалось снижение относительного риска общей смертности на 18% при увеличении потребления орехов на одну порцию в день.

Максимальное снижение риска наблюдалось при увеличении потребления орехов до 15–20 г/сут, или 5–6 порций в неделю. Установлено, что относительный риск смерти от инфекционных заболеваний снизился на 75% при увеличении потребления орехов (в сумме с арахисом) на одну порцию в день [59].

БАВ, содержащиеся в орехах, могут оказывать регулирующее влияние на окислительный стресс и воспаление, которые являются важными факторами укорочения теломер – признанных маркеров биологического старения. Было выдвинуто предположение, что потребление орехов может снизить риск заболеваний и увеличить продолжительность жизни путем влияния на длину теломер, которые защищают концы хромосом [60].

Регулярное потребление орехов, эквивалентное 28–30 г (одна порция), пять раз в неделю ассоциируется со значительным снижением риска ИБС в эпидемиологических исследованиях. В ряде РКИ показано, что ежедневное потребление орехов в составе диеты с низким содержанием НЖК приводит к снижению в сыворотке крови уровня ХС ЛПНП [61].

Поскольку 28–30 г орехов обеспечивают потребление энергии в размере не менее 160 ккал, ежедневное добавление такого их количества к рациону без исключения других продуктов может привести к увеличению массы тела.

Моделирующее исследование, в котором использовались данные NHANES за 2009–2012 гг. с участием 17 444 человек (в течение ≥ 1 года), показало, что замена стандартных перекусов между приемами пищи на изокалорийный «ореховый перекус» без добавления соли улучшает состав рациона за счет поступления эссенциальных микронутриентов, в том числе МНЖК, ПНЖК и ПВ, и не приводит к увеличению массы тела [62].

Последние годы рекомендации по питанию сместились в сторону диет с высоким содержанием растительных продуктов и низким содержанием

продуктов животного происхождения. Орехи являются источником ПНЖК, МНЖК, пищевых волокон, витаминов, минеральных и биологически активных веществ.

Результаты крупных проспективных когортных исследований показывают связь между регулярным потреблением орехов (≥ 140 г в неделю) и снижением риска ИБС. В РКИ получены убедительные доказательства того, что потребление орехов снижает концентрацию ОХС в сыворотке крови и улучшает гликемический контроль у людей с СД2.

Данные последних РКИ показывают, что более высокое потребление орехов не приводит к увеличению массы тела; скорее, включение орехов в рацион может способствовать контролю массы тела и ее снижению, уменьшению окружности талии в условиях гипокалорийной диеты. Метаанализ РКИ показывает, что потребление орехов связано с уменьшением риска смерти от всех причин и от хронических заболеваний [63].

Грецкие орехи

Грецкие орехи являются важным источником ЛНК [64, 65]. В 2-летнем исследовании с участием 236 пожилых людей, разделенных на две группы: контрольную – без потребления орехов и группу, в которой 15% энергии поступало из грецких орехов (около 30–60 г грецких орехов в день).

В результате проведенного исследования было обнаружено снижение уровня САД на 8,5 мм рт. ст. (при исходном – выше 125 мм рт. ст.); никаких изменений в ДАД не наблюдалось. Участникам, употреблявшим грецкие орехи, требовалась более низкие дозы антигипертензивных препаратов по сравнению с контрольной группой [66].

В тоже время недавний метаанализ не подтвердил гипотензивного действия грецких орехов [67].

В исследовании эффектов диет для потери массы тела 213 женщин с избыточной массой тела и ожирением получали 3 различных рациона: богатый рацион с большим содержанием грецких орехов (35% жира и 45% углеводов от общей калорийности) или с низким содержанием жира (20%) с высоким содержанием углеводов (65%) диета, или с высоким содержанием жиров (35%) и низким – углеводов (45%).

После 6 месяцев рациона с добавлением орехов уровень ХС ЛПВП значительно повысился, в то время как на рационе с низким содержанием жира и углеводов несколько снизился [68].

В другом исследовании [66] 99 женщин с избыточной массой тела и ожирением были рандомизированы на три группы, получавшие диеты с низким содержанием энергии: первая группа потребляла 300 г/неделю жирной рыбы (лосось), избегая растительных источников ω -3ПНЖК; вторая группа – рацион, включающий 18 грецких орехов в неделю, избегая потребления других растительных источников ω -3ПНЖК и рыбы; третья группа получала 150 г жирной рыбы и 9 грецких орехов в неделю, избегая потребления других источников ω -3ПНЖК.

После 12 недель диетического вмешательства по сравнению с группой, получавшей только рыбу, и группой, потреблявшей только грецких орехи, группа, находившаяся на рационе «рыба + грецкие орехи», показала большее увеличение уровня ХС ЛПВП (+ 3,6 мг/дл), снижение уровня САД (-5 мм рт. ст.), уровня глюкозы в крови натощак (-12 мг/дл), ХС ЛПНП (-6 мг/дл), высокочувствительного CRP (-0.51 мг/л), D-димера (-0.45 мг/дл), фибриногена (-22 мг/дл), АЛТ (-6 Ед/л), АСТ (-6 Ед/л), ФНО- α (-0.08 нг/мл) и IL-6 (-1.6 нг/мл) [69].

*Орехи кешью (*Anacardium Occidentale*L., Анакардиевые)*

Последние рекомендации Европейского общества по атеросклерозу (EAS) и ESC четко указывают, что высокое потребление фруктов, некрахмалистых овощей, орехов, бобовых, рыбы, растительных масел, йогурта и цельнозерновых продуктов, наряду с низким потреблением красного и обработанного мяса, продуктов с высоким содержанием рафинированных углеводов и соли связано с более низкой частотой ССЗ [70].

Эти данные указывают на то, что замена животных жиров растительными источниками жиров и ПНЖК может снизить риск ССЗ. Однако данные некоторых клинических испытаний весьма противоречивы [71–73].

В исследовании с участием 42 взрослых добавление 42 г орехов кешью в день было связано со значительным снижением уровня PCSK9 в плазме крови (270,8 нг/мл против 252,6 нг/мл). Этот эффект, однако, не был связан с каким-либо значительным изменением уровня ХС ЛПНП и активного компонента, ответственного за ингибицию PCSK9 [71].

Семена

Льняное семя является важным источником ЛНК и оказывает благотворное влияние на показатели липидов и кардиометаболические биомаркеры. Так, в исследовании с участием 21 пациента с ИБС ежедневное потребление 30 г

льняного семени в течение 12 недель способствовало снижению уровня CRP (-1.18 мг/л), IL-6 (-7.65 пг/мл) и TNF- α (-34.73 пг/мл) по сравнению с контролем.

Важно, что ни в одной из групп не наблюдалось существенного изменения массы тела, что, по-видимому, является очень важным, поскольку предполагает, что льняное семя может улучшать сердечно-сосудистые показатели независимо от потери массы тела [74].

В метаанализе РКИ у пациентов добавленное в рацион льняное семя или его производные (целые или молотые семена льна, льняное масло, БАД с включением лигнанов) способствовали уменьшению концентрации в плазме крови CRP и TNF- α , но не изменили уровень IL-6. Льняное семя было протестировано в виде цельного льняного семени, золотого льняного семени, льняного масла и добавок лигнана в дозировках от 360 мг до 60 г в течение 2–12 недель (в среднем 10 недель) [75].

В недавно опубликованном РКИ группу из 41 женщины разделили на две подгруппы. Пациенткам 1-й группы изменяли образ жизни (Рекомендации ассоциации «Американское сердце» + > 30 минут умеренной или интенсивной активности 3 раза в неделю) и добавляли 30 г/день коричневую муку из льняного семени в салат, йогурт или холодные напитки, а в группе 2 давались рекомендации по изменению образа жизни в течение 12 недель.

Авторы обнаружили, что группа, получавшая льняное семя, продемонстрировала значительные улучшения показателей ИР (HOMA-IR), уровня в плазме крови ТГ, hs-CRP, IL-6, лептина, ХС ЛПВП и адипонектина по сравнению с контролем [76].

Наряду с этим было обнаружено, что потребление 30 г льняного семени ежедневно плюс позитивные изменения образа жизни в течение 12 недель способствовали более выраженному снижению в сыворотке крови концентрации ОХС (-31,71 мг/дл), ТГ (-1,33 мг/дл), ХС ЛПНП (-22,64 мг/дл), АЛТ (-11,12 Ед/Л), АСТ (-5,37 Ед/Л) и гамма-глутамилтрансфераза (-11,54 Ед/л), а также выраженности симптомов стеатоза печени, относительно группы, подвергшейся только изменению образа жизни.

Следует отметить, однако, что в обеих группах наблюдалось снижение ИМТ ($30,37 \pm 4,42$ до $28,05 \pm 3,89$ кг/м² в группе, получавшей льняное семя плюс улучшение образа жизни, и от $33,37 \pm 5,56$ до $32,42 \pm 5,98$ в контроле), в результате, скорее всего, снижения потребления энергии в обеих группах ($2379,41 \pm 473,74$ ккал до $2117,47 \pm 378,46$ ккал и $2424,45 \pm 470,89$ ккал до

$1966,39 \pm 449,52$ ккал соответственно). Эти результаты подтверждают гипотезу о благотворном влиянии льняного семени независимо от изменений в потреблении энергии и составе тела [77].

В зеркальном РКИ с участием 98 пациентов, страдающих МС, те же исследователи наблюдали сопоставимые результаты, в которых 30 г льняного семени плюс позитивные изменения образа жизни в течение 12 недель снизили частоту МС на 76%, в то время как в группе только с изменением образа жизни – на 36,4%. Аналогичным образом, обе группы в одинаковой степени снизили потребление калорий (с $2423,04 \pm 468,98$ ккал до $2198,76 \pm 455,47$ ккал и $2410,26 \pm 451,87$ ккал до $2079,89 \pm 465,46$ ккал для группы, потреблявшей льняное семя, и группы контроля) [78].

Масла

Масла, богатые ЛНК, являются важным средством для исследования ее эффектов. Несмотря на присутствие в масле других ЖК и жирорастворимых соединений, отсутствие клетчатки, витаминов, особенно водорастворимых, сводит к минимуму влияние этих факторов. Содержание ω -6 ПНЖК в маслах необходимо обязательно учитывать при рассмотрении в них количества ω -3, поскольку подсолнечное, кукурузное, ореховое, хлопковое, соевое и арахисовое масла являются важными источниками ω -6 ПНЖК (табл. 5).

Таблица 5. Содержание ЛНК и основных пищевых веществ в маслах
(в 1 столовой ложке/13,6 г)

Масло	ЭЦ, ккал	Жиры г	Вит Е, мг	НЖК г	МНЖК г	ПНЖК г	ЛК, г	ЛНК, г	ω -6/ ω -3
Льняное	120	13,6	0,064	1,22	2,51	9,23	1,95	7,26	0,26
Грецкого ореха	120	13,6	0,054	1,24	3,1	8,61	7,19	1,41	5,09
Рапсовое	120	13,6	2,38	1,01	8,64	8,61	2,58	1,24	2,08
Соевое	120	13,6	1,11	2,13	3,1	7,85	6,93	0,92	7,53
Кукурузное	120	13,6	1,94	1,76	3,75	7,44	7,28	0,158	46,07
Оливковое	120	13,6	1,94	1,86	9,85	1,42	1,32	0,103	12,81
Хлопковое	120	13,6	4,80	3,52	2,42	7,06	7,00	0,027	259,2
Кокосовое	121	13,5	10,01	11,2	0,861	0,231	0,229	0,003	76,33
Арахисовое	120	13,6	2,12	2,28	6,24	4,32	4,32	0	-
Миндальное	120	13,6	5,33	1,12	9,51	2,37	4,32	0	-
Подсолнечное	120	13,6	5,59	1,40	2,65	8,94	8,94	0	-

Льняное, грецкое и рапсовое масла являются основными источниками ЛНК. Соевое масло содержит умеренное количество ЛНК, в диапазоне 2,7–7,8% [79, 80]. Самые высокие или самые низкие источники ЛНК среди обычных масел, используемых для приготовления пищи.

Кроме того, основными источниками ЛК могут быть отмечены масла подсолнечника, кукурузы, грецкого ореха, хлопкового семени, сои и арахиса соответственно. Адаптировано из базы данных Министерства сельского хозяйства США (USDA).

Льняное масло

Было исследовано воздействие 25 мл/сут льняного масла или 25 мл/сут подсолнечного масла, вводимого в течение 7 недель 60 пациентам, страдающим МС. Уровни IL-6 в сыворотке крови более значительно снизились в группе, получавшей льняное масло (от 9,37 до 7,90 пг/мл), по сравнению с подсолнечным маслом (от 9,22 до 8,48 пг/мл). Хотя эта дозировка считалась высокой, ни в одной из групп не сообщалось о побочных эффектах [81].

В исследовании с участием 60 женщин с гестационным СД, ежедневное потребление в течение 6 недель 2 г/сутки капсул льняного масла, которые содержали 800 мг/сут ЛНК, способствовало большему снижению в крови концентрации ТГ (-40,5 мг/дл), инсулина (-2,2 мкЕд/мл), и hs-CRP (-1,3 мг/л) по сравнению с аналогичной группой, получавшей капсулы с подсолнечным маслом. В группе, получавшей льняное масло, также наблюдалось улучшение эффектов рецептора ЛПНП, пониженная экспрессия генов IL-1 и TNF- α , снижение уровня MDA и повышение нитритов и глутатиона [82].

В недавнем исследовании 59 взрослых с избыточным весом и ожирением АГ I стадии получали по 10 г в день рафинированного холодного отжима льняное масло (4,7 г ЛНК) в течение 12 недель, что способствовало уменьшению содержания свободных ЖК (-58 мкмоль/л) и TNF- α (-0,14 пг/мл) в плазме крови. Хотя потребление ЛНК в этом исследовании было примерно в 3–5 раз выше рекомендуемой суточной нормы, оно не улучшило показатели функции ССС [83].

Известно, что индекс Омега-3 (ОЗI) отражает относительное процентное содержание ЭПК и ДГК в мембранах эритроцитов и считается суррогатным биомаркером ССЗ.

При исследовании у лиц с низким исходным уровнем ω -3 ПНЖК влияния БАД с рыбьим жиром или льняным маслом на ОЗI было обнаружено, что добавление 2,1 г /день длинноцепочечных ω -3 ПНЖК (1296 мг ЭПК + 864 мг

ДГК) в течение 8 недель увеличивал ОЗИ с 4,3 до 7,8%, с последующим постепенным снижением до 5,7% и до 3,8% через 4 и 16 недель после окончания периода приема БАД соответственно [84].

С другой стороны, добавление льняного масла (3 510 мг ЛНК + 900 мг ЛК/сут) за тот же период существенно не изменило ОЗИ, но увеличило содержание не только ЭПК, но и ω 3-ДПК, которая находится между ЭПК и ГК на пути десатурации. Было высказано предположение, что ОЗИ выше 8% благоприятен для предотвращения ССЗ, в то время как ≤ 4% интерпретируется как низкий. Соответственно, преимущества ЛНК в качестве кардиопротектора могут быть подкреплены его ролью в качестве субстрата для ЭПК, обладающей провоспалительным действием [84, 85].

Соевое масло

Соевое масло содержит умеренное количество ЛНК, и в нескольких исследованиях был продемонстрирован умеренный положительный эффект соевого масла. Так, у 52 пациентов, получавших 6 г/сут льняного или соевого масла в течение 12 недель, отмечалось значительное снижение уровня инсулина в сыворотке крови (от 17,1 до 10,9 мкМЕ/мл и от 12,6 до 10,6 мкМЕ/мл соответственно) и значения НОМА (3,8–2,4 и 3,1–3,0) при сравнении исходного уровня с окончанием вмешательства. Группа лиц, получавших льняное масло, имела более выраженную динамику показателей [86].

В другом исследовании 16 женщин с ГХС (< 300 мг/сут) в течение 10 недель получали соевое масло в количестве 20% по калорийности в составе диеты для поддержания массы тела [83]. Лица контрольной группы в течение 8 недель потребляли ту же диету, но без соевого масла. По сравнению с контролем уровни ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ХС ЛПНП малой плотности (sdЛПНП) были снижены в конце 10-недельного периода вмешательства с соевым маслом [87].

Рапсовое масло

В метаанализе 27 РКИ потребление рапсового масла было связано со снижением уровня ОХС на 7,24 мг/дл и ХС ЛПНП – на 6,4 мг/дл в сыворотке крови по сравнению с подсолнечным маслом и НЖК. В целом суточная доза рапсового масла варьировалась от 12 до 50 г в течение 21–180 дней. Большинство исследований в этом метаанализе были проведены с участием лиц с нарушениями липидного обмена и пациентов с ССЗ, СД 2-го типа, ожирением, МС или неалкогольной жировой болезнью печени [88].

У 10 здоровых мужчин старше 25 лет через 24 ч отмечалось усиление окисления липидов под влиянием обогащения рациона питания рапсовым маслом по сравнению с обогащением пальмовым маслом, источником НЖК [89].

Хорошо известно, что замена НЖК на МНЖК и ПНЖК может снизить общую смертность. Научно-консультативный комитет Соединенного Королевства по питанию в 2019 году пришел к выводу, что рекомендация для населения о среднем вкладе НЖК в общее потребление калорий должна оставаться на уровне не более 10% от общей калорийности рациона и что сокращение потребления НЖК снижает риск ССЗ [90].

Снижающие уровня ХС под влиянием рапсового масла можно объяснить не только содержанием в нем МНЖК, причем наиболее распространенной является олеиновая кислота, составляющая примерно 54,5% от общего количества ЖК масла [91].

Значительное количество олеиновой кислоты в рапсовом масле может объяснить положительную динамику липидов и ЛП и снижение риска ССЗ [92]. Содержание ЛНК в рапсовом масле составляет 6–10% от общего количества ЖК [93].

Другие растительные источники МНЖК и ПНЖК могут иметь большую эффективность по сравнению с рапсовым маслом. Например, потребление кунжутного масла лучше контролировало гликемию по сравнению с рапсовым маслом у лиц с СД 2. В этом исследовании потребление рапсового масла способствовало повышению уровня глукозы в сыворотке крови натощак (на $7,72 \pm 3,15$ мг/дл, $p < 0,05$). В тоже время кунжутное масло снижало уровень инсулина в сыворотке крови ($-6,00 \pm 1,72$ мМЕ/мл, $p < 0,05$) в течение 9-недельного периода вмешательства [93].

Оливковое масло

Несколько исследований и метаанализов продемонстрировали противовоспалительное действие диет, богатых ОМ [94, 95]. Биоактивные компоненты ОМ, основного ключевого продукта питания MeDiet, продемонстрировали снижение воспаления, окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции [94].

Недавний метаанализ в 30 РКИ (3 106 участников ежедневно потребляли 1 мг и 50 мг ОМ) обнаружил значительное снижение CRP ($-0,64$ мг/л) и IL-6 ($-0,29$ мг/л) по сравнению с контролем. Кроме того, дилатация (FMD) была значительно увеличена у субъектов с самым высоким потреблением ОМ [96].

В нескольких исследованиях PREDIMED сообщалось, что MeDiet с добавлением ОМ приводит к снижению уровней N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), увеличению толщины интима-медиа (ТИМ) у пациентов с повышенным исходным уровнем ТИМ, улучшению САД и ДАД как у пациентов с АГ, так и без нее [97, 98].

MeDiet оказывала ингибирующий эффект на экспрессию генов, связанных с прогрессированием бляшек, таких как MMP-9, NF-κβ или MCP-1, за счет увеличения IкB. Экспрессия гена киназы (IкBα) после приема MeDiet+ОМ стабилизирует молекулу NF-κβ в цитоплазме, поддерживая ее в «неактивированном» состоянии [99].

Ежедневное потребление 30 мл ОМ или 30 мл ОМ с добавлением эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG) у 82 субъектов (≥ 18 лет) с ранним атеросклерозом показало улучшение эндотелиальной функции, независимо от приема EGCG, через 4 месяца вмешательства. Однако группа ОМ+EGCG продемонстрировала значительное снижение воспалительных параметров (sICAM-1, лейкоциты, моноциты и лимфоциты) [100].

Кроме того, показано увеличение АО способности плазмы, уровня АО ферментов (каталазы и глутатионпероксидазы), а также улучшение экспрессии СОД у 45 здоровых взрослых (21–45 лет, ИМТ $21,4 \pm 0,5$ кг/м²), которые принимали 50 мл ОМ в течение 30 дней [101].

Прием ОМ, по-видимому, положительно влияет на функцию эндотелия. Наконец, в исследовании VOLOS (с ОМ первого отжима) участники с легкой ДЛП были рандомизированы в две группы (ежедневное потребление 40 мл ОМ с 166 мг/л гидрокситирозола по сравнению с очищенным ОМ вместе с 2 мг/л гидрокситирозола) в течение 7 недель. Результаты показали значительное снижение уровня тромбоксана B2 (TXB2) на 20% в группах, получавших ОМ [102].

Морские водоросли

Использование морских водорослей для приготовления пищи и в качестве БАД набирает все большую популярность во всем мире [103].

Как функциональная пища, морские водоросли являются вегетарианским источником ω-3 ПНЖК, белка и микроэлементов [104]. Спирулина и хлорелла являются коммерчески доступными экстрактами биомассы цианобактерий и зеленых водорослей [105].

Как спирулина, так и хлорелла часто считаются ценными источниками ω-3 ПНЖК. Однако надо учитывать, что для поступления 2-3 г общего количества липидов необходимо потребить примерно 28 г их в порошкообразной форме. Спирулина и хлорелла содержат не только макро- и микроэлементы, но также и соединения с АО свойствами [106].

Метаанализ, опубликованный в 2016 году [102], показал, что в целом ежедневное потребление от 1 до 10 г спирулины привело к значительному улучшению липидного профиля за счет снижения ОХС на 47 мг/дл, ХС ЛПНП – на 41 мг/дл, ТГ – на 44 мг/дл, одновременно с увеличением ХС ЛПВП на 6 мг/дл. В этот метаанализ были включены 7 плацебо-контролируемых РКИ продолжительностью 2–4 месяца с участием пациентов с СД, ССЗ и ДЛП. Эффективная и практичная доза спирулины составляла около 4 г/сут в капсулах или порошке [107, 108].

Содержание ω-3 ПНЖК в спирулине не было единственным фактором, приведшим к положительным результатам. Добавление 300 мг/сут хлореллы в течение 8 недель снижало уровни TNF-α по сравнению с группой плацебо, в РКИ 70 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [109]. В 8-недельном РКИ были обследованы 44 женщины, страдающие первичной дисменореей и получавшие хлореллу в дозе 1 500 мг/сут, под влиянием которой обнаружено снижение уровня hs-CRP (с 2590,00 ± 1801,66 до 974,21 ± 292,85 нг/мл) по сравнению с контролем [110].

Наряду с этим в японской выборке населения 40 таблеток хлореллы ежедневно потребляли 17 лиц с погранично высокими уровнями глюкозы в крови, ОХС и ТГ, а также 17 здоровых лиц. После 16 недель приема БАД было обнаружено снижение содержания жира в организме, ОХС в сыворотке крови и уровня глюкозы в крови натощак в обеих группах [111].

Эффективность продуктов – источников линоленовой кислоты

СД 2, ожирение, ДЛП и АГ – состояния, которые связаны с провоспалительным состоянием. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что потребление пищевых продуктов, богатых ЛНК, может снижать уровни биомаркеров, связанных с воспалением, и частоту ССЗ [112, 113].

Исключительно веганские диеты должны быть тщательно изучены из-за риска дефицита ω-3 ПНЖК. Помимо более низкого потребления общих жиров и НЖК, еще одной характеристикой исключительно веганских диет

является более высокое соотношение в рационе ω -6 ПНЖК. По этим причинам рекомендации для веганских диет должны включать соответствующее количество ЛНК, в сочетании со сбалансированным соотношением ПНЖК ω 3 / ω 6 [112].

Тщательный подсчет калорийности рациона имеет решающее значение при добавлении нового источника липидов в рацион питания. Так, у 14 физически активных здоровых лиц 30 лет ежедневное употребление около 103 г арахисового масла в течение 4 недель привело к заметному увеличению жировых отложений [114].

Диета, бедная ω -3 ПНЖК и богатая ω -6 ПНЖК, в долгосрочной перспективе приводит к воспалению и повышенному риску заболеваний, включая ССЗ. Если пациент не соблюдает диету, включающую жирную рыбу или БАД с рыбьим жиром, то продукты, богатые ЛНК, важны, по крайней мере, для частичного удовлетворения потребности в ПНЖК ω -3, в то же время снижая биодоступность ЛК. Кроме того, некоторые люди могут отказаться от приема БАД из-за дополнительных затрат, выбора диеты, такой как веганство и вегетарианство.

Такой выбор образа жизни и обстоятельства еще больше подчеркивают необходимость тщательного планирования питания, включающего источники ω -3 ПНЖК. Периодический прием БАД с рыбьим жиром может быть возможен 2–3 раза в год в течение 1–4 месяцев с последующим консультированием по вопросам питания и наблюдением за потреблением пищевых продуктов, богатых ЛНК.

В качестве стратегии питания для людей, которые по той или иной причине не употребляют рыбу и БАД с рыбьим жиром, может быть добавление в рацион продуктов, богатых ЛНК, например, семян льна и семян чии или их масел.

Льняное масло является более эффективным, чем масло грецкого ореха, потому что содержит ЛНК в 5 раз больше. В рапсовом и соевом масле количество ЛНК намного меньше по сравнению с льняным маслом.

В морских водорослях, таких как спирулина и хлорелла, небольшое количество ω -3 ПНЖК в обычных дозах их потребления. Их кардиопротекторное действие, по-видимому, обусловлено содержанием АО. Потребление продуктов, богатых ЛНК, является важным для тех, кто ищет источники ω -3, помимо рыбы и рыбьего жира.

Однако увеличение потребления ЛНК следует сочетать с контролем количества калорий и ω -6 ПНЖК, поскольку это приводит к нежелательным

эффектам, таким как увеличение жировой массы и нарушениям кардиометаболической регуляции.

Литература

1. Moreiras O., Carbajal A., Cabrera L., Cuadrado C. Tablas de Composición de Alimentos. Guía de Prácticas, 9th ed., Ediciones Pirámide: Madrid, Spain, 2018.
2. Domínguez Díaz L., Fernández-Ruiz V., Cámara M. Phytochemicals and Nutraceuticals with Particular Health-Promoting Effects. Pharmatech 2020, 48, 74–78.
3. Cámara M., Giner R.M., González-Fandos E., López-García E., Mañes J., Portillo M.P., Rafecas M., Domínguez L., Martínez J.A. Food-Based Dietary Guidelines around the World: A Comparative Analysis to Update AESAN Scientific Committee Dietary Recommendations. Nutrients 2021, 13, 3131. <https://doi.org/10.3390/nu13093131>.
4. OMS—Alimentación Sana. Available online: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (accessed on 26 May 2021).
5. AESAN (Working Group); Martínez J.A., Cámara M., Giner R., González E., López E., Mañes J., et al. Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the Review and Update of Dietary Recommendations for the Spanish Population. Available online: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/evaluacion_riesgos/informes_cc_ingles/DIETARY_RECOMMENDATIONS.pdf (accessed on 30 August 2021).
6. Willett W., Rockström J., Loken B., Springmann M., Lang T., Vermeulen S., et al. Food in the Anthropocene: The EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. Lancet Commissions 2019, 393, 447–492.
7. Bechthold A., Boeing H., Tetens I., Schwingshackl L., Nöthlings U. Perspective: Food-based dietary guidelines in Europescientific concepts, current status, and perspectives. Adv. Nutr. 2018, 9, 544–560.
8. Tuomisto H.L. Importance of considering environmental sustainability in dietary guidelines. Lancet Planet Health 2018, 2, e331–e332.
9. Hosseini B., Berthon B.S., Saedisomeolia A., Starkey M.R., Collison A., Wark P.A.B., et al. Effects of fruit and vegetable consumption on inflammatory biomarkers and immune cell populations: A systematic literature review and meta-analysis. Am. J. Clin. Nutr. 2018; 108:136–155. doi: 10.1093/ajcn/nqy082.

10. Corley J., Kyle J.A., Starr J.M., McNeill G., Deary I.J. Dietary factors and biomarkers of systemic inflammation in older people: The Lothian Birth Cohort 1936. *Br. J. Nutr.* 2015; 114:1088–1098. doi: 10.1017/S000711451500210X.
11. Holt E.M., Steffen L.M., Moran A., Basu S., Steinberger J., Ross J.A., Hong C.P., Sinaiko A.R. Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. *J. Am. Diet Assoc.* 2009; 109:414–421. doi: 10.1016/j.jada.2008.11.036.
12. Arouca A., Michels N., Moreno L.A., González-Gil E.M., Marcos A., Gómez S., et al. Associations between a Mediterranean diet pattern and inflammatory biomarkers in European adolescents. *Eur. J. Nutr.* 2018; 57:1747–1760. doi: 10.1007/s00394-017-1457-4.
13. Jiang Y., Wu S.H., Shu X.O., Xiang Y.B., Ji B.T., Milne G.L., et al. Cruciferous vegetable intake is inversely correlated with circulating levels of proinflammatory markers in women. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2014; 114:700–708. doi: 10.1016/j.jand.2013.12.019.
14. Katherine Engel and Elizabeth H. Ruder Fruit and Vegetable Incentive Programs for Supplemental Nutrition Assistance Program (SNAP) Participants: A Scoping Review of Program Structure Reprinted from: *Nutrients* 2020, 12, 1676, doi:10.3390/nu12061676.
15. Haseeb S., Alexander B., Baranchuk A. Wine and cardiovascular health: A comprehensive review. *Circulation.* 2017; 136:1434–1448. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030387.
16. Haseeb S., Alexander B., Santi R.L., Liprandi A.S., Baranchuk A. What's in wine? A clinician's perspective. *Trends Cardiovasc. Med.* 2018; S1050–S1738 doi: 10.1016/j.tcm.2018.06.010. in press.
17. Janssen I., Landay A.L., Ruppert K., Powell L.H. Moderate wine consumption is associated with lower hemostatic and inflammatory risk factors over 8 years: The study of women's health across the nation (SWAN). *Nutr. Aging.* 2014; 2:91–99. doi: 10.3233/NUA-130034.
18. Estruch R., Sacanella E., Badia E., Antúnez E., Nicolás J.M., Fernández-Solá J., et al. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: A prospective randomized crossover trial. Effects of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis.* 2004; 175:117–123. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.03.006.
19. Chiva-Blanch G., Urpi-Sarda M., Llorach R., Rotches-Ribalta M., Guillén M., Casas R., et al. Differential effects of polyphenols and alcohol of red wine on the expression of adhesion molecules and inflammatory cytokines related

to atherosclerosis: A randomized clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 95:326–334. doi: 10.3945/ajcn.111.022889.

20. Roth I., Casas R., Medina-Remón A., Lamuela-Raventós R.M., Estruch R. Consumption of aged white wine modulates cardiovascular risk factors via circulating endothelial progenitor cells and inflammatory biomarkers. *Clin. Nutr.* 2018; S0261-S5614:30219-X. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.001.

21. Estruch R., Sacanella E., Mota F., Chiva-Blanch G., Antúnez E., Casals E., et al. Moderate consumption of red wine, but not gin, decreases erythrocyte superoxide dismutase activity: A randomized cross-over trial. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2011; 21:46–53. doi: 10.1016/j.numecd.2009.07.006.

22. De Gaetano G., Constanzo S., Castelnuovo A.D., Badimon L., Bejko D., Alkerwi A., et al. Effects of moderate beer consumption on health and disease: A consensus document. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016; 26:443–467. doi: 10.1016/j.numecd.2016.03.007.

23. Chiva-Blanch G., Magraner E., Condines X., Valderas-Martínez P., Roth I., Arranz S., et al. Effects of alcohol and polyphenols from beer on atherosclerotic biomarkers in high cardiovascular risk men: A randomized feeding trial. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015; 24:36–45. doi: 10.1016/j.numecd.2014.07.008.

24. Reynolds A., Mann J., Cummings J., Winter N., Mete E., Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: A series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019, 393, 434–445.

25. Del Bo C., Bernardi S., Marino M., Porrini M., Tucci M., Guglielmetti S., et al. Systematic Review on Polyphenol Intake and Health Outcomes: Is there Sufficient Evidence to Define a Health-Promoting Polyphenol-Rich Dietary Pattern? *Nutrients* 2019, 11, 1355.

26. Budoff M.J., Young R., Burke G.L., Carr J.J., Detrano R., Folsom A.R., et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur. Heart J.* 2018, 39, 2401–2408.

27. Reid I.R., Birstow S.M., Bolland M.J. Calcium and Cardiovascular Disease. *Endocrinol. Metab.* 2017, 32, 339–349.

28. Rosique-Esteban N., Guasch-Ferre M., Hernandez-Alonso P., Salas-Salvado J. Dietary Magnesium and Cardiovascular Disease: A Review with Emphasis in Epidemiological Studies. *Nutrients* 2018, 10, 168.

29. Zhubi-Bakija F., Bajraktari G., Bytyçi I., Mikhailidis D.P., Henein M.Y., Latkovskis G., et al. The impact of type of dietary protein, animal versus vegetable,

in modifying cardiometabolic risk factors: A position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Clin. Nutr.* 2020.

30. Shan Z., Guo Y., Hu F.B., Liu L., Qi Q. Association of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets with Mortality Among US Adults. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180, 513.

31. United States Department of Agriculture. USDA National Nutrient Database for Standard Reference; USDA: Washington, DC, USA, 2015.

32. Hou Y., He W., Hu S. Composition of polyamines and amino acids in plant-source foods for human consumption. *Amino Acids.* 2019 13. doi: 10.1007/s00726-019-02751-0.

33. Alasalvar C., Bolling B.W. Review of nut phytochemicals, fat-soluble bioactives, antioxidant components and health effects. *Br J Nutr* 2015; 113 (Suppl 2):S68–78. doi: 10.1017/S0007114514003729.

34. Lee-Bravatti M., Wang J., Avendano E., King L., Johnson E., Raman G. Almond Consumption and Risk Factors for Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials *Adv Nutr* 2019; 10(6):1076–1088. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz043>.

35. Макаренкова М.Г., Шевякова Л.В., Бессонов В.В. Природные микроэлементы орехов – неотъемлемая часть здорового питания // Вопросы питания. – 2016; 85(2):202.

36. Guasch-Ferré M., Liu X., Malik V.S., Sun Q., Willett W.C., Manson J.E., et al. Nut Consumption and Risk of Cardiovascular Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70:2519–2532. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.035.

37. Mozaffarian D., Hao T., Rimm E.B., Willett W.C., Hu F.B. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364:2392–2404. doi: 10.1056/NEJMoa1014296.

38. Del Gobbo L.C., Falk M.C., Feldman R., Lewis K., Mozaffarian D. Effects of tree nuts on blood lipids, apolipoproteins, and blood pressure: Systematic review, meta-analysis, and dose-response of 61 controlled intervention trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 102:1347–1356. doi: 10.3945/ajcn.115.110965.

39. Guo K., Zhou Z., Jiang Y., Li W., Li Y. Meta-analysis of prospective studies on the effects of nut consumption on hypertension and type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes.* 2015; 7:202–212. doi: 10.1111/1753-0407.12173.

40. Yu Z., Malik V.S., Keum N., Hu F.B., Giovannucci E.L., Stampfer M.J., et al. Associations between nut consumption and inflammatory biomarkers. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 104:722–728. doi: 10.3945/ajcn.116.134205.

41. Neale E.P., Tapsell L.C., Guan V., Batterham M.J. The effect of nut consumption on markers of inflammation and endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017; 7:e016863. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016863.
42. Xiao Y., Xia J., Ke Y., Cheng J., Yuan J., Wu S., et al. Effects of nut consumption on selected inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2018; 54:129–143. doi: 10.1016/j.nut.2018.02.017.
43. Casas-Agustench P., López-Uriarte P., Bulló M., Ros E., Cabré-Vila J.J., Salas-Salvadó J. Effects of one serving of mixed nuts on serum lipids, insulin resistance and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2011; 21:126–135. doi: 10.1016/j.numecd.2009.08.005.
44. Hernández-Alonso P., Salas-Salvadó J., Baldrich-Mora M., Juanola-Falgarona M., Bulló M. Beneficial effect of pistachio consumption on glucose metabolism, insulin resistance, inflammation, and related metabolic risk markers: A randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2014; 37:3098–3105. doi: 10.2337/dc14-1431.
45. Liu J.F., Liu Y.H., Chen C.M., Chang W.H., Chen C.Y. The effect of almonds on inflammation and oxidative stress in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized crossover controlled feeding trial. *Eur. J. Nutr.* 2013; 52:927–935. doi: 10.1007/s00394-012-0400-y.
46. Ma L., Wang F., Guo W., Yang H., Liu Y., Zhang W. Nut consumption and the risk of coronary artery disease: a dose-response meta-analysis of 13 prospective studies. *Thromb Res.* 2014; 134(4):790-794. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.06.017>.
47. Shao C., Tang H., Zhao W., He J. Nut intake and stroke risk: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep.* 2016; 6:30394. Doi: 10.1038/srep30394.
48. Ros E., Martínez-González M.A., Estruch R., et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr.* 2014; 5(3):330s-336s. doi: 10.3945 / an.113.005389.
49. Eneroth H., Wallin S., Leander K., Nilsson Sommar J., Akesson A. Risks and benefits of increased nut consumption: cardiovascular health benefits outweigh the burden of carcinogenic effects attributed to aflatoxin B (1) exposure. *Nutrients*. 2017; 9(12). pii: E1355. doi: 10.3390/nu9121355.

50. O'Neil C.E., Fulgoni V.L., 3rd, Nicklas T.A. Tree nut consumption is associated with better adiposity measures and cardiovascular and metabolic syndrome health risk factors in U.S. Adults: NHANES 2005-2010. *Nutr J.* 2015; 14:64. Doi: 10.1186 / s12937-015-0052-x.
51. Del Gobbo L.C., Falk M.C., Feldman R., Lewis K., Mozaffarian D. Effects of tree nuts on blood lipids, apolipoproteins, and blood pressure: systematic review, meta-analysis, and dose-response of 61 controlled intervention trials. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102(6):1347-1356. Doi: 10.3945/ajcn.115.110965.
52. Ruisinger J.F., Gibson C.A., Backes J.M., et al. Statins and almonds to lower lipoproteins (the STALL Study). *J Clin Lipidol.* 2015; 9(1):58-64. Doi: 10.1016 / j.jacl.2014.10.001.
53. Mohammadifard N., Salehi-Abargouei A., Salas-Salvado J., Guasch-Ferre M., Humphries K., Sarrafzadegan N. The effect of tree nut, peanut, and soy nut consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101(5):966-982. Doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.091595>.
54. Neale E.P., Tapsell L.C., Guan V., Batterham M.J. The effect of nut consumption on markers of inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2017; 7(11): e016863. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016863>.
55. Xiao Y., Huang W., Peng C., et al. Effect of nut consumption on vascular endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2018; 37(3):831-839. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.04.011>.
56. Freisling H., Noh H., Slimani N., et al. Nut intake and 5-year changes in body weight and obesity risk in adults: results from the EPIC-PANACEA study. *Eur J Nutr.* 2018; 57(7):2399-2408. Doi: 10.1007 / s00394-017-1513-0.
57. Rock C.L., Flatt S.W., Barkai H.S., Pakiz B., Heath D.D. Walnut consumption in a weight reduction intervention: effects on body weight, biological measures, blood pressure and satiety. *Nutr J.* 2017; 16(1):76. Doi: 10.1186 / s12937-017-0304-z.
58. Musa-Veloso K., Paulionis L., Poon T., Lee H.Y. The effects of almond consumption on fasting blood lipid levels: a systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *J Nutr Sci.* 2016; 5:e34. Doi: 10.1017 / jns.2016.19.
59. Aune D., Keum N., Giovannucci E., et al. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Med.* 2016; 14(1):207. doi: 10.1186/s12916-016-0730-3.

60. Karimi B., Nabizadeh R., Yunesian M., Mehdipour P., Rastkari N., Aghaie A. Foods, dietary patterns and occupational class and leukocyte telomere length in the male population. *Am J Mens Health.* 2018; 12(2):479-492. doi: 10.1177/1557988317743385.
61. Neale E.P., Tapsell L.C., Guan V., Batterham M.J. The effect of nut consumption on markers of inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2017; 7(11): e016863. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016863>.
62. Rehm C.D., Drewnowski A. Replacing American snacks with tree nuts increases consumption of key nutrients among US children and adults: results of an NHANES modeling study. *NutrJ.* 2017; 16(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0238-5>.
63. Ших Е.В., Махова А.А., Погожева А.В., Елизарова Е.В. Значение орехов в профилактике различных заболеваний // Вопросы питания. – 2020; 89(3): 14-21. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10025.
64. Yang L., Guo Z., Qi S., Fang T., Zhu H., Santos H.O., et al. Walnut intake may increase circulating adiponectin and leptin levels but does not improve glycemic biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complement. Ther. Med.* 2020, 52, 102505.
65. Fang Z., Dang M., Zhang W., Wang Y., Kord-Varkaneh H., Nazary-Vannani A., et al. Effects of walnut intake on anthropometric characteristics: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement. Ther. Med.* 2020, 50, 102395.
66. Domènech M., Serra-Mir M., Roth I., Freitas-Simoes T., Valls-Pedret C., Cofán M., et al. Effect of a Walnut Diet on Office and 24-Hour Ambulatory Blood Pressure in Elderly Individuals. *Hypertension* 2019, 73, 1049–1057.
67. Li J., Jiang B., HOS Santos D., Singh A., Wang L. Effects of walnut intake on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother. Res.* 2020.
68. Le T., Flatt S.W., Natarajan L., Pakiz B., Quintana E.L., Heath D.D., et al. Effects of Diet Composition and Insulin Resistance Status on Plasma Lipid Levels in a Weight Loss Intervention in Women. *J. Am. Hear. Assoc.* 2016, 5, e002771.
69. Fatahi S., Haghighehdoost F., Larijani B., Azadbakht L. Effect of Weight Reduction Diets Containing Fish, Walnut or Fish plus Walnut on Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Women. *Arch. Iran. Med.* 2019, 22, 574–583.

70. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Hear. J.* 2019, 41, 111–188.
71. Baer D.J., Novotny J.A. Consumption of cashew nuts does not influence blood lipids or other markers of cardiovascular disease in humans: A randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019, 109, 269–275.
72. Mah E., Schulz J.A., Kaden V.N., Lawless A.L., Rotor J., Mantilla L.B., et al. Cashew consumption reduces total and LDL cholesterol: A randomized, crossover, controlled-feeding trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017, 105, 1070–1078.
73. Mohan V., Gayathri R., Jaacks L.M., Lakshmipriya N., Anjana R.M., Spiegelman D., et al. Cashew Nut Consumption Increases HDL 125 Nutrients 2020, 12, 1440 Cholesterol and Reduces Systolic Blood Pressure in Asian Indians with Type 2 Diabetes: A 12-Week Randomized Controlled Trial. *J. Nutr.* 2018, 148, 63–69.
74. Khandouzi N., Zahedmehr A., Mohammadzadeh A., Sanati H.R., Nasrolahzadeh J. Effect of flaxseed consumption on flow-mediated dilation and inflammatory biomarkers in patients with coronary artery disease: A randomized controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2019, 73, 258–265.
75. Rahimlou M., Jahromi N.B., Hasanyani N., Ahmadi A.R. Effects of Flaxseed Interventions on Circulating Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv. Nutr.* 2019, 10, 1108–1119.
76. Haidari F., Banaei-Jahromi N., Zakerkish M., Ahmadi K. The effects of flaxseed supplementation on metabolic status in women with polycystic ovary syndrome: A randomized open-labeled controlled clinical trial. *Nutr. J.* 2020; 19:8.
77. Yari Z., Cheraghpour M., Alavian S.M., Hedayati M., Eini-Zinab H., Hekmatdoost A. The efficacy of flaxseed and hesperidin on non-alcoholic fatty liver disease: An open-labeled randomized controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020, 1–13. 190 Nutrients 2020, 12, 3159.
78. Yari Z., Cheraghpour M., Hekmatdoost A. Flaxseed and/or hesperidin supplementation in metabolic syndrome: An open-labeled randomized controlled trial. *Eur. J. Nutr.* 2020, 1–12.
79. Alves A.Q., Da Silva V.A., Góes A.J.S., Silva M.S., De Oliveira G.G., Bastos I.V., et al. The Fatty Acid Composition of Vegetable Oils and Their Potential Use in Wound Care. *Adv. Ski. Wound Care.* 2019, 32, 1–8.
80. Kim J., Kim D.N., Lee S.H., Yoo S.H., Lee S. Correlation of fatty acid composition of vegetable oils with rheological behaviour and oil uptake. *Food Chem.* 2010, 118, 398–402.

81. Akrami A., Makiabadi E., Askarpour M., Zamani K., Hadi A., Mokari-Yamchi A., et al. A Comparative Study of the Effect of Flaxseed Oil and Sunflower Oil on the Coagulation Score, Selected Oxidative and Inflammatory Parameters in Metabolic Syndrome Patients. *Clin. Nutr. Res.* 2020, 9, 63–72.
82. Jamilian M., Tabassi Z., Reiner, Ž., Panahandeh I., Naderi F., Aghadavood E., et al. The effects of n-3 fatty acids from flaxseed oil on genetic and metabolic profiles in patients with gestational diabetes mellitus: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2020, 123, 792–799.
83. Joris P.J., Draijer R., Fuchs D., Mensink R.P. Effect of alpha-linolenic acid on vascular function and metabolic risk markers during the fasting and post-prandial phase: A randomized placebo-controlled trial in untreated (pre-)hypertensive individuals. *Clin. Nutr.* 2020, 39, 2413–2419.
84. Cao J., Schwichtenberg K.A., Hanson N.Q., Tsai M.Y. Incorporation and clearance of omega-3 fatty acids in erythrocyte membranes and plasma phospholipids. *Clin. Chem.* 2006, 52, 2265–2272.
85. Hals P.A., Wang X., Piscitelli F., Di Marzo V., Xiao Y.F. The time course of erythrocyte membrane fatty acid concentrations during and after treatment of non-human primates with increasing doses of an omega-3 rich phospholipid preparation derived from krill-oil. *Lipids Health Dis.* 2017, 16, 16.
86. Freire T.O., Boulhosa R.S.S.B., Oliveira L.P.M., De Jesus R.P., Cavalcante L.N., Lemaire D.C., et al. n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation reduces insulin resistance in hepatitis C virus infected patients: A randomised controlled trial. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2016, 29, 345–353.
87. Utarwuthipong T., Komindr S., Pakpeankitvatana V., Songchitsomboon S., Thongmuang N. Small dense low-density lipoprotein concentration and oxidative susceptibility changes after consumption of soybean oil, rice bran oil, palm oil and mixed rice bran/palm oil in hypercholesterolaemic women. *J. Int. Med. Res.* 2009, 37, 96–104.
88. Ghobadi S., Hassanzadeh-Rostami Z., Mohammadian F., Zare M., Faghih S. Effects of Canola Oil Consumption on Lipid Profile: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J. Am. Coll. Nutr.* 2019, 38, 185–196.
89. Yajima K., Iwayama K., Ogata H., Park I., Tokuyama K. Meal rich in rapeseed oil increases 24-h fat oxidation more than meal rich in palm oil. *PLoS ONE* 2018, 13, e0198858.

90. Wang D.D., Li Y., Chiuve S.E., Stampfer M.J., Manson J.E., Rimm E.B., et al. Association of Specific Dietary Fats with Total and Cause-Specific Mortality. *JAMA Intern. Med.* 2016; 176, 1134–1145.
91. Stupka R., Zadinová K., Šprysl M., Okrouhlá M., Lebedová N., Mlyneková E., Čížek J. Effect of dietary rapeseed and soybean oil on growth performance, carcass traits, and fatty acid composition of pigs. *Rev. Bras. Zootec.* 2019; 48, 48.
92. Bowen K.J., Kris-Etherton P., West S.G., Fleming J.A., Connelly P.W., Lamarche B., et al. Diets Enriched with Conventional or High-Oleic Acid Canola Oils Lower Atherogenic Lipids and Lipoproteins Compared to a Diet with a Western Fatty Acid Profile in Adults with Central Adiposity. *J. Nutr.* 2019; 149, 471–478. *Nutrients* 2020; 12, 3159.
93. Raeisi-Dehkordi H., Amiri M., Zimorovat A., Moghtaderi F., Zarei S., Forbes S.C., Salehi-Abargouei A. The effects of canola oil compared with sesame and sesame-canola oil on glycemic control and liver function enzymes in patients with type 2 diabetes: A 3-way randomized triple-blind cross-over clinical trial. *Diabetes/Metab. Res. Rev.* 2020; e3399.
94. Wongwarawipat T., Papageorgiou N., Bertsias D., Siasos G., Tousoulis D. Olive Oil-related Anti-inflammatory effects on atherosclerosis: Potential clinical implications. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2018; 18:51–62. doi: 10.2174/1871530317666171116103618
95. Casas R., Estruch R., Sacanella E. The protective effects of extra virgin olive oil on immune-mediated inflammatory responses. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2018; 18:23–35. doi: 10.2174/1871530317666171114115632.
96. Schwingshackl L., Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis.* 2014; 13:154. doi: 10.1186/1476-511X-13-154.
97. Storniolo C.E., Casillas R., Bulló M., Castañer O., Ros E., Sáez G.T., et al. A mediterranean diet supplemented with extra virgin olive oil or nuts improves endothelial markers involved in blood pressure control in hypertensive women. *Eur. J. Nutr.* 2017; 56:89–97. doi: 10.1007/s00394-015-1060-5.
98. Murphy K.J. A Mediterranean diet lowers blood pressure and improves endothelial function: Results from the medley randomized intervention trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017; 105:1305–1313. doi: 10.3945/ajcn.116.146803.
99. Camargo A., Delgado-Lista J., García-Ríos A., Cruz-Teno C., Yubero-Serrano E.M., Pérez-Martínez P., et al. Expression of proinflammatory;

- proatherogenic genes is reduced by the Mediterranean diet in elderly people. Br. J. Nutr. 2012; 108:500–508. doi: 10.1017/S0007114511005812.
100. Widmer R.J., Freund M., Flamme J., Sexton J., Lennon R., Romani A., et al. Beneficial effects of polyphenol-rich olive oil in patients with early atherosclerosis. Eur. J. Nutr. 2013; 52:1223–1231. doi:10.1007/s00394-012-0433-2.
101. Oliveras-López M.J., Bernáab G., Jurado-Ruizab E., de la Serrana L.G., Martínab F. Consumption of extra-virgin olive oil rich in phenolic compounds has beneficial antioxidant effects in healthy human adults. J. Funct. Foods. 2014; 10:475–484. doi: 10.1016/j.jff.2014.07.013.
102. Visioli F., Caruso D., Grande S., Bosisio R., Villa M., Galli G., et al. Virgin Olive Oil Study (VOLOS): Vasoprotective potential of extra virgin olive oil in mildly dyslipidemic patients. Eur. J. Nutr. 2005; 44:121–127. doi: 10.1007/s00394-004-0504-0.
103. Khan M.I., Shin J.H., Kim J.D. The promising future of microalgae: Current status, challenges, and optimization of a sustainable and renewable industry for biofuels, feed, and other products. Microb. Cell Factories 2018, 17, 36.
104. Panahi Y., Darvishi B., Jowzi N., Beiraghdar F., Sahebkar A. Chlorella vulgaris: A Multifunctional Dietary Supplement with Diverse Medicinal Properties. Curr. Pharm. Des. 2016, 22, 164–173.
105. Andrade L.M., Andrade C.J., Dias M., Nascimento C.A.O., Mendes M.A. Chlorella and spirulina microalgae as sources of functional foods, nutraceuticals, and food supplements; an overview. MOJ Food Process. Technol. 2018, 6, 45–58.
106. Deng R., Chow T.J. Hypolipidemic, antioxidant, and antiinflammatory activities of microalgae Spirulina. Cardiovasc. Ther. 2010, 28, e33–e45.
107. Serban M.-C., Sahebkar A., Dragan S., Stoichescu-Hogea G., Ursoni S., Andrica F., Banach M. A systematic review and meta-analysis of the impact of Spirulina supplementation on plasma lipid concentrations. Clin. Nutr. 2016, 35, 842–851.
108. Mikolasevic I., Zutelija M., Mavrinac V., Orlic L. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: Etiology and management. Int. J. Nephrol. Renov. Dis. 2017, 10, 35–45.
109. Ebrahimi-Mameghani M., Sadeghi Z., Abbasalizad Farhangi M., Vaghef-Mehraban E., Aliashrafi S. Glucose homeostasis, insulin resistance and inflammatory biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Beneficial effects of supplementation with microalgae Chlorella vulgaris: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. Clin. Nutr. 2017, 36, 1001–1006.

110. Haidari F., Homayouni F., Helli B., Haghhighizadeh M.H., Farahmandpour F. Effect of chlorella supplementation on systematic symptoms and serum levels of prostaglandins, inflammatory and oxidative markers in women with primary dysmenorrhea. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018, 229, 185–189.
111. Mizoguchi T., Takehara I., Masuzawa T., Saito T., Naoki Y. Nutri-genomic studies of effects of Chlorella on subjects with high-risk factors for life-style-related disease. *J. Med. Food* 2008, 11, 395–404.
112. Rogerson D. Vegan diets: Practical advice for athletes and exercisers. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2017, 14, 36. *Nutrients* 2020, 12, 3159.
113. Ellulu M.S., Patimah I., Khaza'ai H., Rahmat A., Abed Y. Obesity and inflammation: The linking mechanism and the complications. *Arch. Med. Sci.* 2017, 13, 851–863.
114. Antonio J., Axelrod C., Ellerbroek A., Carson C., Burgess V., Silver T., Peacock C.A. The Effect of Peanut Butter Overfeeding in Trained Men and Women: A Pilot Trial. *J. Exerc. Nutr.* 2018, 1, 5–6.

ГЛАВА 4. ПИТАНИЕ В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ. ПИЩЕВЫЕ ВЕЩЕСТВА

Известно, что ДЛП приводит к отложению ХС и липидов в стенках кровеносных сосудов, хроническому воспалению и образованию атеросклеротических бляшек, которые препятствуют кровотоку и (при их разрыве) приводят к острым эпизодам ишемии. Хотя в последние годы были достигнуты огромные успехи в снижении риска ССЗ с использованием обычных фармацевтических препаратов, среди пациентов и врачей растет интерес к использованию пищевых веществ для борьбы с ДЛП и воспалением при ССЗ. Пищевые вещества в составе БАД называют нутрицевтиками.

Нутрицевтики – это термин-портмоне: *ceutical* означает препараты фармацевтического уровня, а «нутра» означает, что продукты содержат пищевые вещества. До относительно недавнего времени не было доказательств безопасности и эффективности нутрицевтиков. В настоящее время нутрицевтики входят в состав нескольких основных рекомендаций, касающихся ДЛП и атеросклероза [1].

Термин «нутрицевтики» был придуман Де Феличе в 1989 году как набор слов NUTRient и PharmACEUTICAL. Де Феличе определил нутрицевтики как «пищу или ее части, которые обеспечивают медицинскую пользу или пользу для здоровья, включая профилактику и лечение заболеваний» [2, 3], но которые «*производятся из пищевых продуктов, но продаются в виде таблеток, порошков (зелий) и других лекарственных форм, обычно не связанных с пищей*» [4].

Важно отметить, что БАД-нутрицевтики отличаются от «функциональных продуктов», которые «*по внешнему виду похожи на обычные продукты... потребляемые как часть обычного рациона*» [4].

Нутрицевтики также следует отличать от других компонентов, которые происходят из природных источников, но не из пищевых продуктов. Синтетические молекулы, которые очень похожи на природные, также не могут рассматриваться как нутрицевтики.

Например, аспирин (полученный из коры ивы и используемый в профилактической кардиологии для антиагрегантного действия [5]) и колхицин (полученный из крокуса, который эффективен при лечении воспаления при атеросклерозе [6]) нельзя рассматривать как нутрицевтики.

Нутрицевтики, как правило, являются микронутриентами [8, 9]. При разработке БАД делается попытка использовать также природные БАВ,

подобные лекарственным средствам, для предотвращения или лечения заболеваний. Однако в отличие от употребления таких БАВ с пищей (т. е. в составе продуктов), нутрицевтики позволяют контролировать дозу, качество и состав рецептур, что позволяет применять принципы надлежащей медицинской практики (GMP) с таким же подходом, как и при производстве обычных фармацевтических продуктов.

Документ Международной группы экспертов по липидам (ILEP) впервые предоставляет всесторонний и подробный обзор очень широкого спектра нутрицевтиков, которые могут оказывать благоприятное воздействие на уровень ЛП плазмы. К ним относятся ингибиторы абсорбции ХС в кишечнике (ФС, растворимые ПВ, хитозан и пробиотики); ингибиторы синтеза ХС в печени (красный дрожжевой рис, чеснок, пантетин, бергамот и поликозанолы); соединения, способствующие выведению ЛПНП (берберин, экстракты зеленого чая, сои и люпина); и ряд других нутрицевтиков, включая ПНЖК ω -3, спирулину и куркумин [9].

Механизм действия трех наиболее эффективных нутрицевтиков (красный дрожжевой рис, ПНЖК ω -3 и ФС) представлены на рис. 1.

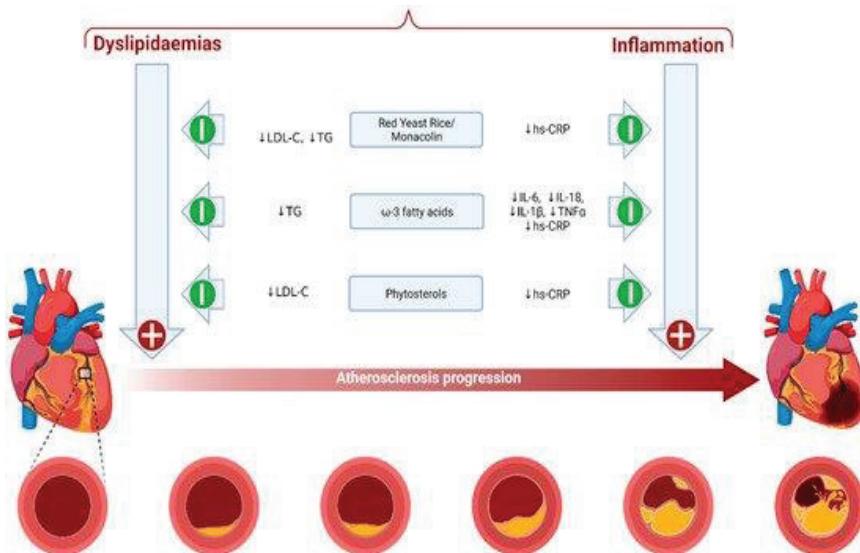


Рис. 1. Краткое изложение биологических механизмов, участвующих в антиатеросклеротическом действии ключевых нутрицевтиков, основанных на фактических данных [по 1]

Эксперты из группы, основанной в 2015 году [10], рассматривают только те нутрицевтики, которые положительно влияют на уровень ХС ЛПНП на основе достоверных данных [9].

Доказательства, подтверждающие противовоспалительное действие нутрицевтиков [11], имеют большое значение во время текущей пандемии и в случае отсутствия эффективных препаратов для снижения уровня маркеров воспаления [6, 12, 13]. Руководство ESC/EAS по лечению ДЛП в 2019 г. дает рекомендации класса А трем классам нутрицевтиков (красный дрожжевой рис, ПНЖК ω-3 и ФС) [14].

В тоже время Рекомендации Американского колледжа кардиологов / Американской кардиологической ассоциации (ACC/AHA) по первичной профилактике ССЗ и контролю ХС в крови и Руководство Национального института здравоохранения и повышения квалификации Великобритании (NICE) не дают никаких рекомендаций в пользу нутрицевтиков [15–17].

Причины назначения нутрицевтиков

Причиной назначения нутрицевтиков с гиполипидемическими свойствами является непереносимость статинов, что ограничивает их применение в рекомендуемых дозах [18–21].

В редких случаях полной непереносимости статинов (частота до 5%) необходима дополнительная гиполипидемическая терапия. Нутрицевтики также могут быть полезны пациентам, которые не придерживаются терапии статинами, и тем, кто не желает использовать статины, несмотря на назначения врача. К сожалению, эта группа (часто молодые люди, которые в целом чувствуют себя здоровыми) может составлять даже 5–7% пациентов, которым следует принимать статины [20].

При оказании помощи пациентам в использовании статинов нутрицевтики можно использовать для контроля липидов плазмы [22, 23].

Нутрицевтики показаны также и пациентам с низким риском ССЗ.

По Рекомендации ILEP первоначально уровень ХС ЛПНП следует контролировать с помощью изменения образа жизни (включая упражнения, снижение массы тела, отказ от курения и соблюдение диеты с низким содержанием НЖК, с высоким содержанием растительного белка и клетчатки); однако если этот режим не соблюдается или уровень ХС ЛПНП недостаточно снижен, возможно применение нутрицевтиков [19].

ILEP также подготовил рекомендации по использованию нутрицевтиков у пациентов с высоким риском ССЗ, которые суммируют потенциальное использование БАД-нутрицевтиков в следующих случаях:

- 1) коррекция риска, не связанного с ХС ЛПНП (например, ГТГ, может быть уменьшен с помощью приема ЭПК);
- 2) коррекция риска, не связанного с ДЛП (например, воспаления);
- 3) оптимизация уровня ХС ЛПНП при непереносимости статинов;
- 4) оптимизация лечения ХСЛПНП, когда дополнительная терапия статинами недоступна;
- 5) в качестве дополнения к образу жизни людей с высоким риском развития ССЗ атеросклеротического генеза [11].

С настоящего времени имеется широкий выбор БАД-нутрицевтиков, которые можно купить без рецепта. Необходимо расспрашивать пациентов об использовании нутрицевтиков при сборе анамнеза, чтобы избежать потенциальных побочных эффектов.

Применение БАД дает возможность бороться с ДЛП и атеросклерозом посредством прямого воздействия на уровень липидов плазмы и модификации патофизиологических процессов, вызываемых атерогенными ЛП. Наиболее убедительные доказательства существуют для растительных стеролов и станолов, ЭПК и красного дрожжевого риса.

Многие практикующие врачи рекомендуют БАД в своей практике, поэтому они должны знать об основных нутрицевтиках, показаниях к их применению и эффективности использования. БАД следует использовать только в качестве дополнения, а не для замены терапевтических средств, основанных на клинических рекомендациях на фактических данных.

Литература

1. Penson P.E., Banach M. Nutraceuticals for the Control of Dyslipidaemias in Clinical Practice. *Nutrients* 2021; 13:2957. <https://doi.org/10.3390/nu13092957>.
2. References 1. World Health Organisation. Cardiovascular Diseases. 2021. Available online: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/> (accessed on 21 July 2021).
3. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M., et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update from the gbd 2019 study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020, 76, 2982–3021.
4. Ferrari R., Luscher T.F. Reincarnated medicines: Using out-dated drugs for novel indications. *Eur. Heart. J.* 2016, 37, 2571–2576.

5. Raber I., McCarthy C.P., Vaduganathan M., Bhatt D.L., Wood D.A., Cleland J.G.F., et al. The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2019, 393, 2155–2167.
6. Banach M., Penson P.E. Colchicine and cardiovascular outcomes: A critical appraisal of recent studies. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2021, 23, 32.
7. Mazidi M., Mikhailidis D.P., Sattar N., Toth P.P., Judd S., Blaha M.J., et al. Association of types of dietary fats and all-cause and cause-specific mortality: A prospective cohort study and meta-analysis of prospective studies with 1,164,029 participants. *Clin. Nutr.* 2020, 39, 3677–3686.
8. Gjuladin-Hellon T., Davies I.G., Penson P., Baghbadorani R.A. Effects of carbohydrate-restricted diets on low-density lipoprotein cholesterol levels in overweight and obese adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* 2019, 77, 161–180.
9. Cicero A.F.G., Colletti A., Bajraktari G., Descamps O., Djuric D.M., Ezhov M., Fras Z., Katsiki N., Langlois M., Latkovskis G., et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: Position paper from an international lipid expert panel. *Nutr. Rev.* 2017, 75, 731–767.
10. Banach M. The international lipid expert panel (ilep)-the role of 'optimal' collaboration in the effective diagnosis and treatment of lipid disorders. *Eur. Heart J.* 2021.
11. Ruscica M., Penson P.E., Ferri N., Sirtori C.R., Pirro M., Mancini G.J., et al. Impact of nutraceuticals on markers of systemic inflammation: Potential relevance to cardiovascular diseases-a position paper from the international lipid expert panel (ilep). *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2021, 67, 40–52.
12. Fiolet A.T., Opstal T.S., Mosterd A., Eikelboom J.W., Jolly S.S., Keech A.C., et al. Efficacy and safety of colchicine in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2021, 42, 2765–2775.
13. Cicero A.F., Colletti A., Von Haehling S., Vinereanu D., Bielecka-Dabrowa A., Sahebkar A., et al. Nutraceutical support in heart failure: A position paper of the international lipid expert panel (ilep). *Nutr. Res. Rev.* 2020; 33:155-179.
14. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020, 41, 111–188.
15. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J., et al. 2019 acc/aha guideline on the primary

prevention of cardiovascular disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. Circulation 2019, 140, e596–e646.

16. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., et al. 2018 aha/acc/aacvpr/aapa/abc/acpm/ada/ags/apha/aspc/nla/pcna guideline on the management of blood cholesterol: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. Circulation 2019, 73, e285–e350.

17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cardiovascular Disease: Risk Assessment and Reduction, Including Lipid Modification. CG81. 2014 updated 2016. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181> (accessed on 22 July 2021).

18. Penson P.E., Banach M. Nocebo/drusebo effect in statin-intolerant patients: An attempt at recommendations. Eur. Heart. J. 2021, ehab358.

19. Penson P.E., Pirro M., Banach M. Ldl-c: Lower is better for longer—even at low risk. BMC Med. 2020, 18, 1–6.

20. Penson P., Toth P., Mikhailidis D., Ezhov M., Fras Z., Mitchenko O., et al. P705step by step diagnosis and management of statin intolerance: Position paper from an international lipid expert panel. Eur. Heart J. 2019, 40, ehz747-0310. Nutrients 2021, 13, 2957–2967.

21. Banach M., Mikhailidis D.P. Statin intolerance: Some practical hints. Cardiol. Clin. 2018, 36, 225–231.

22. Penson P.E., Mancini G.B.J., Toth P.P., Martin S.S., Watts G.F., Sahebkar A., Mikhailidis D.P., Banach M., Lipid G., Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration; et al. Introducing the ‘drusebo’ effect in statin therapy: A systematic review of studies comparing reported rates of statin-associated muscle symptoms, under blinded and open-label conditions. J. Cachex. Sarcopenia Muscle 2018, 9, 1023–1033.

23. Banach M., Penson P.E. Drusebo effect—the challenge we should all definitely face! Arch. Med. Sci. 2021, 17, 542–543.

Омега-3 жирные кислоты

Представители ПНЖК – линолевая кислота (ЛК) и ЛНК, являются незаменимыми ЖК: они не могут быть синтезированы человеком de novo и поэтому должны поступать с пищей. Содержание ЛК и ЛНК менее 0,5% энергии рациона связаны с симптомами их дефицита, которые включают нарушение барьерной функции и заживления ран [1].

Большинство растительных масел являются хорошим источником ЛК, а ЛНК может быть получен из растительных масел, включая льняное семя, рапс и сою. ЛК пищи является предшественником арахидоновой кислоты (АК), а ЛНК – ЭПК и ДГК. Наиболее важным пищевым источником ПНЖК ω -3 остаются ЭПК и ДГК из жирной рыбы.

ПНЖК ω -3 характеризуются наличием последней двойной связи между углеродными числами 3 и 4 в углеводородной (ацильной) цепи, считая конечный метильный углерод номером один. К длинноцепочечным ПНЖК ω -3 относятся ЭПК (20:5), докозапентаеновая кислота (ДПК, 22:5) и ДГК (22:6), которые в значительных количествах содержатся в жирной рыбе, рыбьем жире и других морепродуктах. ПНЖК ω -3 и 6 конкурируют почти в равной мере за одни и те же ферментативные пути превращения [1].

Типичные западные диеты отличаются потреблением большого количества мяса, лосося и птицы, продуктов, приготовленных во фритюре. Источники ПНЖК ω -6 приводят к повышению уровня АК, максимально усиливая синтез провоспалительных эйкозаноидов. Пищевые источники ПНЖК ω -3, в свою очередь, способствуют синтезу противовоспалительных эйкозаноидов.

Увеличение в рационе ПНЖК ω -3 сопровождается снижением содержания ПНЖК ω -6 и АК в тромбоцитах, эндотелиальных клетках сосудов и макрофагах сосудистой стенки, тем самым снижаются провоспалительные медиаторы, производные АК [1].

ЦОГ и липоксигеназы (ЛОГ) превращают АК в простагландин (ПГ) Е2, Тх А2, ПГ I2 и лейкотриен (ЛТ)В4, которые занимают важное место среди других провоспалительных эйкозаноидов. В тоже время по тем же ферментативным путям ЭПК преобразуются в противовоспалительные эйкозаноиды, такие как ПГ Е3, Тх А3, ПГ I3 и ЛТ В5 [2].

ДГК считается условно необходимым новорожденным для нормального развития зрительной и когнитивной функции. Для взрослых потребление 250–2 000 мг ЭПК + ДГК в день способствует профилактике ИБС и, возможно, других хронических дегенеративных заболеваний [3].

ПНЖК ω -3 после всасывания включаются в ТГ, фосфолипиды (ФЛ) и сложные эфиры ХС в плазме. Существует высокая корреляция между ЭПК + ДГК в эритроцитах, цельной крови и плазме. ДГК является наиболее распространенной ПНЖК ω -3 в клеточных мембранах, присутствующей во всех органах, особенно в коре головного мозга, сетчатке и в сперме. ЭПК также присутствует в клетках и тканях, хотя и в значительно более низких концентрациях, чем ДГК.

Стационарные концентрации достигаются через 1 месяц в плазме и через 4–6 месяцев в эритроцитах. Взаимопревращение ЛНК в ЭПК и ДГК происходит в печени путем последовательного добавления 2-углеродных единиц к основной цепи жирных кислот с использованием ферментов удлинения и десатурации до тех пор, пока длина цепи не достигнет 24 углеродных единиц [4].

Заключительный этап превращение в ДГК требует пероксисомного бета-окисления. Увеличивающиеся дозы ЛНК пищи повышают концентрации ЛНК и ЭПК в плазме, но не приводят к заметному изменению концентрации ДГК. Та же ферментативная система используется и для удлинения ПНЖК ω -6, поэтому ее высокое фоновое потребление снижает взаимопревращение ПНЖК ω -3 за счет конкуренции.

Также происходит обратное превращение ДГК в ПНЖК ω -3 с более короткой цепью, хотя и с низкой скоростью – примерно 1,4% от разовой дозы. Более высокие показатели ретроконверсии выше 10% предполагаются у лиц с высоким хроническим потреблением ДГК [4].

Насыщенность ЖК и длина их цепи в фосфолипидном бислое клеточных мембран влияет на их проницаемость и физическое состояние, что, в свою очередь, влияет на функцию рецептора и эффективность сигнальных путей. Длина цепи включенных ПНЖК влияет на структуру мембран; активность трансмембранного белка обеспечивается более длинными молекулами с большим числом двойных связей [4].

ПНЖК ω -3 растительного и животного происхождения, такие как α -ЛНК, ЭПК и ДГК, считаются потенциальными антиатерогенными агентами. В последнее время ПНЖК ω -3, которые получают из жирной рыбы, являются предметом наиболее интенсивных исследований.

Известно, что ЭПК и ДГК снижают концентрацию ТГ в крови и, возможно, риск ССЗ, связанного с ГТГ [5].

В тоже время в исследовании VITAL и ASCEND (7,4 года в ASCEND или 5,3 года в VITAL) пациенты рандомизировались для получения плацебо или БАД с ПНЖК ω -3 (460 мг ЭПК, 380 мг ДГК), одобренного АНА, а также испытание STRENGTH (с высокой дозой смешанных омега-3 ЖК 4 г/день) не показало эффект от потребления комбинации ЭПК/ДГК) [6–8].

Испытание EVAPORATE продемонстрировало, что эфиры этих кислот более эффективны, чем сами кислоты. Так, икозапент этил (этиловый эфир ЭПК) приводил к регрессии атеросклеротических бляшек (измеренной с помощью коронарной компьютерной томографии-ангиографии) [9].

ПНЖК ω -3 оказывают ряд кардиопротекторных эффектов за счет благоприятного изменения нескольких факторов риска ССЗ, таких как липиды крови, АД, частота сердечных сокращений и вариабельность сердечного ритма, агрегация тромбоцитов, функция эндотелия и воспаление [10].

Было показано, что ЭПК и ДГК снижают выработку ХС и могут вызывать ускорение выведения богатых ТГ липопротеинов (ЛПОНП) с параллельным более быстрым выведением частиц ЛПНП и более медленным образованием частиц ЛПОНП [11]. Эти эффекты, по-видимому, опосредованы активацией ядерных факторов транскрипции, ядерного фактора гепатоцитов-4 альфа (HNF4), FXR, рецептора X печени (LXR) и PPAR [12, 13].

Экспериментальные исследования показали, что длительное потребление ПНЖК ω -3 из рыбьего жира (10% по калорийности рациона) приводит к снижению печеночной PCSK9 и, как следствие, к значительному снижению уровня в плазме крови ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП [14, 15].

Диета, обогащенная рапсовым маслом и ДГК, способствовала более значительному снижению уровня циркулирующих PCSK9 и ТГ, чем диета с маслом канолы, содержащим олеиновую кислоту. В том же исследовании было обнаружено, что уровни циркулирующего PCSK9 значительно и положительно связаны с уровнями ХС ЛПНП, ТГ и АпроВ [16].

Ежедневное потребление морских ПНЖК ω -3 (содержащих 38,5% ЭПК, 25,9% ДГК и 6,0% ДПК) снизило уровни циркулирующей PCSK9 на 11,4 и 9,8% у женщин в пременопаузе и постменопаузе, соответственно, без влияния на уровни ХС ЛПНП [17].

Несмотря на ряд полезных эффектов длинноцепочечных ПНЖК ω -3, имеются данные, что ЭПК, и особенно ДГК, могут повышать уровень ХС ЛПНП. В недавнем исследовании у мужчин и женщин с высоким риском ССЗ было отмечено, что по сравнению с ЭПК, добавление ДГК увеличивало концентрацию ХС ЛПНП (на 3,3%) и средний размер частиц ЛПНП, а также уменьшало долю мелких ЛПНП (на 23,2%) [18].

Несмотря на увеличение уровня ХС ЛПНП, по сравнению с контролем, как ДГК, так и ЭПК снижали концентрацию PCSK9 (на 225,0 нг/мл и 218,2 нг/мл), что положительно коррелировало с изменениями концентраций АпроВ-100 ЛПНП, и отрицательно – с изменениями фракционной скорости катаболизма АпроВ-100 ЛПНП после приема ДГК, а не ЭПК.

Респонденты, у которых отмечалось снижение уровня ТГ под влиянием ЭПК и ДГК, имели более высокую концентрацию PCSK9 в сыворотке крови на исходном уровне, чем те, у которых эффекта не было. Это свидетельствует

о модулирующей роли этого белка в ПНЖК ω -3-опосредованных эффектах. Механизм взаимосвязи между ПНЖК ω -3 и PCSK9 связан с модуляцией SREBP2-опосредованных путей [19].

Несколько натуральных концентратов ПНЖК ω -3 или очищенных из рыбьего жира одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения тяжелой ГТГ. Некоторые из них имеют в составе ЭПК и/или ДГК в виде этиловых эфиров (ЭЭ), которые требуют наличия липазы для переваривания. В связи с этим были разработаны технологии для повышения абсорбции ЭПК и ДГК и облегчения их биодоступности [20].

Результаты недавнего клинического исследования предполагают использование предварительно переработанных ЭПК и ДГК в видеmonoацилглицеридов в качестве более эффективной терапии в тех условиях, где требуется высокие дозы ПНЖК ω -3 и НЖД [21].

Механизмы, с помощью которых ПНЖК ω -3 могут снизить риск ССЗ, включают коррекцию таких факторов, как ДЛП, окисление, тромбоз, эндотелиальная функция, АД, стабильность бляшек и др. [22].

Метаанализ 38 РКИ сообщил о снижении на 20–30% уровня ТГ в сыворотке крови у здоровых участников после ежедневного потребления ≥ 4 г ЭПК и ДГК в составе БАД или обогащенных продуктов [23].

В обсервационном исследовании 102 японцев с острым коронарным синдромом было обнаружено, что низкие концентрации ДГК в сыворотке приводят к ССЗ и могут использоваться в качестве прогностического маркера эндотелиальной дисфункции [24].

Показано, что пациенты, потреблявшие ПНЖК ω -3 (1,8 г ЭПК + ДГК /день) в течение 21 дня, имели меньшее количество пенистых клеток и Т-лимфоцитов, менее выраженное воспаление и более стабильную атероматозную бляшку, а также более низкую экспрессию мРНК для MMP-7, -9, -12 и IL-6 и sICAM-1 [25].

Несколько РКИ показали, что ПНЖК ω -3 могут модулировать экспрессию молекул клеточной адгезии (sICAM-1, sVCAM-1 или sP-селектин), а также CRP, IL-1 β , IL-6, амилоид А сыворотки. (SAA), концентрации рецепторов TNF, уровни TNF- α или PAI-1 [24],

Влияние ЭПК и ДГК на снижение концентрации ТГ в крови хорошо установлено и является основой для использования этиловых эфиров обеих молекул в качестве лекарственного средства для пациентов с ГТГ [26].

Механизмы действия до конца не изучены; однако считается, что комбинация сниженного синтеза ТГ и повышенного окисления ТГ, индуцированного ПНЖК ω -3, приводит к снижению концентрации циркулирующих ТГ. ПНЖК ω -3 ингибируют печеночный синтез и секрецию ТГ ЛПОНП, опосредованных снижением факторов транскрипции, контролирующих экспрессию ферментов, участвующих в сборке ТГ. Увеличение экспрессии гена ацил-кофермента А оксидазы, индуцированное PPAR- α , может увеличить скорость пероксисомного β -окисления ЖК.

Самый последний метаанализ предполагает, что ПНЖК ω -3 снижают смертность от ССЗ, однако более эффективной была монотерапия ЭПК, по сравнению с использованием ЭПК + ДГК [27, 28].

В то время как ЭПК и ДГК снижают ТГ, прямые исследования показывают, что добавление только ДГК (но не ЭПК) может в небольшой степени повысить уровень ХС ЛПНП. Атерогенный потенциал этого увеличения уровня ХС ЛПНП может быть уменьшен за счет увеличения размера и подвижности частиц ЛПНП после добавления ДГК. С другой стороны, добавление ДГК (но не ЭПК) было связано с небольшим увеличением уровня ХС ЛПВП [29].

ПНЖК ω -3 способствуют снижению СС смертности путем включения в ФЛ плазматических мембран миоцитов, где они модулируют клеточные ионные токи. ЭПК снижают возбудимость миоцитов за счет увеличения времени, необходимого для возвращения натриевых каналов в мемbrane в их активное состояние. Однако это происходит только в клетках, которые стали гипервозбудимыми из-за повреждения, такого как ишемия.

Исследования использования ПНЖК ω -3 для вторичной профилактики подтверждают это механизм, демонстрирующий уменьшение как фибрилляции предсердий, так и желудочковых аритмий у пациентов с частыми преждевременными желудочковыми комплексами или после операции аортокоронарного шунтирования. Это может объяснить, почему был снижен риск ИБС с ЭПК + ДГК с пищей или БАД, особенно у людей с повышенным риском ССЗ [30]. ПНЖК ω -3, следовательно, может быть наиболее эффективной в снижении внезапной сердечной смерти.

Снижение риска инсульта является клинически значимым результатом антитромбогенных и гипотензивных эффектов ПНЖК ω -3. Считается, что антитромботические эффекты в первую очередь обусловлены обменом ЛНК с ЭПК в мембранных ФЛ тромбоцитов крови, что приводит к благоприят-

ному снижению тромбогенности за счет усиленной продукции неагрегирующих эйкозаноидов из ЭПК [31]. Был продемонстрирован эффект ПНЖК ω -3 на расслабление эндотелия путем стимулирования синтеза оксида азота в эндотелии, способствующего снижению АД [32].

Замедление прогрессирования атеросклероза связано с модуляцией экспрессии и транскрипции генов, участвующих в воспалительной реакции. Как ЭПК, так и ДГК влияют на передачу сигнала ядерного фактора- κ В путем уменьшения воспаления: ЭПК снижает экспрессию TNF- α , препятствуя фосфорилированию ядерного фактора- κ В, в то время как ДГК снижает способность ядерного фактора- κ В связываться с ДНК в модели ишемии–реперфузии.

Вероятно, что синергия между противовоспалительными механизмами, снижением уровня ТГ, улучшением структуры мембран, антитромботическими и антиаритмическими эффектами способствует общему снижению риска ССЗ под действием ПНЖК ω -3.

Для лиц с ССЗ и ДЛП в дополнение к фармакологическим препаратам и улучшению образа жизни пациентов за счет адекватного питания и физической активности эффективным также может быть использование БАД, экстрактов трав и функциональных пищевых продуктов [33–36]. Замена НЖК на ПНЖК оказывает благотворное влияние на липидный профиль [37, 38].

На протяжении десятилетий ПНЖК ω -3 из морских источников или БАД с рыбьим жиром постоянно упоминались в рекомендациях по кардиологии. Употребление 2 г ДГК ежедневно в течение 5 недель оказывало положительное влияние на уровень АД и липидов в выборке из 38 мужчин среднего возраста с АГ и ГХС [13,15].

С другой стороны, становятся еще более обоснованными исследования потенциальной эффективности ПНЖК ω -3 растительного происхождения, поскольку сообщается о резком сокращении рыбных запасов в северной части Атлантического океана и в Средиземном море [41].

