



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-27-35>
УДК 612.397.81:616.13-004.6:615.272

Холестерин, его биологическое значение. Атеросклероз. Статинотерапия (Часть 1)

А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

Несмотря на глубокую разработку теории патогенеза атеросклероза, до сих пор многие вопросы остаются открытыми. Современные представления о природе атеросклеротического поражения сосудистой стенки в значительной мере базируются на результатах исследования Н.Н. Аничкова, ключевым положением которых является гиперхолестеринемия (ГХС). К настоящему времени предложены многочисленные теории атеросклероза, однако доминирующей остается липидно-инфильтративная идея, заложенная более 100 лет назад, и вопреки содержащимся в ней противоречиям именно она положена в основу лечебно-профилактических мероприятий при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Цель обзора: напомнить читателю о биологическом значении холестерина (ХС), выполняющего важнейшие, жизненно необходимые функции в организме; отметить некоторые спорные положения и противоречивые факты этиологической роли ГХС в атерогенезе, ставящие под сомнение целесообразность использования содержания ХС в крови в качестве показателя тяжести заболевания и возможность оценки эффективности лечения по динамике его уровня.

Ключевые слова:	холестерин, биологическая роль, гиперхолестеринемия, атеросклероз.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Холестерин, его биологическое значение. Атеросклероз. Статинотерапия (Часть 1). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(1):27–35. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-1-27-35 .

Cholesterol and its biological significance. Atherosclerosis. Statin therapy (Part 1)

Alexander P. Vasiliev, Nina N. Streltsova

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

Despite the profound development of the theory explaining atherosclerosis pathogenesis, many questions still remain open. Modern ideas about the nature of atherosclerotic lesions in the vascular wall are largely based on the results of N.N. Anichkov's research where hypercholesterolemia is considered the key point. Numerous theories of atherosclerosis have been proposed to date. However, the lipid-infiltrative idea, established over 100 years ago, remains dominant, and, despite the involved controversies, this concept lays the foundation for the therapeutic and preventive measures in cardiovascular diseases.

Васильев Александр Петрович, e-mail: sss@infarkta.net.

Aim. The purpose of this review is to remind the reader of the biological significance of cholesterol, which performs essential vital functions in the body; to discuss some controversial points of view and contradictory facts regarding the etiological role of hypercholesterolemia in atherogenesis, which call into question the appropriateness of using blood cholesterol content as an indicator of disease severity and the possibility to assess the treatment effectiveness based on cholesterol level dynamics.

Keywords: cholesterol, biological role, hypercholesterolemia, atherosclerosis.
Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation: Vasiliev A.P., Streltsova N.N. Cholesterol and its biological significance. Atherosclerosis. Statin therapy (Part 1). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(1):27–35. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-1-27-35>.

Холестерин. Биологическое значение

Холестерин ($C_{27}H_{46}O$) (ХС) – жироподобное органическое соединение животного происхождения, находится в каждой клетке всех без исключения органов животных на протяжении всей их жизни, т. е. является неременным атрибутом жизнедеятельности. Данный факт уже *a priori* дает основание полагать, что ХС присутствует в организме не только для того, чтобы чинить ему неприятности, а ученых постоянно совершенствовать средства борьбы с этим стеролом, но имеет и другое предназначение.

ХС – природный липофильный спирт, и в соответствии с принятой терминологией он должен именоваться «холестерол». В России данное соединение традиционно называется «холестерин». Содержание ХС у человека среднего веса составляет около 350 г. При этом организм способен синтезировать его около 1 г/сут: 80% в печени, 10–15% в тонком кишечнике, 5% в коже. Еще 0,3–0,5 г/сут ХС человек получает с пищей. Основной путь выведения ХС из организма – окисление его в желчные кислоты. Второй путь – удаление с калом. ХС, как было сказано выше, находится во всех органах. Однако его количество в тканях различно. Более всего этого стерола находится в головном мозге (почти четвертая часть от общего содержания в организме) и надпочечниках, что свидетельствует о его важной роли в метаболизме этих органов. Следует отметить, что содержание ХС в крови, по уровню которого мы оцениваем состояние липидного обмена, составляет 8% от его общего количества.

Без ХС невозможна нормальная работа жизненно важных органов и систем нашего организма. Он входит в состав клеточных мембран, выполняя барьерную функцию и обеспечивая их защиту. Структурно-функциональная стабильность липидного бислоя мембраны, обусловленная присутствием ХС, во многом, по-видимому, связана с торможением перекисного окисления липидов [1]. Принимая во внимание, что развитие многих патологических процессов вызвано нарушением барьерной и структурной функции мембран, этот факт имеет чрезвычайно важное значение. Оказывая непосредственное влияние на микровязкость клеточной мембраны, ХС принимает участие в контроле над активностью мембраносвязанных ферментов, прежде всего Na^+ , K^+ – и Ca^{2+} -АТФазамии, в формировании электролитного баланса клетки [2]. С количественным содержанием ХС в липидном бислое биомембраны связаны ее проницаемость для воды и ионов, состояние рецепторной системы клеток и другие важные функции [3].

Высокое содержание ХС в нервной ткани, на что указывалось выше, отражает важную роль метаболит-

ма данного стероида в нервно-психических процессах. В последнее время увеличивается количество данных, указывающих на большое значение ХС в синаптической передаче и связь дефектов в его метаболизме с развитием нейродегенеративных заболеваний [4]. ХС жизненно необходим для осуществления трофических процессов нервной ткани и психической деятельности. Он преимущественно находится в миелиновой оболочке нервных волокон, способствуя передаче нервных импульсов и клеточной коммуникации. Кроме того, ХС обеспечивает работу серотониновых рецепторов, создавая условия для поступления этого вещества в клетку. Нарушение данного механизма в результате гипохолестеринемии (менее 4,28 ммоль/л) может вести, по мнению психиатров, к развитию психической депрессии и возникновению суицидальных идей. ХС играет ключевую роль в передаче нейротрансмиттеров, которые оказывают влияние на функции обработки информации и память.