Не только недостаточное потребление ПНЖК ω -3 с пищей, но также неэффективное удлинение и десатурация ЛНК до ЭПК и ДГК у людей приводят к низкому содержанию длинноцепочечных ПНЖК ω -3 в крови и других периферических тканях. В связи с этим Северная, Центральная, Южная Америка и Африка являются районами с эндемически низкой концентрацией ЭПК и ДГК. Таким образом, потребление ПНЖК ω -3 населением США низкое или очень низкое. Приблизительно только 5% ЛНК преобразуется в ЭПК, в то время как менее 0,5% преобразуется в ДГК [42].

БАД, содержащие ПНЖК ω -3, широко используются в Северной Америке, Европе и Азиатско-Тихоокеанском регионе. Основными источниками этих продуктов являются жирная рыба, криль и микроводорослевые масла, полученные в результате ферментации. Спрос на ω -3 ПНЖК для питания человека, по прогнозам, будет расти на 4,1% ежегодно в натуральном выражении в течение ближайшего десятилетия [43].

Международное исследование спроса на БАД с ПНЖК ω -3 в десяти странах (США, Великобритания, Германия, Италия, Китай, Южная Корея, Россия, Австралия, Бразилия, Мексика) обнаружило, что их использование варьировало от 14% взрослого населения в Германии до 38% в Австралии [44]. В большинстве стран пользователи начали принимать БАД по рекомендации врача для улучшения общего или СС здоровья [44, 45]. БАД с ПНЖК ω -3 принимают 10% взрослого населения США в возрасте 20 лет и старше, чаще всего для улучшения здоровья сердца [46].

Эффекты совместного применения ПНЖК ω -3 и статинов

Снижение глобальной смертности и заболеваемости от ССЗ в последние десятилетия можно частично объяснить снижением уровня ХС за счет применения статинов. ПНЖК ω -3 с длинной цепью рекомендуются для первичной и вторичной профилактики ССЗ, а также для снижения уровня ТГ. Остаточный риск ССЗ, который остается после терапии статинами, потенциально может быть снижен с помощью длинноцепочечных ПНЖК ω -3.

Плейотропные эффекты статинов и длинноцепочечных ПНЖК ω -3 перекрываются. Например, ферменты цитохрома Р450, которые метаболизируют статины, могут влиять на метаболизм этих ПНЖК ω -3. Результаты РКИ показывают как синергетические, так и антагонистические эффекты статинов и длинноцепочечных ПНЖК ω -3 при использовании в комбинации.

Статины являются ингибиторами редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзима А (ГМГ-КоА) и в настоящее время считаются стандартом первичной и вторичной профилактики ССЗ. Их основной способ действия заключается в снижении циркулирующего ХС, главным образом ХС ЛПНП, замедляя или даже обращая вспять развитие атеросклероза.

Недавний метаанализ показал, что статины, используемые в качестве первичной профилактики, снижают смертность от всех причин на 14%, ССЗ – на 25%, и инсульта – на 22%. В то время как гиполипидемическая монотерапия снизила общий риск сердечно-сосудистой смертности, даже у пациентов со

значительным снижением уровня ХС ЛПНП, которые имеют остаточный риск ИМ [47].

ПНЖК ω -3 обладают кардиопротекторным действием, особенно ЭПК и ДГК, механизмы которого включают профилактику сердечных аритмий, уменьшение уровня ТГ в плазме, АД, агрегации тромбоцитов и воспаления. Однако некоторые более поздние интервенционные исследования не показали значительного эффекта добавок ЭПК и/или ДГК.

Одной из причин отсутствия эффекта БАД с ПНЖК ω -3 в более поздних исследования для вторичной профилактики заключаются в частом применении статинотерапии у исследуемых пациентов [48].

Механизмы действия ПНЖК ω -3 перекрываются с плейотропными эффектами статинов, такими как улучшение функции эндотелия, а также антитромботические и АО-эффекты.

Кроме того, статины могут влиять на концентрацию ПНЖК и выработку эйказаноидов посредством взаимодействия с ферментами цитохрома Р450. Таким образом, применение статинов может влиять на эффекты ПНЖК ω -3 [49].

Статины снижают уровень ХСЛПНП и классифицируются как антидислипидемические препараты. Общим для всех статинов механизмом действия является конкурентное ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы (HMGCR), что ограничивает скорость эндогенного производства ХС. Структура статинов имитирует структуру предшественника ХС, ГМГ-КоА.

Статины конкурируют за сайты связывания фермента HMGCR, замедляя скорость выработки мевалоната из ГМГ-КоА в печени, что приводит к снижению общего производства ХС, а также других продуктов после мевалоната. Статины состоят из ГМГ-подобной группы с химическими побочными группами, которые влияют на их фармакокинетику, липофильность, сродство к HMGCR, скорость проникновения в печень и клетки, не являющиеся мишениями, и связанные с ними побочные эффекты.

Плейотропные эффекты статинов включают улучшение функции эндотелия, ингибирование сосудистого воспаления и стабилизацию атеросклеротических бляшек. Стабилизация и регрессия атероматозной бляшки под влиянием статинов может быть вызвано активацией рецепторов, активируемых пролифератором пероксидисом (PPAR).

Эти эффекты могут быть связаны с ингибированием синтеза изопренонидов статинами, что в конечном итоге ингибирует различные внутриклеточные сигнальные молекулы. Семь статинов одобрены для применения в США

и Европе для первичной профилактики ССЗ у пациентов с ГХС или повышенным риском ССЗ, а также для вторичной профилактики при уже существующих ССЗ. Слабые статины (правастатин, симвастатин) снижают уровень ХС на 25%, а сильные (розувастатин, питавастатин, аторвастатин) еще больше [50].

Эффективность статинов подтверждена как для снижения уровня ХС, так и для профилактики сердечно-сосудистой смертности. Показано дозозависимое снижение ССЗ при снижении уровня ХС ЛПНП плазмы. В 27 исследованиях смертность от всех причин была снижена на 10% при снижении уровня ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л, что в значительной степени отражает значительное снижение смертности от ИБС [51].

Тем не менее остаточный риск ССЗ сохраняется после применения статинов, особенно у пациентов с высоким риском, таких как с СД2.

ССЗ развиваются даже у пациентов, которые придерживаются интенсивной терапии статинами и достигают значительного снижения уровня ХС ЛПНП до уровня ниже 100 мг/дл [52].

ССЗ являются многофакторной патологией, и различные факторы риска, которые действуют через многочисленные механизмы в ССС, влияют на риск возникновения заболевания. Статины в основном влияют на концентрацию ХС ЛПНП плазмы, но другие параметры липидного профиля или маркеры воспаления независимо влияют на прогрессирование и исходы ССЗ, такие как ХС ЛПВП, распределение частиц ХС ЛПНП и повышенные концентрации CRP и ТГ [52, 53].

Сохраняющийся риск ССЗ у пациентов, получающих статины, связан с независимыми эффектами этих факторов риска. Комбинированная терапия предлагает средства для лечения других атерогенных компонентов липидного спектра крови, а также других факторов риска. Распространенные комбинации включают лечение фибратором для одновременного снижения концентрации ТГ или ниацином для повышения уровня ХС ЛПВП [52].

В дополнение к отчетливому воздействию на ДЛП плейотропные эффекты статинов перекрываются эффектами длинноцепочечных ПНЖК ω-3. Аналогичные механизмы включают усиление синтеза эндотелиального оксида азота, ингибирование выработки провоспалительных цитокинов и снижение уровня ХС ЛПНП посредством подавления активности и экспрессии мРНК фермента HMGCR. Учитывая эти общие механизмы, статины и длинноцепочечные ПНЖК ω-3 могут либо конкурировать, либо дополнять друг друга [47].

Существует хорошо установленная связь между типом пищевых жиров и липидным профилем крови. Диетическое манипулирование ненасыщенностью ЖК влияет как на концентрацию ОХС, так и на различные его фракции. Например, замена НЖК в рационе на ПНЖК и МНЖК снижает концентрацию ОХС и ХС ЛПНП [47].

Считается, что эффект снижения уровня ХС ЛПНП обусловлен повышенной экспрессией рецепторов ХС ЛПНП в ответ на более высокую концентрацию ненасыщенных ЖК. Напротив, НЖК поддерживают более низкую экспрессию ХС ЛПНП рецепторов и, следовательно, концентрации ХС ЛПНП остаются высокими, за исключением стеариновой кислоты, снижающей уровень ХС ЛПНП.

Уровень ХС также может зависеть от модуляции активности HMGCR. Аналогичным образом, в эксперименте показана сниженная активность или экспрессия HMGCR после введения длинноцепочечных ПНЖК ω -3 [54].

ЖК пищи могут влиять на фармакокинетику статинов. В сочетании с лечением симвастатином у пациентов, соблюдавших диету с ОМ, наблюдалось более благоприятное изменение расчетного риска ССЗ, чем у пациентов, употреблявших подсолнечное масло.

Предполагалось, что более высокие концентрации ЛК в подсолнечном масле по сравнению с ОМ вызывают большую активацию ферментов цитохрома P450, что приводит к сокращение периода полураспада статина, влияющего на его способность снижать уровень ХС [47].

Под влиянием комбинации различных статинов и длинноцепочечных ПНЖК ω -3 на факторы СС риска, преимущественно у пациентов с ГХС и ГТГ, отмечалось снижение уровня ТГ, ОХС и тромботического потенциала по сравнению с лечением только статинами. В целом сопутствующая терапия препаратами статинов и длинноцепочечными ПНЖК ω -3 способствовала снижению уровня повышенных ТГ и ХС ЛПНП, тенденции к снижению размера частиц ХС ЛПНП и более благоприятному распределению ЛП [47].

Статины обладают способностью изменять концентрации ПНЖК ω -3, оказывают различное влияние на активность ферментов $\Delta 6$ - и $\Delta 5$ -десатуразы. Это может привести к изменению относительных пропорций ПНЖК с длинной цепью, в частности АК. Клиническое исследование с участием 57 мужчин с ИБС показало, что лечение симвастатином увеличивает концентрацию АК, не оказывает влияния на длинноцепочечные ПНЖК ω -3 или НЖК [55, 56].

На модели с крысами определяли влияние аторвастатина на уровень ω -3 ПНЖК в плазме, крови и мембранах эритроцитов [56]. Наблюдалось значительное снижение концентрации длинноцепочечных ПНЖК ω -3 только в печени, что совпало со снижением экспрессии мРНК генов десатуразы ЖК (FADS) 1 и 2, которые кодируют $\Delta 5$ -десатуразу и $\Delta 6$ -десатуразу соответственно, а также гена ELOVL5, который кодирует ключевой фермент удлинения жирных кислот [47].

Исследование 1 723 японских пациентов с кардиопатологией показало, что применение любого статина увеличивало концентрацию циркулирующей АК и снижало ДГК, не влияя на ЭПК [57].

У 106 взрослых с ГХС и в экспериментах *in vitro* симвастатин усиливал превращение ЛК и ЭПК в АК и ДГК соответственно. Розувастатин или питавастатин снижали уровни ДГК в сыворотке крови, не влияя на АК или ЭПК, и тем самым увеличивали соотношение АК/ДГК у 46 пациентов с ДЛП. Дальнейшее исследование у 46 пациентов с ИБС показало, что аторвастатин, розувастатин или питавастатин снижают уровень ЭПК и ДГК в сыворотке крови пропорционально снижению уровня ХС ЛПНП, в то время как концентрации АК остались неизменными [55].

Существует корреляция между снижением в сыворотке крови уровня ЭПК + ДГК и уровня ЛПНП, а также риска атеросклероза. Это привело к выводу, что «слабые» статины (симвастатин, правастатин) увеличивают соотношение АК/ЭПК, в то время как «сильные» статины (аторвастатин, розувастатин или питавастатин) увеличивают соотношение АК/ДГК.

Гидрофильным статинам может потребоваться более высокая доза, чтобы повлиять на конверсию ЛК, чем липофильным статинам. В любом случае, применение статинов в целом, по-видимому, благоприятствует содержанию ПНЖК ω -6 по сравнению с содержанием ПНЖК ω -3, что может привести к активации воспаления и тромбогенеза [77].

Возможны обратные эффекты статинов и ПНЖК ω -3 на функцию митохондрий. Митохондрии миокарда обеспечивают энергию для предварительной подготовки кардиомиоцитов к ишемии перед развитием ИМ, что может уменьшить размер инфаркта, постишемические аритмии и повысить выживаемость пациентов. Пищевые ПНЖК ω -3 способны вызывать их накопления в плазме и митохондриях сердца.

С другой стороны, известные побочные эффекты статинов – мышечные боли и слабость, связаны с нарушением работы митохондрий мышц. Эндо-

генная выработка убихинона, используемого для выработки энергии в митохондриях, снижается при приеме статинов, поскольку для его биосинтеза требуется фермент ГМГ-КоА-редуктаза. Следовательно, в присутствии статинов ПНЖК ω -3 могут быть неспособны поддерживать кардиомиоциты из-за снижения функции митохондрий, вызванного внутренним дефицитом убихиона [58].

Важной биологической функцией ПНЖК ω -3 является выработка эйкозаноидов, липидных медиаторов, обладающих кардиопротекторными, сосудорасширяющими, воспалительными и аллергическими свойствами. АК считается традиционным предшественником эйкозаноидов; однако ферменты СYP, ответственные за ее метаболизм, обладают широкой специфичностью и действуют на большинство ПНЖК ω -3 и ω -6 [59].

Повышение доступности ЭПК и ДГК для ферментов СYP смешает выработку эйкозаноидов в сторону метаболитов, полученных из ЭПК и ДГК, что снижает риск ССЗ. Однако статины могут ингибировать или индуцировать активность определенных ферментов СYP и, следовательно, продукцию эйкозаноидов. Например, флувастатин является как субстратом, так и мощным ингибитором CYP2C9, которая обнаружена в сердечно-сосудистой ткани человека, где он катализирует превращение из АК, ЭПК и ДГК в эпоксийкозатриеновые кислоты, эпоксийкозатетраеновые кислоты и эпоксидокозапентаеновые кислоты соответственно [60, 61].

Эти кислоты проявляют противовоспалительные и кардиопротекторные свойства *in vitro*. Применение флувастатина может снизить общую выработку эйкозаноидов, полученных из ПНЖК, с дифференциальным воздействием на риск ССЗ в зависимости от конечного состава эйкозаноидов, полученных из ПНЖК.

Когда базовые концентрации ПНЖК ω -3 высоки, статины могут снизить эффективность ЭПК или ДГК в уменьшении риска ССЗ. С другой стороны, при высоких концентрациях ПНЖК ω -6 может быть полезным снижение выработки воспалительных метаболитов, полученных из АК, за счет ингибирования CYP2C9 некоторыми статинами [59].

В 3 крупных РКИ сравнивались эффекты длинноцепочечных ПНЖК ω -3 у лиц, принимающих статины, по сравнению с лицами, не принимающими их. Среди 69 559 участников наблюдалось статистически значимое снижение смертности от всех причин по квинтилям увеличения потребления длинноцепочечных ПНЖК ω -3 только у лиц, не принимающих статины; у лиц, принимающих статины, эффекта не было [62].

В ретроспективном исследовании, проведенном среди 11 269 выживших после острого ИМ, было отмечено значительное сокращение числа повторных ИМ только у лиц, одновременных использующих БАД с длинноцепочечными ПНЖК ω -3 и статины. Применение только статинов не повлияло на смертность от всех причин [63].

В большой РКИ комбинированное лечение статином и длинноцепочечными ПНЖК ω -3 после острого ИМ было связано с улучшением выживаемости по сравнению с лечением только статином.

РКИ JELIS, проведенное у японских пациентов с ГХС, проверило эффект добавления 1 800 мг ЭПК ежедневно к существующему лечению статинами (10 мг правастатина или 5 мг симвастатина). По сравнению с лечением только статинами их совместный прием с ЭПК снизил частоту серьезных коронарных событий [64].

В недавнем открытом РКИ пациенты с острым коронарным синдромом, получавшие ЭПК + статин (1 800 мг этилового эфира ЭПК и 2 мг питавастатина ежедневно), имели примерно вдвое меньшую частоту СС смерти, ИМ, инсульта или коронарной реваскуляризации через 1 год, по сравнению с лечением только статинами [65].

У 20 взрослых с семейной ГХС, получавших стабильную терапию статинами, 8-недельный прием 4 г в день ПНЖК ω -3 (46% ЭПК и 38% ДГК) привел к улучшению эластичности артерий и снижению АД,apo-B и ТГ по сравнению с одной только терапией статинами. В этой группе риска ССЗ при приеме ПНЖК ω -3 улучшались и другие предикторы ССЗ в дополнение к нормализации уровня ХС в результате приема статинов [66].

В исследовании механизмов снижения факторов риска ССЗ у 200 пациентов, получавших питавастатин как отдельно, так и в сочетании с 1 800 мг ЭПК, была значительно более высокая частота регрессия бляшек по сравнению с одним питавастатином [64].

В аналогичном РКИ у пациентов со стабильной ИБС, получающих терапию статинами и 3,4 г ЭПК + ДГК в день, отмечено меньшее прогрессирование фиброзных коронарных бляшек по сравнению с только одними статинами [67]. Оба эти исследования показывают, что атеросклеротические бляшки регрессировали при сочетании ПНЖК ω -3 и статинов.

Комбинированная терапия ПНЖК ω -3 и статинами продемонстрировала некоторый потенциал для пациентов с плохой переносимостью или эффективностью статинов. У пациентов с умеренной ГТГ, несмотря на лечение

статинами, комбинация низких доз розувастатина (10 мг) и ПНЖК ω-3 (2 г ЭПК + ДГК) снижала уровень общего ХС и ТГ по сравнению с исходным.

Хотя это снижение было не таким значительным, как при применении высоких доз розувастатина (40 мг), оно продемонстрировало клиническую пользу и может быть вариантом для пациентов с плохой переносимостью высоких доз розувастатина [68].

Еще в одном РКИ на первом этапе исследования были выявлены пациенты, отвечающие на лечение 1,7 г ПНЖК ω-3, которым было назначена вдвое меньшая доза статина на втором этапе исследования. Несмотря на заметное снижение дозы, у пациентов, получавших комбинированную терапию, существенных изменений липидного профиля не наблюдалось [69].

Таким образом, для профилактики ССЗ рекомендуются как статины, так и ПНЖК ω-3. Статины и ПНЖК ω-3 взаимодействуют, потенциально влияя на риск ССЗ. Статины могут вызывать дефицит митохондриального убихинона, который блокирует способность ПНЖК ω-3 формировать миоциты, снижая их эффективность в уменьшении сердечных аритмий.

Статины, по-видимому, повышают концентрацию ПНЖК ω-3: при высоком потреблении ЛК это может привести к повышению концентраций провоспалительных эйказаноидов из АК.

Основной эффект статинов заключается в блокировании активности ГМГ-КоА-редуктазы; однако ПНЖК ω-3 также способны ингибиовать ГМГ-КоА-редуктазу, хотя и менее эффективно, что приводит к менее выраженному эффекту их комбинации.

Как конкуренция, так и активация ферментов СҮР могут быть еще одним фактором, мешающим метаболизму статинов и выработке эйказаноидов из ПНЖК ω-3, но это может зависеть от типа используемого статина.

Литература

1. Santos O.H., Price J.C., Bueno A.A.B. Fish Oil Supplementation: The Effects of Alternative Plant Sources of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids upon Lipid Indexes and Cardiometabolic Biomarkers—An Overview Reprinted from: Nutrients 2020, 12, 3159, doi: 10.3390/nu12103159.
2. Back M. Omega-3 fatty acids in atherosclerosis and coronary artery disease. Future Sci. OA 2017, 3, FSO236.
3. Stark K.D., Van Elswyk M.E., Higgins M.R., Weatherford C.A., Salem N., Jr. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. Prog. Lipid Res. 2016, 63, 132–152.

4. Stark K.D., Aristizabal Henao J.J., Metherel A.H., Pilote L. Translating plasma and whole blood fatty acid compositional data into the sum of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid in erythrocytes. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2016, 104, 1–10.
5. Mason R.P. New insights into mechanisms of action for omega-3 fatty acids in atherosclerotic cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2019; 21:2.
6. Manson J.E., Cook N.R., Lee I.-M., Christen W., Bassuk S.S., Mora S., et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 23–32.
7. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L., Mafham M., Wallendszus K., Stevens W., Buck G., Barton J., et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 1540–1550.
8. Nicholls S.J., Lincoff A.M., Garcia M., Bash D., Ballantyne C.M., Barrter P.J., et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The strength randomized clinical trial. *JAMA* 2020, 324, 2268–2280.
9. Budoff M.J., Bhatt D.L., Kinninger A., Lakshmanan S., Muhlestein J.B., Le V.T., et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: Final results of the evoporate trial. *Eur. Heart J.* 2020, 41, 3925–3932.
10. Innes J., Calder P.C. Marine Omega-3 (N-3) Fatty Acids for Cardiovascular Health: An Update for 2020. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 1362.
11. Mason R.P., Libby P., Bhatt D.L. Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid. *Arter. Thromb. Vasc. Boil.* 2020, 40, 1135–1147.
12. Scorletti E., Byrne C.D. Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action. *Mol. Asp. Med.* 2018, 64, 135–146.
13. Pizzini A., Lunger L., Demetz E., Hilbe R., Weiss G., Ebenbichler C., Tancevski I. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Reverse Cholesterol Transport: A Review. *Nutrients* 2017, 9, 1099.
14. Yuan F., Wang H., Tian Y., Li Q., He L., Li N., Liu Z. Fish oil alleviated high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease via regulating hepatic lipids metabolism and metaflammation: A transcriptomic study. *Lipids Heal. Dis.* 2016, 15, 20.
15. Sorokin A.V., Yang Z.-H., Vaisman B., Thacker S., Yu Z.-X., Sampson M., Serhan C.N., Remaley A.T. Addition of aspirin to a fish oil-rich diet

decreases inflammation and atherosclerosis in ApoE-null mice. *J. Nutr. Biochem.* 2016, 35, 58–65.

16. Pu S., Rodriguez-Perez C., Ramprasath V.R., Segura-Carretero A., Jones P.J.H. Dietary high oleic canola oil supplemented with docosahexaenoic acid attenuates plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) levels in participants with cardiovascular disease risk: A randomized control trial. *Vasc. Pharmacol.* 2016, 87, 60–65.

17. Graversen C.B., Lundbye-Christensen S., Thomsen B., Christensen J.H., Schmidt E.B. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids lower plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 levels in pre- and postmenopausal women: A randomised study. *Vasc. Pharmacol.* 2016, 76, 37–41.

18. Allaire J., Vors C., Tremblay A.J., Marin J., Charest A., Tchernof A., Couture P., Lamarche B. High-Dose DHA Has More Profound Effects on LDL-Related Features Than High-Dose EPA: The Compar ED Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018, 103, 2909–2917.

19. Allaire J., Vors C., Harris W.S., Jackson K.H., Tchernof A., Couture P., Lamarche B. Comparing the serum TAG response to high-dose supplementation of either DHA or EPA among individuals with increased cardiovascular risk: The ComparED study. *Br. J. Nutr.* 2019, 121, 1223–1234.

20. Maki K.C., Dicklin M.R. Strategies to improve bioavailability of omega-3 fatty acids from ethyl ester concentrates. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2019, 22, 116–123.

21. Cuenoud B., Rochat I., Gosoni M., Dupuis L., Berk E., Jaudszus A., et al. Monoacylglycerol Form of Omega-3s Improves Its Bioavailability in Humans Compared to Other Forms. *Nutrients* 2020, 12, 1014.

22. Burke M.F., Burke F.M., Soffer D.E. Review of cardiometabolic effects of prescription Omega-3 fatty acids. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2017; 19:6. doi: 10.1007/s11883-017-0700-z.

23. Leslie M.A., Cohen D.J.A., Liddle D.M., Robinson L.E., Ma D.W.L. A review of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on blood triacylglycerol levels in normolipidemic and borderline hyperlipidemic individuals. *Lipids Health Dis.* 2015; 14:53. doi: 10.1186/s12944-015-0049-7.

24. Yagi S., Aihara K.I., Fukuda D., Takashima A., Hara T., Hotchi J., et al. Effects of Docosahexaenoic Acid on the Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease. *J. Atheroscler. Thromb.* 2015; 22:447–454. doi: 10.5551/jat.26914.

25. Cawood A.L., Ding R., Napper F.L., Young R.H., Williams J.A., Ward M.J., et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced atherosclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability. *Atherosclerosis*. 2010; 212:252–259. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.022.
26. Weintraub H. Update on marine omega-3 fatty acids: management of dyslipidemia and current omega-3 treatment options. *Atherosclerosis* 2013, 230, 381–389
27. Mazidi M., Mikhailidis D.P., Banach M. Omega-3 fatty acids and risk of cardiovascular disease: Systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials with 127,447 individuals and a mendelian randomization study. *Circulation* 2019, 140, e965–e1011, (Poster No. 20948).
28. Khan S.U., Lone A.N., Khan M.S., Virani S.S., Blumenthal R.S., Nasir K., et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021. In Press.
29. Ryan A.S., Keske M.A., Hoffman J.P., Nelson E.B. Clinical overview of algal-docosahexaenoic acid: effects on triglyceride levels and other cardiovascular risk factors. *Am. J. Ther.* 2009, 16, 183–192. *Nutrients* 2018, 10, 775.
30. Alexander D.D., Miller P.E., Van Elswyk M.E., Kuratko C.N., Bylsma L.C. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Cohort Studies of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Long-Chain Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease Risk. *Mayo Clin. Proc.* 2017, 92, 15–29.
31. Saber H., Yakoob M.Y., Shi P., Longstreth W.T., Lemaitre R.N., Siscovick D., et al. Omega-3 Fatty Acids and Incident Ischemic Stroke and Its Atherothrombotic and Cardioembolic Subtypes in 3 US Cohorts. *Stroke* 2017, 48, 2678–2685.
32. Innes J.K., Calder P.C. The Differential Effects of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid on Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19.
33. Santos H.O., Earnest C.P., Tinsley G.M., Izidoro L.F.M., Macedo R.C.O. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol (sdLDL-C): Analysis, effects on cardiovascular endpoints and dietary strategies. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020, 63, 503–509.
34. Santos H.O., Kones R., Rumana U., Earnest C.P., Izidoro L.F.M., Macedo R.C.O. Lipoprotein(a): Current Evidence for a Physiologic Role and the Effects of Nutraceutical Strategies. *Clin. Ther.* 2019, 41, 1780–1797.

35. Wang P., Zhang Q., Hou H., Liu Z., Wang L., Rasekhmagham R., et al. The effects of pomegranate supplementation on biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction: A meta-analysis and systematic review. *Complement Ther. Med.* 2020, 49, 102358.
36. Santos H.O., Genario R., Gomes G.K., Schoenfeld B.J. Cherry intake as a dietary strategy in sport and diseases: A review of clinical applicability and mechanisms of action. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020, 1–14.
37. Marklund M., Wu J.H., Imamura F., Del Gobbo L.C., Fretts A., De Goede J., et al. Biomarkers of Dietary Omega-6 Fatty Acids and Incident Cardiovascular Disease and Mortality. *Circulation* 2019, 139, 2422–2436.
38. Wu J.H.Y., Marklund M., Imamura F., Tintle N., Korat A.V.A., De Goede J., et al. Omega-6 fatty acid biomarkers and incident type 2 diabetes: Pooled analysis of individual-level data for 39 740 adults from 20 prospective cohort studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017, 5, 965–974.
39. Skulas-Ray A.C., Wilson P.W., Harris W.S., Brinton E.A., Kris-Etherton P.M., Richter C.K., et al. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2019, 140, e673–e691.
40. Weylandt K.H., Serini S., Chen Y.Q., Su H.M., Lim K., Cittadini A., Calviello G. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: The Way Forward in Times of Mixed Evidence. *BioMed Res. Int.* 2015, 2015, 143109.
41. Hilborn R., Amoroso R.O., Anderson C.M., Baum J.K., Branch T.A., Costello C., et al. Effective fisheries management instrumental in improving fish stock status. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2020, 117, 2218–2224.
42. Stark K.D., Van Elswyk M.E., Higgins M.R., Weatherford C.A., Salem N., Jr. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. *Prog. Lipid Res.* 2016, 63, 132–152.
43. Frost and Sullivan. The State of the Global Omega-3 Ingredients Market in 2015. A Market at a Crossroad; Frost and Sullivan: New York, NY, USA, 2015; 4–33.
44. DSM Nutritional Products; TNS Canada Market Research. 2014 Omega-3 Usage & Attitude Study; DSM Nutritional Products: Heerlen, The Netherlands, 2015; 5–35.
45. Burnett A.J., Livingstone K.M., Woods J.L., McNaughton S.A. Dietary Supplement Use among Australian Adults: Findings from the 2011–2012 National Nutrition and Physical Activity Survey. *Nutrients* 2017, 9, 1248.

46. Bailey R.L., Gahche J.J., Miller P.E., Thomas P.R., Dwyer J.T. Why US adults use dietary supplements. *JAMA Intern. Med.* 2013; 173:355–361.
47. Bird J.K., Calder P.C., Eggersdorfer M. The Role of n-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Disease Prevention, and Interactions with Statins Reprinted from: *Nutrients* 2018, 10, 775, doi: 10.3390/nu10060775.
48. Maki K.C., Palacios O.M., Bell M., Toth P.P. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: An updated meta-analysis and review of research gaps. *J. Clin. Lipidol.* 2017, 11, 1152.e2–1160.e2.
49. Sethi A., Bajaj A., Khosla S., Arora R.R. Statin Use Mitigate the Benefit of Omega-3 Fatty Acids Supplementation-A Meta-Regression of Randomized Trials. *Am. J. Ther.* 2016, 23, e737–e748.
50. Grundy S.M. Primary prevention of cardiovascular disease with statins: Assessing the evidence base behind clinical guidance. *Clin. Pharm.* 2016, 8, 57.
51. Fulcher J., O’Connell R., Voysey M., Emberson J., Blackwell L., Mihaylova B., et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015, 385, 1397–1405.
52. Cziraky M.J., Watson K.E., Talbert R.L. Targeting low HDL-cholesterol to decrease residual cardiovascular risk in the managed care setting. *Nutrients* 2018, 10, 775.
53. Nishikido T., Oyama J., Keida T., Ohira H., Node K. High-dose statin therapy with rosuvastatin reduces small dense LDL and MDA-LDL: The Standard versus high-dose therApy with Rosuvastatin for lipiD lowering (SARD) trial. *J. Cardiol.* 2016, 67, 340–346.
54. Shirai N., Suzuki H. Effect of docosahexaenoic acid on brain 3-hydroxy-3-methylglutaryl -coenzyme A reductase activity in male ICR mice. *J. Nutr. Biochem.* 2007, 18, 488–494. 14 *Nutrients* 2018, 10, 775.
55. Nozue T., Michishita I. Statin treatment alters serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids ratio in patients with dyslipidemia. *Lipids Health Dis.* 2015, 14, 67.
56. Al Mamun A., Hashimoto M., Katakura M., Tanabe Y., Tsuchikura S., Hossain S., Shido O. Effect of dietary n-3 fatty acids supplementation on fatty acid metabolism in atorvastatin-administered SHR. Cg-Leprcp/NDmcr rats, a metabolic syndrome model. *Biomed. Pharmacother.* 2017, 85, 372–379.
57. Takahashi M., Ando J., Shimada K., Nishizaki Y., Tani S., Ogawa T., et al. The ratio of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids is associated with diabetes

mellitus in patients with prior myocardial infarction: A multicenter cross-sectional study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017, 17, 41.

58. Banach M., Serban C., Ursoniu S., Rysz J., Muntner P., Toth P., et al. Statin therapy and plasma coenzyme Q10 concentrations-A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *Pharmacol. Res.* 2015; 99:329–336.

59. Schunck W.H., Konkel A., Fischer R., Weylandt K.H. Therapeutic potential of omega-3 fatty acid-derived epoxyeicosanoids in cardiovascular and inflammatory diseases. *Pharmacol. Ther.* 2018, 183, 177–204.

60. Jamieson K.L., Endo T., Darwesh A.M., Samokhvalov V., Seubert J.M. Cytochrome P450-derived eicosanoids and heart function. *Pharmacol. Ther.* 2017, 179, 47–83.

61. Spector A.A., Kim H.Y. Cytochrome P450 epoxygenase pathway of polyunsaturated fatty acid metabolism. *Biochim. Biophys. Acta* 2015, 1851, 356–365.

62. Kiage J.N., Sampson U.K., Lipworth L., Fazio S., Mensah G.A., Yu Q., et al. Intake of polyunsaturated fat in relation to mortality among statin users and non-users in the Southern Community Cohort Study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015, 25, 1016–1024.

63. Greene S.J., Temporelli P.L., Campia U., Vaduganathan M., Degli Esposti L., Buda S., Veronesi C., Butler J., Nodari S. Effects of Polyunsaturated Fatty Acid Treatment on Postdischarge Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 2016, 117, 340–346.

64. Watanabe T., Ando K., Daidoji H., Otaki Y., Sugawara S., Matsui M., et al. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *J. Cardiol.* 2017, 70, 537–544.

65. Nosaka K., Miyoshi T., Iwamoto M., Kajiya M., Okawa K., Tsukuda S., et al. Early initiation of eicosapentaenoic acid and statin treatment is associated with better clinical outcomes than statin alone in patients with acute coronary syndromes: 1-year outcomes of a randomized controlled study. *Int. J. Cardiol.* 2017, 228, 173–179.

66. Chan D.C., Pang J., Barrett P.H., Sullivan D.R., Mori T.A., Burnett J.R., van Bockxmeer F.M., Watts G.F. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on arterial elasticity in patients with familial hypercholesterolaemia on statin therapy. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016, 26, 1140–1145.

67. Alfaddagh A., Elajami T.K., Ashfaque H., Saleh M., Bistrian B.R., Welty F.K. Effect of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids Added to Statin Therapy on Coronary Artery Plaque in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2017, 6.

68. Ballantyne C.M., Braeckman R.A., Bays H.E., Kastelein J.J., Otvos J.D., Stirton W.G., et al. Effects of icosapent ethyl on lipoprotein particle concentration and size in statin-treated patients with persistent high triglycerides (the ANCHOR Study). *J. Clin. Lipidol.* 2015, 9, 377–383.
69. Scolaro B., Nogueira M.S., Paiva A., Bertolami A., Barroso L.P., Vaisar T., et al. Statin dose reduction with complementary diet therapy: A pilot study of personalized medicine. *Mol. Metab.* 2018, 11, 137–144.

Фитостерины

Фитостерины (ФС), включающие растительные стерины и станолы, представляют собой соединения, сходные по структуре и функциям с ХС.

Основными ФС являются ситостерин, кампестерол и стигмастерол и их насыщенные аналоги ситостанола и кампестанола.

Интерес к продуктам, содержащим растительные стерины, возрос в 90-е годы прошлого века. Поскольку человеческий организм не может синтезировать растительные стерины, эти компоненты поступают только с пищей. Наличие и распространение стериных среди различных видов растений хорошо изучено. Выделено более 40 их разновидностей, причем растения отдельных видов могут содержать до 20 различных стериных.

Основные пищевые источники ФС – растительные масла (особенно нерафинированные), маргарины, семечки, орехи (кунжут, миндаль), фрукты и овощи, а также содержащие их БАД (табл. 6).

Таблица 6. Содержание фитостеринов в некоторых пищевых продуктах

Продукты	Стерины (мг/100, г)	Продукты	Стерины (мг/100, г)	Продукты	Стерины (мг/100, г)
Жирные семена и орехи		Овощи		Злаки	
Кунжутное семя	714	Свекла	25	Рисовые отруби	1 325
Арахис	141	Спаржа	24	Кукуруза	178
Кешью	158	Цветная капуста	18–24	Сорго	178
Миндаль	143	Лук	15	Пшеница:	
Масла		Фрукты		Твердая	154
Кукурузное масло	830–2 530	Инжир	31	Мягкая	89
Соевое масло	250–418	Апельсины	24		
Подсолнечное масло	325–515	Абрикосы	18		
Рапсовое масло	540–880	Грейпфруты	17		

Ежедневное поступление ФС при традиционно западном типе питания обычно составляет от 200 до 400 мг [1, 2]. Применение рационов на основе

продуктов растительного происхождения способствует более высокому потреблению ФС. С вегетарианскими или веганскими диетами поступление ФС может увеличиться до 600 мг/сут [3].

С помощью диет профилактической направленности, таких как диета PREDIMED или DASH, может быть достигнуто потребление ФС 500–550 мг/сут [4]. Увеличение дозы ФС до 2 г/сут, приводящее к снижению уровня ХС ЛПНП может быть достигнуто только за счет потребления пищевых продуктов, обогащенных ФС, таких как жиры-спреды на основе маргаринов, молочные продукты (молоко, йогурт и кефир), напитки или БАД с добавлением ФС.

Потребление ФС около 2 г/день может быть достигнуто с помощью диеты Портфолио за счет потребления ежедневной порции маргарина с добавлением ФС наряду с потреблением белка сои и других растительных белков, орехов, особенно миндаля [5].

Гиполипидемическое действие ФС

Свойства ФС, включающие снижение уровня ОХС и особенно ХС ЛПНП, у людей были обнаружены в начале 1950-х годов. Самый последний метаанализ, включающий 124 клинических исследования (с 201 группой исследований), показал, что потребление ФС значительно снижает уровень ХС ЛПНП в зависимости от дозы на 6–12% при потреблении 0,6–3,3 г/сут без влияния на уровень ХС ЛПВП [6].

Потребление ФС, превышающее 3 г/сут, имеет лишь небольшой дополнительный эффект снижения уровня ХС ЛПНП, поскольку основной механизм действия – ингибирование всасывания ХС – является насыщаемым процессом. Тем не менее РКИ с потреблением ФС более 4 г/сут ограничены; таким образом, остается неясным, сохранится ли зависимость доза–эффект при более высоком потреблении ФС [6].

Было также обнаружено, что прием ФС снижает уровень атерогенных апо-ЛП, такие как апо-В и апо-Е, и повышает уровень антиатерогенных апо-ЛП, таких как апо-AI и апо-CII [7]. ФС эффективны как у здоровых, так и у больных людей, и их польза от снижения уровня ХС ЛПНП была продемонстрирована у взрослых и детей с семейной ГХС, у пациентов с СД2 и у лиц с МС [8].

Кроме того, показано, что ФС эффективны при включении в различные типы пищевых продуктов на основе жира, такие как спреды и маргарины,

молочные продукты и БАД, включая капсулы и таблетки, тем самым предлагаю широкий выбор для достижения рекомендуемого ежедневного потребления ФС с целью снижения уровня ХС. Время и частота приема являются критическими факторами для оптимальной эффективности снижения уровня ХС ЛПНП. ФС следует потреблять с основным приемом пищи и 2 раза в день [1].

Метаанализ также выявил значительное снижение уровня ТГ в сыворотке крови под влиянием ФС. При этом эффект был более выражен при высоких исходных концентрациях ТГ. Следовательно, ФС оказывает двойной эффект на уровень липидов крови, особенно у лиц с ДЛП, у таких как пациенты с СД2 или МС [9].

В наших исследованиях (ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии») была показана эффективность применения ФС в составе продуктов на жировой основе (спред, йогурт) [10–16]. Под влиянием приема на фоне антиатерогенной диеты 20 г /день 40%-го спреда, обогащенного ФС (1,4 г), у больных ССЗ в течение 3 недель отмечалось достоверное снижение уровня ОХС (-1,75 ммоль/л), ХС ЛПНП (-1,43 ммоль/л). Концентрация в сыворотке крови ТГ и ХС ЛПОНП практически не изменялась, а ХС ЛПВП – имела тенденцию к снижению. Величина коэффициента атерогенности достоверно снижалась с $3,73 \pm 0,20$ до $3,07 \pm 0,16$.

В другом нашем исследовании 40 больных ИБС и ГХС в течение 3 недель получали антиатерогенную диету с включением в день 125 г йогурта с 1,6 г ФС, что способствовало статистически достоверному снижению уровня ОХС и ХС ЛПНП на 18 и 22%, ТГ и ХС ЛПОНП – на 12%, величина коэффициента атерогенности – на 12%. Содержание в сыворотке крови ХС ЛПВП имело тенденцию к снижению [10–16].

Механизм гиполипидемического действия ФС

Ключевым механизмом снижения уровня ХС в крови под воздействием ФС является частичное ингибиование всасывания в кишечнике ХС пищи и желчи путем вытеснения ХС из смешанных мицелл из-за ограниченной способности к усвоению стеролов, вмешательства в опосредованные транспортом процессы поглощения стеролов под влиянием ТГ и стимулирования выведения ХС посредством транскишечной экскреции [17].

Показано, что прием 2 г/сут ФС снижает всасывание ХС на 30–40%, что приводит к последующему снижению уровня циркулирующего ХС ЛПНП на 10%. Кроме того, большой объем научных данных свидетельствует, что суточная доза в 2–3 г ФС связана со снижением ХС ЛПНП примерно на 6–15%

[18–20]. Подобный эффект наблюдался после введения ежедневной дозы 2,15 г ФС: уровень ХС ЛПНП уменьшился на 8,8% [21].

Генетические, эпидемиологические и фармакологические данные свидетельствуют, что антагонизм или ингибирирование PCSK9 уменьшает риск СС-событий. Это связано с ключевой ролью PCSK9 в контроле уровня ХС ЛПНП. Отсутствие препаратов-ингибиторов PCSK9 ограничило полезные эффекты этого механизма. Прорывом в этой области может стать открытие новых природных ингибиторов PCSK9, которые будут использоваться в сочетании со статинами, чтобы увеличить процент пациентов, достигающих целевого уровня ХС ЛПНП.

PCSK9 является основным регулятором рецептора ЛПНП и, следовательно, уровня ХС ЛПНП [22]. PCSK9 в основном синтезируется гепатоцитами, где он подвергается автокатализитическому расщеплению в эндоплазматическом ретикулуме, что позволяет высвобождать зрелую PCSK9 в аппарат Гольджи [23–26].

PCSK9 является одним из 33 генов, регулируемых семейством белка, связывающего стерол-регуляторный элемент факторов транскрипции [27]. Когда происходит истощение клеточного ХС или ингибирирование его внутриклеточного синтеза, активность промотора PCSK9 повышается, что приводит к увеличению транскрипции [28].

Вторым фактором транскрипции, участвующим в регуляции PCSK9, является HNF1 α [29,30]. После секреции PCSK9 связывает подобно эпидермальному фактору роста повторяющийся гомологичный домен А рецептора ЛПНП через его каталитический домен, что способствует деградации ЛПНП в лизосомах, а не на поверхности клетки.

Эта разрушающая активность уменьшает количество ЛПНП на гепатоцитах и, следовательно, поглощение циркулирующих частиц ЛПНП печенью. По этой причине мутации генетического усиления функции PCSK9 связаны с гиперхолестеринемическими состояниями, и его фармакологическое ингибирование рассматривается как новое направление вмешательства для профилактики ССЗ [31].

Для снижения уровня PCSK9 в плазме или ингибирирования его связывания были разработаны по меньшей мере две стратегии в отношении LDLR, т. е. моноклональным антителам и олигонуклеотидам [26]. Однако фармакологическая стратегия ингибирирования PCSK9 может включать идентификацию и разработку перорально всасываемых малых молекул с анти-PCSK9 активностью.

Две группы исследовали участие PCSK9 в снижении уровня ХС ЛПНП при приеме растительных становолов [32]. Симонен и др., в РКИ в норме и у лиц с ГХС оценивали эффект 6-месячного потребления спреда на растительном масле (20 г/день), обогащенного ФС (3 г/день) в виде сложного эфира или нет (контроль).

Длительный прием сложных эфиров ФС снижал уровень ХС ЛПНП на 7–10%, не влияя на концентрацию PCSK9 в плазме или уровни ЛПНП в печенни. Таким образом, сложные эфиры ФС могут снижать уровень ХС ЛПНП в плазме за счет ингибиции всасывания ФС, не влияя на метаболизм PCSK9 [33].

Показано, что прием сложных эфиров ФС (0,25 мг ХС + 50 мг сложных эфиров ФС, растворенных в оливковом масле) у мышей повышал экспрессию мРНК кишечных PCSK9 и LDLR и их основного фактора транскрипции SREBP-2, тогда как печеночная экспрессия этих генов снижалась через 15 минут после приема внутрь. Параллельно происходило снижение всасывания ХС в кишечнике и уровня ХС ЛПНП в плазме крови [34].

Несколько пищевых пептидов из растительных источников вместо этого снижают уровень ХС за счет физического взаимодействия с мицеллами желчных кислот. Однако они не влияли на активность PCSK9 [35].

Влияние на маркеры воспаления

В метаанализе из 20 РКИ с 1 308 участниками было показано, что после приема ФС наблюдалось значительное снижение уровней CRP (на 0,10 мг/дл) [36]. В тоже время Ras et al. изменений в уровнях CRP под влиянием ФС не наблюдали [37].

В другом исследовании этих же авторов у 240 добровольцев с ГХС, которые употребляли пасту с низким содержанием жира с добавлением ФС (3 г/день) в течение 12 недель, не было изменений ни в одном из оцениваемых маркеров (CRP, SAA, IL-6, IL-8, TNF- α и sICAM-1) [39].

Описано значительное снижение уровней IL-6 и IL1 β после приема напитка на основе апельсинового сока, обогащенного ФС (2 г/день) [38].

Кроме того, результаты РКИ с 58 участниками с ГХС в течение 12 недель лечения маргарином с добавлением ФС (3 г/день) не показали изменений уровней CRP, IL-6 или TNF- α [39].

Совместное применение с фармпрепаратами

ФС были предложены в качестве дополнения к лечению статинами для снижения риска ССЗ. Потребление ФС также может быть полезным дополнением к гиполипидемическим препаратам.

Статины ингибируют синтез ХС в печени, а ФС ингибируют его всасывание в кишечнике; таким образом, сочетание ФС и статинов приводит к дополнительному эффекту снижения уровня ХС ЛПНП в плазме [40, 41].

Сообщалось также о дополнительных эффектах снижения уровня ХС ЛПНП при сочетании ФС с фибраратами или эзетимибом [40, 42]. Хотя нет данных РКИ, показывающих влияние длительного приема ФС на исходы ССЗ (например, СС события), представляется разумным, что прием ФС может снизить риск ССЗ на основе установленного эффекта снижения уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови.

Рекомендации по приему ФС

Основываясь на доказанном эффекте снижения уровня ХС ЛПНП в плазме крови и отсутствии побочных эффектов, потребление 2 г/сут ФС в качестве дополнения к здоровому питанию является одним из рекомендуемых диетических вмешательств для лечения ДЛП [43].

Продукты с добавлением ФС могут использоваться:

- 1) для лиц с высоким уровнем ХС в сыворотке крови со средним или низким глобальным риском ССЗ, которым пока не показано медикаментозное лечение,
- 2) в качестве дополнения к лекарственной (статиновой) терапии у пациентов с высоким и очень высоким риском, которым не удалось достичь целевых уровней ХС ЛПНП или их нельзя было лечить статинами,
- 3) у взрослых и детей (> 6 лет) с семейной ГХС в соответствии с действующими рекомендациями [40].

Литература

1. Trautwein E.A., Vermeer M.A., Hiemstra H., Ras R.T. LDL-cholesterol lowering of plant sterols and stanols—which factors influence their efficacy? Nutrients 2018, 10, 1262.
2. Ras R.T., van der Schouw Y.T., Trautwein E.A., Sioen I., Dalmeijer G.W., Zock P.L., Beulens J.W. Intake of phytosterols from natural sources and risk of cardiovascular disease in the European prospective investigation into cancer and

nutrition-the Netherlands (epic-nl) population. Eur. J. Prev. Cardiol. 2015, 22, 1067–1075.

3. Jaceldo-Siegl K., Lutjohann D., Sirirat R., Mashchak A., Fraser G.E., Had-dad E. Variations in dietary intake and plasma concentration of plant sterols across plant-based diets among north American adults. Mol. Nutr. Food Res. 2017, 61 170 Nutrients 2020, 12, 2671.

4. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E., Vollmer W.M., Svetkey L.P., Sacks F.M., et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1997; 336:1117–1124.

5. Jenkins D.J., Kendall C.W., Marchie A., Faulkner D.A., Wong J.M., de Souza R., et al. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. Am. J. Clin. Nutr. 2005, 81, 380–387.

6. Ras R.T., Geleijnse J.M., Trautwein E.A. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: A meta-analysis of randomised controlled studies. Br. J. Nutr. 2014, 112, 214–219.

7. Ghaedi E., Kord-Varkaneh H., Mohammadi H., Askarpour M., Miraghajani M. Phytosterol Supplementation Could Improve Atherogenic and Anti-Atherogenic Apolipoproteins: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J. Am. Coll. Nutr. 2020, 39, 82–92.

8. Plat J., Mackay D., Baumgartner S., Clifton P.M., Gylling H., Jones P.J. Progress and prospective of plant sterol and plant stanol research: Report of the Maastricht meeting. Atherosclerosis 2012, 225, 521–533.

9. Trautwein E.A., Koppenol W.P., de Jong A., Hiemstra H., Vermeer M.A., Noakes M., Luscombe-Marsh N.D. Plant sterols lower LDL-cholesterol and tri-glycerides in dyslipidemic individuals with or at risk of developing type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutr. Diabetes 2018, 8, 30.

10. Погожева А.В., Дербенева С.А. Оценка эффективности применения продукта, обогащенного фитостеринами, в диетотерапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. – 2008; 9:47–49.

11. Погожева А.В., Дербенева С.А., Перова Н.В. Оценка эффективности продукта, обогащенного фитостеринами, для коррекции гиперхолестеринемии // Consilium Кардиология. – 2008. – № 11. – С. 49–52.

12 Погожева А.В. Современные подходы к немедикаментозной коррекции гиперхолестеринемии // Кардиология. – 2010. – № 4. – С. 95–100.

13. Погожева А.В., Дербенева С.А., Гонор К.В., Мальцев Г.Ю. Особенности применения растительных компонентов пищи гиполипидемического действия // РМЖ. – 2010. – № 3. – С. 31–34.
14. Погожева А.В. Применение природных фитостеринов для коррекции нарушений липидного обмена // Кардиология. – 2011. – № 5. – С. 75–80.
15. Погожева А.В. Значение БАД к пище в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // ConsiliumMedicum. – 2016. – № 18(12). – С. 47–51.
16. Тутельян В.А., Погожева А.В., Батурина А.К. Биологически активные компоненты питания кардиологических больных. – М.: СвРАРГУС, 2012. – 380 с.
17. De Smet E., Mensink R.P., Plat J. Effects of plant sterols and stanols on intestinal cholesterol metabolism: Suggested mechanisms from past to present. Mol. Nutr. Food Res. 2012, 56, 1058–1072.
18. Casas R., Castro-Barquero S., Estruch R., Sacanella E. Nutrition and Cardiovascular Health Int J Mol Sci.2018 Dec; 19 (12): 3988. doi: 10.3390 / ijms19123988 PMCID: PMC6320919 PMID: 30544955.
19. Ras R.T., Geleijnse J.M., Trautwein E.A. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: A meta-analysis of randomised controlled studies. Br. J. Nutr. 2014; 112:214–219. doi: 10.1017/S0007114514000750.
20. Cabra C.E., Simas-TorresKlein M.R. Phytosterols in the Treatment of Hypercholesterolemia and Prevention of Cardiovascular Diseases. Arq. Brasil. Cardiol. 2017; 109:475–482. doi: 10.5935/abc.20170158.
21. Demonty I., Ras R.T., van der Knaap H.C., Duchateau G.S., Meijer L., Zock P.L., Geleijnse J.M., Trautwein E.A. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. J. Nutr. 2009; 139:271–284. doi: 10.3945/jn.108.095125.
22. Ferri N., Ruscica M. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and metabolic syndrome: Insights on insulin resistance, inflammation, and atherogenic dyslipidemia. Endocrinology 2016, 154, 588–601.
23. Seidah N.G., Benjannet S., Wickham L., Marcinkiewicz J., Jasmin S.B., Stifani S., et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): Liver regeneration and neuronal differentiation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003; 100:928–933.

24. Tavori H., Christian D.C., Minnier J., Plubell D., Shapiro M.D., Yeang C., Giunzioni I., Croyal M., Duell P.B., Lambert G., et al. PCSK9 Association with Lipoprotein(a). *Circ. Res.* 2016, 118 *Nutrients* 2020, 12, 1440.
25. Ruscica M., Simonelli S., Botta M., Ossoli A., Lupo M.G., Magni P., et al. Plasma PCSK9 levels and lipoprotein distribution are preserved in carriers of genetic HDL disorders. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Cell Biol. Lipids* 2018, 1863, 991–997.
26. Macchi C., Banach M., Corsini A., Sirtori C.R., Ferri N., Ruscica M. Changes in circulating pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 levels—Experimental and clinical approaches with lipid-lowering agents. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019, 26, 930–949.
27. Horton J.D., Shah N.A., Warrington J.A., Anderson N.N., Park S.W., Brown M.S., Goldstein J.L. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, 100, 12027–12032.
28. Adorni M.P., Zimetti F., Lupo M.G., Ruscica M., Ferri N. Naturally Occurring PCSK9 Inhibitors Reprinted from: *Nutrients* 2020, 12, 1440, doi:10.3390/nu12051440.
29. Ruscica M., Ricci C., Macchi C., Magni P., Cristofani R., Liu J., et al. Suppressor of Cytokine Signaling-3 (SOCS-3) Induces Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 (PCSK9) Expression in Hepatic HepG2 Cell Line*. *J. Boil. Chem.* 2015, 291, 3508–3519.
30. Li H., Dong B., Park S.W., Lee H.-S., Chen W., Liu J. Hepatocyte Nuclear Factor 1 α Plays a Critical Role in PCSK9 Gene Transcription and Regulation by the Natural Hypocholesterolemic Compound Berberine*. *J. Boil. Chem.* 2009, 284, 28885–28895.
31. Ferri N., Corsini A., Macchi C., Magni P., Ruscica M. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 and high-density lipoprotein metabolism: Experimental animal models and clinical evidence. *Transl. Res.* 2016, 173, 19–29.
32. Momtazi-Borojeni A.A., Banach M., Pirro M., Katsiki N., Sahebkar A. Regulation of PCSK9 by nutraceuticals. *Pharmacol. Res.* 2017, 120, 157–169.
33. Simonen P., Stenman U.-H., Gylling H. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 concentration is not increased by plant stanol ester consumption in normo- to moderately hypercholesterolaemic non-obese subjects. The BLOOD FLOW intervention study. *Clin. Sci.* 2015, 129, 439–446.
34. De Smet E., Mensink R.P., Konings M., Brufau G., Groen A.K., Hovinga R., et al. Acute intake of plant stanol esters induces changes in lipid and

lipoprotein metabolism-related gene expression in the liver and intestines of mice. *Lipids* 2015, 50, 529–541.

35. Boachie, R., Yao, S., Udenigwe C. Molecular mechanisms of cholesterol-lowering peptides derived from food proteins. *Curr. Opin. Food Sci.* 2018; 20: 58–63.

36. Rocha V.Z., Ras R.T., Gagliardi A.C., Mangili L.C., Trautwein E.A., Santos R.D. Effects of phytosterols on markers of inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016; 48:76–83. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.035.

37. Ras R.T., Fuchs D., Koppenol W.P., Schalkwijk C.G., Otten-Hofman A., Garczarek U., et al. Effect of a plant sterol-enriched spread on biomarkers of endothelial dysfunction and low grade inflammation in hypercholesterolaemic subjects. *J. Nutr. Sci.* 2016; 5:e44. doi: 10.1017/jns.2016.40.

38. Devaraj S., Jialal I., Rockwood J., Zak D. Effect of orange juice and beverage with phytosterols on cytokines and PAI1 activity. *Clin. Nutr.* 2011; 30:668–671. doi: 10.1016/j.clnu.2011.03.009.

39. Heggen E., Kirkhus B., Pedersen J.I., Tonstad S. Effects of margarine enriched with plant sterol esters from rapeseed and tall oils on markers of endothelial function, inflammation and hemostasis. *Scand. J. Clin. Lab. Investigig.* 2015; 75:189–192. doi: 10.3109/00365513.2014.992040.

40. Gylling H., Plat J., Turley S., Ginsberg H.N., Ellegård L., Jessup W., et al. For the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014, 232, 346–360.

41. Han S., Jiao J., Xu J., Zimmermann D., Actis-Goretta L., Guan L., et al. Effects of plant stanol or sterol-enriched diets on lipid profiles in patients treated with statins: Systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2016; 6:31337.

42. Gomes G.B., Zazula A.D., Shigueoka L.S., Fedato R.A., da Costa A.B., Guarita-Souza L.C., et al. A Randomized Open-Label Trial to Assess the Effect of Plant Sterols Associated with Ezetimibe in Low-Density Lipoprotein Levels in Patients with Coronary Artery Disease on Statin Therapy. *J. Med. Food* 2017, 20, 30–36.

43. Anderson T.J., Grégoire J., Pearson G.J., Barry A.R., Couture P., Dawes M., et al. 2016 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can. J. Cardiol.* 2016, 32, 1263–1282.

Пищевые волокна

Большое значение для коррекции и снижения риска ДЛП имеет адекватное потребление пищевых волокон (ПВ). В настоящее время не существует окончательных доказательств, что пищевые волокна лучше, чем другие компоненты овощей, фруктов и зерновых, снижают риск многих заболеваний. Поэтому наблюдаемое благоприятное их действие связывают не обязательно с ПВ, а с их пищевыми источниками.

В противоположность этому специально добавляемые в пищу ПВ, являющиеся изолированными неусвояемыми углеводами, сами оказывают благоприятные физиологические эффекты у человека [1, 2].

ПВ не являются эссенциальными нутриентами, однако недостаточное содержание их в рационе может проявляться запорами и развитием ряда заболеваний, таких как рак толстой кишки, синдром раздраженной толстой кишки, гипомоторная дискинезия толстой кишки с синдромом запоров, дивертикулез, аппендицит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, желчнокаменная болезнь, СД2, атеросклероз, ДЛП, ИБС, АГ, варикозное расширение и тромбоз вен нижних конечностей и др. [1].

ПВ состоят из широкого спектра соединений растений (углеводные полимеры с ≤ 10 мономерными единицами), которые различаются по своим физическим и химическим свойствам. Они не имеют пищевой ценности как таковой, но играют важную роль в регуляции различных физиологических функций организма. ПВ обычно подразделяются на растворимые (РПВ) и нерастворимые ПВ (НПВ), не гидролизуются пищеварительными ферментами и не полностью перевариваются в кишечнике человека [3].

НПВ включают целлюлозу, гемицеллюзозу и лигнин. Они влияют на функцию кишечника, облегчая время прохождения пищи, нормализуя дефекацию, увеличивая объем стула и предотвращая запоры.

РПВ включают пектин, бета-глюканы, камеди (гуар или глюкоманнан) и слизи (подорожник). Они растворяются в воде и образуют вязкие гели в просвете кишечника и таким образом частично задерживают или уменьшают всасывание углеводов, пищевых жиров и ХС.

НПВ содержатся в основном в овощах, картофеле, орехах и цельнозерновых продуктах, таких как пшеничные отруби. Источниками РПВ являются овощи, бобовые, фрукты (яблоки, груши, цитрусовые) и злаки (овес и ячмень). Потребление ПВ связано как с нормализацией функции ЖКТ, так и с более низким риском ССЗ, СД2, ожирения и некоторых форм рака [4, 5].

Как правило, население западных стран не достигает рекомендуемой суточной нормы потребления ПВ. Продукты на основе зерна вносят наибольший вклад в их потребление. При этом хлеб является, безусловно, основным продуктом на основе зерна, за которым следуют сухие завтраки. Овощи, картофель и фрукты также вносят вклад в потребление ПВ [6].

Влияние РПВ на липидный спектр крови

Первый метаанализ, проведенный Брауном и др., обобщил гипохолестеринемические эффекты РПВ из овса, подорожника, источников пектина и гуаровой камеди. Потребление РПВ в диапазоне 2–10 г/сут было связано с умеренным, но статистически значимым снижением уровня ТС и ХС ЛПНП без существенной разницы между типами волокон[7].

С тех пор в нескольких метаанализах были обобщены эффекты ПВ конкретных продуктов, снижающих уровень ХС, таких как бета-глюкан из овса и ячменя, подорожника и глюкоманнана. Недавно показано, что увеличение потребления ПВ значительно снижает уровень ОХС и ХС ЛПНП, незначительно – ХС ЛПВП и не влияет на концентрацию ТГ. Не было получено доказательств того, что тип ПВ (т. е. РПВ или НПВ) или способ их введения (т. е. с помощью БАД или пищевых продуктов) влияет на эффект снижения уровня ХС [8].

Изучена способность РПВ образовывать вязкие растворы, которые продлевают опорожнение желудка и препятствуют транспортировке ТГ и ХС через кишечник. Последствия повышенной вязкости содержимого просвета проявляются в увеличении толщины водного слоя и снижении поглощения ХС из просвета кишечника. РПВ с высокой вязкостью и способностью связывать воду образуют вязкие гели в просвете кишечника, которые уменьшают всасывание макроэлементов, ХС и желчных кислот с последующим увеличением их экскреции с калом [4].

Нарушенная реабсорбция и повышенная экскреция желчных кислот стимулирует синтез желчных кислот в печени, что, следовательно, снижает концентрацию циркулирующего ХС в крови. Ферментация РПВ в толстой кишке и бактериями приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот, а повышенные концентрации циркулирующего пропионата могут способствовать снижению уровня ХС в крови за счет синтеза в печени [4].

Бета-глюкан

Бета-глюканы (1-3,1-4 бета-D-глюканы) представляют собой полисахариды, встречающиеся в природе в клеточной стенке злаков, особенно ячменя и овса, съедобных грибах и пекарских дрожжах.

Показана достоверная обратная связь между дозой и уровнем ХС ЛПНП для бета-глюкана овса. В недавнем метаанализе продемонстрировано, что среднее потребление 3,5 г/день бета-глюкана овса незначительно снижает уровень ХС ЛПНП на 4,2%, а ХС ЛПОНП + ХС ЛПНП – на 4,8% по сравнению с контрольными диетами [9].

Ранее продемонстрировано снижение уровня ХС ЛПНП на 6% при ежедневном потреблении 5,1 г бета-глюкана из овса [10]. Показано, что бета-глюканы ячменя снижают уровень ХС в крови. Потребление 6,5 и 6,9 г/сут бета-глюкана ячменя, соответственно, снизило уровень ХС ЛПНП на 7% и ХС ЛПОНП + ХС ЛПНП – на 7% по сравнению с контролем [11].

В исследовании изучалось влияние 3 г/день бета-глюканов на липиды плазмы, уровень глюкозы натощак и состояние кишечника. У 83 итальянцев с умеренной ГХС и низким профилем сердечно-сосудистого риска, придерживающихся средиземноморской диеты, бета-глюканы снижали средние уровни ХС ЛПНП на 12,2% после 4 недели приема БАД и на 15,1% – после 8 недель приема. Через 4 недели уровень ОХС снизился на 6,5%; а ХС ЛПОНП + ХС ЛПНП – на 11,8%. После 8 недель приема БАД с бета-глюканом уровень ОХС снизился на 8,9% и уровни ХС ЛПОНП + ХС ЛПНП – на 12,1%. Прием бета-глюкана и плацебо не влиял на уровень глюкозы в плазме крови натощак и состояние микрофлоры кишечника [12].

В другом метаанализе была представлена кривая доза-эффект между потреблением клетчатки и уровнем ОХС в сыворотке крови (снижение уровней ОХС и ХС ЛПНП на 0,045 ммоль/л и 0,057 ммоль/л, соответственно для каждого грамма ПВ) [12].

Эти эффекты теоретически могут играть важную профилактическую роль среди населения в целом, поскольку каждое снижение уровня ОХС или ХС ЛПНП на 1% соответствует последующему снижению риска развития ИБС на 1% [13].

Употребление бета-глюкана овса в виде напитков (где пищевые вещества находятся в контакте со свободной водой) более стабильно влияет на снижение уровня ХС по сравнению с твердой средой [14].

Недавно была продемонстрирована выраженная обратная связь между исходными уровнями ХС ЛПНП и степенью их снижения после добавки бета-глюкана овса [9].

В ФНБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» нами проводилась оценка эффективности молочнокислого продукта на основе йогурта, обогащенного β -глюканом. Больные ИБС на фоне антиатерогенной диеты получали 400 г в день йогурта, обогащенного тонкодисперсным β -глюканом (0,36%), что обеспечивало поступление 1,44 г β -глюкана в день [15].

Включение β -глюкана в диету способствовало статистически достоверному ($p<0,05$) снижению в сыворотке крови больных ИБС уровня ОХС на 16%, ХС ЛПНП – на 19%, ТГ – на 23% ($p<0,05$) и глюкозы – на 9%.

Наряду с этим отмечалось достоверное ($p<0,05$) повышение в сыворотке крови концентрации компонентов ферментного звена системы АО защиты – глутатионпероксидазы (на 23%), СОД (на 13%) и каталазы (на 19%), уменьшение – первичных (диеновых конъюгатов) и вторичных (малонового диальдегида) продуктов ПОЛ на 17 и 13%, а также увеличение содержания Ig A и M на 18 и 32% и достоверное повышение (в 2 раза) в сыворотке крови уровня IL-2 (фактора роста Т-клеток), фагоцитарной активности лейкоцитов, что свидетельствовало о повышении неспецифической резистентности организма.

Понижающий уровень ХС ЛПНП эффект бета-глюканов в основном связан с их способностью действовать как ПВ, следовательно, захватывая мицеллы желчных кислот, ухудшая их способность взаимодействовать с транспортерами просветной мембранны на эпителии кишечника, тем самым увеличивая экскрецию ХС.

Последующее снижение уровня желчной кислоты регулирует экспрессию 7-альфа-гидроксилазы в печени, тем самым способствуя дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП. Часть эффекта бета-глюканов, снижающего уровень ХС ЛПНП, может быть опосредована модуляцией кишечной микробиоты [16].

Часть эффектов бета-глюканов (т. е. противовоспалительных и иммуномодулирующих) зависит от контакта бета-глюканов с дектином-1, но это может быть менее важно для метаболической активности th [17].

Установленный снижающий ХС ЛПНП эффект бета-глюкана, особенно из овса, привел к утверждению медицинских требований в Европе, США, Канаде и Австралии / Новой Зеландии, связанных со снижением риска ССЗ при потреблении не менее 3 г бета-глюкана овса в день.

Вклад бета-глюканов из овса и ячменя в поддержание нормального уровня ХС в крови и их эффективность в снижении повышенного уровня ХС в дозировке 3 г/день был официально признан EFSA.

Пектин

Одним из основных представителей растворимых ПВ является пектин. Пектин – это сложный комплекс коллоидных полисахаридов, включающих глюкуроновую и галактуроновую кислоты. Пектиновые вещества известны более 100 лет назад и впервые были получены в виде студня (по латыни – Pectys), откуда и получили свое название. Первоначально пектины нашли применение в пищевой и кондитерской промышленности благодаря своей способности к желеобразованию.

Использование пектинов основано с близостью их химической структуры к гемицеллюлозам – коллоидным гликополисахаридам. Наличие в пектинах свободных карбоксильных групп галактуроновой кислоты обуславливают их свойства связывать в организме токсические вещества (свинец, ртуть, кобальт, кадмий, цинк, хром, никель и их соединения, радиоактивный стронций, цезий, цирконий) в нерастворимые комплексы (пектинаты, пектаты), которые не всасываются в кишечнике и выделяются из организма с мочой и калом. Наиболее богаты пектином свекла столовая, морковь, перец, тыква, баклажаны, яблоки, абрикосы, айва, вишни, сливы, груши, цитрусовые, ягоды.

Проведенные нами исследования в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» показали, что включение в течение месяца 10 г/день пектина в антиатерогенную диету способствовало достоверному снижению в сыворотке крови уровня ХС на 18% ($p < 0,001$) у больных с семейной ГЛП 2а типа и уровня ТГ на 37% ($p < 0,02$) при ГЛП 4 типа.

В другом нашем исследовании у больных семейными формами ГЛП под влиянием диетотерапии с добавлением 10 г пектина отмечалось снижение в сыворотке крови уровня ОХС на 13%, ХС ЛПНП – на 15%, ТГ и ХС ЛПОНП – на 22% на фоне достоверного уменьшения (на 36–44%) повышенной активности лизосомальных тиоловых протеаз – катепсинов В и С, а также фосфолипаз А1 и А2 [15].

Камеди, смолы

К РПВ относятся также различные камеди: камедь акации (или гуммиарабик), гуаровая камедь, камедь рожкового дерева, тары камедь,

карайи камедь, геллановая камедь, гхатти камедь, трагакантовая камедь, ксантановая камедь и др.

Камеди и смолы проходят, не подвергаясь разложению, через желудок и тонкий кишечник и, только попав в ободочную кишку, полностью ферментируются бактериями подобно пектину, лактулозе или фрукто-олигосахаридам. Они также обладают бифидогенными свойствами, являясь в толстом кишечнике энергетическим субстратом для сахаролитических бактерий (лактобацилл и бифидобактерий).

В процессе ферментации этих ПВ вырабатываются органические кислоты (короткоцепочечные ЖК), которые окисляют содержимое толстой кишки, являются предпочтаемым энергетическим субстратом для клеток эпителия слизистой ободочной кишки, стимулируют абсорбцию воды и минералов, кишечную моторику, механизм удаления поврежденных клеток.

В наших исследованиях проводилась оценка эффективности фибрегама, который представляет собой смолу акции – экссудат ствола и веток акации (акация сенегальская и акация сеяльская).

Смола акации – это натуральный полисахарид, состоящий из цепей галактозы, разветвленных цепями галактозы и арабинозы и заканчивающихся молекулами рамнозы и глюкуроновой кислоты. По номенклатуре она классифицируется как комплексный арабиногалактан.

В результате применения антиатерогенной диеты с включением 15 г/день смолы акации у больных ССЗ было выявлено достоверное снижение в сыворотке крови уровня ОХС на 16%, ХС ЛПНП – на 20%, величины коэффициента атерогенности – на 16% [15].

В другом нашем исследовании проводилось изучение эффективности трех функциональных молочнокислых продуктов, обогащенных гуммиарабиком (5 г на 100 г продукта): 3,2% творога и йогуртов 1,9 и 2,5% жирности с содержанием камеди 10 и 20 г в день. Включение кисломолочных продуктов в антиатерогенную диету способствовало статистически достоверному ($p < 0,05$) более значительному снижению относительно группы сравнения уровня ОХС (на 15, 19 и 20,3% соответственно) в сыворотке крови больных ССЗ [15].

Альгинаты

Альгиновая кислота накапливается во всех бурых водорослях (преимущественно в *Laminaria*, *Macrocystis*, *Fucus*), где ее содержание составляет почти половину сухой массы. Макромолекулы этой кислоты

построены из остатков бета-Д-ангиодроманнуровой кислоты, имеющих линейную структуру и связанных связями, соединяющими отдельные моносахариды, что обеспечивает ее сорбирующие и гемостатические свойства, а также способность активно влиять на рецепторную активность клеток и внеклеточных структур.

Альгинаты – очень эффективные энтеросорбенты, которые выводят из организма не только радионуклиды и тяжелые металлы, но и токсины органического происхождения, способствуют очищению кровеносного русла от продуктов обмена (в том числе ХС).

Они обладают антиblastомной активностью, которая выражается в замедлении роста злокачественной опухоли, что приводит к стабилизации опухолевого процесса и продлению жизни неоперабельным больным с опухолями желудка, пищевода, легких, молочной железы с метастазами.

В организме молекулы альгината кальция или магния в присутствии стронция, цезия или свинца присоединяют их, отдавая кальций и магний. Аналогичная ситуация развивается и в отношении ХС и продуктов его деградации. Альгинат калия присоединяет в кишечнике натрий, способствуя профилактике АГ путем нормализации соотношения Na/K.

Нами проводилась оценка эффективности специализированного продукта на основе морских полисахаридов (ламинарии), содержащего 2,5 галльгинатов на 100 г (125% от адекватного уровня потребления).

Включение в антиатерогенную диету альгинатов способствовало более значительному снижению в сыворотке крови больных с ССЗ уровня ОХС (на 19%), ХС ЛПНП (на 25%), ТГ (на 13%), чем под влиянием базисного рациона (соответственно, 16, 19 и 9%) [15].

Подорожник

Подорожник представляет собой вязкое волокно из шелухи семян *Plantago ovata*. Два недавних метаанализа [18, 19] показали, что ежедневное потребление 10,2 г подорожника значительно понижало уровень ХС ЛПНП на 0,28 ммоль/л [39] и 0,33 ммоль/л [18]; ХС ЛПОНП + ХС ЛПНП – на 0,39 ммоль/л [19].

Четкой зависимости доза–эффект не наблюдалось, что позволяет предположить, что при приеме подорожника в дозе ≥ 10 г/сут не отмечается значительного снижения уровня ХС ЛПНП. Механизм гипохолестеринемического эффекта продуктов переработки семян подорожника связан со стимуляцией синтеза желчных кислот [19].

Рекомендуемое количество подорожника для оптимального снижения уровня ХС и пользы для здоровья сердца составляет 7 г/день по сравнению с 10,2 г шелухи подорожника, в соответствии с утверждением FDA США.

Глюкоманнан

Глюкоманнан, также известный как конъяк маннан, является одним из наиболее вязких ПВ. Его основным источником служит клубневый корень растения конъяк. Как правило, глюкоманнан употребляется в виде капсул, а также в составе батончиков или печенья.

Недавний метаанализ показал, что ежедневное потребление ~ 3 г глюкоманнана снижает уровень ХС ЛПНП на 10% и ХС ЛПОНП +ХС ЛПНП – на 7%. Не было дозозависимого эффекта при приеме глюкоманнана в диапазоне 2,0–15,1 г/сут. Потребление 4 г глюкоманнана в день является минимальной дозой, утвержденной в Европе для поддержания нормальной концентрации ХС в плазме крови [20].

Таким образом, для снижения уровня ХС ЛПНП на 5–10% без существенного влияния на концентрацию ХС ЛПВП и ТГ требуется потребление 4–10 г/сут различных типов ПВ.

Влияние РПВ на риск ССЗ

С точки зрения влияния на риск ССЗ и клинические конечные точки, обсервационные исследования показывают, что более высокое потребление ПВ с рационом питания связано со снижением риска ССЗ, а также их факторов риска (СД2 и ожирения) [4].

Метаанализ проспективных когортных исследований показал значительную связь между приемом ПВ и снижением риска общей смерти от всех причин на 16–23%, а также смерти от ССЗ и ИБС [21, 22]. Дополнительное потребление ПВ в дозе 7–10 г/сут обратно пропорционально связано со снижением смертности от ССЗ на 9% и ИБС на 9–11% [21].

Недавний метаанализ обсервационных исследований выявил убедительные доказательства того, что более высокое потребление ПВ связано с более низким риском ССЗ, ИБС и смерти от ССЗ [5]. Потребление ПВ из злаков было связано с более низким риском ССЗ, чем из других источников. Обнаружено, что потребление ПВ из бобовых имеет обратную связь с риском ССЗ, в то время как потребление ПВ из овощей и фруктов не показало ассоциация [21]. В другом исследовании показано, что высокое потребление РПВ из фруктов связано с более низким уровнем ССЗ [23].

ПВ снижают не только концентрацию ХС в плазме крови, но и уровень АД, абсорбцию глюкозы и подавляют экспрессию цитокинов, связанных с окислительным стрессом или воспалительной реакцией, опосредованной микробиотой кишечника. Более высокое потребление ПВ (24,7 г/день) было связано с более низкими концентрациями IL-6 и TNFR2 в плазме по сравнению с группой с самым низким потреблением клетчатки (7,7 г/день). Концентрации CRP и TNFR2 были на 8–18% ниже у лиц, потреблявших наибольшее количество ПВ из зерновых по сравнению с наименьшим.

Уровни CRP и других воспалительных цитокинов (IL-6, sICAM-1, sVCAM-1) были снижены обратно пропорционально потреблению ПВ. Содержание в рационе цельнозерновых продуктов было обратно пропорционально уровню PAI-1 ($p = 0,007$) и CRP в плазме ($p = 0,034$) [24].

Показаны значительно более низкие концентрации CRP (на 25–54%) при более высоком потреблении ПВ. Большое содержание в рационе ПВ ассоциировано с низкой концентрацией в плазме IL-18 и с высокой – адипонектина. Значительное снижение TNF- α (на 3,7 пг/мл; $p < 0,001$), наблюдалось после приема цельнозерновых продуктов субъектами с избыточной массой тела или ожирением и низким потреблением фруктов, овощей и цельнозерновых продуктов [25].

Рекомендации по приему РПВ

Рекомендации по потреблению ПВ обычно относятся к их общему потреблению. Здоровая диета должна содержать более 25 г/день ПВ, и большинство европейских стран рекомендуют 25 и 30 г/день. Согласно заключению EFSA потребление ПВ в размере 25 г/сут было бы достаточным для здоровья взрослых, в то время как потребление более 25 г/сут необходимо для снижения риска ИБС, СД2 и поддержания массы тела [6].

Обычно нет рекомендации для определенных типов РПВ. Тем не менее с учетом медицинских требований для поддержания или снижения уровня ХС в крови необходимо ежедневно потреблять 3 г бета-глюканов из овса, овсяных отрубей, ячменя, отрубей, 6 г пектина, 10 г гуаровой камеди и 4 г глюкоманнана.

Руководящие принципы ESC/EAS по лечению ДЛП 2019 года рекомендуют потребление ПВ по 25–40 г/день, включая ≥ 7 –13 г РПВ, предпочтительно из цельнозерновых продуктов, например, овса и ячменя [2].

Переход на преимущественно растительную диету помогает достичь ежедневного рекомендуемого потребления ПВ; в частности, веганские и вегетарианские диеты богаты ПВ из различных растительных источников, таких как цельные зерна и семена, бобовые, овощи, фрукты и орехи.

Комбинации натуральных соединений

Показано, что сочетание ФС (2 г/сут) с различными типами РПВ (например, 3 г/сут бета-глюкана овса) приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП [26].

Кроме того, комбинация 10 г/сут подорожника и 2,6 г/сут ФС, добавляемых в печенье, приводит к существенному снижению уровня ХС ЛПНП [27]. Сочетание 3,3 г/сут ФС с низкожировой диетой демонстрирует их аддитивный эффект по сравнению с эффектом только диеты [28].

Комбинируя ПВ с другими растительными соединениями или продуктами гиполипидемического действия, можно добиться дополнительного снижения уровня ХС ЛПНП, как это наблюдается при диете Портфолио.

Эта диета на растительной основе сочетает в себе (при калорийности 2 000 ккал) 20 г/день вязкого РПВ из овса, ячменя, подорожника, баклажанов, яблок, апельсинов или ягод, около 50 г/день растительного белка из сои или бобовых (фасоль, горох, нут и чечевица), 42 г/день орехов (миндаль и арахис) и 2 г/день ФС в виде обогащенным ими маргарина [29].

В контролируемых условиях снижение уровня ХС ЛПНП на 30% с помощью диеты Портфолио сопоставимо с приемом низких доз статинов. Диета Портфолио снижает уровень ХС ЛПНП на 17%, ХС ЛПОНП + ХС ЛПНП, апо В, ОХС, ТГ, а также САД и ДАД [29]. Снижение концентраций и ХС ЛПНП и ТГ было достигнуто при приеме 2 г/сут ФС и минимум 1 г/сут ЭПК / ДГК из рыбьего жира [30].

Литература

1. Trautwein E.A., McKay S. The Role of Specific Components of a Plant-Based Diet in Management of Dyslipidemia and the Impact on Cardiovascular Risk Reprinted from: Nutrients 2020, 12, 2671, doi: 10.3390/nu12092671.
2. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur. Heart J. 2020, 41, 111–188.

3. Evans C.E.L. Dietary fibre and cardiovascular health: A review of current evidence and policy. *Proc. Nutr. Soc.* 2020, **79**, 61–67.
4. Anderson J.W., Baird P., Davis R.H.J., Ferreri S., Knudtson M., Koraym A., et al. Health benefits of dietary fiber. *Nutr. Rev.* 2009, **67**, 188–205.
Nutrients 2020, **12**, 2671.
5. Veronese N., Solmi M., Caruso M.G., Giannelli G., Osella A.R., Evangelou E., et al. Dietary fiber and health outcomes: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018, **107**, 436–444.
6. Stephen A.M., Champ M.M., Cloran S.J., Fleith M., van Lieshout L., Mejborn H., Burley V.J. Dietary fibre in Europe: Current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health. *Nutr. Res. Rev.* 2017, **30**, 149–190.
7. Brown L., Rosner B., Willett W.C., Sacks F.M. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: A meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, **69**, 30–42.
8. Harley L., May M.D., Loveman E., Colquitt J.L., Rees K. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016, **7**, CD011472.
9. Ho H.V., Sievenpiper J.L., Zurbau A., Blanco Mejia S., Jovanovski E., Au-Yeung F., et al. The effect of oat β -glucan on LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol and apoB for CVD risk reduction: A systematic review and meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br. J. Nutr.* 2016, **116**, 1369–1382.
10. Whitehead A., Beck E.J., Tosh S., Wolever T.M. Cholesterol lowering effects of oat beta-glucan: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014, **100**, 1413–1421.
11. Ho H.V., Sievenpiper J.L., Zurbau A., Blanco Mejia S., Jovanovski E., Au-Yeung F., et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of barley β -glucan on LDL-C, non-HDL-C and apoB for cardiovascular disease risk reduction. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016; **70**, 1239–1245, Erratum in *Eur J. Clin. Nutr.* 2016, **70**(1), 1340.
12. Cicero A.F.G., Fogacci F., Veronesi M., Strocchi E., Grandi E., Elisabetta Rizzoli E., et al. A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Medium-Term Effects of Oat Fibers on Human Health: The Beta-Glucan Effects on Lipid Profile, Glycemia and inTestinal Health (BELT) Study Reprinted from: *Nutrients* 2020, **12**, 686, doi:10.3390/nu12030686.
13. Poli A., Barbagallo C., Cicero A., Corsini A., Manzato E., Trimarco B., et al. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol. Res.* 2018; **134**:51–60.