ХС является исходной молекулой для синтеза целой группы стероидных гормонов. В половых железах он преобразуется в половые гормоны: тестостерон, прогестерон, эстрадиол. Показано, что низколипидная диета у женщин нередко сопровождается нарушениями в менструальном цикле и чревата снижением секреции гормона эстрадиола в его лютеиновой фазе, что может привести к бесплодию [5]. В надпочечниках из ХС синтезируется кортизол. В коже под влиянием ультрафиолетового света из ХС образуется витамин Д. В печени ХС окисляется в желчные кислоты, необходимые для эмульгирования и усвоения жиров в кишечнике.

ХС тесно связан с иммунной системой. Сегодня не вызывает сомнения, что липиды имеют большое значение в воспалительном и иммунном ответах организма. Известна их роль в нейтрализации липополисахаридов эндотоксинов, оказывающих мощное патогенное влияние. Установлено, что холестерин липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) способен связывать и инактивировать более 90% бактериальных эндотоксинов, в том числе стафилококковый α -токсин. По мнению исследователей, липиды играют ключевую роль в иммунной защите организма [6]. Обследуя здоровых мужчин М. Muldoon и соавт. установили, что у лиц с низким уровнем ХС (3,9 ммоль/л) статистически значимо снижено количество лимфоцитов периферической крови, общих Т-лимфоцитов и CD_{8+} клеток [7]. В достаточно высокой концентрации в крови ХС способен снизить смертность при септических состояниях [8]. Существует мнение, что для оптимального функционирования иммунной системы уровень общего ХС должен быть 6,0–6,5 ммоль/л [9]. По данным мета-

анализа, включавшего 68,5 тыс. летальных исходов от респираторной и желудочно-кишечной патологии, выявлена обратная связь между инфекционной летальностью и уровнем ХСЛПНП в крови [10]. Аналогичные результаты получены при 15-летнем проспективном наблюдении, включавшем 120 тыс. пациентов, в котором установлена сильная обратная связь между содержанием сывороточного ХС и частотой госпитализаций по поводу инфекционных заболеваний [11]. Гипохолестеринемия также связана с развитием внутрибольничных инфекций, особенно в постоперационном периоде. S. Leardi и соавт. [12] установили, что риск развития постоперационной инфекции возрастает до 73% среди пациентов с концентрацией общего ХС < 3,7 ммоль/л. Падение его уровня соответствует началу инфекционного процесса и является более чувствительным маркером инфекции, чем рост лейкоцитов. На основании глубокого анализа связи метаболизма липидов и иммунного статуса организма M. Míguez и соавт. [13] приходят к заключению, что гипохолестеринемия у пациентов в критическом состоянии различного генеза, а также при острых и хронических заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы может служить маркером тяжести патологического процесса, и у многих людей высокую степень гипохолестеринемии можно расценивать как показатель иммунодефицитного состояния.

Многими исследователями установлена связь между содержанием ХС в крови и канцерогенезом, возможно, реализующаяся при участии иммунной системы. Так, по данным M. Feinleib [14], максимальная смертность от рака отмечается при низких значениях ХС. В диапазоне 5,9–7,0 ммоль/л она стабилизируется и, начиная с 7,25 ммоль/л, снижается. Аналогичные результаты в более узком диапазоне значений ХС получены отечественными учеными [15]. Позднее в метаанализе Alavi Alsheikh-Ali и Richard Karas (2007) была подтверждена обратная связь этих показателей. Во второй половине XX в. широкомасштабные эпидемиологические исследования показали, что у мужчин с низким содержанием ХСЛПНП в крови шанс умереть от рака вдвое выше по сравнению с лицами, имеющими его нормальный уровень. Значительное падение ХС должно настораживать. Часто это сигнал тревоги, и, по мнению некоторых исследователей, колебания данного стероида в крови у мужчин старше 50 лет следует расценивать как косвенный признак онкопатологии. Однако до настоящего времени остается открытым вопрос о причинно-следственной связи между этими двумя факторами: является ли гипохолестеринемия причиной злокачественных опухолей или канцерогенез приводит к снижению ХС в крови? Можно предположить, что данный стерин используется интенсивно делящимися клетками для построения биомембран. Вместе с тем долговременные наблюдения обнаружили, что у людей, заболевших раком, пониженный уровень ХС отмечался за много лет до развития злокачественной опухоли, т. е. задолго до начала активного деления клеток, требующего для своего роста поступления ХС. Так, E. Advis и соавт. (1981) обнаружили у 177 из 2654 человек, заболевших раком различной локализации, более низкие значения ХС крови, зарегистрированные в течение 20 лет наблюдения.

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнения существование обратной связи между канцерогенезом и уровнем сывороточного ХС. Некоторые ученые склонны трактовать гиперхолестеринемии (ГХС) как про-

явление онкопротекторного эффекта и ставят под сомнение необходимость активной гипохолестеринемической терапии.

Наверное, было бы нелогичным полагать, что во все периоды жизни существует единая норма содержания ХС в крови – 5 ммоль/л. Трудно представить, что данный стерол, как и практически все физиологические параметры (глюкоза, инсулин, гормоны, вес тела, артериальное давление (АД) и др.), не претерпевает изменений в течение меняющихся условий жизнедеятельности организма. С возрастом ХС, как любое другое биологически активное соединение, должен иметь в живом организме вполне определенный диапазон физиологических значений, обусловленный видовой, возрастной, половой принадлежностью, выход за рамки которого как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения сопровождается развитием патологии или свидетельствует о действии патогенных факторов. Важные и многообразные функции ХС в организме приобретают различное значение в различные периоды жизни человека. На этапе развития организма – в детские и юношеские годы, сравнительно низкое его содержание в крови следует рассматривать как результат интенсивного расхода на структурно-функциональную организацию биомембран растущего числа клеток, развитие нейроэндокринной системы и синтез гормонов; на этапе зрелости баланс поступления ХС и его утилизация предполагают обеспечение стабильности жизненных процессов; и, наконец, на этапе старения, когда большинство клеток тканевого организма в значительной мере утратили свою способность к делению и росту, и потребность в синтезе половых и стероидных гормонов снизилась, умеренная ГХС представляется закономерной и, исходя из вышеизложенного, может рассматриваться как адаптивный, защитный фактор. Этот тезис согласуется с представлениями Ю.М. Лопухина и соавт. [1] о ХС как о «гормоне жизни» и обосновывает необходимость оптимизации его обмена, а не снижения до минимальных значений любой ценой. Выраженные и долговременные отклонения в содержании ХС в плазме крови на указанных этапах могут свидетельствовать о серьезных патологических процессах. Так, ГХС на этапе зрелости указывает на вероятность активации атерогенеза в результате действия факторов риска. Гипохолестеринемия в периоды зрелости и старения дает основание предполагать снижение защитного потенциала организма и возникновение угрозы развития онкопатологии, иммунодефицита.