14. Grundy M.M., Fardet A., Tosh S.M., Rich G.T., Wilde P.J. Processing of oat: The impact on oat's cholesterol lowering effect. *FoodFunct.* 2018, 9, 1328–1343.
15. Тутельян В.А., Байгарин Е.К., Погожева А.В. Пищевые волокна: гигиеническая характеристика и оценка эффективности. – М.: Изд.СвР-АРГУС, 2012. – 244 с.
16. Nakashima A., Yamada K., Iwata O., Sugimoto R., Atsuji K., Ogawa T., et al. β -Glucan in Foods and Its Physiological Functions. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2018, 64, 8–17.
17. Sahasrabudhe N.M., Tian L., van den Berg M., Bruggeman G., Bruinenx E., Schols H.A., et al. Endo-glucanase digestion of oat beta-Glucan enhances Dectin-1 activation in human dendritic cells. *J.Funct.Foods.* 2016; 21:104–112.
18. Wei Z., Wang H., Chen X., Wang B., Rong Z., Wang B., Su B., Chen H. Time- and dose-dependent effect of psyllium on serum lipids in mild-to-moderate hypercholesterolemia: A meta-analysis of controlled clinical trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009, 63, 821–827.
19. Jovanovski E., Yashpal S., Komishon A., Zurbau A., Blanco Mejia S., Ho H.V.T., et al. Effect of psyllium (*Plantago ovata*) fiber on LDL cholesterol and alternative lipid targets, non-HDL cholesterol and apolipoprotein B: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018, 108, 922–932.
20. Ho H.V.T., Jovanovski E., Zurbau A., Blanco Mejia S., Sievenpiper J.L., Au-Yeung F., et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of konjac glucomannan, a viscous soluble fiber, on LDL cholesterol and the new lipid targets non-HDL cholesterol and apolipoprotein B. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017, 105, 1239–1247.
21. Kim Y., Je Y. Dietary fibre intake and mortality from cardiovascular disease and all cancers: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2016, 109, 39–54.
22. McRae M.P. Dietary fiber is beneficial for the prevention of cardiovascular disease: An umbrella review of Meta-analyses. *J. Chiropr. Med.* 2017; 16:289–299. doi: 10.1016/j.jcm.2017.05.005.
23. Partula V., Deschasaux M., Druesne-Pecollo N., Latino-Martel P., Desmetz E., Chazelas E., et al. Associations between consumption of dietary fibers and the risk of cardiovascular diseases, cancers, type 2 diabetes, and mortality in the prospective NutriNet-Santé cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020; 112:195–207.

24. Casas R., Castro-Barquero S., Estruch R., Sacanella E. Nutrition and Cardiovascular Health Int J Mol Sci. 2018 Dec; 19 (12): 3988. doi: 10.3390 / ijms19123988 PMCID: PMC6320919 PMID: 30544955.
25. Kopf J.C., Suhr M.J., Clarke J., Eyun S.I., Riethoven J.M., Ramer-Tait A.E., Rose D.J. Role of whole grains versus fruits and vegetables in reducing subclinical inflammation and promoting gastrointestinal health in individuals affected by overweight and obesity: A randomized controlled trial. Nutr. J. 2018; 17:72. doi: 10.1186/s12937-018-0381-7.
26. Ferguson J.J., Stojanovski E., MacDonald-Wicks L., Garg M.L. High molecular weight oat β -glucan enhances lipid-lowering effects of phytosterols. A randomised controlled trial. Clin. Nutr. 2020; 39:80–89.
27. Shrestha S., Volek J.S., Udani J., Wood R.J., Greene C.M., Aggarwal D., et al. A combination therapy including psyllium and plant sterols lowers LDL cholesterol by modifying lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic individuals. J. Nutr. 2006, 136, 2492–2497.
28. Chen S.C., Judd J.T., Kramer M., Meijer G.W., Clevidence B.A., Baer D.J. Phytosterol intake and dietary fat reduction are independent and additive in their ability to reduce plasma LDL cholesterol. Lipids 2009, 44, 273–281.
29. Chiavaroli L., Nishi S.K., Khan T.A., Braunstein C.R., Glenn A.J., et al. Portfolio Dietary Pattern and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials. Prog. Cardiovasc. Dis. 2018, 61, 43–53.
30. Blom W.A., Koppenol W.P., Hiemstra H., Stojakovic T., Scharnagl H., Trautwein E.A. A low-fat spread with added plant sterols and fish omega-3 fatty acids lowers serum triglyceride and LDL-cholesterol concentrations in individuals with modest hypercholesterolaemia and hypertriglyceridaemia. Eur. J. Nutr. 2019, 58, 1615–1624.

Растительные белки

Хорошо известно, что несколько пищевых пептидов из растительных источников снижают уровень ХС за счет физического взаимодействия с мицеллами желчных кислот [1].

Однако они не влияют на активности PCSK9. Некоторые пищевые пептиды снижают уровень ХС ЛПНП плазмы с помощью статиноподобных механизмов. Это относится как к смесям пептидов сои, так и люпина, достигающим ингибирования активности ГМГ-КоА-редуктазы более чем 50% при

уровнях 0,5 мг/мл [2, 3]. Кроме того, пептиды конопляного семени (из *Cannabissativa*L. Cannabaceae), по-видимому, проявляют гипохолестеринемическую активность с помощью статиноподобного механизма [4].

Механизм ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы был отмечен для некоторых пептидов (TPMASD, HFKW и PMAS) на основе исследований молекулярной стыковки и ферментативных анализов, что обусловлено 3-мерным сходством их структуры со статинами; однако ингибирующая активность была намного ниже, чем у известных статинов [5].

Люпин

Люпин – богатое белком зернобобовое растение, обычно представленное четырьмя домашними видами: *Lupinus albus* (белый люпин) *L. luteus* (желтый люпин) *L. mutabilis* (жемчужный люпин) и *L. angustifolius*. (сладкий листовой люпин; Fabaceae).

Белки люпина изучались в течение ряда лет главным образом на предмет их активности в снижении уровня ХС в плазме крови, что в значительной степени объясняется механизмом воздействия на ЛПНП [6]. На животных моделях белки люпина проявляли гиполипидемический и антиатерогенный эффект [7]. Белки люпина были протестираны преимущественно у пациентов с гиперхолестеринемией, с положительным влиянием на уровень ХС ЛПНП и на соотношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, что было показано в двух исследованиях: с приемом белка в составе БАД [8] и с обогащением им рациона [9].

Показано также, что комбинация белка люпина с целлюлозой приводила к заметному гипохолестеринемическому эффекту со снижением уровня PCSK9 в плазме (на 8,5% по сравнению с контролем) [10, 11].

Эта тенденция была подтверждена в РКИ с участием пациентов с МС, у которых потребление белков люпина привело к снижению уровня ХС ЛПНП на 8% при снижении – PCSK9 на 12,7% (по сравнению с исходным уровнем) [12]. Выдвинута гипотеза о том, что в клетках HepG2 белки люпина снижают уровни белка как PCSK9, так и HNF1a [13].

Кроме того, было обнаружено, что пептиды, полученные из белка люпина, ингибируют взаимодействие между PCSK9 и LDLR, причем пептид LILPKHSDAD, полученный из β-2 конглютина люпина, является самым активным. Он дозозависимо ингибирует связывание PCSK9-LDLR, тем самым увеличивая поглощение ЛПНП клетками HepG2 [14].

Помимо ингибиования этого взаимодействия, было обнаружено, что пептиды люпина снижают уровень экспрессии белка PCSK9, тем самым снижая уровень циркулирующих ферментов. Таким образом, две основные гипотезы могли бы объяснить влияние белков люпина на PCSK9: ингибирование белок–белкового взаимодействия между PCSK9 и LDLR [14]; снижение экспрессии белка HNF1a, по крайней мере, в клетках HepG2 [11].

Соя

Соевые белки являются наиболее широко оцененными диетическими белками для контроля метаболизма липидов [15, 16].

В настоящее время в мире выпускается большой ассортимент белковой продукции из сои, получаемой как по «восточной» (из цельных соевых бобов), так и по «западной» (из соевого шрота) технологиям (табл. 7), что объясняется следующим:

- соевый белок, в отличие от других растительных источников, характеризуется сбалансированностью состава незаменимых аминокислот, что ставит его в один ряд с белками животного происхождения;
- потребление соевых белковых продуктов оказывает положительное влияние при ряде заболеваний, что свидетельствует о целесообразности их использования в диетическом (лечебном и профилактическом) питании [16].

В наших исследованиях (ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии») включение в течение 4 недель в антиатерогенную диету больных ИБС соевого белка (изолят, концентрат соевого белка и соевая мука) взамен 50% животного (25 г) способствовало снижению в сыворотке крови уровня ОХС и ТГ на 15–24% и 10–23% соответственно (против 12 и 16% под влиянием базисного рациона). Степень снижения концентрации ОХС и ТГ в сыворотке крови зависела от исходных значений изучаемых показателей до лечения. Под влиянием базисной диеты и диет с включением соевого белка у больных ИБС уровень гомоцистеина в сыворотке крови снизился, соответственно, на 9 и 17–26%, апоB – на 10% и 11–18%, ЛП(а) – на 51 и 46–57%, CRP – на 10 и 11–21%, апоB/A1 – на 10 и 12–18% [17].

Таким образом, соя является одним из основных источников растительного белка, положительно влияющих на уровень ХС в сыворотке крови [18]. Установлено, что ежедневное потребление сои в количестве 30 г приводит к снижению уровня ХС ЛПНП на 3–10%. Однако этот эффект не связан с изменениями циркулирующих уровней PCSK9 [19].

Таблица 7. Содержание макронутриентов и энергетическая ценность соевых белоксодержащих продуктов (в г или ккал на 100 г)

Вид продукта	Вода	Белок	Жир	Углеводы			Зола	ЭЦ
				Общие	ПВ	Олигосахара		
Мука полножирная	5	38	21	32	10	6	4,0	405
Мука полужирная	5	42	9	39	12	7	5,0	329
Мука маложирная	3	51	6	34	12	7	6,0	318
Мука обезжиренная	7	52	1	34	10	6	6,0	298
Мука лецитинированная	6	43	5	41	11	6	5,0	313
Концентрат белка	6	64	1	34	12	1	5,0	349
Изолят белка	5	88	1	2	0	1	4,0	365
Напиток соевый	93	2,8	1,9	2	1,3	0,4	0,3	30
Напиток соевый сух.	10	39	13	34	14,5	4,5	4,0	333
Окара	82	3,2	1,7	12,2	4,1	0,3	0,9	59
Окара сухая	10	16	8,5	61	20,5	1,5	4,5	297
Тофу	88	6	3,5	1,9	1,2	0,2	0,6	60
Тофу сухой	6	47	27	15,3	9,3	1,6	4,7	484
Абурааге	44	18,6	31,4	4,6	0,1	0,9	1,4	371
Кори-тофу	10,4	53,4	26,4	7,2	0,2	1,5	2,6	473
Юба	8,7	52,3	24,1	11,9	0	0,2	3,0	473
Мисо рисовый белый	44	8	2	40,5	7,2	0,3	6,5	182
Мисо рисовый слад.	46	10	4	33	12,8	0,2	7,0	156
Мисо слабожелтый	49	11	5	21,5	8,3	0,2	13,5	141
Мисо красный сол.	50	12	6	17,5	3,3	0,2	14,5	158
Мисо ячменный слад.	46	11	5	25,5	10,3	0,2	12,5	149
Мисо ячменный сол.	48	12	5	21,5	10,3	0,2	15,5	137
Мисо соевый	47	19	10	12,5	10,2	0,3	11,5	138
Темпи	55	19	7,7	16,9	3	0,2	1,4	200
Проростки соевые	69,1	13,1	6,7	9,5	1,1	0,1	1,6	146
Соус соевый (тамари)	66	10,5	0,1	5,6	0,8	0,1	17,8	66
Соус соевый (шою)	71,1	5,2	0,1	8,4	0,8	0,1	15,2	52
Бобы соевые незрел.	67,5	13	6,8	11	4,2	3,3	1,7	127
«Орешки» соевые	0,8	39,6	21,6	32,7	8,1	7	5,3	423

Литература

1. Boachie R., Yao S., Udenigwe C.C. Molecular mechanisms of cholesterol-lowering peptides derived from food proteins. *Curr. Opin. Food Sci.* 2018; 20:58-63.
2. Lammi C., Zanoni C., Scigliuolo G.M., D'Amato A., Arnoldi A. Lupin Peptides Lower Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol through an Up-regulation of the LDL Receptor/Sterol Regulatory Element Binding Protein 2 (SREBP2) Pathway at HepG2 Cell Line. *J. Agric. Food Chem.* 2014, 62, 7151–7159.
3. Lammi C., Zanoni C., Arnoldi A., Vistoli G. Two Peptides from Soy beta-Conglycinin Induce a Hypocholesterolemic Effect in HepG2 Cells by a Statin-Like Mechanism: Comparative in Vitro and in Silico Modeling Studies. *J. Agric. Food Chem.* 2015, 63, 7945–7951.
4. Zanoni C., Aiello G., Arnoldi A., Lammi C. Hempseed Peptides Exert Hypocholesterolemic Effects with a Statin-Like Mechanism. *J. Agric. Food Chem.* 2017, 65, 8829–8838.
5. Lin S.-H., Chang D.-K., Chou M.-J., Huang K.-J., Shiuan D. Peptide inhibitors of human HMG-CoA reductase as potential hypocholesterolemia agents. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015, 456, 104–109.
6. Sirtori C.R., Lovati M.R., Manzoni C., Castiglioni S., Duranti M., Magni C., Morandi S., D'Agostina A., Arnoldi A. Proteins of White Lupin Seed, a Naturally Isoflavone-Poor Legume, Reduce Cholesterolemia in Rats and Increase LDL Receptor Activity in HepG2 Cells. *J. Nutr.* 2004, 134, 18–23.
7. Marchesi M., Parolini C., Diani E., Rigamonti E., Cornelli L., Arnoldi A., Sirtori C.R., Chiesa G. Hypolipidaemic and anti-atherosclerotic effects of lupin proteins in a rabbit model. *Br. J. Nutr.* 2008, 100, 707–710.
8. Bähr M., Fechner A., Krämer J., Kiehntopf M., Jahreis G. Lupin protein positively affects plasma LDL cholesterol and LDL: HDL cholesterol ratio in hypercholesterolemic adults after four weeks of supplementation: A randomized, controlled crossover study. *Nutr. J.* 2013, 12, 107.
9. Bähr M., Fechner A., Kiehntopf M., Jahreis G. Consuming a mixed diet enriched with lupin protein beneficially affects plasma lipids in hypercholesterolemic subjects: A randomized controlled trial. *Clin. Nutr.* 2015, 34, 7–14.
10. Sirtori C.R., Triolo M., Bosisio R., Bondioli A., Calabresi L., De Vergori V., Gomaraschi M., Mombelli G., Pazzucconi F., Zacherl C., et al. Hypocholesterolaemic effects of lupin protein and pea protein/fibre combinations in moderately hypercholesterolaemic individuals. *Br. J. Nutr.* 2011, 107, 1176–1183.
11. Lammi C., Zanoni C., Calabresi L., Arnoldi A. Lupin protein exerts cholesterol-lowering effects targeting PCSK9: From clinical evidences to elucidation

of the in vitro molecular mechanism using HepG2 cells. *J. Funct. Foods* 2016, 23, 230–240. *Nutrients* 2020, 12, 1440.

12. Pavanello C., Lammi C., Ruscica M., Bosisio R., Mombelli G., Zanoni C., Calabresi L., Sirtori C.R., Magni P., Arnoldi A. Effects of a lupin protein concentrate on lipids, blood pressure and insulin resistance in moderately dyslipidaemic patients: A randomised controlled trial. *J. Funct. Foods* 2017, 37, 8–15.

13. Lammi C., Bollati C., Lecca D., Abbracchio M.P., Arnoldi A. Lupin Peptide T9 (GQEQSHQDEGVIVR) Modulates the Mutant PCSK9D374Y Pathway: In vitro Characterization of its Dual Hypocholesterolemic Behavior. *Nutrients* 2019, 11, 1665.

14. Lammi C., Zanoni C., Aiello G., Arnoldi A., Grazioso G. Lupin Peptides Modulate the Protein-Protein Interaction of PCSK9 with the LowDensity Lipoprotein Receptor in HepG2 Cells. *Sci. Rep.* 2016, 6, 29931.

15. Sirtori C.R., Pavanello C., Calabresi L., Ruscica M. Nutraceutical approaches to metabolic syndrome. *Ann. Med.* 2017, 49, 678–697.

16. Adorni M.P., Zimetti F., Lupo M.G., Ruscica M., Ferri N. Naturally Occurring PCSK9 Inhibitors Reprinted from: *Nutrients* 2020, 12, 1440, doi:10.3390/nu12051440.

17. Тутельян В.А., Погожева А.В., Высоцкий В.Г. Клинико-гигиенические аспекты применения сои. – М.: Изд. «Новое тысячелетие», 2005. – 257 с.

18. Banach M., Patti A.M., Giglio R.V., Cicero A.F.G., Atanasov A.G., Barjaktari G., Bruckert É., Descamps O., Djuric D.M., Ezhov M., et al. The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018, 72, 96–118.

19. Ruscica M., Pavanello C., Gandini S., Gomaraschi M., Vitali C., Macchi C., Morlotti B., Aiello G., Bosisio R., Calabresi L., et al. Effect of soy on metabolic syndrome and cardiovascular risk factors: A randomized controlled trial. *Eur. J. Nutr.* 2016, 57, 499–511.

Витамины

К микронутриентам относятся витамины, макро- и микроэлементы. Адекватный прием микронутриентов может обеспечить профилактику ССЗ. Микронутриенты проявляют свой защитный эффект 3 способами: уменьшая повреждение эндотелиальных клеток; улучшение производства NO; ингибирование окисления ХС ЛПНП [1].

Как в подростковом, так и во взрослом возрасте провоспалительные биомаркеры связаны с пищевыми АО, такими как Zn, Se, а также витамины С и Е, дефицит которых приводит к более высокому риску ССЗ [2–4].

Согласно данным 8 РКИ добавление в рацион магния может значительно снизить уровни CRP в сыворотке крови (на 1,33 мг/л) [5, 6]. Микронутриенты (гемовое и негемовое железо, Zn, Mg, β-каротин, витамины С и Е) влияют на маркеры воспаления (CRP, IL-6, общий гомоцистеин (tHcy), фибриноген, кальций коронарной артерии, общая и внутренняя сонная артерия – IMT) и субклинический атеросклероз у лиц, не страдающих диабетом и ССЗ.

Уровни в сыворотке крови Mg и негемового железа были обратно пропорциональны концентрациям tHcy, а витамин С положительно связан с концентрациями tHcy. Уровень CRP был положительно связан с Zn и гемовым железом, тогда как концентрация Mg показала обратную связь с ССА-IMT [5–14].

В зависимости от химических свойств витамины подразделяют на две большие группы: водорастворимые (витамины группы В, С и др.) и жирорастворимые (A, D, E, K).

Жирорастворимые витамины

Из жирорастворимых витаминов особенно важно потребление двух ключевых антиоксидантов: витамина Е и каротиноидов (например, витамин β-каротин, который в организме превращается в витамин А).

Они, действуя совместно, очень эффективно удаляют активированные формы кислорода. Фрукты и овощи являются основными источниками этих важнейших витаминов с антиоксидантной направленностью.

Витамин Е представляет собой собирательное название токоферолов. Токоферолы являются основными жирорастворимыми антиоксидантами, находящимися во всех клеточных мембранах. Они защищают ПНЖК от окисления. Витамин Е (токоферол) предохраняет клетки и ткани организма от повреждающего действия продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), стимулирует деятельность мышц (в том числе миокарда), способствует усвоению жиров, витаминов А и D [14]. Дефицит витамина Е приводит к более высокому риску ССЗ, связанному с его влиянием на уровень CRP. Добавление витамина Е может снизить уровень CRP в сыворотке (на 0,62 мг/л) [8].

Он содержится в продуктах растительного и животного происхождения: в нерафинированных растительных маслах (подсолнечном, хлопковом, соевом), значительно меньше – в овощах, бобовых, молоке, сливочном масле, куриных яйцах, мясе, рыбе.

Витамин A (ретинол) – обладает АО действием, способностью повышать местную и общую сопротивляемость организма, снижает риск возникновения ССЗ. Витамин А поступает непосредственно с продуктами животного происхождения (жир морских рыб, печень, сливочное масло, молоко, яйца, икра кетовая) [14].

Бета-каротин является предшественником витамина А, который образуется из него в печени. Активность каротина и степень его всасывания в кишечнике меньше, чем витамина А, поэтому при расчетах перехода каротина в витамин А его количество делят на 6. В рационе 1/3 потребности в витамине А должно обеспечиваться ретинолом и 2/3 каротином. Токсическая доза бета-каротине не указана. Провитамином А, помимо β-каротина, являются также альфа- и гамма-каротины [14].

Он присутствует в оранжевых овощах и фруктах, а также в темно-зеленых овощах. Считают, что употребление ежедневно как минимум 220 г оранжевых овощей и фруктов дает возможность получить необходимое количество β-каротина, который впоследствии превращается в витамин А.

β-каротин относится к важнейшим каротиноидам, входящим в состав пищи. Пищевыми источниками бета-каротина являются морковь красная, перец красный, шпинат, лук зеленый, щавель, облепиха, томаты, рябина.

Витамин D (кальциферол) в отличие от других витаминов может под влиянием ультрафиолетовых лучей солнечного света синтезироваться в коже, где образуется кальцитриол, обладающий прогормональной активностью. Он оказывает многочисленные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах многих клеток. Витамин D регулирует экспрессию более 1 000 генов, процессы метилирования ДНК, изменяя экспрессию многих генов, связанных с риском ССЗ [14].

Известно, что сниженное содержание циркулирующей формы 25(OH)-D₃ в сыворотке крови является фактором риска развития ССЗ. Показано, что уровень витамина D в сыворотке крови отрицательно связан с содержанием IL-6 ($r = -0,244, p = 0,002$) и hs-CRP ($r = -0,231, p = 0,004$) у пациентов с острым инсультом. Снижение уровня витамина D ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией и повышенной жесткостью артерий, и этот дефицит может быть связан с образованием пенистых клеток и снижением экспрессии молекул адгезии в эндотелиальных клетках [9-12]. Принимавшие витамин D имели более низкие уровни TNF- α ($p=0,04$), чем в группе контроля. Совместный его прием сCa снижал уровень лептина (на 9 ± 18 нг/мл), IL-6 (на 4 ± 1 пг/мл, $p < 0,001$) и TNF- α (на $3,4 \pm 1,3, p < 0,05$) [13].

Концентрация в сыворотке крови 25(OH)-витамина D является самым точным маркером его обеспеченности, поскольку отражает суммарное количество производимого в коже и получаемого из пищевых продуктов и БАД. Пищевыми источниками этого витамина являются молочные продукты (особенно твердые сыры) и рыба, потребление которых, по данным Росстата, на сегодняшний день недостаточно [14].

В тоже время его избыточное потребление (в том числе в составе БАД) приводит к повышению концентрации кальция в крови, его отложению в сосудистой стенке и сердечной мышце, к развитию СС-недостаточности.

Витамин D содержится только в продуктах животного происхождения (сметана, сливки, молоко, печень трески, тунца, сельдь, скумбрия, икра). Его количество в летних продуктах в 2–3 раза больше, чем в зимних.

Витамин K представлен в пищевых продуктах двумя основными группами соединений: филлохинонами (витамин K1, фитоменадион), синтезирующими в растениях (белокочанная и цветная капуста, томаты, тыква, свиная печень, морковь, свекла, картофель, бобовые, овощи, пшеница и овес) и менахинонами (витамин K2), продуцируемыми бактериями или образующимися в организме животных. Этот витамин устойчив при кулинарной обработке.

Длинноцепочечные менахиноны (МК-7, МК-8, МК-9) образуются при ферментации и содержатся в значительном количестве в молочнокислых продуктах. Адекватное потребление длинноцепочечных менахинонов ассоциировано со снижением риска ССЗ [14]. Витамин K2 в основном содержится в ферментированных продуктах, таких как сыр и «натто» (японский продукт из сои) [15].

Было идентифицировано более 12 различных типов МК-n, от МК-4 до МК-15, где n указывает количество ненасыщенных изопренOIDНЫХ остатков, связанных с менахиноном. МК-7 производится в основном путем погружной ферментации с использованием *Bacillus subtilis* и демонстрирует более благоприятный фармакокинетический профиль по сравнению с МК-4, включая более длительный период времени полураспада и более высокую биодоступность [16].

После всасывания в кишечнике витамин K растворяется солями желчи и панкреатическим соком и упаковывается в хиломикроны [17]. Европейские эксперты предположили, что Рекомендуемая суточная доза витамина K, предпочтительно в форме витамина K2, составляет 200–500 мкг/день

(200 мкг/день для МК7), который необходим для оптимального карбоксилирования внепеченочных γ -карбоксиглутаминовых кислот (GLA)-белков.

Гипохолестеринемическое действие витамина К впервые показано в исследовании, проведенном при хронической почечной недостаточности у пациентов, получающих амбулаторно перitoneальный диализ. Витамин K2 вводили в очень высокой дозе (45 мг /день) в течение нескольких месяцев, что способствовало снижению концентрации ОХС и ХС ЛПНП через 7 месяца более выраженное, чем через 3 месяца [18].

Выявлено снижение уровней ОХС у крыс с уремией после введения комбинации нутрицевтиков, содержащих МК-7, карбонат магния и железо [19].

В экспериментах *in vitro*, проведенных на клетках гепатомы, было обнаружено, что только МК7 снижает биосинтез ХС, потенциально влияя на ферментативную стадию мевалонатного пути выше сквален-синтазы. В ответ на ингибирование синтеза ХС МК7 индуцирует LDLR, аналогично статинам, что было предотвращено совместной инкубацией со скваленом. Однако в отличие от статина, который индуцирует экспрессию PCSK9, МК7 подавляет синтез и секрецию PCSK9 клетками гепатомы [19].

Водорастворимые витамины

Витамин С, или аскорбиновая кислота, является самым важным водорастворимым антиоксидантом, находящимся во внеклеточной жидкости организма, который поддерживает в норме кровеносные сосуды, регулирует обмен ХС, железа, хрома и некоторых витаминов. В сочетании с флавоноидами он укрепляет сосудистую стенку, поэтому имеет большое значение для профилактики и замедления развития атеросклероза. Дефицит витамина С приводит к более высокому риску ССЗ [2, 3].

Совместное применение витаминов С (500 мг), Е (200 МЕ), коэнзима Q10 (60 мг) и селена (120 мкг) значительно снижали содержание HbA1C и значительное увеличивали – ХС ЛПВП, повышали эластичность крупных и мелких артерий. У лиц с ожирением, страдающих гипертонией и/или СД, отмечен противовоспалительный эффект при дозе 500 мг витамина С 2 раза в день. Витамин С может снижать hs-СРБ ($p = 0,01$), IL-6 ($p = 0,001$) и уровень глюкозы в крови натощак ($p < 0,01$) после 8 недель приема [1].

Хорошими источниками витамина С являются фрукты, ягоды, зелень и овощи. Витамин С содержится в плодах шиповника, черной смородины, облепихе, сладком перце, укропе, петрушке, цветной капусте, апельсинах, клубнике, рябине, белокочанной капусте, некоторых сортах яблок,

мандалинах, черешне, щавеле, шпинате, зеленом луке, свежих и консервированных фруктовых и овощных соках. Для нашей страны хорошим источником этого витамина является картофель, который хотя и содержит не так много аскорбиновой кислоты, но употребляется в большом количестве.

В тоже время большие дозы витамина С (что бывает при злоупотреблении его в виде препаратов и БАД) – более 500 мг в день, может оказывать прооксидантное действие, приводя к увеличению образования свободных радикалов. Употребление в мегадозах аскорбиновой кислоты приводит к выведению из организма витаминов группы В (B2, B6, B12).

Витамины группы В. Потребности в водорастворимых витаминах B12, B6, фолиевой кислоте остаются постоянными на протяжении жизни. Показано, что адекватное их поступление с пищей благоприятно влияет на процессы метилирования ДНК, предотвращая развитие ССЗ. Витамины группы В необходимы для образования S-аденозилтионина, источника метильных групп для ДНК-метилтрансферазы.

Дефицит в питании витаминов группы В (B6, B9, B12) приводит к накоплению в крови гомоцистеина, который является важным фактором риска ССЗ. Показано, что ежедневное поступление фолиевой кислоты (2,5 мг), витамина B6 (50 мг), витамина B12 (1 мг) или плацебо через 7,3 года приводило к снижению концентрации гомоцистеина (на 18%) [1].

Витамин B1 (тиамин) участвует в белковом, жировом, углеводном обмене, способствует нормальному ССЗ. Тиамином богаты хлеб и хлебобулочные изделия из муки грубого помола, некоторые крупы (особенно, овсяная, гречневая, пшеничная), бобовые (горох, фасоль, соя), нежирная свинина, печень, почки и другие субпродукты, дрожжи. Необходимость в витамине B1 повышается при увеличении физической нагрузки, в зимне-весенний период, при высокоуглеводном питании, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, острых и хронических инфекциях, хирургических операциях, ожоговой болезни, сахарном диабете, лечении антибиотиками [14].

Витамин B2 (рибофлавин) участвует в обмене жиров и обеспечении организма энергией, входит в состав ферментов, улучшает состояние сердечно-сосудистой системы. При кулинарной обработке содержание рибофлавина снижается на 15–30%. Основными источниками (до 60% при обычном питании) витамина B2 являются продукты животного происхождения (печень говяжья, говядина, куриные яйца, сыр, творог, скумбрия), в меньшей степени — гречневая крупа, зеленый горошек, шпинат.

Витамин В3 (РР, ниацин) участвует в обмене углеводов, белков и обеспечении организма энергией, входит в состав ферментов, важен для сердечно-сосудистой системы. Основными источниками витамина РР являются продукты животного происхождения (говяжья печень, почки, язык, курица, телятина, говядина, баранина), которые в среднем в 1,5 раза богаче им, чем растительные (крупа гречневая, бобовые, сухие дрожжи).

Витамин В6 (пиридоксин) участвует в обмене белков, жиров, углеводов, ХС, важен для деятельности СС-системы. Основными источниками пиридоксина являются молоко, творог, сыр, гречневая и овсяная крупы, мясо и субпродукты, куриное яйцо, рыба, хлеб из муки грубого помола (табл. 9). При кулинарной обработке теряется 20–30% витамина В6.

Витамин В9 (фолиевая кислота, фолацин) играет важную роль в обмене белков, образовании нуклеиновых кислот, холина, регулирует липидный обмен в печени, процессы кроветворения. Основными его источниками являются печень, почки, зелень петрушки, фасоль, шпинат, салат. При длительной варке овощей теряется до 90% фолацина, во время кулинарной обработки продуктов животного происхождения он сохраняется лучше.

Пантотеновая кислота участвует в обмене жиров и углеводов, образовании половых гормонов, в том числе эстрогенов. Основными ее пищевыми источниками являются дрожжи, бобовые, грибы, печень, почки, мясо, рыба, птица, яичный желток, помидоры.

Витамин В12 (цианокобаламин) регулирует обмен аминокислот, фолацина, холина в организме. Витамин В12 играет важную роль во многих клеточных функциях, таких как синтез ДНК, метаболизм липидов и углеводов [20, 21, 22].

Дефицит витамина В12 возможен при длительном строгом вегетарианском питании (без молока, яиц, рыбы и мяса) и нарушении усвоения витамина при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта, глистных инвазиях. Дефицит витамина В12 может развиться из-за нарушения всасывания, наличия генетических полиморфизмов или низкого потребления пищи, и это связано с проблемами со здоровьем, начиная от легкой усталости и заканчивая тяжелыми неврологическими нарушениями [21, 22, 23].

Во всем мире распространность дефицита витамина В12 колеблется от 2,5 до 40% [23–27]. Обсервационные исследования показали обратную связь между потреблением витамина В12 и нарушениями обмена веществ, включая ИМТ [28], ИР, СД2 [29], неблагоприятный липидный профиль [30] и ССЗ [31, 32].

Одним из этих механизмов является общий гомоцистеин плазмы (tHcy). Как дефицит витамина B12, так и риск ССЗ связаны с высокой концентрацией tHcy, что нарушает метаболизм ФЛ, влияя на сборку или секрецию ЛПОНП, приводящий к аномальным уровням липидов [33–35]. Другие исследования предполагают независимую роль витамина B12, возможно, посредством экспрессии генов, участвующих в липогенезе и воспалении [32, 36].

В когорте молодых женщин (распространенность ДЛП около 82%), проживающих в Саудовской Аравии, было обнаружено, что уровни витамина B12 в сыворотке крови обратно коррелировали с уровнем ОХС ($p < 0,001$), ХС ЛПНП ($p < 0,001$) и ТГ ($p < 0,01$), соотношениями ТС/ЛПВП, ТГ/ЛПВП и ЛПНП/ЛПВП [21]. Распространенность дефицита витамина B12 составила 0,6% (недостаточность – 5,5%), что ниже, чем в других исследованиях в Саудовской Аравии и других арабских странах (6–30%) [26, 27].

Аналогичным образом другое перекрестное исследование 300 пациентов с ИБС показало, что уровень витамина B12 в сыворотке крови был обратно связан с уровнем ТГ и ЛПОНП и положительно – с уровнями ХС ЛПВП, но не был связан с ОХС или ХС ЛПНП [37–39].

У 421 здоровых корейца, наблюдавшихся в течение 12 лет, уровень витамина B12 в сыворотке крови не был связан с ДЛП или какими-либо атеросклеротическими проявлениями. Однако средний уровень витамина B12 в сыворотке крови у них был выше, чем в других выборках [40].

Тем не менее поскольку ГТГ связана с более высокими показателями гестационного СД и макросомии [41], полученные результаты были важны, поскольку это наблюдения молодых женщин детородного возраста.

Механизм, лежащий в основе взаимосвязи с липидным профилем, может быть дополнительно объяснен действием витамина B12 как кофермента при превращении метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА.

Эта реакция блокируется при низком уровне витамина B12 в сыворотке крови, что приводит к накоплению метилмалонил-КоА, который ингибирует фермент, ограничивающий скорость окисления ЖК, усиливая липогенез. Уровни витамина B12 в сыворотке крови являются достоверными показателями статуса B12 [41].

Основными его пищевыми источниками являются печень говядья и свиная, язык, мясо, некоторые виды рыбы (сельдь, скумбрия, сардины), сыр, творог, молоко. Этот витамин отсутствует в растительных продуктах.

Литература

1. Casas R., Castro-Barquero S., Estruch R., Sacanella E. Nutrition and Cardiovascular Health. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec; 19 (12): 3988. doi: 10.3390 / ijms19123988 PMID: 30544955.
2. Root M.M., McGinn M.C., Nieman D.C., Henson D.A., Heinz S.A., Shanely R.A., Knab A.M., Jin F. Combined fruit and vegetable intake is correlated with improved inflammatory and oxidant status from a cross-sectional study in a community setting. *Nutrients.* 2012; 4:29–41. doi: 10.3390/nu4010029.
3. Lee H., Lee I.S., Choue R. Obesity, inflammation and diet. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2013; 16:143–152. doi:10.5223/pghn.2013.16.3.143.
4. Gammoh N.Z., Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients.* 2017; 9:624. doi: 10.3390/nu9060624.
5. Mazidi M., Rezaie P., Banach M. Effect of magnesium supplements on serum C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Med. Sci.* 2018; 14:707–716. doi: 10.5114/aoms.2018.75719.
6. Simental-Mendia L.E., Sahebkar A., Rodriguez-Moran M., Zambrano-Galvan G., Guerrero-Romero F. Effect of magnesium supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr. Pharm. Des.* 2017; 23:4678–4686. doi: 10.2174/138161282366170525153605.
7. Rodriguez A.J., Mousa A., Ebeling P.R., Scott D., de Courten B. Effects of vitamin D supplementation on inflammatory markers in heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci. Rep.* 2018; 8:1169. doi: 10.1038/s41598-018-19708-0.
8. Saboori S., Shab-Bidar S., Speakman J.R., Rad E.Y., Djafarian K. Effect of vitamin E supplementation on serum C-reactive protein level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015; 69:867–873. doi: 10.1038/ejcn.2014.296.
9. De Oliveira O.M.C., Alonso A., Lee D.H., Delclos G.L., Jenny N.S., Jiang R., et al. Dietary micronutrient intakes are associated with markers of inflammation but not with markers of subclinical atherosclerosis. *J. Nutr.* 2011; 141:1508–1515. doi: 10.3945/jn.111.138115.
10. Wang Q., Zhu Z., Liu Y., Tu X., He J. Relationship between serum vitamin D levels and inflammatory markers in acute stroke patients. *Brain Behav.* 2018; 8:e00885. doi: 10.1002/brb3.885.

11. Pilz S., Tomaschitz A., März W., Drechsler C., Ritz E., Zittermann A., et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin. Endocrinol.* 2011; 75:575–584. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04147.x.
12. Brewer L.C., Michos E.D., Reis J.P. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr. Drug Targets.* 2011; 12:54–60. doi: 10.2174/138945011793591617.
13. Oh J., Weng S., Felton S.K., Bhandare S., Riek A., Butler B., et al. 1,25(OH)2 vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2009; 120:687–698. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856070.
14. Тутельян В.А., Онищенко Г.Г., Гуревич К.Г., Погожева А.В. Здоровое питание. Роль БАД. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 480 с.
15. Van Ballegooijen A.J., Beulens J.W. The Role of Vitamin K Status in Cardiovascular Health: Evidence from Observational and Clinical Studies. *Curr. Nutr. Rep.* 2017, 6, 197–205.
16. Sato T., Schurgers L.J., Uenishi K. Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. *Nutr. J.* 2012, 11, 93.
17. Shearer M.J., Fu X., Booth S.L. Vitamin K Nutrition, Metabolism, and Requirements: Current Concepts and Future Research. *Adv.Nutr.* 2012; 3:182-195.
18. Nagasawa Y., Fujii M., Kajimoto Y., Imai E., Hori M. Vitamin K2 and serum cholesterol in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1998, 351, 724.
19. Lupo M.G., Biancorosso N., Brilli E., Tarantino G., Adorni M.P., Vivian G. et al. Cholesterol-Lowering Action of a Novel Nutraceutical Combination in Uremic Rats: Insights into the Molecular Mechanism in a Hepatoma Cell Line. *Nutrients* 2020, 12, 436.
20. Zalaket J., Wehbe T., Jaoude E.A. Vitamin B12 Deficiency in Diabetic Subjects Taking Metformin: A Cross Sectional Study in a Lebanese Cohort. *J. Nutr. Intermed. Metab.* 2018, 11, 9–13.
21. Al-Musharaf S., Aljuraiban G.S., Hussain S.D., Alnaami A.M., Saravanan P., Al-Daghri N. Low Serum Vitamin B12 Levels Are Associated with Adverse Lipid Profiles in Apparently Healthy Young Saudi Women Reprinted from: *Nutrients* 2020, 12, 2395, doi:10.3390/nu12082395.
22. Rolfe S.R., Pinna K., Whitney E. Understanding Normal and Clinical Nutrition, 9th ed., Cengage Learning: Boston, MA, USA, 2012; pp. 321–365. ISBN1 084006845X. ISBN2 9780840068453.

23. Palacios G., Sola R., Barrios L., Pietrzik K., Castillo M.J., González-Gross M., et al. Algorithm for the Early Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency in Elderly People. *Nutr. Hosp.* 2013, 28, 1447–1452.
24. Bailey R.L., Carmel R., Green R., Pfeiffer C.M., Cogswell M.E., Osterloh J.D. Monitoring of Vitamin B-12 Nutritional Status in the United States by Using Plasma Methylmalonic Acid and Serum Vitamin B-12. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011, 94, 552–561.
25. Green R., Allen L.H., Bjørke-Monsen A.-L., Brito A., Guéant J.-L., Miller J.W., et al. Vitamin B12 Deficiency. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2017; 3:17040.
26. El-Khateeb M., Khader Y., Batieha A., Jaddou H., Hyassat D., Belbisi A., Ajlouni K. Vitamin B12 Deficiency in Jordan: A Population-Based Study. *Ann. Nutr. Metab.* 2014, 64, 101–105.
27. Alharbi T.J., Tourkmani A.M., Abdelhay O., Alkhashan H.I., Al-Asmari A.K., et al. The Association of Metformin Use with Vitamin B12 Deficiency and Peripheral Neuropathy in Saudi Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS ONE* 2018, 13, e0204420.
28. Sun Y., Sun M., Liu B., Du Y., Rong S., Xu G., et al. Inverse Association Between Serum Vitamin B12 Concentration and Obesity Among Adults in the United States. *Front. Endocrinol.* 2019, 10, 414. *220 Nutrients* 2020, 12, 2395.
29. Knight B.A., Shields B.M., Brook A., Hill A., Bhat D.S., Hattersley A.T., Yajnik C.S. Lower Circulating B12 is Associated with Higher Obesity and Insulin Resistance During Pregnancy in a Non-Diabetic White British Population. *PLoS ONE* 2015, 10, e0135268.
30. Saraswathy K.N., Joshi S., Yadav S., Garg P.R. Metabolic Distress in Lipid and One Carbon Metabolic Pathway Through Low Vitamin B-12: A Population Based Study from North India. *Lipids Health Dis.* 2018, 17, 96.
31. Boachie J., Adaikalakoteswari A., Samavat J., Saravanan P. Low Vitamin B12 and Lipid Metabolism: Evidence from Pre-Clinical and Clinical Studies. *Nutrients* 2020, 12, 1925.
32. Adaikalakoteswari A., Finer S., Voyias P.D., McCarthy C.M., Vatish M., Moore J., et al. Vitamin B12 Insufficiency Induces Cholesterol Biosynthesis by Limiting S-Adenosylmethionine and Modulating the Methylation of SREBF1 and LDLR Genes. *Clin. Epigenetics* 2015, 7, 14.
33. Bailey L.B., Stover P.J., McNulty H., Fenech M.F., Gregory J.F., et al. Biomarkers of Nutrition for Development-Folate Review. *J. Nutr.* 2015; 145: 1636S–1680S.