Несмотря на то, что вопросы патогенеза атеросклероза остаются предметом широких дискуссий, и ведущая этиопатогенетическая роль ХС при этом оспаривается многими исследователями, ГХС продолжает рассматриваться как основной показатель атерогенеза, тяжести течения процесса, критерий прогнозирования исхода болезни и эффективности ее лечения. Именно ХС, этот неперенный и важнейший атрибут нормальной физиологической деятельности всех животных от низших до высших, до сих пор имеет репутацию вещества, весьма опасного для человека, и именно он оказался в центре борьбы с атеросклерозом. В этой связи можно процитировать высказывание доктора медицины Дуэйна Грейвлайна: «Я пришел к осознанию того, что холестерин не является ужасным врагом человека, в чем нас пытались убедить, вместо этого я понял, что холестерин – одно из самых важных веществ в нашем организме, вещество,

без которого жизнь, какой мы ее знаем, просто прекратилась бы свое существование».

Вот уже более 100 лет доминирует липидно-инфильтративная теория патогенеза атеросклероза, предложенная 27-летним патофизиологом Н.Н. Аничковым в 1912 г. Эта теория подкупает своей простотой, общедоступностью для понимания: избыток ХС в организме откладывается в стенку артерии и после определенных биохимических преобразования дает начало развитию атеросклеротической бляшки. Но простота не приближает нас к истине. Скармливая ХС кроликам – облигатным вегетарианцам, лишенным системы утилизации этого стерина, Н.Н. Аничков обнаружил у них развитие жировой дистрофии печени, костного мозга и отложение липидов на стенке крупных артерий, охватывающее последние в виде трубки. Это послужило достаточным основанием для того, чтобы провозгласить полученные результаты экспериментальной моделью атеросклероза, несмотря на то, что воспроизвести эту модель на собаках и крысах, т. е. плотоядных животных, не удалось. Тем не менее, первая половина XX в. ознаменовалась началом борьбы с ХС – «врагом человечества № 1», в которую включились диетологи, медики, производители пищевых продуктов, фармакологи. ХС – одно из часто употребляемых слов на протяжении последних десятилетий, ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями, деменцией и сокращением продолжительности жизни. Необходимо, однако, обратить внимание на то, что к настоящему времени накоплено достаточно фактов, противоречащих представлениям о ведущей роли ХС в развитии атеросклероза и, как следствие, ставящих под сомнение клинко-прогностический эффект гиполипидемической терапии. Большой перечень существующих теорий патогенеза атеросклероза уже сам по себе свидетельствует о том, что холестериновая (липидно-инфильтративная) теория Н.Н. Аничкова в своем первоначальном виде, имея принципиальные недостатки, стимулировала исследователей к поиску альтернативных механизмов атерогенеза. В задаче настоящей статьи не входит анализ известных теорий развития атеросклероза, но можно отметить, что каждая из них, не претендуя на полное раскрытие процессов атеросклеротических изменений в сосудах, содержит рациональное зерно и, безусловно, представляет научный интерес.

Холестерин и сердечно-сосудистая патология

Одним из убедительных доводов, подтверждающих связь ХС с развитием ишемической болезни сердца (ИБС), на которое ссылаются многие авторы, является 30-летнее Фремингемское исследование, начатое в 60-х гг. прошлого века. Однако в опубликованной в 1987 г. статье, представляющей результаты данного исследования, сообщается, что связь между уровнем ХС в крови и коронарной и общей смертностью обнаружена лишь в возрастном диапазоне 30–50 лет. В возрасте после 50 лет эта связь разрушается, а после 60 лет возобновляется, но имеет обратное значение [16]. В австрийском исследовании [17], включавшем 67413 мужчин и 82237 женщин, находившихся под наблюдением несколько лет, обнаружено, что общий ХС очень слабо связан со смертностью от ИБС у мужчин до 50 лет. У женщин старше 60 лет выявлена обратная ассоциация ХС со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. По мнению ряда авторов, содержание ХС в крови и смертность в молодом