34. Keser I., Illich J.Z., Vrkić N., Giljević Z., Colić Barić I. Folic Acid and Vitamin B (12) Supplementation Lowers Plasma Homocysteine but has no Effect on Serum Bone Turnover Markers in Elderly Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Nutr. Res. 2013, 33, 211–219.
35. Obeid R., Herrmann W. Homocysteine and Lipids: S-Adenosyl Methionine as a Key Intermediate. FEBS Lett. 2009, 583, 1215–1225.
36. Rafnsson S.B., Saravanan P., Bhopal R.S., Yajnik C.S. Is a Low Blood Level of Vitamin B12 a Cardiovascular and Diabetes Risk Factor? A Systematic Review of Cohort Studies. Eur. J. Nutr. 2011, 50, 97–106.
37. Aroda V.R., Edelstein S.L., Goldberg R.B., Knowler W.C., Marcovina S.M., Orchard T.J., et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016, 101, 1754–1761.
38. Ingelsson E., Schaefer E.J., Contois J.H., McNamara J.R., Sullivan L., Keyes M.J., et al. Clinical Utility of Different Lipid Measures for Prediction of Coronary Heart Disease in Men and Women. JAMA 2007, 298, 776–785. 222 Nutrients 2020, 12, 2395.
39. Russo G.T., Giandalia A., Romeo E.L., Marotta M., Alibrandi A., De Francesco C., et al. Lipid and non-lipid cardiovascular risk factors in postmenopausal type 2 diabetic women with and without coronary heart disease. J. Endocrinol. Investig. 2014, 37, 261–268.
40. Kim H.-N., Eun Y.-M., Song S. Serum Folate and Vitamin B 12 Levels are not Associated with the Incidence Risk of Atherosclerotic Events Over 12 Years: The Korean Genome and Epidemiology Study. Nutr. Res. 2019; 63:34-41.
41. Gorban de Lapertosa S., Alvariñas J., Elgart J.F., Salzberg S., Gagliardino J.J., EduGest Group. The Triad Macrosomia, Obesity, and Hypertriglyceridemia in Gestational Diabetes. Diabetes Metab. Res. Rev. 2020, 36, e03302.

Витаминоподобные соединения

Витаминоподобные вещества оказывают свое действие в небольших дозах. Их называют еще квазивитаминами, так как они синтезируются в организме и этим отличаются от витаминов. Витаминоподобные вещества участвуют в обмене макронутриентов (белков, жиров, углеводов) [1, 2].

Холин входит в состав лецитина, играет роль в синтезе и обмене фосфолипидов в печени, является источником свободных метильных групп, дей-

ствует как липотропный фактор, является одним из компонентов фосфолипидов клеточной мембраны и нейротрансмиттером, рассматривается как важнейшее пищевое вещество [3].

Однако холин также является предшественником триметиламин-N-оксида (ТМАО), который действует как предполагаемый промотор хронических заболеваний у человека [4–6]. Часть избыточного пищевого холина метаболизируется кишечной микробиотой с образованием триметиламина (ТМА). Как только ТМА всасывается из кишечника, он транспортируется в печень через портальную циркуляцию и далее окисляется до ТМАО печечночными флавиномонооксигеназами. Различные эпидемиологические исследования выявили связь между ТМАО и ССЗ [6, 7]. В связи с этим исследования эффектов ТМАО и его предшественников, таких как холин, лецитин и L-карнитин, сосредоточены на воспалении сосудов, эндотелиальной дисфункции и гомеостазе ХС [4–6, 8, 9].

Совсем недавно было продемонстрировано, что ТМАО индуцирует экспрессию цитокинов и молекул адгезии в первичных эндотелиальных клетках аорты человека и гладких сосудах мышечные клетки. Сообщалось также, что эти воспалительные реакции опосредованы активацией сигнального пути ядерного фактора-кВ (NF-кВ), который играет ключевую роль в воспалении, иммунитете и гибели клеток различных типов [4].

Как эпидемиологические, так и экспериментальные исследования выявили положительную корреляцию между ТМАО и хроническими заболеваниями, такими как ССЗ, заболевания почек и СД [6, 7, 10].

Кроме того, доказано, что ТМАО может вызывать гепатотоксичность или воспаление в жировой ткани [9, 12]. Однако широко известно, что потребление фруктов и овощей способно предотвратить возникновение хронических заболеваний. Фитохимические вещества, биологически активные соединения в растениях способствуют снижению риска этих заболеваний главным образом за счет их антиоксидантной активности.

Холин находится в желтке яиц, печени, молоке, твороге и др. В обычном рационе содержится 500–900 мг. Верхний допустимый уровень потребления – 3 000–3 500 мг/сутки.

Инозит участвует в обмене веществ, вместе с холином – в синтезе лецитина, оказывает липотропное действие. Он содержится в печени, субпродуктах, соевых бобах, капусте, дыне, грейпфруте, изюме [1, 2].

Оротовая кислота (витамин В₁₃) участвует в синтезе нуклеиновых кислот, фосфолипидов и билирубина. Она содержится в молоке, печени.

Коэнзим Q10 (убихинон) – это один из главных антиоксидантов в организме человека. Помимо этого, он участвует в энергетическом обмене и сократительной деятельности сердечной мышцы, синтезируется в печени из аминокислоты тирозина с участием ряда витаминов [1, 2].

В табл. 8 представлено содержание коэнзима Q10 в пищевых продуктах.

Таблица 8. Содержание коэнзима Q10 в 100 г пищевых продуктах

Продукты	Коэнзим Q10, мг
Говядина	3,1
Арахис	2,8
Сельдь	2,7
Кунжут	2,5
Фисташки	2,1
Курица	1,6
Форель	1,1
Яйцо	0,1
Цветная капуста	0,1

Как видно из таблицы 8, он содержится в основном в продуктах животного происхождения: в мясе, молоке, соевом масле и бобах, яйцах, рыбе, шпинате, арахисе. Однако его содержание в пищевых продуктах (5–10 мг) ниже уровня, необходимого для нормального функционирования организма человека (50–150 мг).

α -липоевая кислота (ЛПК), также известная как тиоктовая кислота – природное серосодержащее соединение, синтезируется организмом человека в небольших количествах. ЛПК – природный антиоксидант, естественный метаболит митохондрий, является коферментом дегидрогеназы альфа-кетоновых кислот, которые способствуют усвоению жира и углеводов. Она оказывает липотропный эффект, детоксицирующее действие, участвует в обмене аминокислот и жирных кислот. Она содержится в печени и почках [11].

ЛПК ковалентно связана с определенными белками, которые функционируют как часть митохондриальных мультиферментных комплексов, участвующих в энергетическом и аминокислотном обмене. В дополнение к ее физиологической функции, связанной с белками, возрастает интерес к потенциальному терапевтическому использованию фармакологических доз свободной (несвязанной) ЛПК [12].

ЛПК последовательно синтезируется *de novo* в митохондриях из 8-углеводной октановой жирной кислоты, при помощи ацил-белка-носителя. Введение двух атомов серы в положения 6 и 8 октаноильной части происходит при участии липоилсингтазы – фермента, содержащего железосерные кластеры – доноры серы [14]. Две тиоловые (серные) группы могут быть окислены или восстановлены. Окисление дигидролипоильной части катализируется дигидролипоамиддегидрогеназой.

Результаты исследований *in vitro* показали, что в клетках ЛК восстанавливается до дигидролипоевой кислоты (ДЛПК), которая далее быстро экспортируется из них. ЛПК содержит асимметричный углерод, что обуславливает наличие двух возможных оптических изомеров (энантиомераов): R-липоевая кислота (левовращающий изомер) и S-липоевая кислота (правовращающий изомер). R-ЛПК встречается в пищевых продуктах, а также синтезируется в организме человека. Она обладает в 2 раза более высокой биодоступностью, чем S-ЛПК [13, 14].

Во всех опубликованных клинических исследованиях использовалась R, S-ЛК (рацемическая смесь). Предполагается, что присутствие S-липоевой кислоты в рацемической смеси может ограничивать полимеризацию R-липоевой кислоты, что ведет к повышению ее биодоступности [14].

Пероральный прием терапевтических доз свободной ЛПК (≥ 50 мг) временно повышает ее концентрацию в плазме крови и в клетках. Фармакокинетические исследования у здоровых добровольцев показали, что всасывается около 30–40% оральной дозы рацемической смеси R- и S-липоевой кислоты. Более высокая абсорбция липоевой кислоты отмечена при приеме натощак [15].

Химическая структура биотина схожа со структурой ЛПК, которая при поступлении в организм в терапевтических дозировках может конкурировать с биотином за транспорт через клеточные мембрany. Результаты экспериментальных исследований продемонстрировали, что инъекционное введение крысам высоких доз ЛПК вызывало снижение активности двух биотин-зависимых ферментов на 30–35%. Вопрос, насколько пероральное или внутривенное введение ЛПК может изменить потребность в биотине у людей остается не изученным [15].

Дефицит ЛПК был описан в редких случаях наследственных мутаций на путях ее биосинтеза, которые влияют на гены, участвующие в синтезе железосерных кластеров, и гены, кодирующие ее синтетазу, липоилтрансферазу 1 и дигидролипоамиддегидрогеназу [14]. В норме люди

способны синтезировать это вещество в количествах, достаточных, чтобы удовлетворить потребности организма.

ЛПК участвует в преобразовании АК в простагландин Н, регуляции липидного и углеводного обмена, оказывает липотропное действие, влияет на обмен ХС, является антиоксидантом [16–20].

В эксперименте показано, что ЛПК и ДЛПК обладают прямым АО действием за счет обезвреживания активных реактивных субстанций, деструктивных для ДНК, белков и липидов клеток. ДЛПК усиливает АО свойства аскорбиновой кислоты, глутатиона и убихинона.

В эксперименте установлено, что ДЛПК и ЛПК способны ингибировать окислительное повреждение клеток при воздействии ионов свободного железа и меди [16].

Экспериментально показано, что ЛПК способствует усилиению синтеза глутатиона – основного клеточного антиоксиданта [17, 18]. Она усиливает экспрессию γ -глутамилцистеинлигазы и других антиоксидантных ферментов посредством активации пути, зависимого от транскрипционного фактора, а также за счет поглощения в клетках цистеина, необходимого для синтеза глутатиона. ЛПК (но не ДЛПГ), способствует высвобождению транскрипционного фактора [18] и защищает печень крыс от вызванного окислительным стрессом повреждения [19].

В эксперименте ЛПК предотвращала индуцированную продукцию супероксида на модели церебральной ишемии и ограниченного объема инфаркта на крысах путем активизации сигнального пути инсулин-fosфатидилинозитид-3-киназы – протеинкиназы В [20]. В культурируемых эндотелиальных клетках ЛПК ингибирует фермент, который способствует транслокации редокс-чувствительного и провоспалительного фактора транскрипции, ядерного фактора-каппа В из цитозоля в ядро [21].

Она улучшает NO-зависимую вазодилатацию у возрастных экспериментальных животных за счет увеличения фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и eNOS-катализируемой продукции NO. Кроме того, ЛПК усиливает митохондриальный биогенез посредством запуска активации транскрипционного фактора, индуцированного АМФ-активированной протеинкиназой, в скелетных мышцах пожилых мышей [22].

При пероральном приеме она может улучшать функцию эндотелия у пациентов с СД 2 или метаболическим синдромом. Внутривенное вливание 600 мг ЛПК усиливало ответ на эндотелий-зависимый вазодилататор ацетилхолин, в отличие от эндотелий-независимого

вазодилататора глицерин тринитрата, и может улучшать эндотелиальную функцию у пациентов с ИР [22].

R-ЛПК встречается в пищевых продуктах, ковалентно связанный с лизином в белках (так называемый липоиллизин). Животные ткани с высоким содержанием липоиллизина ($\sim 1\text{--}3 \text{ мкг/г сухой массы}$) включают в себя почки, сердце и печень, а богатыми липоиллизином овощами являются шпинат и брокколи [11]. Более низкие количества липоиллизина ($\sim 0,5 \text{ мкг/г сухой массы}$) определены в томатах, горохе и брюссельской капусте.

В отличие от пищевых продуктов ЛПК в БАД не связана с белком. Ее доза в составе БАД значительно превышает количество в рационе. Большинство БАД содержат рацемическую смесь R- и S-ЛПК.

L-Карнитин – это четвертичный амин, который играет жизненно важную роль в выработке энергии, схож по своему химическому составу с аминокислотами. В организме человека и животных L-карнитин синтезируется в печени и почках путем трансформации лизина и метионина при участии витаминов С, В3, В6, фолиевой кислоты, железа, ряда АК и ферментов. Основная его функция заключается в переносе длинноцепочечных ЖК из цитозоля в митохондриальный матрикс, где происходит их бета-окисление [24, 25].

Он отвечает за транспортировку длинноцепочечных ЖК из цитозоля через внутреннюю мембрану митохондрий для последующего их β -окисления и выработки энергии, поддерживая функцию митохондрий, тем самым снижает накопление жира в тканях и повышает их использование в качестве источника энергии [26–28].

L-карнитин сохраняет целостность мембран, стабилизирует иммунную систему, уменьшает расход запасов гликогена и глюкозы, участвует в обмене кетоновых тел и холинов, подавляет образование лактата и процессы апоптоза. Его уровень в мышцах ассоциируется со способностью поддерживать аэробное окисление при низкой продукции молочной кислоты [26, 28, 29].

L-карнитин поступает в организм с пищей, в основном животного происхождения, и накапливается в мышечной ткани (до 95%), в скелетных и сердечных мышцах из-за высокой плотности их митохондрий и потребности в энергии [25]. Он восстанавливает уровень карницитина и кардиолипина, которые положительно влияют на функцию сердечно-сосудистой системы. Его дефицит в рационе приводит к нарушению липидного обмена, развитию дистрофических процессов в миокарде.

Предполагают несколько механизмов действия L-карнитина. Одним из таких вероятных механизмов является его способность предотвращать деградацию мышц (в том числе сердечной мышцы) за счет улучшения передачи сигналов и уменьшения утечки цитозольных белков из миоцитов [24]. После его потребления снижались уровни маркеров повреждения мышц – циркулирующего миоглобина плазмы и креатинкиназы (СК), и малонового диальдегида, маркера окислительного стресса.

Показано также, что БАД с L-карнитином значительно снижают уровень других маркеров повреждения мышц, таких как гипоксантин, ксантинооксидаза, МДА, СК, миоглобин. Помимо этого, БАД с L-карнитином увеличивала связывание инсулиноподобного фактора роста с белком 3 и рецепторами андрогенов скелетных мышц. Известно, что эти факторы участвуют в синтезе белка [24].

L-карнитин играет важную роль в подавлении воспалительных реакций, окислительного стресса и апоптоза, профилактике ССЗ и др. [29, 30]. Предупреждение мышечных нарушений обусловлено его АО активностью. Показано, что L-карнитин увеличивает активность ферментов АО защиты (СОД, глутатионпероксидаза, каталаза) и общую АО способность [31, 32].

У лиц, которым добавляли L-карнитин в течение двух недель, наблюдалось снижение активности ПОЛ и маркеров повреждения мышц (малоновый диальдегид, креатинкиназа и лактатдегидрогеназа) с одновременным увеличением общей антиоксидантной способности.

Было показано, что в течение 28 дней у 80 лиц в возрасте 21–65 лет добавление в рацион БАД с L-карнитином тартратом помогла снизить уровень СК в сыворотке крови ($p = 0,016$) и повысить концентрацию СОД [24].

L-карнитин содержится в основном в продуктах животного происхождения: в мясе, рыбе, птице, молоке, сыре, твороге. В то время как организм млекопитающих может синтезировать L-карнитин из лизина и метионина, большая часть его ежедневного поступает с красным мясом и молочными продуктами. Эндогенный синтез важен, т. к. обеспечивает потребность организма человека в карнитине лишь на 10–25%. Эндогенный синтез и усвоение с пищей могут быть недостаточными, и тогда он может поступать в составе СПП и БАД (только L-карнитин) [33].

Литература

1. Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство. / Под ред. В.А. Тутельяна, Д.Б. Никитюка. – 2-е изд. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1008 с. DOI: 10.33029/9704-6280-5-NKD-2021-1-1008.

2. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». – М., 2021. – 72 с.
3. Ferri N., Ruscica M. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and metabolic syndrome: Insights on insulin resistance, inflammation, and atherogenic dyslipidemia. *Endocrinology* 2016, 154, 588–601.
4. Tavori H., Christian D.C., Minnier J., Plubell D., Shapiro M.D., Yeang C., Giunzioni I., Croyal M., Duell P.B., Lambert G., et al. PCSK9 Association with Lipoprotein(a). *Circ. Res.* 2016. 118 *Nutrients* 2020, 12, 1440.
5. Ruscica M., Simonelli S., Botta M., Ossoli A., Lupo M.G., Magni P., et al. Plasma PCSK9 levels and lipoprotein distribution are preserved in carriers of genetic HDL disorders. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Cell Biol. Lipids* 2018, 1863, 991–997.
6. Macchi C., Banach M., Corsini A., Sirtori C.R., Ferri N., Ruscica M. Changes in circulating pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 levels—Experimental and clinical approaches with lipid-lowering agents. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019, 26, 930–949.
7. Ruscica M., Ricci C., Macchi C., Magni P., Cristofani R., Liu J., Corsini A., Ferri N. Suppressor of Cytokine Signaling-3 (SOCS-3) Induces Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 (PCSK9) Expression in Hepatic HepG2 Cell Line. *J. Biol. Chem.* 2016; 291:3508–3519. doi: 10.1074/jbc.M115.664706.
8. Suppressor of Cytokine Signaling-3 (SOCS-3) Induces Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 (PCSK9) Expression in Hepatic HepG2 Cell Line*. *J. Biol. Chem.* 2015, 291, 3508–3519.
9. Li H., Dong B., Park S.W., Lee H.-S., Chen W., Liu J. Hepatocyte Nuclear Factor 1 α Plays a Critical Role in PCSK9 Gene Transcription and Regulation by the Natural Hypocholesterolemic Compound Berberine*. *J. Biol. Chem.* 2009, 284, 28885–28895.
10. Ferri N., Corsini A., Macchi C., Magni P., Ruscica M. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 and high-density lipoprotein metabolism: Experimental animal models and clinical evidence. *Transl. Res.* 2016, 173, 19–29.
11. Wang L., Ye X., Hua Y., Song Y. Berberine alleviates adipose tissue fibrosis by inducing AMP-activated kinase signaling in high-fat diet-induced obese mice. *Biomed. Pharmacother.* 2018, 105, 121–129.
12. Тутельян В.А., Махова А.А., Погожева А.В., Ших Е.В., Елизарова Е.В., Хотимченко С.А. Липоевая кислота: физиологическая роль и перспективы клинического применения // Вопр. питания. – 2019. – Т. 88, № 4. – С. 6–11. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10035.

13. Smith A.R., Shenvi S.V., Widlansky M., Suh J.H., Hagen T.M. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr Med Chem.* 2004; 11(9):1135-1146.
14. Mayr J.A., Feichtinger R.G., Tort F., Ribes A., Sperl W. Lipoic acid biosynthesis defects. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37(4):553-563.
15. Gleiter C.H., Schug B.S., Hermann R., Elze M., Blume H.H., Gundert-Remy U. Influence of food intake on the bioavailability of thioctic acid enantiomers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996; 50(6):513-514.
16. Suh J.H., Moreau R., Heath S.H., Hagen T.M. Dietary supplementation with (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-related accumulation of iron and depletion of antioxidants in the rat cerebral cortex. *Redox Rep.* 2005; 10(1):52-60.
17. Zhang J., Zhou X., Wu W., Wang J., Xie H., Wu Z. Regeneration of glutathione by alpha-lipoic acid via Nrf2/ARE signaling pathway alleviates cadmium-induced HepG2 cell toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017; 51:30-37.
18. Fratantonio D., Speciale A., Molonia M.S., et al. Alpha-lipoic acid, but not di-hydrolipoic acid, activates Nrf2 response in primary human umbilical-vein endothelial cells and protects against TNF-alpha induced endothelium dysfunction. *Arch Biochem Biophys.* 2018; 655:18-25.
19. Fayez A.M., Zakaria S., Moustafa D. Alpha lipoic acid exerts antioxidant effect via Nrf2/HO-1 pathway activation and suppresses hepatic stellate cells activation induced by methotrexate in rats. *Biomed Pharmacother.* 2018; 105:428-433.
20. Dong Y., Wang H., Chen Z. Alpha-lipoic acid attenuates cerebral ischemia and reperfusion injury via insulin receptor and PI3K/Akt-dependent inhibition of NADPH oxidase. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015:903186.
21. Ying Z., Kampfrath T., Sun Q., Parthasarathy S., Rajagopalan S. Evidence that alpha-lipoic acid inhibits NF-kappaB activation independent of its antioxidant function. *Inflamm Res.* 2011; 60(3):219-225.
22. Wang Y., Li X., Guo Y., Chan L., Guan X. alpha-Lipoic acid increases energy expenditure by enhancing adenosine monophosphate-activated protein kinase-peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha signalling in the skeletal muscle of aged mice. *Metabolism.* 2010; 59(7):967-976.
23. Xiang G., Pu J., Yue L., Hou J., Sun H. alpha-lipoic acid can improve endothelial dysfunction in subjects with impaired fasting glucose. *Metabolism.* 2011; 60(4):480-485.
24. Stefan M., Sharp M., Gheith R., Lowery R., Ottinger C., Wilson J., Durkee S., Bellamine A. L-Carnitine Tartrate Supplementation for 5 weeks Improves

Exercise Recovery in Men and Women: A Randomized, Double-Blind, PlaceboControlled Trial. Nutrients 2021, 13, 3432. <https://doi.org/10.3390/nu13103432>.

25. Wyss M. and Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. Physiological Reviews. 2000; 80 (3): 1107–1213.

26. Николаева Е. Элькар в практике педиатра // Врач. – 2006. – № 1. – С. 65–67.

27. Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Пиксайкина О.А., Ефремова Ю.А. Спортивная медицина: наука и практика. – 2011; 1:22–29.

28. Artsma-Rus G. J. van Ommen, and J. Kaplan, «Innovating therapies for muscle diseases» inHandbook of Clinical Neurology, North-Holland Publisher, 2013; 113: 1497–1501.

29. Ringseis R., Keller J., Eder K. Mechanisms underlying the anti-wasting effect of L-carnitine supplementation under pathologic conditions: Evidence from experimental and clinical studies. Eur J Nutr 2013; 52: 1421–1442.

30. Delaney C.L., Spark J.I., Thomas J., Wong Y.T., Chan L.T., Miller M.D. A systematic review to evaluate the effectiveness of carnitine supplementation in improving walking performance among individuals with intermittent claudication. Atherosclerosis 2013.

31. D'Antona G., Nabavi S.M., Micheletti P., et al. Creatine, L-carnitine, and ω3 polyunsaturated fatty acid supplementation from healthy to diseased skeletal muscle, BioMed Research International, vol. 2014, Article ID 613890, 16 pages, 2014.

32. Pekala J., Patkowska-Sokoła B., Bodkowski R., et al. L-carnitine—metabolic functions and meaning in humanes life. CurrentDrugMetabolism, 2011, vol. 12, № 7, pp. 667–678.

33. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Погожева А.В. Спортивное питание: от теории к практике. – М.: ТД ДeЛи, 2020. – 256 с. ISBN 978-5-042712-9-2.

Макро- и микроэлементы

Наиболее выраженное влияние на состояние СС-системы оказывают такие минеральные вещества, как натрий, калий, кальций, магний, медь, цинк, селен, йод, хром [1–8].

Натрий и калий являются главными вне- и внутриклеточными электролитами, которые участвует в обеспечении буферности крови, регуляции кровяного давления, водно-солевого обмена, уровня АД, сокращения/расслабления сосудистой стенки [4–5].

Кальций имеет большое значение в минеральном обмене, участвует в формировании костной ткани, входит в состав клеток, поддерживает кислотно-щелочное равновесие, необходим для обеспечения деятельности сердца, участвует в процессах свертывания крови, возбудимости нервной ткани, сократимости мышц, повышает устойчивость организма к действию внешних неблагоприятных факторов [1–3].

Магний является кофактором ряда важнейших ферментов углеводно-фосфорного и энергетического обмена, играет ключевую роль в поддержании внутриклеточной концентрации калия, участвуя в регуляции его тока через сарколемму. Ионы магния регулируют также вход кальция через сарколемму и его захват саркоплазматическим ретикулумом, что особенно важно для проводящей ткани синусового и АВ-узлов [4–5].

В медицинской практике широко применяются препараты магния при лечении АГ. В диетологии общепринято применение специализированных, обогащенных магнием рационов. Основными источниками поступления являются продукты растительного происхождения, богаты магнием орехи. 50% потребляемого магния в нашей стране удовлетворяется хлебом и крупяными изделиями.

Mg необходим, в частности, для поддержания нормальной функции клеток, сокращения мышц, в том числе сердечной мышцы [9, 10]. Было показано, что дефицит Mg также способствует развитию окислительного стресса [11].

Причины дефицита Mg включают: снижение всасывания в желудочно-кишечном тракте, потерю Mg из ЖКТ, повышенную потерю почек, повышенное потоотделение, повышенные потребности (например, во время беременности) или пожилой возраст, что нарушает многие процессы [12].

Mg, наряду с калием, является наиболее важным внутриклеточным катионом. Он активирует более 300 ферментов. Это макроэлемент, необходимый для правильного функционирования, поэтому он должен обеспечиваться сбалансированной диетой. Ряд факторов, включая потребление продуктов питания с высокой степенью обработки, способствует его уменьшению в рационе [13].

Согласно данным 8 РКИ, добавление в рацион магния может значительно снизить уровень CRP в сыворотке крови (-1,33 мг/л). Mg оказывает влияние на маркеры воспаления (CRP, IL-6, общий гомоцистеин – tHcy, фибриноген) и субклинические признаки атеросклероза у лиц, не

страдающих диабетом и ССЗ. Уровень Mg в сыворотке крови был обратно пропорционален концентрациям tHcy [14, 15].

Йод участвует в образовании гормонов щитовидной железы и обеспечивает нормальное ее функционирование. Наиболее богаты йодом морская рыба и другие продукты моря (морская капуста, кальмары, креветки, морская рыба).

Введение в рацион морской капусты, других продуктов моря (креветки, морские гребешки, кальмары) не только уменьшает дефицит йода, но и улучшает показатели липидного обмена (снижение уровня ХС в сыворотке крови), уменьшает свертываемость крови, оказывая антисклеротическое действие, нормализует функцию сердечно-сосудистой и нервной системы, снижает избыточную массу тела [7, 8].

Хром нормализует проницаемость клеточных мембран для глюкозы, процессы использования ее клетками и депонирования, увеличивает чувствительность рецепторов тканей к инсулину, уменьшая потребность организма в инсулине [1–3].

Дефицит хрома приводит к повышению триглицеридов и холестерина. Влияние его на липидный обмен также опосредуется его регулирующим влиянием на функционирование инсулина.

Большое значение в коррекции ДЛП и снижении риска ССЗ имеют микронутриенты, обладающие антиоксидантной активностью, такие как медь, цинк и селен. С дефицитом пищевых антиоксидантов, таких как Zn, Se, связан высокий риск ССЗ [16, 17].

Медь входит в состав ряда ферментов: СОД, цитохромоксидазы,monoаминооксидазы, церулоплазмина. Цитохромоксидаза играет важную роль в регуляции процессов биологического окисления и окислительного фосфорилирования, участвуя в терминальной стадии митохондриальной цепи переноса электронов.

Моноаминооксидаза катализирует окислительное дезаминирование катехоламинов. СОД защищает клетки от повреждающего воздействия свободных радикалов. Церулоплазмин представляет собой основную транспортную форму для доставки меди к различным органам и тканям.

У больных с начальными стадиями атеросклеротического процесса обнаружена гиперкупремия. Под влиянием повышенного содержания меди в рационе увеличиваются активность и количество ксантаноксидазы в печени и в почках [7, 8].

Алиментарный дефицит меди практически не встречается. Основные источники ее поступления: печень, продукты моря, зернобобовые, орехи, гречневая и овсяная крупы.

Цинк входит в состав более чем 20 металлоферментов, Zn-СОД, обладает антиоксидантными свойствами, ингибируя процессы ПОЛ. Через 3 суток после введения металла в организм установлено увеличение активности СОД, уменьшение уровня продуктов ПОЛ на фоне повышения содержания Zn, Cu, Se, Mn. Содержание цинка в организме больных ССЗ ниже, чем у здоровых людей, особенно в ткани аорты [7, 8].

Потребление Zn оказывает влияние на маркеры воспаления (CRP, IL-6, общий гомоцистеин (tHcy), фибриноген, кальций коронарной артерии, общая и внутренняя сонная артерия) и субклинические признаки атеросклероза у лиц, не страдающих диабетом и ССЗ [16, 17].

Основными источниками поступления являются мясо, птица, твердые сыры, орехи, креветки.

Селен выполняет каталитическую, структурную и регуляторную функции, взаимодействует с витаминами, ферментами и биологическими мембранами, участвует в окислительно-восстановительных процессах, обмене белков, жиров и углеводов, входит в состав глутатионпероксидазы (ГП), которая содержит 4 атома Se. Эссенциальные функции селена связывают с его антиоксидантными свойствами. Se-ГП превращает перекиси липидов в менее токсичные оксикислоты, предотвращая повреждение биоструктуры. В своем составе ГП содержит селеноцистеин [2, 3, 7, 8].

Существует корреляция между пищевой потребностью в Se и витамине Е. При недостаточном поступлении токоферола в организм Se может предупредить некоторые симптомы дефицита этого витамина. При дефиците микроэлемента снижается активность ГП, в результате чего повышается риск развития ССЗ [16].

Основными источниками поступления селена в организм являются пищевые продукты животного и растительного происхождения (мясо, рыба, овощи и фрукты), в которых практически весь селен представлен в органической форме.

В продуктах животного происхождения преобладает селеноцистеин, а в продуктах растительного происхождения – селенометионин. Его всасывание улучшается в присутствии аскорбиновой кислоты.

За оптимальный уровень потребления селена принимается величина, при которой активность глутатионпероксидазы I составляет 66% от ее максимальной активности, что соответствует 40 мкг в сутки.

Литература

1. Погожева А.В., Богданов А.Р., Дербенева С.А. Диетотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Общие принципы // Практическая диетология. – 2015. – № 4 (16). – С. 36–40.
2. Погожева А.В. Диетотерапия при заболеваниях сердца и перикарда // Практическая диетология. – 2016. – № 3 (19). – С. 100–105.
3. Погожева А.В. Значение БАД к пище в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Consilium Medicum. – 2016. – № 18 (12). – С. 47–51.
4. Погожева А.В., Коденцова В.М. О рекомендуемом потреблении и обеспеченности населения калием и магнием // РМЖ. Кардиология. – 2020. – № 3. – С. 8–12. URL: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/O_rekomenduemom_potreblenii_i_obespechennosti_naseleniya_kaliem_i_magniem/.
5. Погожева А.В. Роль калия и магния в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Consilium Medicum. – 2020. – № 22 (10). – С. 76–79. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200336.
6. Сметнева Н.С., Погожева А.В., Васильев Ю.Л., Дыдыкин С.С., Дыдыкина И.С., Коваленко А.А. Роль оптимального питания в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89, № 3. – С. 114–124. DOI: 10.24411/0042–8833–2020–10035.
7. Тутельян В.А., Погожева А.В., Батурина А.К. Биологически активные компоненты питания кардиологических больных. – М.: СВР АРГУС, 2012. – 380 с.
8. Тутельян В.А., Онищенко Г.Г., Гуревич К.Г., Погожева А.В. Здоровое питание. Роль БАД. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 480 с.
9. Puścion-Jakubik A., Bartosiewicz N., Socha K. Is the Magnesium Content in Dietary Supplements Consistent with the Manufacturers' Declarations? Nutrients 2021, 13, 3416. <https://doi.org/10.3390/nu13103416>.
10. Nielsen F.H. Dietary magnesium and chronic disease. Adv. Chronic. Kidney Dis. 2018, 25, 230–235, doi:10.1053/j.ackd.2017.11.005.
11. Moraes J.B., Severo J.S., Santos L.R., de Sousa Melo S.R., de Oliveira Santos R., de Oliveira A.R., Cruz K.J., do Nascimento Marreiro D. Role of magnesium in oxidative stress in individuals with obesity. Biol. Trace Elem. Res. 2017, 176, 20–26, doi: 10.1007/s12011-016-0793-1.

12. Schwalfenberg G.K., Genius S.J. The importance of magnesium in clinical healthcare. *Hidawi Sci.* 2017, 2017, 4179326, <https://doi.org/10.1155/2017/4179326>.
13. Jarosz M., Rychlik E., Stoś K., Charzewska J. Normy Żywienia Dla Populacji Polskiej Ich Zastosowanie; Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-Państwowy Zakład Higieny: Warsaw, Poland, 2020; pp. 68–437.
14. Mazidi M., Rezaie P., Banach M. Effect of magnesium supplements on serum C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Med. Sci.* 2018; 14:707–716. doi: 10.5114/aoms.2018.75719.
15. Simental-Mendia L.E., Sahebkar A., Rodriguez-Moran M., Zambrano-Galvan G., Guerrero-Romero F. Effect of magnesium supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr. Pharm. Des.* 2017; 23:4678–4686. doi: 10.2174/1381612823666170525153605.
16. Gammon N.Z., Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients.* 2017; 9:624. doi: 10.3390/nu9060624.
17. De Oliveira Otto M.C., Alonso A., Lee D.H., Delclos G.L., Jenny N.S., Jiang R., Lima J.A., Symanski E., Jacobs D.R., Jr., Nettleton J.A. Dietary micro-nutrient intakes are associated with markers of inflammation but not with markers of subclinical atherosclerosis. *J. Nutr.* 2011; 141:1508–1515. doi: 10.3945/jn.111.138115.

ГЛАВА 5. ПИТАНИЕ В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Множественные биоактивные соединения (ликопин или полифенолы), присутствующие в рационе, связаны с благотворным влиянием на развитие атеросклероза. Все они снижают уровень ХС ЛПНП, улучшая биомаркеры воспалительного и окислительного стресса.

Каротиноиды

Каротиноиды и их производные являются универсальными изопреноидами, имеющими широкий спектр действия, что определяет их важность в агропродовольственной промышленности, питании, здравоохранении и других областях.

Все каротиноиды происходят от бесцветных каротинов фитоэна и фитофлуена, которые выделяются среди каротиноидов химической структурой. Они встречаются вместе с ликопином в томатах и других продуктах, содержащих ликопин, а также в часто потребляемых продуктах, таких как апельсины и морковь. Было показано, что потребление фитоэна и фитофлуина выше, чем ликопина и других каротиноидов [1].

Установлено, что биологическая доступность фитоэна и фитофлуена, а также общая биодоступность каротиноидов следуют порядку: сангинелло > абрикос > помидор > морковь. Фитоэн имеет самую высокую биодоступность (до 97%), за ним следует фитофлуин. Томатный сок является пищевым источником, который обеспечивает наибольшее количество потенциально усваиваемого фитоэна/фитофлюена (5 мг/250 мл сока) [2, 3].

Бета-каротин является предшественником витамина А, который образуется из него в печени. Как видно из табл. 9, он присутствует в оранжевых овощах и фруктах, а также в темно-зеленых овощах (морковь красная, перец красный, шпинат, лук зеленый, щавель, облепиха, томаты, рябина).

Считается, что употребление ежедневно как минимум 220 г оранжевых овощей и фруктов дает возможность получить необходимое количество β-каротина, который впоследствии превращается в витамин А. Провитамином А, помимо β-каротина, являются также альфа- и гамма-каротины (морковь) [4, 5]. Остальные каротиноиды провитаминной активностью не обладают, но имеют выраженную антиоксидантную активность.

Исследования показали, что лучшему усвоению каротиноидов (ликопена из томатов, бета-каротина из оранжевых и лютеина из листовых овощей) способствует потребление растительных жиров и содержащих их продуктов: авокадо, оливок, масла оливкового, грецкого ореха и льняного семени, которые содержат моно- и полиненасыщенные жирные кислоты.

Лютейн придает темно-зеленый цвет брокколи и другим листовым овощам (капуста, кабачки, шпинат, кресс-салат, петрушка, зеленый горошек, селеный сладкий перец и др.).

В таблице 9 представлено содержание каротиноидов в растительных продуктах (овощах и фруктах) и соках.

Таблица 9. Содержание каротиноидов в растительных продуктах

Наименование	Содержание основных каротиноидов в 100 г			
	Лютейн	Ликопин	Бета-каротин	Сумма каротиноидов
Морковь	0,2–0,4	0	5,1–5,6	7,4–8
Зеленый горошек	1,3–2,4	0	0,4	1,7–2,8
Перец сладкий желтый, красный, зеленый	0,3–0,5	0	1,5	3,2–3,7
Томаты	0,1	4,1	0,8	3,1–5,0
Тыква	0	0	1,3–3,9	2,1–6,5
Брокколи	1,0–1,3	0	0	1,0–1,3
Брюссельская капуста	1,2–1,5	0	0,3	1,5–1,8
Лук-порей	5	0	2,0	7,0
Абрикос	0	0	1,0	1,0
Хурма	0	0	1,2	1,2
Мандарин	0	0	0,06	1–2
Грейпфрут	0	1,4	0,02	1,4
Арбуз	0	3–4	0,1	3–4
Дыня	0	0	0,4	0,4
Шпинат	12–15	0	7,3	19,3
Сладкий картофель	0	0,2	7,0	7,2
Пюре: горох, морковь, томаты	0,4	0,9	2,7	5,2
Сок морковный	0,1	0	2,2–3,3	3,2–4,8
Сок облепиховый	0,04	1,0	2,8	4,5
Сок тыквенный	0	0	0,6	0,8
Сок томатный	0	2,8	0,3	3,1

Зеаксантин содержится в кукурузе, шпинате, мандаринах. Известно, что употребление шпината, капусты и прочих листовых овощей снижает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний на 11%.

Благодаря содержанию в этих овощах каротиноидов (лютеина и зеаксантина) уменьшается возможность развития возрастных проблем зрительного аппарата. Рекомендуется употреблять 350 г листовых овощей в неделю. Замороженные овощи не теряют своих полезных свойств.

В интервенционном исследовании с участием 80 человек было показано, что концентрации каротиноидов в сыворотке крови связаны с риском развития атеросклероза. Уровень лютеина в сыворотке отрицательно связан с IL-6 ($p < 0,001$) и прямо – с IFN- γ ($p = 0,002$). Более того, зеаксантин был обратно пропорционален уровнем VCAM-1 ($p = 0,001$) и апоЕ ($p = 0,022$) [6].

Ликопин – липофильный и ненасыщенный каротиноид, содержащийся в томатах, а также в других красных фруктах и овощах, таких как папайя, розовый грейпфрут, тыква, гуава, арбуз, острый и сладкий красный перец (табл. 9). Томаты содержат целый спектр каротиноидов: ликопин, неоксантин, виолаксантин, α -криптоксантин, зеаксантин, лютеин, β -криптоксантин, β -каротин, g-каротин, z-каротин, α -каротин, фитоен, фитофлуен, циклоликопин, 6 и β -нейроспорент [7].

Томаты употребляют в свежем или переработанном виде. Продукты их переработки, такие как томатная паста, томатный соус, консервированные и вяленые помидоры, кетчуп, пасты, соки, пюре, супы и салаты, также содержат различные каротиноиды (табл. 10).

Таблица 10. Концентрация каротиноидов в помидорах и продуктах из них, мг / 100г (по [4] с модификацией)

Каротиноиды	Концентрация каротиноидов в помидорах и продуктах из них, мг / 100 г			
	Помидор	Томатная паста	Томатный соус	Томатный сок
Ликопин	9,2	55,4	18,0	10,8
Фитоен	1,9	8,4	3,0	2,8
Нейроспорен	1,2	7,0	2,5	2,0
Фитофлуен	0,8	3,6	1,3	0,8
Бета-каротин	0,4	1,3	0,5	0,4
Лютеин	0,1	0,3	следы	0,1

Показано, что количество ликопина в стакане томатного сока (200–250 мл) полностью удовлетворяет уровень его рекомендуемого суточного потребления; уровень β -каротина – около 20% от рекомендуемого суточного потребления витамина А; калия и меди – 12–15%, магния, железа, марганца и фосфора – около 5%.