и среднем возрасте не имеют причинно-следственных взаимоотношений, и развитие сердечно-сосудистых заболеваний может быть обусловлено другими факторами, свойственными этому периоду жизни (курение, алкоголь, воспаление, факторы коагуляции, инфекции, эндотелиальная дисфункция, психический стресс) [18, 19]. Последний, например, способен повысить уровень ХС на 10–50% в течение получаса [20]. Кроме того, психоэмоциональное напряжение может способствовать развитию атеросклероза вследствие повышения АД и агрегации тромбоцитов [21]. Вместе с тем в литературе встречается большое число работ, особенно в период широкого внедрения в клиническую практику холестеринснижающих лекарственных препаратов, авторы которых рассматривают повышенное содержание ХС в крови как основной фактор атерогенеза и риска ИБС [22–25]. Следует отметить, что анализ этих исследований нередко вскрывает серьезные ошибки, а также очевидные фальсификации в пользу холестериновой гипотезы атеросклероза и роли ХС в развитии сердечной патологии [22]. Так, ссылаясь на Фремингемское исследование, авторы [25] заключают, что «сокращение уровня ХС на 1% приводит к двупроцентному снижению риска ИБС», что никак не вытекает из вышеупомянутого исследования. В метаанализе В.А. Ference и соавт. [24], целью которого было доказательство причинно-следственной связи между содержанием ХСЛПНП в крови и частотой коронарных событий, авторы включили данные только 12 из 30 заявленных исследований, т. к. в противном случае предполагаемая ассоциация не была бы выявлена. Установленная в ряде исследований связь между ХС и степенью атеросклероза сравнительно невысокого уровня, по мнению экспертов, может быть обусловлена включением в исследование пациентов с семейной ГХС, имеющих заведомо плохой прогноз [26, 27]. Следует отметить, что к настоящему времени накоплен большой материал, ставящий под сомнение связь повышенного уровня ХС со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [16, 21, 28, 29]. Обоснованный скепсис в отношении холестериновой теории атеросклероза возникает уже при анализе ряда факторов. Так, трудно уложить в данную концепцию то обстоятельство, что половина всех случаев инфаркта миокарда возникает у пациентов с содержанием ХСЛПНП ниже так называемого целевого уровня [30]. Весьма интересны результаты лечения ГХС методом частичного илеошунтирования, предложенного в 60-х гг. прошлого века и состоящего в выключении большей части подвздошной кишки путем наложения анастомоза между ее проксимальным концом и начальным отделом толстой кишки. В результате резко сокращается реабсорбция желчных кислот. Сразу же после операции содержание ХСЛПНП снижается на 36–48%. Сведения об эффективности илеошунтирования при коронарном атеросклерозе не многочисленны. Два исследования с привлечением коронароангиографии показали, что, несмотря на выраженное снижение уровня сыровоточного ХС, у всех больных через 2 и 3,5 года после операции отмечалось увеличение атеросклеротического поражения коронарного русла. В другом исследовании [31], 10-летнем наблюдении за 27 пациентами, которым была проведена операция илеошунтирования, установлено, что частота возникновения инфаркта миокарда и коронарная смертность не отличались от соответствующих показателей в контрольной группе больных.

Заслуживает внимания также то обстоятельство, что эффективная гипохолестеринемическая терапия с применением клофибрата и ниасина не уменьшала общую и коронарную смертность у больных ИБС [32].

Таким образом, низкое содержание ХС в крови или его искусственное снижение не гарантируют профилактического влияния в отношении сердечно-сосудистой патологии, и механизм реализации клинко-профилактического эффекта лежит вне холестеринснижающего действия. Данный тезис согласуется с результатами крупных многолетних исследований HPS, ALLHAT-LLN, MIRACL с применением статинов (симвастатин, правастатин), продемонстрировавших, что степень снижения риска коронарных событий не зависела от исходной концентрации ХС, ХСЛПНП и уровня их снижения на фоне терапии [33–35].

Как ни парадоксально на первый взгляд, но складывается впечатление, что гипохолестеринемический эффект статинов способен даже ограничивать их кардиопротекторное действие. Так, в исследовании 4S [36] снижение коронарной летальности превосходило таковое в исследовании HPS [33] почти в 3 раза, хотя в последнем наблюдалось более выраженное снижение уровня ХС и ХСЛПНП в крови. Представленные данные приводят к выводу о том, что содержание ХС в крови не может использоваться в качестве критерия эффективности лечения атеросклероза.

Известно, что возраст является важнейшим немодифицируемым фактором риска развития атеросклероза и кардиальной смертности. И именно среди пожилых людей, исходя из холестериновой концепции, следует ожидать наиболее выраженного негативного эффекта ГХС. Однако в большинстве исследований было показано, что высокая концентрация ХС и ХСЛПНП в крови у пожилых не является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [37, 38]. Исследование А. Jonson и соавт. [39] послужило поводом отнесения ГХС к признакам долгожительства. В систематическом обзоре 19 когортных исследований, включавших 68000 пожилых людей (>60 лет), обнаружена обратная связь между содержанием ХС в крови и смертностью, причем жили дольше те, у кого был самый высокий уровень ХСЛПНП по сравнению с лицами, получавшими статины [21]. Кроме того, японское исследование показало, что ХСЛПНП не является фактором риска смертности от ИБС у женщин любого возраста [40]. Наиболее вероятным объяснением представленных данных является, как указывалось выше, способность ХС в высоких концентрациях оказывать стимулирующее влияние на иммунную систему [7]. Известно, что ХСЛПНП непосредственно инактивирует почти все виды микроорганизмов и их токсические продукты, а также уменьшает вероятность канцерогенеза [41]. Связь развития раковой опухоли со снижением уровня ХС показана в крупномасштабном эпидемиологическом исследовании MRFIT: при содержании ХС менее 4,1 ммоль/л в крови риск смерти от онкозаболеваний составил +18% против –5% у больных с ХС более 6,2 ммоль/л.

Повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти у лиц с семейной ГХС, обусловленной дефицитом рецепторов ХСЛПНП, обычно рассматривается как убедительный аргумент в пользу холестериновой теории атеросклероза [22, 23]. Однако многие наблюдения противоречат этой концепции. Например, по данным регистра Саймона Брума, лишь

небольшой процент лиц с семейной ГХС умирают в раннем возрасте, и смертность пожилых людей не отличается от смертности в общей популяции, несмотря на высокий уровень у них ХСЛПНП [42]. Результаты, близкие к этим, были получены в исследовании [43], авторы которого пришли к выводу, что у лиц с наследственной ГХС летальный исход в большей степени связан с воздействием внешних факторов, чем с самой ГХС, тогда как повышенный уровень ХС в крови может оказывать у них выраженное защитное действие, особенно в условиях инфицирования. На основании проведенных исследований А. Сенагго и соавт. [44] также приходят к заключению, что у исследуемых пациентов с семейной ГХС факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний прогностически имеют более существенное значение, чем высокий уровень ХСЛПНП. Важно отметить, что в большинстве ангиографических исследований и при аутопсии не обнаружено корреляции между содержанием ХС в крови и выраженностью атеросклеротического поражения артерий, в том числе и у пациентов с наследственной ГХС [45].