Антиоксидантный эффект томатов в основном связан с наличием в его составе ликопина и витаминов-антиоксидантов (А и С). В некоторых исследованиях обнаружена прямая зависимость между их потреблением и плазменной концентрацией ликопина. В целом томаты, фрукты и пищевые продукты на основе томатов обеспечивают не менее 85% ликопина в рационе человека. Сообщается, что способ кулинарной обработки пищи влияет на биодоступность из них ликопина [7].

Ликопин является одним из основных каротиноидов в рационе североамериканцев и европейцев. Он обладает уникальными структурными и химическими особенностями, которые могут способствовать специфическим биологическим свойствам [8].

В последнее время активно изучается его антиоксидантный потенциал и антиканцерогенная активность. Ликопин представляет собой нерастворимый каротиноидный пигмент красного цвета. В своей химической структуре он имеет 11 сопряженных двойных связей в трансконфигурации, в то время как изомеризация происходит в плазме крови для его лучшего всасывания. Длинноцепочечная молекула за счет двойных связей обуславливает его выраженные антиоксидантные свойства, которые в 10 раз превышают активность витамина Е. Изучается также его влияние на иммунокомпетентные клетки [9, 10].

Показано, что употребление томатного сока может подавлять повреждение ДНК лимфоцитов человека, вызванное радиацией [11].

Различными исследованиями изучалась связь концентрации ликопина в крови с заболеваемостью (ССЗ) [12, 13].

Проведены исследования *in vitro* и *in vivo* по изучению роли ликопина в нормализации липидного профиля сыворотки крови. Показано, что потребление ликопина из томатной пасты выше 20 мг/кг рациона улучшает липидный профиль плазмы крови при экспериментальном моделировании на грызунах. Так, включение в рацион помидоров (0,2%) хомякам контрольной группы способствовало снижению в сыворотке крови уровня холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП) на 41%, не изменяя концентрацию ХС ЛПВП. Потребление ликопина томатов (60 мг/день) в течение 3-месячного периода

приводило к более значительному снижению концентрации в плазме уровня ХС ЛПНП [14].

В тоже время неизвестно, являются ли полезные эффекты от нативной структуры ликопина или его метаболических производных: ликопеналов, ликопенолов и ликопеновых кислот. Кроме того, на поглощение ликопина влияют однонуклеотидные полиморфизмы и пищевые жиры и, таким образом, изменяют его воздействие на здоровье [15].

Доказательства в пользу роли ликопина в профилактике ИБС основаны на эпидемиологическом наблюдении за населением и группами риска. Самые впечатляющие доказательства на популяционной основе получены в результате многоцентрового исследования случай-контроль (исследование EURAMIC). Согласно этому исследованию у жителей 10 европейских стран была изучена взаимосвязь между антиоксидантным статусом за счет пищевых паттернов поведения и их протекции в отношении инфаркта миокарда. Выявлен маркер профилактического эффекта лейкопина – его концентрация в сыворотке крови [16].

Показано, что высокая концентрация ликопина в сыворотке крови играет важную профилактическую роль на ранних стадиях атеросклероза. Исследована взаимосвязь между увеличением толщины интима-медиа как прогностического фактора развития атеросклероза и уровнем ликопина в сыворотке крови. Низкая концентрация ликопина в сыворотке крови у населения Восточной Финляндии ассоциировалась с ТИМ и служила ранним маркером развития атеросклероза [17].

Другие исследования подтвердили положительное влияние ежедневного употребления томатов на уровень липидов в сыворотке крови. Имеются данные клинических исследований, что включение в течение 8 недель в рацион 200 мл томатного сока у женщин среднего возраста снижало высокий исходный уровень триглицеридов в сыворотке крови и облегчало симптомы менопаузы (чувство тревоги и тахикардию) [18].

Учитывая, что степень окисления ЛПНП играет роль при прогрессировании атеросклероза, ежедневное потребление продукта переработки томатов как источника антиоксидантов может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний [19, 20].

Потребление помидоров способствует повышению уровня антиоксидантов в организме, задерживая образование активных форм кислорода и уменьшая окислительное повреждение биомолекул, таких как

мембранные липиды, ферментативные белки и ДНК, тем самым нейтрализуя окислительный стресс [8].

С другой стороны, томат и содержащиеся в нем пищевые и биологически активные вещества эффективны в снижении частоты воспалений и тромбозов. Данные некоторых экспериментальных исследований выявили эффективность потребления томатного сока, содержащего определенные количества ликопина и витамина С, в снижении уровня С-реактивного белка и общего ХС у обследованных. Кроме того, у томатных экстрактов было обнаружено антитромботическое и антиагрегантное действие [21].

Эпидемиологические исследования показывают, что ликопин может снизить риск атеросклероза, особенно на его ранних стадиях, предотвращая эндотелиальную дисфункцию (отсутствие биодоступности и кровоток) и окисление ЛПНП [22, 23].

Другими механизмами, посредством которых ликопин может оказывать влияние, является улучшение метаболического профиля за счет нарушения синтеза холестерина и уровня АД за счет снижения жесткости артерий и модуляции экспрессии провоспалительных маркеров и агрегации тромбоцитов [24].

Пищевой ликопин способствует профилактике и значительному снижению смертности от ССЗ, что связано с его АО-свойствами [25].

Кроме того, в недавнем метаанализе включение томатов в рацион способствовало значительному снижению уровня ХС ЛПНП (на 0,22 ммоль/л; $p = 0,006$), IL-6 (-0,25; $p = 0,03$) величины САД (на 5,66 мм рт. ст., $p = 0,002$) [26].

В другом исследовании с 40 участниками с сердечной недостаточностью (вмешательство ликопина, 29,4 мг/день ликопина по сравнению с контрольной группой) уровни CRP значительно снизились в группе вмешательства, но только у женщин ($p = 0,04$) [27].

Данные, полученные в ходе NANHES за 2003–2006 гг., показали значительную обратную связь величины tНсу и СРБ с уровнем потребления ликопина с пищей ($p < 0,05$) [28].

Valderas-Martinez et al. исследовали постпрандиальные эффекты однократной дозы сырых томатов, томатного соуса и томатного соуса с рафинированным оливковым маслом на риск ССЗ. Потребление 40 субъектами, не страдающими ССЗ, томатов способствовало значительному снижению уровня некоторых воспалительных биомаркеров,

таких как LFA-1, IL-6, IL-18, MCP-1 и VCAM -1 и повышению – IL-10 в плазме крови [23].

В интервенционном исследовании с участием 80 человек было показано, что уровень ликопина был обратно пропорционально связан в сыворотке крови ХС ЛПНП и sICAM-1 ($p = 0,046$) [6].

В тоже время в простом слепом рандомизированном контролируемом исследовании с участием здоровых добровольцев (94 мужчины и 131 женщины в возрасте от 40 до 65 лет) не наблюдалось изменений маркеров воспаления (ХС ЛПНП, sICAM-1 и IL-6) и ИР после 12 недель диетического вмешательства [29].

Литература

1. Azariz L., Elblidi S., Yahyaoui A., Fekhaoui M. Assessment of Phytoavailability in the Cherry Tomato Plants Exposed to Lead and Chromium in a Nutrient Solution. *J Geosci Environ Protect* 2017; 5:176–88.
2. Mapelli-Brahm P., Corte-Real J., Meléndez-Martínez A.J., Bohn T. Bioaccessibility of phytoene and phytofluene is superior to other carotenoids from selected fruit and vegetable juices. *Food Chem* 2017 Aug 15; 229:304-311. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.02.074.
3. Meléndez-Martínez A.J., Mapelli-Brahm P., Benítez-González A., Stinco C.M. A comprehensive review on the colorless carotenoids phytoene and phytofluene. *ArchBiochemBiophys.* 2015; 572:188-200.
4. Погожева А.В. Диетотерапия при заболеваниях сердца и перикарда // *Практическая диетология.* – 2016. – № 3 (19). – С. 100–105.
5. Погожева А.В. Значение БАД к пище в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // *Consilium Medicum.* – 2016. – № 18 (12). – С. 47–51.
6. Xu X.R., Zou Z.Y., Huang Y.M., Xiao X., Ma L., Lin X.M. Serum carotenoids in relation to risk factors for development of atherosclerosis. *Clin. Biochem.* 2012; 45:1357–1361. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.07.101.
7. Salehi B., Sharifi-Rad R., Sharopov F., et al. Beneficial effects and potential risks of tomato consumption for human health: An overview. *Nutrition.* 2019; 62:201-208. doi:10.1016/j.nut.2019.01.012.
8. Ali M.Y., Sina A.A., Khandker S.S., Neesa L., Tanvir E.M., Kabir A., Khalil M.I., Gan S.H. Nutritional composition and biologically active compounds of tomatoes and their impact on human health and diseases: review. *Products* 2020 Dec 26; 10(1):45. doi: 10.3390/foods10010045.

9. Fentik D. Review on Genetics and Breeding of Tomato (*Lycopersicon esculentum* Mill) *Adv. Crop. Sci. Tech.* 2017; 5:306.
10. Friedman M. Anticarcinogenic, cardioprotective, and other health benefits of tomato compounds lycopene, α -tomatine, and tomatidine in pure form and in fresh and processed tomatoes. *J Agric Food Chem.* 2013; 61(40):9534-9550. doi:10.1021/jf402654e.
11. Ayumi Nakamura, Chieko Itaki, Ayako Saito, Toko Yonezawa, Koichi Aizawa, Ayumi Hirai, et al. Possible benefits of tomato juice consumption: a pilot study on irradiated human lymphocytes from healthy donors // *Nutr. J.* 2017. Vol. 16. P. 27. doi: 10.1186/s12937-017-0248-3.
12. Иванова Н.Н., Хомич Л.М., Бекетова Н.А. Нутриентный профиль томатного сока // *Вопр. питания.* – 2018. – Т. 87, № 2. – С. 53–64. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10019.
13. Jie Zheng, Yue Zhou, Sha Li, Pei Zhang, Tong Zhou, Dong-Ping Xu, et al. Effects and mechanisms of fruit and vegetable juices on cardiovascular diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18. P. 555.
14. Xu X., Li J., Wang X., Wang S., Meng S., Zhu Y., et al. Tomato consumption and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6:37091.
15. Arballo J., Amengual J., Erdman J.W. Jr Lycopene: A critical review of digestion, absorption, metabolism, and excretion. *Antioxidants (Basel).* 2021 Feb 25;10(3):342. doi: 10.3390/antiox10030342.
16. Rao A.V., Young G.L., Rao L.G., editors. *Lycopene and tomatoes in human nutrition and health.* Boca Raton, FL: CRC Press; 2018.
17. Badimon L., Vilahur G., and Padro T. (2010). Nutraceuticals and atherosclerosis: Human trials. *Cardiovasc. Ther.* 28(4): 202–215.
18. Asuka Hirose, Masakazu Terauchi, Moe Tamura, Mihoko Akiyoshi, Yoko Owa, Kiyoko Kato, et al. Tomato juice intake increases resting energy expenditure and improves hypertriglyceridemia in middle-aged women: an open-label, single-arm study // *Nutr. J.* 2015. Vol. 14. P. 34. doi: 10.1186/s12937-015-0021-4.
19. Cheng H.M., Koutsidis G., Lodge J.K., Ashor A.W., Siervo M., Lara J. Lycopene and tomato and risk of cardiovascular diseases: a systematic review and metaanalysis of epidemiological evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 11:1–18.
20. Petyaev I.M. Lycopene deficiency in ageing and cardiovascular disease. *Oxidative Med Cell Longevity* 2016; 2016:3218605.

21. Fuentes E.J., Astudillo L.A., Gutierrez M.I., Contreras S.O., Bustamante L.O., Rubio P.I., et al. Fractions of aqueous and methanolic extracts from tomato (*Solanum lycopersicum* L.) present platelet antiaggregant activity. *Blood Coagulat Fibrinolysis* 2012; 23:109–17.
22. Casas R., Castro-Barquero S., Estruch R., Sacanella E. Nutrition and Cardiovascular Health *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (12): 3988. doi: 10.3390 / ijms19123988 PMCID: PMC6320919 PMID: 30544955.
23. Valderas-Martinez P., Chiva-Blanch G., Casas R., Arranz S., Martínez-Huélamo M., Urpi-Sarda M., Torrado X., Corella D., Lamuela-Raventós R.M., Estruch R. Tomato sauce enriched with olive oil exerts greater effects on cardiovascular disease risk factors than raw tomato and tomato sauce: A randomized trial. *Nutrients.* 2016; 8:170. doi: 10.3390/nu8030170.
24. Mozos I., Stoian D., Caraba A., Malainer C., Horbańczuk J.O., Atanasov A.G. Lycopene and Vascular Health. *Front. Pharmacol.* 2018; 9:521. doi: 10.3389/fphar.2018.00521.
25. Costa-Rodrigues J., Pinho O., Monteiro P.R.R. Can lycopene be considered an effective protection against cardiovascular disease? *Food Chem.* 2018; 245: 1148–1153. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.11.055.
26. Cheng H.M., Koutsidis G., Lodge J.K., Ashor A., Siervo M., Lara J. Tomato and lycopene supplementation and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2017; 257:100–108. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.009.
27. Biddle M.J., Lennie T.R., Bricker G.V., Kopec R.E., Schwartz S.J., Moser D.K. Lycopene dietary intervention: A pilot study in patients with heart failure. *Cardiovasc. Nurs.* 2016; 30:205–212. doi: 10.1097/JCN.0000000000000108.
28. Wang Y., Chung S.J., McCullough M.L., Song W.O., Fernandez M.L., Koo S.I., Chun O.K. Dietary carotenoids are associated with cardiovascular disease risk biomarkers mediated by serum carotenoid concentrations. *J. Nutr.* 2014; 144:1067–1074. doi: 10.3945/jn.113.184317.
29. Thies F., Masson L.F., Rudd A., Vaughan N., Tsang C., Brittenden J., Simpson W.G., Duthie S., Horgan G.W., Duthie G. Effect of a tomato-rich diet on markers of cardiovascular disease risk in moderately overweight, disease-free, middle-aged adults: A randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 95: 1013–1022. doi: 10.3945/ajcn.111.026286.

Полифенолы

Полифенолы представляют собой вторичные метаболиты растительного происхождения, содержащиеся во фруктах, овощах, орехах, семенах, травах, специях, стеблях и цветах, а также в чае и красном вине. Этот класс включает огромное количество различных молекул, таких как флавоноиды, лигнаны, стильбены и конденсированные (флаван-3-ол-полимеры, известные как проантоцианидины) или гидролизуемые (такие как дубильная кислота) фенольные полимеры [1, 2].

В нескольких эпидемиологических исследованиях, а также в клинических испытаниях сообщалось о положительном влиянии полифенолов на сердечно-сосудистую систему, в частности снижении уровня ХС ЛПНП [3–5]. Хотя имеются некоторые данные о влиянии полифенолов на PCSK9, однако в исследованиях их *in vitro* концентрации тестируемых соединений часто выше, чем концентрации *in vivo* [6].

Кверцетин

Кверцетин [2-(3,4-дигидроксифенил)-3,5,7-тригидрокси-4Н-хромен-4-он] является флавоноидом, повсеместно встречающимся во фруктах и овощах. Кверцетин регулирует экспрессию гена LDLR в печени клетки, что приводит к увеличению поглощения ЛПНП. Этот эффект, по-видимому, опосредован активацией фактора транскрипции SREBP2. Исследования *in vitro* показали, что кверцетин в его гликозидной форме, инкубированный с клетками HEPG-2 в диапазоне концентраций от 1 до 10 мкм, снижал уровни мРНК PCSK9 на 20–30%. Кроме того, авторы наблюдали увеличение внутриклеточных уровней PCSK9 на 20–90% и снижение секреции PCSK9 в культуральной среде на 30–35% [7].

Интересно, что кверцетин в дозе 20 мкм влияет на экспрессию PCSK9 не только в клетках печени, но и в модели макрофагов из пенистых клеток [8]. Это может раскрыть прямой антиатерогенный и независимый от ХС ЛПНП эффект кверцетина, поскольку PCSK9 отрицательно модулирует метаболизм ХС и воспаление в макрофагах [9, 10].

В отличие от печеночных клеток и макрофагов, 3-глюкозид кверцетина увеличивал экспрессию PCSK9 и LDLR в клетках поджелудочной железы мышей. Фактически большее увеличение PCSK9 по сравнению с LDLR, индуцируемое кверцетином, может предотвращать поглощение ХС, тем самым предотвращая зависящую от ХС дисфункцию в этих клетках [11].

Аналогичные эффекты кверцетина на PCSK9 наблюдались также *in vivo*, когда ферментативное расщепление микробиотой высвобождает агликон, который может абсорбироваться. Добавка кверцетин-3-гуказида (0,05 и 0,1% в/в) у мышей, которых кормили диетой с высоким содержанием ХС, снижала уровни циркуляции PCSK9, что приводило к увеличению экспрессии LDLR на поверхности гепатоцитов. Как наблюдалось *in vitro*, добавка значительно увеличивала количество PCSK9 поджелудочной железы [11]. Уменьшение содержания PCSK9, как в печени и аорте, также наблюдалось после приема добавки в течение 12 недель с 12,5 мг/кг кверцетин, на фоне диеты с высоким содержанием жиров [12].

Клинические доказательства влияния кверцетина на уровни циркулирующего PCSK9 пока отсутствуют. Однако несколько исследований показали снижение на 12% уровня ХС ЛПНП под его влиянием [13].

С фармакокинетической стороны, как и большинство полифенолов, кверцетин характеризуется плохой растворимостью и низкой абсорбцией при приеме внутрь, что приводит к физиологическим концентрациям в плазме ниже микромолярных уровней [14]. Гликозиды кверцетина, основная форма, присутствующая в природе, подвергаются дегликозилированию в кишечнике, образуя свободную от кверцетина форму, которая последовательно является субстратом ферментов печени [15], ответственных за выработку метаболитов кверцетина-3'-сульфата и кверцетина-3-глюкуронида [16]. Кверцетин также метаболизируется кишечной микробиотой в 3,4-дигидроксифенилуксусную кислоту, 3-(3-гидроксифенил)пропионовую кислоту, 3,4-дигидроксибензойную кислоту и 4-гидроксибензойную кислоту [15].

Было разработано несколько составов для улучшения биодоступности полифенолов за счет повышения их растворимости или предотвращение их деградации или метаболизма [17]. Среди них новая рецептура кверцетина на основе лецитина была протестирована на здоровых добровольцах, продемонстрировав значительное улучшение растворимости и, следовательно, биодоступности [18].

Куркумин

Куркумин [1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-дион] является одним из основных биоактивных полифенольных компонентов специи куркумы, приготовленной из корневища куркумы длинной *L.* (*Zingiberaceae*). Куркумин увеличивал экспрессию LDLR и поглощение ЛПНП в НерG2 в зависимости от дозы и времени. Эта активность происходила за счет активации пути SREBP.

Совсем недавно опубликованы данные стимулирующего влияния куркумина на экспрессию и активность LDLR. Однако оно не сопровождалось изменениями транскрипции LDLR и стабильности мРНК, что свидетельствует о регуляции на уровне транскрипции. Действительно, куркумин 10 и 20 мкм в течение 24 ч заметно снижал экспрессию мРНК PCSK9 и белка в клетках печени. В этой работе фактор транскрипции HNF1a, но не SREBP, был вовлечен в куркумин-опосредованный эффект на PCSK9 [19].

Интересно, что куркумин почти полностью нивелировал эффект ловастатина на индукцию PCSK9. Таким образом, куркумин может противодействовать влиянию статина на уровень циркулирующей PCSK9, что открывает перспективы для новых комбинированных подходов к снижению уровня ХС [20].

Единственное свидетельство влияния куркумина на PCSK9 *in vivo* было зарегистрировано в 2017 году. Авторы предлагают антиэндотоксическое действие куркумина, которое могло бы улучшить детоксикацию ЛПС за счет ЛПНПЗ. Подробно авторы отметили, что лечение крыс с циррозом печени куркумином 200 мг/кг/день для 12 недель, несмотря на отсутствие изменений в мРНК, вызвало увеличение экспрессии белка LDLR в их печени. Это произошло из-за ингибирующего действия куркумина на мРНК PCSK9 и уровень белка [21].

Хотя до сих пор нет отчета о влиянии куркумина на PCSK9 у людей, в нескольких исследованиях изучалось его влияние на уровень ХС ЛПНП [22, 23]. Причина этого несоответствия может быть связана с изучаемой популяцией, продолжительностью лечения и типом препарата, который может привести к различной биодоступности. Действительно, низкая растворимость в воде, биодоступность и неблагоприятный фармакокинетический профиль ограничивают терапевтическое применение куркумина. В частности, куркумин обладает плохой стабильностью в физиологических условиях, при этом t_{1/2} составляет менее 10 мин [24].

Куркумин и его метаболиты, полученные из печени, в основном конъюгированные с глюкуронидом, сульфатом и глутатионом, подвергаются дальнейшей трансформации микробиотой кишечника, генерируя более 10 различных молекул, включая тетрагидрокуркумин, деметилкуркумин, бисдеметилкуркумин и т. д. [25, 26]. Чтобы преодолеть фармакокинетические проблемы куркумина, было предложено несколько подходов к составлению рецептур, которые необходимо будет протестировать в соответствующих фармакологических исследованиях [27].

Флавоноиды и фенольные кислоты Хризантемы морифолиум

Флавоноиды и фенольные кислоты в значительном количестве входят в состав Хризантемы морифолиум Рамат (СМ), которая используется уже почти сто лет в традиционной медицине, в напитках и травяных чаях во многих азиатских странах, включая Японию, Китай, Таиланд и Корею, из-за ее воздействия на воспаление, АГ и атеросклероз [28].

Основными БАВ в цветках СМ являются флавоноиды и фенольные кислоты, которые состоят из хлорогеновой кислоты, акацетина, апигенина и лютеолина, а также его глюкозидной формы [29]. Установлено, что СМ и его компоненты обладают различными биологическими функциями, включая антиоксидантные, противовоспалительные, противоопухолевые и кардиопротекторные [30, 31].

Кроме того, было показано, что экстракт цветка СМ предотвращает развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) за счет увеличения активируемого пролифератора пероксисом печени экспрессия рецептора (PPAR)- α при гиперлипидемической НАЖБП, вызванной употреблением молока с высоким содержанием жира [32].

О таких полезных эффектах также сообщалось у мышей с ожирением, вызванным ВЖД [33], и на модели сахарного диабета, вызванного аллоксаном [34]. Почти все исследования, проведенные по оценке эффективности СМ, были сосредоточены на его цветах. Однако хотя листья СМ и не используются в качестве традиционной медицины, в отличие от цветов, они содержат большое количество потенциальных БАВ, таких как флавоноиды, галутеолин, кверцетин и хлорогеновая кислота [35]. Недавнее исследование показало, что увеличение массы тела, отложения жира и уровни липидов в плазме крови значительно снижались при введении экстракта листьев СМ мышам, которых кормили ВЖД [36].

Антоцианы

Антоцианы обладают различной биологической активностью. Среди плодов Rubus относительно высокое содержание антоцианов имеет Черная малина (*Rubus occidentalis*; BR) [37].

Основными антоцианами в BR являются цианидин-3-рутинозид, цианидин-3-глюкозид и цианидин-3-ксилозилрутинозид. Известно, что BR обладает антиоксидантной, противовоспалительной и антиканцерогенной активностью. В частности, было продемонстрировано, что они обладают противовоспалительной активностью за счет подавления экспрессии NF-кВи

ингибиования ингибирующей деградации кВ (I-кВ) в обработанных липополисахаридами мышиных макрофагах [37].

Известно, что избыток холина в рационе может вызвать гиперхолестеринемию и воспаление печени, частично через сигнальный путь NF-кВ.

У крыс, которых кормили диетами с высоким содержанием жира и холина, добавление в рацион экстракта ВР улучшало липидный профиль, снижало экспрессию мРНК провоспалительных генов, включая ядерный фактор-кВ (NF-кВ), интерлейкин (IL)-1 β , IL-6 и циклооксигеназу-2 (COX-2), а также экспрессию белка NF-кВ и COX-2 в ткани печени [37].

Галлат эпигаллокатехина

EGCG, наиболее активный катехин, обнаруженный в зеленом чае. Зеленый чай получают из свежих листьев камелии синенсис, растения из семейства Теацеевых, которое веками использовалось в качестве натурального антиоксидантного напитка. Его полифенольные компоненты обеспечивают профилактику ССЗ, связанную с инактивацией окислительного стресса [38–43].

Сообщалось, что экстракти зеленого чая, богатые антиоксидантными полифенолами (например, эпигаллокатехин-3-галлатом), снижают активность ПОЛ, уровень окисленного ХС ЛПНП и оказывают антигипертензивные эффекты, то есть факторы риска ССЗ [44]. Экстракт катехина из зеленого чая получил название полифенон-60(PP60) [45].

Действительно, была описана роль PP60 в снижении метаболических факторов риска, окислительного стресса, воспаления и в улучшении сердечного апоптоза при экспериментально индуцированном СД [46]. Среди катехинов природного происхождения (флавоноидов, составляющих большинство растворимых твердых веществ экстрактов зеленого чая) EGCG уже был предложен в качестве активного ингредиента в полимерных наночастицах для перорального введения [47], а также в виде липидных наночастиц для внутриглазного введения [48].

Известно, что катехины индуцируют антиоксидантные ферменты, ингибируют прооксидантные ферменты и поглощают АФК, а также хелатируют металлы [49–52]. Сообщалось, что EGCG улучшает ИР и метаболические профили, а также уменьшает площадь адипоцитов в результате липолитического действия [53].

Ингибиование всасывания жирных кислот и снижение уровня лептина были зарегистрированы в модели крыс, получавших рацион с высоким содержанием жиров в сочетании с введением экстракта зеленого чая [54].

При рассмотрении влияния EGCG на окислительный стресс и воспаление, связанных с метаболической дисфункцией скелетных мышц при ожирении, было установлено, что для решения проблемы нестабильности EGCG и низкой биодоступности в будущем необходимо использование наноносителей [55].

EGCG проявляет гипохолестеринемическую активность за счет увеличения уровней мРНК LDLR и экспрессии белка в клетках гепатомы человека. Он снижал выработку апоВ, основного белкового компонента ЛПНП. Было показано, что этот эффект не зависит от рецептора ламинина 67 кДа, основного рецептора, описанного для EGCG [56].

Продемонстрирована способность EGCG ингибировать синтез эндогенного ХС посредством подавления SREBP2 с помощью механизма, зависящего от сигнального пути и от белка О1 сиртуина 1/разветвленной коробки (SIRT1/FOXO1) [57].

В клетках печени, обработанных 25 мкм EGCG, наблюдалось заметное снижение секреции PCSK9, причем максимальный эффект проявлялся уже через 3 часа инкубации. В том же исследовании EGCG смог противодействовать индуцирующему эффекту ловастатина на секрецию PCSK9. Эти эффекты не сопровождались изменениями в мРНК PCSK9 или на уровне внутриклеточного предшественника/зрелого белка [58].

Прямых доказательств влияния EGCG на циркулирующий PCSK9 у людей пока нет. Однако в нескольких исследованиях была выявлена значительная связь между употреблением зеленого чая и снижением уровня ОХС и ХС ЛПНП в плазме крови. Например, изолированный EGCG продемонстрировал гипохолестеринемический эффект: снижение уровня ХС ЛПНП на 9,29% у здоровых людей [59].

Аналогичным образом прием в течение 6 недель экстракта зеленого чая снижал на 5% уровень ХС ЛПНП у женщин с избыточной массой тела и ожирением [60]. Также, как и у кверцетина, пероральная биодоступность EGCG у людей снижена [61]. EGCG в основном биотрансформируется в печени и тонком кишечнике, что приводит к образованию метилированных, сульфатированных и глюкуронизированных метаболитов, а также фенилвалеролактонов и фенилвалериановых кислот, которые последовательно подвергаются глюкуронизации [62].

На биодоступность EGCG также влияет полиморфизм генов, кодирующих белок 2, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2), и полипептид 1 В1-переносчик органических анионов

(OATP1B1), транспортеры, участвующие в выведении и поглощении этих молекул [63].

Ресвератрол

Ресвератрол (3,5,4-тригидрокси-транс-стильбен) представляет собой нефлавоноидный полифенол, впервые выделенный и идентифицированный из корней *Veratrum grandiflorum* (Максим. ex Miq) O. Loes (*Melanthiaceae*), и он содержится в красном вине, винограде и арахисе. Было продемонстрировано, что полифенолы красного вина повышали экспрессию и активность ЛПНП и подавляли секрецию apo B-100 из клеток НерG2 человека. Механизм действия ресвератрола основан на транскрипции гена LDLR в клетках печени. Ресвератрол также индуцировал уровни мРНК LDLR и экспрессию белка в стеатотических клетках печени, воздействуя на промотор PCSK9 с помощью механизма, включающего SREBP1c [100].

В тех же клетках добавление 20 мкм ресвератрола снижало экспрессию PCSK9 и способствовало поглощению ЛПНП, что играет важную роль в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), основной причины повреждения печени [64].

Повышающее действие на LDLR было также замечено для полидатина (riceid), природного предшественника ресвератрола [65]. Полидатин продемонстрировал потенциальное мешающее действие на взаимодействие PCSK9/LDLR [66].

Прямое связывание полидатина с PCSK9 было связано через несколько водородных связей. Обработка 20 мкм полидатина отменяла индуцирующее действие пальмитиновой кислоты на белок PCSK9 уровня в модели инсулинорезистентных клеток печени, что свидетельствует о потенциальном благоприятном влиянии полидатина на СД2 [65].

Благоприятный эффект полидатина при ИР проявился также в исследованиях *in vivo*: экспрессия генов и белков PCSK9 была снижена в печени и сыворотке животных с диабетом (db/db) C57BL/6, получавших полидатин 100 мг/кг, 6 дней в неделю в течение 4 недель. Этот эффект сопровождался улучшением метаболизма глюкозы за счет PCSK9-зависимой активации глюкокиназы (GCK) [65].

Результаты недавнего метаанализа 20 исследований не выявили связи между приемом ресвератрола и уровнями ХС ЛПНП в плазме крови, что позволяет предположить, что описанные кардиопротекторные эффекты ресвератрола могут проявляться посредством влияния на другие, нелипидные факторы [67]. Результаты другого метаанализа показали, что более длительные

интервенционные испытания ресвератрола (≥ 3 месяцев) привели к значительному снижению уровня ХС ЛПНП в плазме [68].

Ресвератрол светочувствителен, плохо растворим и быстро метаболизируется, что негативно сказывается на его биодоступности и биоактивности. Введение пероральной дозы 25 мг ресвератрола у людей приводило к концентрации его в плазме от 1 до 5 нанограммов (нг)/мл [69].

Благодаря своей липофильной природе ресвератрол может накапливаться в нескольких тканях и органах, таких как мозг, печень и кишечник. Сообщалось о 20 метаболитах, полученных из ресвератрола, в плазме, моче и тканях человека. Среди них ресвератрол-3-О-сульфат считается наиболее распространенным метаболитом, циркулирующим в печени [70]. Ресвератрол и его метаболиты также могут быть биотрансформированы в толстой кишке.

Фитоэстрогены

Хорошо известно участие эстрогена в липидном обмене. Женщины в менопаузе с низкой секрецией эстрогена обычно быстро набирают массу тела, у них развивается стеатоз печени, связанный с нарушением липидного обмена. У женщин в постменопаузе повышается содержание ОХС, ХС ЛПНП и ТГ, что способствует развитию атеросклероза и отрицательно влияет на сердце и кровеносные сосуды. Кроме того, ДЛП или стеатоз печени вызывают НАЖБП или неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), что приводит гепатозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме.

Фитоэстрогены представляют собой химически разнообразную группу растительных соединений, обладающих эстрогенными эффектами, которые отмечены у животных. Фитоэстрогены включают изофлавоны, лигнаны, куместаны, флавоноиды и ресвератрол, присутствуют в нескольких пищевых продуктах, и их ежедневный прием уменьшает климактерические симптомы.

Недавно было показано, что фитоэстрогенной активностью обладает экстракт черной смородины (*RibesnigrumL.*), передавая сигналы через оба рецептора эстрогена α и β [71].

Черная смородина содержит большое количество полифенолов, особенно четырех антоцианов, цианидин-3-глюкозида, цианидин-3-рутинозид, дельфинидин-3-глюкозид и дельфинидин-3-рутинозид.

Эти соединения оказывали кардиопротекторное и антиканцерогенное действие, косметическое воздействие на кожу, волосы, улучшали функцию эндотелия сосудов у модельных крыс в менопаузе. В нескольких исследова-

ниях сообщалось об эффективности экстракта черной смородины в уменьшении выраженности ДЛП и НАСГ, вызванных потреблением диеты с высоким содержанием жиров.

Наряду с этим под влиянием экстракта черной смородины, обладающего фитоэстрогенной активностью, у крыс с овариэктомией отмечалось снижение массы тела, массы висцерального жира, уровни в сыворотке крови ТГ, ОХС и ХС ЛПНП, диаметр адипоцитов, показатели активности неалкогольной жировой болезни печени, экспрессии генов, связанных с гепатитом, таких как фактор некроза опухоли- α , IL-6 и IL-1 β [71].

Силибинин

Силибинин А, флавонолигнан, появился в качестве репрессора активности промотора PCSK9 по результатам анализа скрининга лекарств [72].

В НерG2 повышается концентрация силибинина А, от 10 до 100 мкм снижал уровень мРНК PCSK9 и экспрессию белка дозозависимым образом. Эта активность зависела от подавления митоген-активируемой протеинкиназы p38. Силибинин А был способен ослаблять PCSK9, индуцированный аторвастатином, с полным противодействующим эффектом, наблюдаемым при дозе 50 мкм, что позволяет предположить, что силибинин А является перспективным средством для устранения негативного влияния статина на PCSK9 [72].

Силибин может метаболизироваться как печенью, образуя производные сульфата и глюкуронида, так и кишечной микробиотой, что приводит к деметилизованным соединениям, как показано в исследовании *ex vivo* [73].

Наринггин

Наринггин, флавон-7-О-гликозид, изолированный из грейпфрута и других цитрусовых (Рутовые), вводили в дозах 25, 50 и 100 мг/кг/сут в течение 8 недель, что способствовало снижению печеночной экспрессии PCSK9 у, и SREBP2 SREBP1 у тучных мышей, и ЛДЛР. Уровни PCSK9 и ХС ЛПНП в плазме крови дозозависимо снижались под действием наринггенина [74].

При пероральном введении наринггин гидролизуется до своего агликона наринггенина гидролазой и кишечной микрофлорой [75]. Наринггенин частично всасывается и затем включается как в фазу I, так и в фазу II метаболизма. Между тем неабсорбированный наринггенин и метаболиты, выделяемые энтерогепатической циркуляцией, далее разлагаются кишечной микробиотой в фенольные катаболиты [75].

Наконец, изучалось влияние на PCSK9 пиностробина, флаванона, содержащегося в меде и в других растениях [*Pinus strobus* L. Pinaceae, *Cajanus*

cajan (L.) Millsp., Fabaceae, Boesenbergia rotunda (L.) Mansf. и Boesenbergia pandurata (Roxb.) Schltr., Zingiberaceae].

Лечение НерG2 с добавлением 20 и 40 мкм пиностробина приводило к дозозависимому снижению экспрессии мРНК и белка PCSK9 и снижению его катализической активности, что приводило к увеличению экспрессии LDLR и поглощению ЛПНП клетками [76, 77].

Эвгенол

Эвгенол (4-аллил-2-метоксиленол), основной компонент эфирного масла гвоздики [*Syzygium aromaticum* (L.)], представляет собой фенольное соединение с известной гипохолестеринемической активностью. Он считается безопасным веществом с допустимой суточной дозой до 2,5 мг/кг массы тела у людей.

Исследования на животных показали, что эвгенол снижает уровень ХСв сыворотке крови и ингибирует липогенез в печени, что свидетельствует о защитном эффекте при атеросклерозе и жировой болезни печени [78, 79]. Недавно молекулярный анализ выявил гидрофобные взаимодействия между лигандом эвгенолом и PCSK9. Кроме того, было обнаружено, что эвгенол снижает экспрессию PCSK9 в клетках Jurkat [80]. Этот эффект может быть результатом физического взаимодействия между этими молекулами [78]. Фармакокинетический профиль эвгенола был исследован только на экспериментальных моделях [81]. Под влиянием кишечной микробиоты образуется дигидрорезвератрол [82].

Литература

1. Adorni M.P., Zimetti F., Lupo M.G., Ruscica M., Naturally N.F. Occurring PCSK9 Inhibitors Reprinted from: Nutrients 2020, 12, 1440, doi:10.3390/nu12051440.
2. Durazzo A., Lucarini M., Souto E., Cicala C., Caiazzo E., Izzo A.A., Novellino E., Santini A. Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. Phytother. Res. 2019, 33, 2221–2243.
3. Potì F., Santi D., Spaggiari G., Zimetti F., Zanotti I. Polyphenol Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Disorders: A Review and Meta-Analysis. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 351.
4. Cicero A.F.G., Colletti A. Polyphenols Effect on Circulating Lipids and Lipoproteins: From Biochemistry to Clinical Evidence. Curr. Pharm. Des. 2018, 24, 178–190.

5. Chambers K.F., Day P.E., Aboufarrag H.T., Kroon P.A. Polyphenol Effects on Cholesterol Metabolism via Bile Acid Biosynthesis, CYP7A1: A Review. *Nutrients* 2019, 11, 2588.
6. Fraga C.G., Croft K.D., Kennedy D.O., Tomás-Barberán F.A. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct.* 2019, 10, 514–528.
7. Nishikido T., Ray K.K. Non-antibody Approaches to Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 Inhibition: siRNA, Antisense Oligonucleotides, Adnectins, Vaccination, and New Attempts at Small-Molecule Inhibitors Based on New Discoveries. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019, 5.
8. Li S., Cao H., Shen D., Jia Q., Chen C., Xing S.L. Quercetin protects against ox-LDL-induced injury via regulation of ABCA1, LXR- α and PCSK9 in RAW264.7 macrophages. *Mol. Med. Rep.* 2018, 18, 799–806.
9. Adorni M.P., Cipollari E., Favari E., Zanotti I., Zimetti F., Corsini A. et al. Inhibitory effect of PCSK9 on Abca1 protein expression and cholesterol efflux in macrophages. *Atherosclerosis* 2017, 256, 1–6.
10. Ricci C., Ruscica M., Camera M., Rossetti L., Macchi C., Colciago A., et al. PCSK9 induces a pro-inflammatory response in macrophages. *Sci. Rep.* 2018, 8, 2267.
11. Mbikay M., Mayne J., Sirois F., Fedoryak O., Raymond A., Noad J., Chrétien M. Mice Fed a High-Cholesterol Diet Supplemented with Quercetin-3-Glucoside Show Attenuated Hyperlipidemia and Hyperinsulinemia Associated with Differential Regulation of PCSK9 and LDLR in their Liver and Pancreas. *Mol. Nutr. Food Res.* 2018, 62, e1700729. *Nutrients* 2020, 12, 1440.
12. Jia Q., Cao H., Shen D., Li S., Yan L., Chen C., Xing S., Dou F. Quercetin protects against atherosclerosis by regulating the expression of PCSK9, CD36, PPARgamma, LXRA and ABCA1. *Int. J. Mol. Med.* 2019, 44, 893–902.
13. Tabrizi R., Tamtaji O.R., Mirhosseini N., Lankarani K.B., Akbari M., Heydari S.T., et al. The effects of quercetin supplementation on lipid profiles and inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019, 1–14.
14. Terao J. Factors modulating bioavailability of quercetin-related flavonoids and the consequences of their vascular function. *Biochem. Pharmacol.* 2017, 139, 15–23.

15. Santangelo R., Silvestrini A., Mancuso C. Ginsenosides, catechins, quercetin and gut microbiota: Current evidence of challenging interactions. *Food Chem. Toxicol.* 2019, 123, 42–49.
16. Dabeek W., Marra M.V. Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans. *Nutrients* 2019, 11, 2288.
17. Zhao J., Yang J., Xie Y. Improvement strategies for the oral bioavailability of poorly water-soluble flavonoids: An overview. *Int. J. Pharm.* 2019, 570, 118642.
18. Riva A., Ronchi M., Petrangolini G., Bosisio S., Allegrini P. Improved Oral Absorption of Quercetin from Quercetin Phytosome(R), a New Delivery System Based on Food Grade Lecithin. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2019, 44, 169–177.
19. Tai M.-H., Chen P.-K., Chen P.-Y., Wu M.-J., Ho C.-T., Yen J.-H. Curcumin enhances cell-surface LDLR level and promotes LDL uptake through down-regulation of PCSK9 gene expression in HepG2 cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 2014, 58, 2133–2145.
20. Nozue T. Lipid Lowering Therapy and Circulating PCSK9 Concentration. *J. Atheroscler. Thromb.* 2017, 24, 895–907.
21. Cai Y., Lu D., Zou Y., Zhou C., Liu H., Tu C., Li F., Zhang S. Curcumin Protects Against Intestinal Origin Endotoxemia in Rat Liver Cirrhosis by Targeting PCSK9. *J. Food Sci.* 2017, 82, 772–780.
22. Panahi Y., Ahmadi Y., Teymourí M., Johnston T.P., Sahebkar A. Curcumin as a potential candidate for treating hyperlipidemia: A review of cellular and metabolic mechanisms. *J. Cell. Physiol.* 2017, 233, 141–152.
23. Simental-Mendía L.E., Pirro M., Gotto A.M., Banach M., Atkin S.L., Majeed M., Sahebkar A. Lipid-modifying activity of curcuminoids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017, 59, 1178–1187.
24. Nelson K.M., Dahlin J.L., Bisson J., Graham J., Pauli G.F. A. Walters M. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J. Med. Chem.* 2017, 60, 1620–1637.
25. Stohs S., Chen O., Ray S., Ji J., Bucci L., Preuss H. Highly Bioavailable Forms of Curcumin and Promising Avenues for Curcumin-Based Research and Application: A Review. *Molecules* 2020, 25, 1397.
26. Di Meo F., Margarucci S., Galderisi U., Crispi S., Peluso G. Curcumin, Gut Microbiota, and Neuroprotection. *Nutrients* 2019, 11, 2426.