Таким образом, даже беглый обзор исследований, пытающихся установить связь атерогенеза с ГХС, вызывает вполне обоснованные сомнения в исключительной роли последней. Участие ХС в развитии атеросклероза видится значительно сложнее, и предложенная Н.Н. Аничковым гипотеза атерогенеза в своем первоначальном виде в настоящее время представляет скорее исторический интерес. В конце XX в. академик Е.И. Чазов писал: «Мы до сих пор не можем ответить достаточно точно на сакраментальный вопрос медицины – что же все-таки представляет собой атеросклероз? Вероятно, мы были бы ближе к выяснению сути этого процесса, если бы долгие годы не оставались под гипнозом авторитета школы Н.Н. Аничкова и не верили слепо в «инфильтративную» теорию его развития». Сегодня выделяют 4 перспективных направления механизмов возникновения и формирования атеросклероза:

- нарушение липидного обмена,
- наследственный фактор,
- состояние сосудистой стенки,
- нарушение рецепторного аппарата клеток.

Как указывалось ранее, в значительном количестве крупных исследований подтверждено, что устранение ГХС не приводит к полному прекращению развития атеросклероза и коронарных событий. Следовательно, рассматриваемый изолированно уровень общего сыровороточного ХС и ХСЛПНП не дает исчерпывающего представления об их атерогенном потенциале. Большое значение придается таким факторам риска, как курение, артериальная гипертензия, гипергликемия, резистентность тканей к инсулину, под влиянием которых увеличивается выработка активных форм кислорода, интенсифицируется оксидативный стресс, увеличивается окисление ХСЛПНП и нарушается функция эндотелия [46]. В настоящее время имеется достаточно оснований считать представления о воспалительном процессе, сформированные R. Ross [47] в 1999 г., как о вполне обоснованной альтернативе холестериновой гипотезы атерогенеза. Установлено, что хроническое воспаление, проявляющееся повышением уровня белков острой фазы, прежде всего С-реактивного белка (СРБ), относится к числу важнейших прогностических факторов кардиального риска [48, 49]. В ряде клинических исследований показано, что высокий уровень

СРБ является маркером развития инфаркта миокарда, инсульта, внезапной сердечной смерти даже у практически здоровых лиц без ГХС [50]. При этом основное патогенетическое значение имеет развитие в условиях высокой активности аутоиммунного воспаления, эндотелиальной дисфункции и формирования модифицированных форм ХСЛПНП, а именно они, а не нативные липопротеиды являются атерогенным субстратом [51]. Важно отметить, что содержание модифицированных форм ХСЛПНП, а, следовательно, и атерогенный потенциал, не коррелирует с уровнем ХС в плазме, хотя наличие ГХС способствует их росту.

Таким образом, приведенные данные являются еще одним доводом к тому, что представления о ведущей роли ГХС и повышенного содержания ХСЛПНП в крови в развитии атеросклероза и возникновении сосудистых катастроф сильно преувеличены.

Закключение

ХС, являясь важнейшим биохимическим соединением, принимающим участие в многочисленных жизненно необходимых процессах в организме, не должен рассма-

триваться как объект непримиримой борьбы и неустанного поиска средств для его уничтожения.

Принимая участие в атерогенезе, ХС не является самостоятельным этиологическим фактором, т. к. патогенетические свойства, независимо от его концентрации, приобретают лишь модифицированные формы липопротеидов.

Определение уровня ХС в крови не может использоваться для диагностики атеросклероза и контроля эффективности его лечения.

Факт благоприятного (защитного) действия ХСЛПНП с точки зрения общей продолжительности жизни у пожилых людей не должен игнорироваться при назначении им комплексного лечения, включающего гиполипидемические лекарственные препараты.

Возможные причины «живучести» липидно-инфильтративной теории атеросклероза:

- ошибочные, но глубоко укоренившиеся выводы,
- стереотипность и инерция мышления,
- слепая вера в авторитеты,
- коммерческие интересы производителей фармацевтических препаратов, активно поддерживающих «нужные» представления.

Литература

1. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз. М.: Медицина;1983:352.
2. Геннис Р. Биомембраны: молекулярная структура и функции. М.: Мир; 1997:624.
3. Шевченко О.Г. Роль холестерина в структурной организации мембран эритроцитов. *Вестник Института биологии Коми НЦ УрО РАН*. 2010;6:10–14.
4. Петрова А.М., Касимов М.Р., Зефиоров А.Л. Метаболизм холестерина мозга и его нарушения: связь с нейродегенерацией и синаптической дисфункцией. *Acta Naturae*. 2016;8(28):64–80.
5. Williams C.M., Teale K.M.D. The effect of a low-fat diet on luteal-phase prolactin and oestradiol concentrations and erythrocyte phospholipids in normal premenopausal women. *Br. J. Nutr.* 1989;61(3):651–661. DOI: 10.1079/bjn19890152.
6. Доценко М.Л., Алексейчик Д.С., Панкратова Ю. Ю., Алексейчик С.Г., Доценко К.Э., Санкович Е.Л. Холестерин и иммунитет: клинико-иммунологические параллели. *Наука и инновации*. 2015;146(4):58–64.
7. Muldoon M.F., Marsland A., Flory J.D., Rabin B.S., Whiteside T.L., Manuck S.B. Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1997;84(2):145–149. DOI: 10.1006/clin.1997.4382.
8. Guo Q., Zou G. Progress of anti-infection of high density lipoprotein. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2013;38(9):954–958.
9. Чиркин А.А. Диагностика, лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Минск: Триолета; 2003:388.
10. Jacobs D., Blackburn H., Higgins M., Reed D., Iso H., McMillan G. et al. Report of the conference on low blood cholesterol: Mortality associations. *Circulation*. 1992;86(3):1046–1060. DOI: 10.1161/01.cir.86.3.1046.
11. Iribarren C., Jacobs D.R., Sidney S., Claxton A.J., Feingold K.R. Cohort study of serum total cholesterol and in-hospital incidence of infectious diseases. *Epidemiol. Infect.* 1998;121(2):335–347. DOI: 10.1017/s0950268898001435.
12. Leardi S., Altilla F., Delmonaco S., Cianca G., Pietroletti R., Simifet M. Blood levels of cholesterol and postoperative septic complications. *Ann. Ital. Chir.* 2000;71(2):233–237.
13. Miguez M., Rosenberg R., Burbano X., Malow R. Cholesterol as a mediator of alcohol-induced risks for respiratory disease hospitalizations among people living with HIV. *J. AIDS Clin. Res.* 2011;S1:001. DOI: 10.4172/2155-6113.s1-001.
14. Feinleib M. Review of the epidemiological evidence for a possible relationship between hypocholesterolemia and cancer. *Cancer Res.* 1983;43(5):2503s–2507s.
15. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: успехи, неудачи, перспективы. Кардиология. 1996;(3):4–8.
16. Anderson K.M., Castelli W.P., Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA*. 1987;257:2176–2180. DOI: 10.1001/jama.1987.03390160062027.
17. Ulmer H., Kelleher C., Diem G. Why Eve is not Adam: Prospective follow-up in 149,650 women and men of cholesterol and other risk factors related to cardiovascular and all-cause mortality. *J. Womens Health (Larchmt.)*. 2004;13(1):41–53. DOI: 10.1089/154099904322836447.
18. Fernandez-Friera L., Fuster V., Lopez-Melgar B., Oliva B., García-Ruiz L.M. Mendiguren J. et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. *JACC*. 2017;70:2979–2991. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.024.
19. Okuyama H., Hamazaki T., Hama R., Ogushi Y., Kobayashi T., Ohara N., Uchino H. A critical review of the Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel 2017. *Pharmacology*. 2018;101(3-4):184–218. DOI: 10.1159/000486374.
20. Rosenman R.H. Relationships of neurogenic and psychological factors to the regulation and variability of serum lipids. *Stress Medicine*. 1993;9(3):133–140. DOI: 10.1002/smi.2460090302.
21. Ravnskov U., Lørdreil M., Diamond D.M., Hama R., Hamazaki T., Hammarskjöld B. et al. LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018;11(10):959–970. DOI: 10.1080/17512433.2018.1519391.
22. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin. *Lancet*. 2016;388:2532–2561. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31357-5.
23. Silverman M.G., Ference B.A., Im K., Wiviott S.D., Giugliano R.P., Grundy S.M. et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions. *JAMA*. 2016;316:1289–1297. DOI: 10.1001/jama.2016.13985.
24. Ference B.A., Ginsberg H.M., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 2017;38(32):2459–2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
25. LaRosa J.C., Hunninghake D., Bush D., Criqui M.H., Getz G.S., Gotto A.M. et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation*. 1990;81(5):1721–1733. DOI: 10.1161/01.cir.81.5.1721.
26. Ravnskov U. Is atherosclerosis caused by high cholesterol? *QJM*. 2002;95(6):397–403. DOI: 10.1093/qjmed/95.6.397.
27. Solberg L.A., Hjermann I., Helgeland A., Holme I., Leren P.A., Strong J.P. Association between risk factors and atherosclerotic lesions based on autopsy findings in the Oslo Study: A Preliminary Report. In: *Atherosclerosis IV*; by eds. G. Schettler, Y. Goto, Y. Hata, G. Klose. Proc. 4 Int. Symp. Berlin: Springer; 1977:98–100.
28. Shestov D.B., Deev A.D., Klimov A.N., Davis C.E., Tyroler H.A. Increased risk of coronary heart disease death in men with low total and

- low density lipoprotein cholesterol in the Russian Lipid Research Clinics Prevalence Follow-up Study. *Circulation*. 1993;88(3):846–853. DOI: 10.1161/01.CIR.88.3.846.
29. Orchard T.J. The impact of gender and general risk factors on the occurrence of atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann. Med.* 1996;28(4):323–333. DOI: 10.3109/07853899608999089.
 30. Мельник М.В., Шилов А.М., Осия А.О., Грязнов Д.А. Статины в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Врач*. 2010;11:21–25.
 31. Koivisto P., Miettinen T.A. Long-term effects of ileal bypass on lipoproteins in patients with familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1984;70(2):290–296. DOI: 10.1161/01.cir.70.2.290.
 32. Gordon D.J. Cholesterol lowering and total mortality. Contemporary Issues in cholesterol lowering: Clinical and Population Aspects. New York, Marsel: Dekker; 1994:348.
 33. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomised placebocontrolled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
 34. Major Outcomes in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288(23):2998–3007. DOI: 10.1001/jama.288.23.2998.
 35. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711–1718. DOI: 10.1001/jama.285.13.1711.
 36. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383–1389. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)90566-5.
 37. Schatz I.J., Masaki K., Yano K., Chen R., Rodriguez B.L., Curb J.D. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: A Cohort Study. *Lancet*. 2001;58(9279):351–355. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05553-2.
 38. Zimetbaum P., Frishman W.H., Ooi W.L., Derman M.P., Aronson M., Gidez L.I. et al. Plasma lipid and lipoproteins and the incidence of cardiovascular disease in the very elderly. The Bronx aging study. *Arterioscler. Thromb.* 1992;12(4):416–423. DOI: 10.1161/01.atv.12.4.416.
 39. Jonsson A., Sigvaldason H., Sigfusson N. Total cholesterol and mortality after age 80 years. *Lancet*. 1997;350(9093):1778–1779. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)63609-4.
 40. Hamazaki T., Okuyama H., Ogushi Y. Towards a paradigm shift in cholesterol treatment. A re-examination of the cholesterol issue in Japan. *Ann. Nutr. Metab.* 2015;66(1–4):1–116. DOI: 10.1159/000381654.
 41. Ravnkov U. High cholesterol may protect against infections and atherosclerosis. *QJM*. 2003;96(12):927–934. DOI: 10.1093/qjmed/hcg150.
 42. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991;303(6807):893–896. DOI: 10.1136/bmj.303.6807.893.
 43. Sijbrads E.J.G., Westendorp R.G.J., Defesche J.D., de Meier P., Smelt A., Kastelein J.P. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: Family tree mortality study. *BMJ*. 2001;322(7293):1019–1023. DOI: 10.1136/bmj.322.7293.1019.
 44. Cenarro A., Artieda M., Castillo S., Mozas P., Reyes G., Tejedor D. et al. A common variant in the ABCA1 gene is associated with a lower risk for premature coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *J. Med. Genet.* 2003;40(3):163–168. DOI: 10.1136/jmg.40.3.163.
 45. Ravnkov U., Diamond D.M., Hama R., Hamazaki T., Hammar skjöld B., Hynes N. et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open*. 2016;6(6):e010401. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010401.
 46. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы). *Медицина в Кузбассе*. 2020;19(2):34–41.
 47. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;340(2):115–126. DOI: 10.1056/nejm199901143400207.
 48. Ridker P.M., Wilson P.W.F., Grundy S.M. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*. 2004;109(23):2818–2825. DOI: 10.1161/01.cir.0000132467.45278.59.
 49. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(16):1685–1695. DOI: 10.1056/nejmra043430.
 50. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M., Eda S., Eiriksdottir G., Rumley A. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(14):1387–1397. DOI: 10.1056/nejmoa032804.
 51. Rauchhaus M., Coats A.J., Anker S.D. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet*. 2000;356(9233):930–933. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02690-8.