27. Nasery M.M., Abadi B., Poormoghadam D., Zarabi A., Keyhanvar P., Khanbabaei H., Ashrafizadeh M., et al. Curcumin Delivery Mediated by Bio-Based Nanoparticles: A Review. *Molecules* 2020, 25, 689.
28. Shon J.C., Kim W.C., Ryu R., Wu Z., Seo, J-S., Choi M-S., Liu K-H. Plasma Lipidomics Reveals Insights into Anti-Obesity Effect of Chrysanthemum morifolium Ramat Leaves and Its Constituent Luteolin in High-Fat Diet-Induced Dyslipidemic Mice Reprinted from: *Nutrients* 2020, 12, 2973, doi:10.3390/nu12102973.
29. Han A.R., Kim H.Y., So Y., Nam B., Lee I.S., Nam J.W., et al. Quantification of Antioxidant Phenolic Compounds in a New Chrysanthemum Cultivar by High-Performance Liquid Chromatography with Diode Array Detection and Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Int. J. Anal. Chem.* 2017, 1254721.
30. Li Y., Yang P., Luo Y., Gao B., Sun J., Lu W., et al. Chemical compositions of chrysanthemum teas and their anti-inflammatory and antioxidant properties. *Food Chem.* 2019, 286, 8–16.
31. Gao T., Zhu Z.Y., Zhou X., Xie M.L. Chrysanthemum morifolium extract improves hypertension-induced cardiac hypertrophy in rats by reduction of blood pressure and inhibition of myocardial hypoxia inducible factor-1alpha expression. *Pharm. Biol.* 2016, 54, 2895–2900.
32. Cui Y., Wang X., Xue J., Liu J., Xie M. Chrysanthemum morifolium extract attenuates high-fat milk-induced fatty liver through peroxisome proliferator-activated receptor alpha-mediated mechanism in mice. *Nutr. Res.* 2014, 34, 268–275.
33. Nepali S., Cha J.Y., Ki H.H., Lee H.Y., Kim Y.H., Kim D.K., et al. Chrysanthemum indicum Inhibits Adipogenesis and Activates the AMPK Pathway in High-Fat-Diet-Induced Obese Mice. *Am. J. Chin. Med.* 2018, 46, 119–136.
34. Shang X., Zhu Z.-Y., Wang F., Liu J.-C., Liu J.-Y., Xie M.-L. Hypoglycemic effect of Chrysanthemum morifolium extract on alloxan-induced diabetic mice is associated with peroxisome proliferator-activated receptor α/γ -mediated hepatic glycogen synthesis. *J. Appl. Biomed.* 2017, 15, 81–86.
35. Wang T., Shen X.G., Guo Q.S., Zhou J.S., Mao P.F., Shen Z.G. Comparison of major bioactive components from leaves of Chrysanthemum morifolium. *China J. Chin. Mater. Med.* 2015, 40, 1670–1675. 52 *Nutrients* 2020, 12, 2973.
36. Ryu R., Kwon E.Y., Choi J.Y., Shon J.C., Liu K.H., Choi M.S. Chrysanthemum Leaf Ethanol Extract Prevents Obesity and Metabolic Disease in Diet-Induced Obese Mice via Lipid Mobilization in White Adipose Tissue. *Nutrients* 2019, 11.

37. Lim T., Ryu J., Lee K., Park S.Y., Hwang K.T. Protective Effects of Black Raspberry (*Rubus occidentalis*) Extract against Hypercholesterolemia and Hepatic Inflammation in Rats Fed High-Fat and High-Choline Diets Reprinted from: Nutrients 2020, 12, 2448, doi:10.3390/nu12082448.
38. Souto E.B., da Ana R., Souto S.B., Zielińska A., Marques C., Andrade L.N., Horbańczuk O.K., Atanasov A.G., et al. In Vitro Characterization, Modelling, and Antioxidant Properties of Polyphenon-60 from Green Tea in Eu-dragit S100-2 Chitosan Microspheres Reprinted from: Nutrients 2020, 12, 967, doi:10.3390/nu12040967.
39. Khan N., Mukhtar H. Tea Polyphenols in Promotion of Human Health. Nutrients 2018, 11, 39.
40. Durazzo A., Lucarini M., Souto E.B., Cicala C., Caiazzo E., Izzo A.A., Novellino E., Santini A. Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytother. Res.* 2019, 33, 2221–2243.
41. Rothenberg D.O.N., Zhou C., Zhang L. A Review on the Weight-Loss Effects of Oxidized Tea Polyphenols. *Molecules* 2018, 23, 1176.
42. Santini A., Novellino E. Nutraceuticals: Beyond the diet before the drugs. *Curr. Bioact. Compd.* 2014, 10, 1–12.
43. Santini A., Novellino E. To Nutraceuticals and Back: Rethinking a Concept. *Foods* 2017, 6, 74.
44. Cicero A.F.G., Fogacci F., Colletti A. Food and plant bioactives for reducing cardiometabolic disease risk: An evidence based approach. *Food Funct.* 2017, 8, 2076–2088.
45. Ramis M.R., Sarubbo F., Tejada S., Jiménez M., Esteban S., Miralles A., Moranta D. Chronic Polyphenon-60 or Catechin Treatments Increase Brain Monoamines Syntheses and Hippocampal SIRT1 LEVELS Improving Cognition in Aged Rats. *Nutrient* 2020, 12, 326.
46. El-Missiry M.A., Amer M.A., Othman A.I., Yaseen K. Polyphenon-60 ameliorates metabolic risk factors, oxidative stress, and proinflammatory cytokines and modulates apoptotic proteins to protect the heart against streptozotocin-induced apoptosis. *Egypt. J. Basic Appl. Sci.* 2015, 2, 120–131.
47. Cano A., Ettcheto M., Chang J.H., Barroso E., Espina M., Kuhne B.A., Barenys M., Auladell C., Folch J., Souto E.B., et al. Dual-drug loaded nanoparticles of Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)/Ascorbic acid enhance therapeutic efficacy of EGCG in a APPswe/PS1dE9 Alzheimer's disease mice model. *J. Control. Release* 2019, 301, 62–75.

48. Fangueiro J.F., Calpena A.C., Clares B., Andreani T., Egea M.A., Veiga F.J., Garcia M.L., Silva A.M., Souto E.B. Biopharmaceutical evaluation of epigallocatechin gallate-loaded cationic lipid nanoparticles (EGCG-LNs): In vivo, in vitro and ex vivo studies. *Int. J. Pharm.* 2016, **502**, 161–169.
49. Kopin L., Lowenstein C.J. Dyslipidemia. *Ann. Intern. Med.* 2017, **167**, ITC81–ITC96.
50. Bernatoniene J., Kopustinskiene D.M. The Role of Catechins in Cellular Responses to Oxidative Stress. *Molecules* 2018, **23**, 965.
51. Caro A.A., Davis A., Fobare S., Horan N., Ryan C., Schwab C. Antioxidant and pro-oxidant mechanisms of (+) catechin in microsomal CYP2E1-dependent oxidative stress. *Toxicol. In Vitro* 2019, **54**, 1–9.
52. Lucarini M., Sciubba F., Capitani D., Di Cocco M.E., D’Evoli L., D’Urazzo A., Delfini M., Lombardi Boccia G. Role of catechin on collagen type I stability upon oxidation: A NMR approach. *Nat. Prod. Res.* 2020, **34**, 53–62.
53. Santana A., Santamarina A., Souza G., Mennitti L., Okuda M., Venancio D., Seelaender M., do Nascimento C.O., Ribeiro E., Lira F., et al. Decaffeinated green tea extract rich in epigallocatechin-3-gallate improves insulin resistance and metabolic profiles in normolipidic diet—But not high-fat diet-fed mice. *J. Nutr. Biochem.* 2015, **26**, 893–902. *16 Nutrients* 2020, **12**, 967.
54. Xu Y., Zhang M., Wu T., Dai S., Xu J., Zhou Z. The anti-obesity effect of green tea polysaccharides, polyphenols and caffeine in rats fed with a high-fat diet. *Food Funct.* 2015, **6**, 297–304.
55. Casanova E., Salvadó J., Crescenti A., Gibert-Ramos A. Epigallocatechin Gallate Modulates Muscle Homeostasis in Type 2 Diabetes and Obesity by Targeting Energetic and Redox Pathways: A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, **20**, 532.
56. Zanka K., Kawaguchi Y., Okada Y., Nagaoka S. Epigallocatechin Gallate Induces Upregulation of LDL Receptor via the 67 kDa Laminin Receptor-Independent Pathway in HepG2 Cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 2020, **64**, e1901036.
57. Li Y., Wu S. Epigallocatechin gallate suppresses hepatic cholesterol synthesis by targeting SREBP-2 through SIRT1/FOXO1 signaling pathway. *Mol. Cell Biochem.* 2018, **448**, 175–185.
58. Kitamura K., Okada Y., Okada K., Kawaguchi Y., Nagaoka S. Epigallocatechin gallate induces an up-regulation of LDL receptor accompanied by a reduction of PCSK9 via the annexin A2-independent pathway in HepG2 cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017, **61**, 1600836.

59. Momose Y., Maeda-Yamamoto M., Nabetani H. Systematic review of green tea epigallocatechin gallate in reducing low-density lipoprotein cholesterol levels of humans. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2016, 67, 606–613.
60. Huang L.-H., Liu C.-Y., Wang L.-Y., Huang C.-J., Hsu C.-H. Effects of green tea extract on overweight and obese women with high levels of low density-lipoprotein-cholesterol (LDL-C): A randomised, double-blind, and cross-over placebo-controlled clinical trial. *BMC Complement. Altern. Med.* 2018, 18, 294.
61. Lee M.-J., Maliakal P., Chen L., Meng X., Bondoc F.Y., Prabhu S., Lambert G., Mohr S., Yang C.S. Pharmacokinetics of tea catechins after ingestion of green tea and (-)-epigallocatechin-3-gallate by humans: Formation of different metabolites and individual variability. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002, 11, 1025–1032.
62. Sang S., Lambert J.D., Ho C.-T., Yang C.S. The chemistry and biotransformation of tea constituents. *Pharmacol. Res.* 2011, 64, 87–99. *123 Nutrients* 2020, 12, 1440.
63. Scholl C., Lepper A., Lehr T., Hanke N., Schneider K.L., Brockmöller J., Seufferlein T., Stingl J. Population nutrikinetics of green tea extract. *PLoS ONE* 2018, 13, e0193074.
64. Jing Y., Hu T., Lin C., Xiong Q., Liu F., Yuan J., Zhao X., Wang R. Resveratrol downregulates PCSK9 expression and attenuates steatosis through estrogen receptor α -mediated pathway in L02 cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2019, 855, 216–226.
65. Wang Y., Ye J., Li J., Chen C., Huang H., Liu P.-Q., Huang H. Polydatin ameliorates lipid and glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus by downregulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Cardiovasc. Diabetol.* 2016, 15, 19.
66. Li L., Shen C., Huang Y.X., Li Y.N., Liu X.F., Liu X.M., Liu J.H. A New Strategy for Rapidly Screening Natural Inhibitors Targeting the PCSK9/LDLR Interaction In Vitro. *Molecules* 2018, 23, 2397.
67. Haghhighatdoost F., Hariri M. Effect of resveratrol on lipid profile: An updated systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. *Pharmacol. Res.* 2018, 129, 141–150.
68. Guo X.-F., Li J., Tang J., Li D. Effects of resveratrol supplementation on risk factors of non-communicable diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017, 58, 3016–3029.
69. Wang P., Sang S. Metabolism and pharmacokinetics of resveratrol and pterostilbene. *BioFactors* 2018, 44, 16–25.

70. Singh A.P., Singh R., Verma S.S., Rai V., Kaschula C.H., Maiti P., Gupta S.C. Health benefits of resveratrol: Evidence from clinical studies. *Med. Res. Rev.* 2019, 39, 1851–1891.
71. Nanashima N., Horie K., Yamanouchi K., Tomisawa T., Kitajima M., Oey I., Maeda H. Blackcurrant (*Ribes nigrum*) Extract Prevents Dyslipidemia and Hepatic Steatosis in Ovariectomized Rats Reprinted from: *Nutrients* 2020, 12, 1541, doi:10.3390/nu12051541.
72. Dong Z., Zhang W., Chen S., Liu C. Silibinin A decreases statin-induced PCSK9 expression in human hepatoblastoma HepG2 cells. *Mol. Med. Rep.* 2019, 20, 1383–1392.
73. Valentová K., Havlik J., Kosina P., Papoušková B., Jaimes J.D., Kánová K., Petrášková L., Ulrichová J., Kren V. Biotransformation of Silymarin Flavonolignans by Human Fecal Microbiota. *Metabolism* 2020, 10, 29.
74. Sui G.-G., Xiao H.-B., Lu X.-Y., Sun Z.-L. Naringin Activates AMPK Resulting in Altered Expression of SREBPs, PCSK9, and LDLR To Reduce Body Weight in Obese C57BL/6J Mice. *J. Agric. Food Chem.* 2018, 66, 8983–8990.
75. Zeng X., Su W., Zheng Y., He Y., He Y., Rao H., Peng W., Yao H. Pharmacokinetics, Tissue Distribution, Metabolism, and Excretion of Naringin in Aged Rats. *Front. Pharmacol.* 2019, 10, 34.
76. Gao W.-Y., Chen P.-Y., Chen S.-F., Wu M.-J., Chang H.-Y., Yen J.-H. Pinostrobin Inhibits Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin-type 9 (PCSK9) Gene Expression through the Modulation of FoxO3a Protein in HepG2 Cells. *J. Agric. Food Chem.* 2018, 66, 6083–6093.
77. Sayre C., Alrushaid S., Martinez S.E., Anderson H.D., Davies N.M., Sayre C.L., et al. Pre-Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characterization of Selected Chiral Flavonoids: Pinocembrin and Pinostrobin. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015, 18, 368.
78. Jo H.K., Kim G.W., Jeong K.J., Kim D.Y., Chung S.H. Eugenol Ameliorates Hepatic Steatosis and Fibrosis by Down-Regulating SREBP1 Gene Expression via AMPK-mTOR-p70S6K Signaling Pathway. *Boil. Pharm. Bull.* 2014, 37, 1341–1351.
79. Elbahy D.A., Madkour H.I., Abdel-Raheem M.H. Evaluation of antihyperlipidemic activity of eugenol in triton induced hyperlipidemia in rats. *Int. J. Res. Stud. Biosci.* 2015, 3, 19–26.
80. Zia S., Batool S., Shahid R. Could PCSK9 be a new therapeutic target of Eugenol? In vitro and in silico evaluation of hypothesis. *Med. Hypotheses* 2020, 136, 109513.124 *Nutrients* 2020, 12, 1440.

81. Guénette S.A., Ross A., Marier J.-F., Beaudry F., Vachon P. Pharmacokinetics of eugenol and its effects on thermal hypersensitivity in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2007, 562, 60–67.

82. Springer M., Moco S. Resveratrol and Its Human Metabolites—Effects on Metabolic Health and Obesity. *Nutrients* 2019, 11, 143.

Монаколин К (красный дрожжевой рис)

Красный дрожжевой рис (RYR) – традиционный ферментированный ингредиент блюд китайской кухни. Его получают путем ферментации риса (*Oryza sativa*) в результате воздействия дрожжей (в целом *Monascus purpureus*), типичная красная окраска которых обусловлена присутствием некоторых специфических пигментов, побочных продуктов процесса ферментативного метаболизма [1].

Дрожжи монаскуса производят семейство веществ, называемых монаколинами, в числе которых имеется монаколин К. Монаколины действуют как обратимые ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А, ключевого фермента в биосинтезе ХС и мишени статинов.

Известно, что потребление красного дрожжевого риса и содержащих его БАД снижает уровень ХС ЛПНП в плазме крови [2]. Показано, что использование в питании экстракта красного дрожжевого риса 5 000 жителей Китая способствовало сокращению частоты ССЗ на 45% [3].

Недавний метаанализ 20 рандомизированных клинических исследований, в том числе 6 663 испытуемых, показал, что после 2–24 месяцев применения RYR отмечалось снижение ХС-ЛПНП в среднем на 39,4 мг/дл по сравнению с плацебо, что было сопоставимо со снижением, которое достигается при регулярном приеме традиционных доз статинов (правастатин 40 мг, симвастатин 10 мг, 20 мг и ловастатин) [4].

Основываясь на этих данных, EFSA высказало предположение о взаимосвязи между приемом RYR и уровня ХС ЛПНП в плазме крови [5].

Несмотря на некоторые опасения по поводу безопасности RYR [6], последние крупные метаанализы 53 РКИ с участием 8535 субъектов показали, что прием менаколина К не связан с повышенным риском, который возникает при потреблении статинов в отношении мышц [7].

Оказалось, что опасения по поводу безопасности препаратов из RYR были связаны с различным содержанием монаколина в разных партиях риса и наличием токсичных побочных продуктов его ферментации (цитринина)

[8]. Недавнее исследование эффектов БАД, содержащей RYR, и других гиполипидемических нутрицевтиков, показало, что только 0,037% из 2 287 449 потребителей отмечали побочные эффекты [9].

В проекте рекомендаций EFSA предлагается, чтобы БАД с RYR содержали не более 3 мг монаколина К [10].

Совместный прием красного дрожжевого риса и фитостеринов

Фитостеролы и красный дрожжевой рис являются в значительной степени изученными нутрицевтиками, снижающими уровень ХС, соответственно, ингибирующими всасывание ХС в кишечнике и его синтез в печени.

ГХС является широко распространенным фактором риска ССЗ среди населения в целом, и ее раннее снижение, по-видимому, является эффективной стратегией профилактики этих заболеваний [11].

Однако фармакологическое лечение пациентов с умеренной ГХС без других факторов сердечно-сосудистого риска в рамках первичной профилактики ССЗ все еще находится в стадии обсуждения [12].

Предпочтительным остается поощрение здорового образа жизни, дополняемого приемом БАД, снижающим уровень липидов, и/или функциональных пищевых продуктов [11, 13].

За последние несколько десятилетий относительно большое количество БАД и функциональных продуктов было изучено на предмет их способности снижать уровень ХС [14]. Наиболее клинически изученные включают РПВ, ФС, соевые белки, монаколины из красного дрожжевого риса, берберин, а также экстракты чеснока и артишока [15].

В частности, самые последние рекомендации по лечению ДЛП от Европейского общества по борьбе с атеросклерозом и Европейского кардиологического общества предлагают увеличить количество ПВ и омега-3 ПНЖК в рационе, добавляя ФС и монаколины в качестве БАД, когда требуется дополнительное снижение уровня ХС [16].

ФС являются естественными компонентами мембранных растительной клетки. С химической точки зрения они очень похожи на ХС, с незначительными различиями в относительное расположение этильной и метильной групп, благодаря чему могут конкурировать с пищевым и желчным ХС за мицеллярную солюбилизацию в просвете кишечника, ухудшая его всасывание в кишечнике [17].

Более того, несколько клинических испытаний последовательно показали, что потребление 2–3 г/день ФС связано со значительным снижением (от

4 до 15%) уровня ХС ЛПНП [18]. Изменчивость наблюдаемого снижения уровня ЛПНП в основном связана с генетическими факторами [19].

Средиземноморская диета остается важным фактором профилактики ССЗ [20], даже если ее влияние на уровень ХС ЛПНП ограничено. По этой причине руководящие принципы ESC / EAS [16] и Международной группы экспертов по липидам (ILEP) [15] рассматривают использование БАД, содержащих красный дрожжевой рис и ФС, для контроля ГХС.

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании 88 пациентов с умеренной ГХС получали БАД, содержащую ФС (800 мг) и красный дрожжевой рис, стандартизированный для содержания 5 мг монаколинов из *Monascus purpureus* с добавлением ниацина (27 мг) и поликозанолов (10 мг). Обнаружено, что их сочетание в краткосрочной перспективе значительно снижало уровни ХС ЛПНП, ТС, не-ХС ЛПВП и ароВ в плазме крови, а также соотношение ХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП. В частности, оценочная разница между группами по уровню ХС ЛПНП составила 39,2 мг/дл. Этот эффект наблюдался после 4 недель приема и подтвердился через 8 недель [10].

Снижение уровня ХС ЛПНП достигало 39,8 мг/дл, что соответствовало снижению смертности и заболеваемости от ССЗ на 22% [21]. В более раннем исследовании ФС и красный дрожжевой рис хорошо переносились, ФС смогли повысить эффективность красного дрожжевого риса, снижающего уровень ХС ЛПНП [22, 21]. Механизмы действия красного дрожжевого риса представляет собой альтернативу синергической ассоциации статинов с эзетимибом [24].

В 2017 году ILEP [15] классифицировал ассоциацию ФС и красного дрожжевого риса в качестве класса рекомендации IIa (следует рассмотреть), основанный на уровне доказательств, классифицированных как В (данные, полученные в результате одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований). Поликозанолы и неацин эффективны при употреблении с красным дрожжевым рисом [15].

В Приложении представлен алгоритм многоуровневой диагностики и коррекции нарушений пищевого статуса у больных с ДЛП в амбулаторных и стационарных условиях.

Литература

1. Cicero A.F., Fogacci F., Banach M. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Methodist Debakey Cardiovasc. J.* 2019, 15, 192–199.

2. Li Y., Jiang L., Jia Z., Xin W., Yang S., Yang Q., Wang L. A meta-analysis of red yeast rice: An effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS ONE* 2014, 9, e98611. *Nutrients* 2021, 13, 2957 9 of 10.
3. Lu Z., Kou W., Du B., Wu Y., Zhao S., Brusco O.A., et al. Chinese Coronary Secondary Prevention Study and S. Li. Effect of xuezikang, an extract from red yeast chinese rice, on coronary events in a chinese population with previous myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2008, 101, 1689–1693.
4. Gerards M.C., Terlou R.J., Yu H., Koks C.H., Gerdes V.E. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain—A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015, 240, 415–423.
5. EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13 of Regulation (EC) No 1924/20061; EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. *EFSA J.* 2011, 9, 2304.
6. EFSA. Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. *EFSA J.* 2018, 16, 5368.
7. Fogacci F., Banach M., Mikhailidis D.P., Bruckert E., Toth P.P., Watts G.F., et al. Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol. Res.* 2019, 143, 1–16.
8. De Backer G.G. Food supplements with red yeast rice: More regulations are needed. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2017, 24, 1429–1430.
9. Banach M., Katsiki N., Latkovskis G., Rizzo M., Pella D., Penson P.E., et al. Postmarketing nutravigilance safety profile: A line of dietary food supplements containing red yeast rice for dyslipidemia. *Arch.Med.Sci.* 2021;17:856–863.
10. Arrigo F.G., D'Addato C.S., Borghi C. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Clinical Study of the Effects of a Nutraceutical Combination (LEVELIP DUO®) on LDL Cholesterol Levels and Lipid Pattern in Subjects with Sub-Optimal Blood Cholesterol Levels (NATCOL Study) Reprinted from: *Nutrients* 2020, 12, 3127, doi:10.3390/nu12103127.
11. Bittner V.A. The New 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2019.

12. Michos E.D., McEvoy J.W., Blumenthal R.S. Lipid Management for the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019, **381**, 1557–1567. *268 Nutrients* 2020, **12**, 3127.
13. Ferraro R.A., Fischer N.M., Xun H., Michos E.D. Nutrition and physical activity recommendations from the United States and European cardiovascular guidelines: A comparative review. *Curr. Opin. Cardiol.* 2020; **35**:508–516.
14. Cicero A.F., Fogacci F., Colletti A. Food and plant bioactives for reducing cardiometabolic disease risk: An evidence based approach. *Food Funct.* 2017, **8**, 2076–2088.
15. Cicero A.F., Colletti A., Bajraktari G., Descamps O., Djuric D.M., Ezhov M., et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr. Rev.* 2017, **75**, 731–767.
16. 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.
17. Cedó L., Farràs M., Lee-Rueckert M., Escolà-Gil J.C. Molecular Insights into the Mechanisms Underlying the Cholesterol-Lowering Effects of Phytosterols. *Curr. Med. Chem.* 2019, **26**, 6704–6723.
18. Han S., Jiao J., Xu J., Zimmermann D., Actis-Goretta L., Guan L., et al. Effects of plant stanol or sterol-enriched diets on lipid profiles in patients treated with statins: Systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2016, **6**, 31337.
19. Fumeron F., Bard J.M., Lecerf J.M. Interindividual variability in the cholesterol-lowering effect of supplementation with plant sterols or stanols. *Nutr. Rev.* 2017, **75**, 134–145.
20. Rosato V., Temple N.J., La Vecchia C., Castellan G., Tavani A., Guercio V. Mediterranean diet and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur. J. Nutr.* 2019, **58**, 173–191.
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010, **376**, 1670–1681.
22. Cicero A., Fogacci F., Rosticci M., Parini A., Giovannini M., Veronesi M., et al. Effect of a short-term dietary supplementation with phytosterols, red yeast rice or both on lipid pattern in moderately hypercholesterolemic subjects: A three-arm, double-blind, randomized clinical trial. *Nutr. Metab.* 2017; **14**:61.
23. Baila-Rueda L., Pérez-Ruiz M.R., Jarauta E., Tejedor M.T., Mateo-Gallego R., Lamiquiz-Moneo I., et al. Cosegregation of serum cholesterol with

cholesterol intestinal absorption markers in families with primary hypercholesterolemia without mutations in LDLR, APOB, PCSK9 and APOE genes. *Atherosclerosis* 2016, 246, 202–207.

24. Cicero A.F., Colletti A. Combinations of phytomedicines with different lipid lowering activity for dyslipidemia management: The available clinical data. *Phytomedicine* 2016, 23, 1113–1118.

ПРИЛОЖЕНИЕ

АЛГОРИТМ МНОГОУРОВНЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

	Нутритест-ИП-1	Нутрикор-ИП-1
Обязательные исследования	<p>Верификация степени ожирения с помощью антропометрических исследований – измерение роста, массы тела, объема талии, бедер.</p> <p>Расчет индекса массы тела (ИМТ), ОТ/ОБ больного</p>	<p>Дать рекомендации по рациональному питанию для профилактики алиментарно-зависимых заболеваний.</p> <p>При отсутствии ожирения рекомендуется основной вариант стандартной диеты – ОВД (хим. состав: ЭЦ=2170–2400 ккал/сут, белок = 85–90 г/сут, жиры = 70–80 г/сут, углеводы = 300–330 г/сут).</p> <p>При выявлении ожирения – дать рекомендации по коррекции массы тела – вариант стандартной диеты с пониженной калорийностью – НКД (хим. состав: ЭЦ=1 340–1 550 ккал/сут, белок = 70–80 г/сут, жиры = 60–70 г/сут, углеводы = 130–150 г/сут)</p>
Дополнительные исследования	<p>Оценка фактического питания частотным методом (компьютерное тестирование)</p>	<p>Дать рекомендации по коррекции выявленных индивидуальных отклонений от оптимального питания – коррекция режима питания, потребления основных групп продуктов, потребления насыщенных и трансжииров, холестеринсодержащих продуктов, БАД к пище.</p> <p>Применение витаминно-минеральных комплексов для коррекции дефицита витаминов, макро- и микроэлементов</p>
	<p>Экспресс-диагностика уровня глюкозы и общего холестерина капиллярной крови</p>	<p>При выявлении гипергликемии – рекомендации по питанию при нарушении углеводного обмена (дополнительное ограничение потребления простых углеводов, увеличение потребления пищевых волокон и антиоксидантов)</p> <p>При выявлении гиперхолестеринемии – дополнительные рекомендации по питанию при дислипопротеидемии (ограничение насыщенных и трансжииров, холестеринсодержащих продуктов, увеличение потребления овощей и фруктов, продуктов моря, антиоксидантов)</p>

**АЛГОРИТМ МНОГОУРОВНЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ
НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ
С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА**

А. ПЕРВЫЙ УРОВЕНЬ (НУТРИТЕСТ-НУТРИКОР-ИП-1)

	Нутритест-ИП-1	Нутрикор-ИП-1
Алгоритм назначения диетотерапии при дислипидемии и атеросклеротической болезни		
1.	Антропометрические исследования (измерение роста, массы тела, объема талии, бедер). <u>Расчет индекса массы тела (ИМТ) больного и соотношения ОТ/ОБ</u>	При ИМТ >27 кг/м ² – вариант стандартной диеты с пониженной калорийностью – НКД (хим. состав: ЭЦ=1 340–1 550 ккал/сут, белок = 70–80 г/сут, жиры = 60–70 г/сут, углеводы = 130–150 г/сут)
2.	Экспресс-диагностика уровня глюкозы и общего холестерина капиллярной крови	При ИМТ <27 кг/м ² – основной вариант стандартной диеты – ОВД (хим. состав: ЭЦ=2 170–2 400 ккал/сут, белок = 85–90 г/сут, жиры = 70–80 г/сут, углеводы = 300–330 г/сут)
3.	Стратификация риска ССО по шкале Score и на основании данных физикального осмотра и предварительного обследования	
4.	Оценка фактического питания частотным методом (компьютерное тестирование)	

Стандарт обследования и медикаментозного лечения при атеросклерозе атеросклеротической болезни сердца

	Диагноз (МКБ 10)	Перечень исследований	Медикаментозное лечение
5.	Атеросклероз I70.0 – Атеросклероз аорты I70.1 – Атеросклероз почечной артерии I70.2 – Атеросклероз артерий конечностей I70.8 – Атеросклероз других артерий I70.9 – Генерализованный и неуточненный атеросклероз Хроническая ишемическая болезнь сердца Хронические сосудистые болезни I20.1 Стенокардия с документально подтвержденным спазмом I20.8 Другие формы стенокардии I20.9 Стенокардия неуточненная	Лабораторная диагностика(обязательна я) Общий анализ крови (2) Общий анализ мочи (2) Холестерин (1) Триглицериды (1) Глюкоза крови (1) Калий крови (1) Лабораторная диагностика(дополнител ьная) Креатинин крови (1) Билирубин крови (1) Миоглобин крови (1) Мочевина (1) Коагулограмма (1) ЛПВП (1) ЛПНП (1) ЛПОНП (1) Общий белок и его фракц. (1)	Антагонисты кальция Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента Дезаргеганты Нитраты Мочегонные препараты Гиполипидемические средства Антиаритмические Антикоагулянты Сердечные гликозиды Препараты калия Бета-адреноблокаторы Агонисты имидазол. рецепторов Антагонисты ангиотензина II

	I25.0 Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная I25.1 Атеросклеротическая болезнь сердца I25.2 Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда I25.3 Аневризма сердца I25.4 Аневризма коронарной артерии I25.5 Ишемическая кардиомиопатия I25.6 Бессимптомная ишемия миокарда I25.8 Другие формы хронической ишемической болезни сердца I25.9 Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная	Натрий крови (1) АСТ (2) АЛТ (2) КФК-1 или КФК-2 (2) Протромбиновое время (1) ЛДГ (1) Тропонин-Т (1) Инструментальная диагностика(обязательная) ЭКГ (3) ЭХО-КГ с доплером (1) Инструментальная диагностика(дополнительная) Тредмил (ВЭМ) (2) Холтерское мониторирование (1) ЧПЭС (1) Коронарография (1) Сцинтиграфия миокарда (1) Вентрикулография (1) Консультации специалистов (дополнительные) Кардиохирурга (1)	
--	--	--	--

Б. ВТОРОЙ УРОВЕНЬ (НУТРИТЕСТ-НУТРИКОР-ИП-2)

	Нутритест-ИП-2	Нутрикор-ИП-2
Алгоритм назначения дистотерапии при дислипидемии и атеросклеротической болезни		
1.	Антropометрические исследования (измерение роста, массы тела, объема талии, бедер, плеча, толщины кожной складки). Расчет индекса массы тела (ИМТ) больного, соотношения ОТ/ОБ	Вариант специализированной диеты антиатерогенной направленности пониженной калорийности –Ap (хим. состав: ЭЦ= 1 700 ккал/сут, белок = 90 г/сут, жиры = 60 г/сут, углеводы = 200 г/сут)
2.	Исследование композиционного состава тела (методом бионимпедансометрии): <ul style="list-style-type: none"> • Жировая масса тела • Тощая масса • Активная клеточная масса • Жидкость 	Вариант специализированной диеты антиатерогенной направленности – A1 (хим. состав: ЭЦ= 2 400 ккал/сут, белок = 100 г/сут, жиры = 75 г/сут, углеводы = 330 г/сут)
3.	Исследование энерготрат покоя	
4.	Оценка фактического питания частотным методом (компьютерное тестирование)	
5.	Стратификация риска ССО по шкале Score и на основании данных физикального осмотра и предварительного обследования	При низком и умеренном риске – вариант специализированной диеты антиатерогенной направленности (A1 или Ap) При высоком, очень высоком и экстремальном риске – дополнительное назначение медикаментозной гиполипидемической терапии (статинов)
6.	Показатели липидного обмена (ХС общий, ХСЛПНП, ХСЛПВП, триглицериды крови, индекс атерогенности, ЛП (а), apo B/апо A	Редукция общей квоты жиров и доли животных жиров в специализированном рационе в зависимости от состояния липидного обмена
7.	Показатели белкового обмена – верификация латентных трофологических нарушений мышечной массы (латентной мышечной кахексии) с использованием бионимпедансометрии; определение суточной экскреции азота с мочой, сывороточных биомаркеров (общий белок, мочевина, креатинин, альбумин)	Включение в рацион смеси для энтерального питания с модифицированным белковым компонентом (по индивидуально подобранной схеме)
8.	Показатели углеводного обмена (глюкоза, гликозилированный гемоглобин HbA1c, инсулин, С-пептид)	Коррекция квоты углеводов в специализированном рационе в зависимости от состояния обмена углеводов.
9.	Показатели свертывающей и противосвертывающей системы крови,	Коррекция квоты продуктов с высоким содержанием витамина

	общего анализа крови, общего анализа мочи	К, включение продуктов, содержащих длинноцепочечные ПНЖК о 3 (или в виде БАД) и других продуктов моря (морской капусты) в специализированном рационе в зависимости от состояния системы гемостаза
Стандарт обследования и медикаментозного лечения при атеросклерозе и атеросклеротической болезни сердца – см. НУТРИКОР-НУТРИТЕСТ-ИП-1		

В. ТРЕТИЙ УРОВЕНЬ (НУТРИТЕСТ-НУТРИКОР-ИП-3)

Нутритест-ИП-3		Нутрикор-ИП-3	
Алгоритм назначения диетотерапии при дислипидемии и атеросклеротической болезни			
1.	Исследование генома	<p>Мутация генов: аполипопротеина Е (апоЕ), метилентетрагидрофолат-редуктазы (МTHFR), метионин-сингтазы редуктазы (MTRR), метионин-сингтазы (MTR) – МTHFR, супероксиддисмутазы, факторов свертывающей системы (F2) и (F5) – F2 и др.</p>	<p>При выявлении указанных мутаций рекомендовать динамическое наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы. Диетотерапия проводится в соответствии с НУТРИКОР-ИП-2 (см выше). Персонификация рациона по содержанию энергии, макро- и микронутриентов</p>
2.	Инструментальные метаболические исследования	<ul style="list-style-type: none"> • Исследование основного обмена методом непрямой респираторной калориметрии с определением суточной экскреции азота • Исследование показателей метаболизма при физической нагрузке 	<p>На основании данных метаболометрических исследований проводится определение персональных потребностей в энергии и макронутриентах и производится индивидуальная модификация химического состава диеты по макронутриентному составу и энергетической ценности</p>
3.	Высокотехнологичная инструментальная диагностика функционального состояния миокарда и эндотелия	<ul style="list-style-type: none"> • МСКТ сердца • Стress ЭХО КГ • ЭКГ-картирование • Внутрисосудистое УЗИ 	<p>Дополнительное применение аппаратной лечебной методики – наружной контрпульсации</p>
4.	Исследование протеома и соматического статуса	<p>Диагностика «метаболической соматопении» на основе наличия одного или нескольких критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Снижение удельных энерготрат покоя, приведенных к мышечной массе более чем на 10% • Снижение удельной скорости окисления углеводов более чем на 40% от нормы 	<p>Оптимизация диетотерапии, направленная на протекцию мышечной массы и повышение ее метаболической эффективности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дополнительное применение смесей для энтерального питания с

		<ul style="list-style-type: none"> Повышение скорости окисления белка более чем на 45% от нормы Повышение скорости окисления белка при физической нагрузке более чем на 40% Достижение анаэробного порога при нагрузочном кардиореспираторном тестировании раньше степени, соответствующей среднесуточной физической активности больного 	<p>целью восполнения индивидуальной физиологической нормы белка</p> <ul style="list-style-type: none"> Дополнительное применение специализированных пищевых продуктов направленного действия – источников белка, аминокислот, пептидов, микронутриентов, участвующих в регуляции белкового обмена
5.	Оценка функциональных блоков метаболома	<p>Гормональный обмен</p> <ul style="list-style-type: none"> ренин ангиотензин-2 альдостерон в плазме крови тиреоидный профиль <p>Обмен жиров:</p> <ul style="list-style-type: none"> апо-белки липопротеина (а) Лп(а), ароВ -100, соотношение апопротеин В-100/апопротеин А-I (аро-В/аро-А), липопротеид ассоциированная фосфолипаза А2 (ЛпА ФЛ-А2), спектр жирных кислот, липаза фосфолипидный состав эритроцитов <p>Обмен белков:</p> <ul style="list-style-type: none"> кардиоспецифические белки и неспецифические маркеры цитолиза (адипонектин, PAI-1, СНОР, GRP-78, антитела к кардиолипину IgG/IgM креатинфосфокиназа, тропонин-І, тропонин-Т, лактатдегидрогеназа, миоглобин, аминотрансферазы, фибриноген, а₂-макроглобулина, высокоспецифичный С-реактивный белок (вЧСРБ), белков теплового шока, как HSP70 и HSP27, активности лизоформ протеинкиназы С маркеры иммунного и цитокинового статуса (противовоспалительные цитокины, ИЛ-6, ФНО-а, 8АА и секветированной фосфолипазы – сФЛА₂) 	<p>Персонификация рациона за счет применения СПП, смесей для энтерального питания и БАД, содержащих ПНЖК о3 и о6, фосфолипиды, фитостерины, сквален, растворимые пищевые волокна, растительный белок (соя, люпин), витамины, витаминоподобные и минеральные вещества, антиоксиданты, полифенолы, каротиноиды, монаколин К и др.</p>

	<p>Обмен углеводов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гликозилированный гемоглобин, инсултин, индекс Homa, С-пептид • лептин, адипонектин • определение конечных продуктов гликации в коже • фруктозамин крови • индекс Саго • амилаза • проинсулин, receptor инсулина • глюкагон • РЕРСК (фосфоенолпируваткарбоксикиназа) • пируваткиназа <p>Окислительный статус:</p> <ul style="list-style-type: none"> • продукты перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид эритроцитов и плазмы, диновые коньюгаты эритроцитов и плазмы) • ферменты антиоксидантной защиты (глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, каталаза, супероксиддисмутаза) 	
	<p>Определение обеспеченности витаминами и минеральными веществами</p> <ul style="list-style-type: none"> • витамины группы В • витамин А • витамин С • витамин Д • витамин Е • K, Na, Mg, Ca, Cu, I, Se, Znидр. 	<p>Персонификация рациона за счет СПП, смесей для энтерального питания и БАД-источников витаминов- антиоксидантов, ПНЖК $\omega 3$ и $\omega 6$, фитостеринов, сквалена, полифенолов, L-карнитина, ксантона, менаколина К</p> <p>Персонификация рациона путем применения СПП и БАД, содержащих витамины и минеральные вещества</p>

Научное издание

**Погожева Алла Владимировна
Дербенева Светлана Анатольевна**

Питание в коррекции дислипидемии

Монография

Издательство «Наукоемкие технологии»
ООО «Корпорация «Интел Групп»
<https://publishing.intelgr.com>
e-mail: publishing@intelgr.com
Тел.: +7 (812) 945-50-63

Подписано в печать 30.05.2022

Формат 60×84/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Объем 13 печ.л. Тираж 500 экз.

ISBN 978-5-6048123-4-1



9 785604 812341