References

1. Lopuhin Yu.M., Archakov A.I., Vladimirov Yu.A., Kogan E.M. Cholesterinosis. Moscow: Medicine; 1983:352 (In Russ.).
2. Gennis R. Biomembranes: Molecular structure and functions. Moscow: Mir; 1997:624 (In Russ.).
3. Shevchenko O.G. The role of cholesterol in the structural organization of erythrocyte membranes. *Vestnik Instituta Biologii Komi NC Uro RAN*. 2010;6:10–14 (In Russ.).
4. Petrova A.M., Kasimov M.R., Zefirov A.L. Brain cholesterol metabolism and its disorders: relationship with neurodegeneration and synaptic dysfunction. *Acta Naturae*. 2016;8(28):64–80 (In Russ.).
5. Williams C.M., Theale K.M.D. The effect of a low-fat diet on luteal-phase prolactin and oestradiol concentrations and erythrocyte phospholipids in normal premenopausal women. *BJN*. 1989;61(3):651–661. DOI: 10.1079/bjn19890152.
6. Dotsenko M.L., Alekseychik D.S., Pankratova Yu.Yu., Alekseychik S.G., Dotsenko K.E., Sankovich E.L. Cholesterol and immunity: Clinical and immunological parallels. *Nauka i Innovacii*. 2015;146(4):58–64 (In Russ.).
7. Muldoon M.F., Marsland A., Flory J.D., Rabin B.S., Whiteside T.L., Manuck S.B. Immune System Differences in Men with Hypo- or Hypercholesterolemia. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1997;84(2):145–149. DOI: 10.1006/clin.1997.4382.
8. Guo Q., Zou G. Progress of anti-infection of high density lipoprotein. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2013;38:954–958.
9. Chirkin A.A. Diagnostics, treatment and prevention of cardiovascular diseases. Minsk: Triolet; 2003:388 (In Russ.).
10. Jacobs D., Blackburn H., Higgins M., Reed D., Iso H., McMillan G. et al. Report of the conference on low blood cholesterol: Mortality associations. *Circulation*. 1992;86(3):1046–1060. DOI: 10.1161/01.cir.86.3.1046.
11. Iribarren C., Jacobs D.R., Sidney S., Claxton A.J., Feingold K.R. Cohort study of serum total cholesterol and in-hospital incidence of infectious diseases. *Epidemiol. Infect.* 1998;121(2):335–347. DOI: 10.1017/S0950268898001435.

12. Leardi S., Altifia F., Delmonaco S., Cianca G., Pietroletti R., Simifet M. Blood levels of cholesterol and postoperative septic complications. *Ann. Ital. Chir.* 2000;71(2):233–237.
13. Miguez M., Rosenberg R., Burbano X., Malow R. Cholesterol as a mediator of alcohol-induced risks for respiratory disease hospitalizations among people living with HIV. *J. AIDS Clin. Res.* 2011;S1:001. DOI: 10.4172/2155-6113.s1-001.
14. Feinleib M. Review of the epidemiological evidence for a possible relationship between hypocholesterolemia and cancer. *Cancer Res.* 1983;43(5):2503s–2507s.
15. Oganov R.G. Preventive cardiology: Successes, failures, prospects. *Kardiologia*. 1996;(3):4–8 (In Russ.).
16. Anderson K.M., Castelli W.P., Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA*. 1987;257:2176–2180. DOI: 10.1001/jama.1987.03390160062027.
17. Ulmer H., Kelleher C., Diem G. Why Eve is not Adam: Prospective follow-up in 149,650 women and men of cholesterol and other risk factors related to cardiovascular and all-cause mortality. *J. Womens Health (Larchmt.)*. 2004;13(1):41–53. DOI: 10.1089/154099904322836447.
18. Fernandez-Friera L., Fuster V., Lopez-Melgar B., Oliva B., Garcia-Ruiz L.M. Mendiguren J. et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. *JACC*. 2017;70:2979–2991. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.024.
19. Okuyama H., Hamazaki T., Hama R., Ogushi Y., Kobayashi T., Ohara N., Uchino H. A critical review of the Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel 2017. *Pharmacology*. 2018;101(3–4):184–218. DOI: 10.1159/000486374.
20. Rosenman R.H. Relationships of neurogenic and psychological factors to the regulation and variability of serum lipids. *Stress Medicine*. 1993;9(3):133–140. DOI: 10.1002/smi.2460090302.
21. Ravnkov U., Lorgieril M., Diamond D.M., Hama R., Hamazaki T., Hammar skjöld B. et al. LDL-C does not cause cardiovascular dis-

- ease: a comprehensive review of the current literature. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018;11(10):959–970. DOI: 10.1080/17512433.2018.1519391.
22. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin. *Lancet*. 2016;388:2532–2561. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31357-5.
 23. Silverman M.G., Ference B.A., Im K., Wiviott S.D., Giugliano R.P., Grundy S.M. et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions. *JAMA*. 2016;316:1289–1297. DOI: 10.1001/jama.2016.13985.
 24. Ference B.A., Ginsberg H.M., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 2017;38(32):2459–2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
 25. LaRosa J.C., Hunninghake D., Bush D., Criqui M.H., Getz G.S., Gotto A.M. et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation*. 1990;81(5):1721–1733. DOI: 10.1161/01.cir.81.5.1721.
 26. Ravnskov U. Is atherosclerosis caused by high cholesterol? *QJM*. 2002;95(6):397–403. DOI: 10.1093/qjmed/95.6.397.
 27. Solberg L.A., Hjermann I., Helgeland A., Holme I., Leren P.A., Strong J.P. Association between risk factors and atherosclerotic lesions based on autopsy findings in the Oslo Study: A Preliminary Report. In: *Atherosclerosis IV*; by eds. G. Schettler, Y. Goto, Y. Hata, G. Klose. Proc. 4 Int. Symp. Berlin: Springer; 1977:98–100.
 28. Shestov D.B., Deev A.D., Klimov A.N., Davis C.E., Tyroler H.A. Increased risk of coronary heart disease death in men with low total and low density lipoprotein cholesterol in the Russian Lipid Research Clinics Prevalence Follow-up Study. *Circulation*. 1993;88(3):846–853. DOI: 10.1161/01.CIR.88.3.846.
 29. Orchard T.J. The impact of gender and general risk factors on the occurrence of atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann. Med.* 1996;28(4):323–333. DOI: 10.3109/07853899608999089.
 30. Melnik M.B., Shilov A.M., Osiya A.O., Gryaznov D.A. Statins in primary and secondary prevention of cardiovascular. *Vrach*. 2010;11:21–25 (In Russ.).
 31. Koivisto P., Miettinen T.A. Long-term effects of ileal bypass on lipoproteins in patients with familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1984;70(2):290–296. DOI: 10.1161/01.cir.70.2.290.
 32. Gordon D.J. Cholesterol lowering and total mortality. Contemporary Issues in cholesterol lowering; Clinical and Population Aspects. New York, Marsel: Dekker; 1994:348.
 33. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7–22. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)09327-3.
 34. Major Outcomes in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288(23):2998–3007. DOI: 10.1001/jama.288.23.2998.
 35. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes The MIR-ACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711–1718. DOI: 10.1001/jama.285.13.1711.
 36. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383–1389. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)90566-5.
 37. Schatz I.J., Masaki K., Yano K., Chen R., Rodriguez B.L., Curb J.D. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: A Cohort Study. *Lancet*. 2001;58(9279):351–355. DOI: 10.1016/s0140-6736(01)05553-2.
 38. Zimetbaum P., Frishman W.H., Ooi W.L., Derman M. P., Aronson M., Gidez L.I. et al. Plasma lipid and lipoproteins and the incidence of cardiovascular disease in the very elderly. The Bronx aging study. *Arterioscler. Thromb.* 1992;12(4):416–423. DOI: 10.1161/01.atv.12.4.416.
 39. Jonsson A., Sigvaldason H., Sigfusson N. Total cholesterol and mortality after age 80 years. *Lancet*. 1997;350(9093):1778–1779. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)63609-4.
 40. Hamazaki T., Okuyama H., Ogushi Y. Towards a paradigm shift in cholesterol treatment. A re-examination of the cholesterol issue in Japan. *Ann. Nutr. Metab.* 2015;66(1–4):1–116. DOI: 10.1159/000381654.
 41. Ravnskov U. High cholesterol may protect against infections and atherosclerosis. *QJM*. 2003;96(12):927–934. DOI: 10.1093/qjmed/hcg150.
 42. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991;303(6807):893–896. DOI: 10.1136/bmj.303.6807.893.
 43. Sijbrands E.J.G., Westendorp R.G.J., Defesche J.D., de Meier P., Smelt A., Kastelein J.P. Mortality over two centuries in a lower risk for familial hypercholesterolaemia: Family tree mortality study. *BMJ*. 2001;322(7293):1019–1023. DOI: 10.1136/bmj.322.7293.1019.
 44. Cenarro A., Artieda M., Castillo S., Mozas P., Reyes G., Tejedero D. et al. A common variant in the *ABCA1* gene is associated with a lower risk for premature coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *J. Med. Genet.* 2003;40(3):163–168. DOI: 10.1136/jmg.40.3.163.
 45. Ravnskov U., Diamond D.M., Hama R., Hamazaki T., Hammarskjöld B., Hynes N. et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open*. 2016;6(6):e010401. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010401.
 46. Chaubin A.M., Grigoryeva Yu.V., Duplyakov D.V. Modern views about the pathophysiology of atherosclerosis. Part 1. The role of impaired lipid metabolism and endothelial dysfunction (literature review). *Medicine in Kuzbass*. 2020;19(2):34–41 (In Russ.).
 47. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;340(2):115–126. DOI: 10.1056/nejm199901143400207.
 48. Ridker P.M., Wilson P.W.F., Grundy S.M. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*. 2004;109(23):2818–2825. DOI: 10.1161/01.cir.0000132467.45278.59.
 49. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(16):1685–1695. DOI: 10.1056/nejmra043430.
 50. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M., Eda S., Eiriksdottir G., Rumley A. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(14):1387–1397. DOI: 10.1056/nejmoa032804.
 51. Rauchhaus M., Coats A.J., Anker S.D. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet*. 2000;356(9233):930–933. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02690-8.

Информация о вкладе авторов

Васильев А.П. – создание основной концепции и написание текста обзора.

Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. – сбор информации, редакционная и научная правка.

Все авторы ознакомлены со статьей и согласны с ее опубликованием.

Information on author contributions

Vasiliev A.P. – creation of the main concept and writing the text of the review.

Vasiliev A.P. and Streltsova N.N. – collection of information, editing, and scientific revision of the manuscript.

All authors are familiar with the article and agree to its publication.

Сведения об авторах

Васильев Александр Петрович, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, отделение артериальной гипертензии и коронарной недоста-

Information about the authors

Alexander P. Vasiliev, Dr. Sci. (Med.), Chief Research Scientist, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Research

точности, научный отдел клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4931-5383.

E-mail: sss@infarkta.net.

Стрельцова Нина Николаевна, научный сотрудник, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности, научный отдел клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8675-9103.

E-mail sss@infarkta.net.

 **Васильев Александр Петрович**, e-mail: sss@infarkta.net.

Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4931-5383.

E-mail: sss@infarkta.net.

Nina N. Streltsova, Research Scientist, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Research Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8675-9103.

E-mail: sss@infarkta.net.

 **Alexander P. Vasiliev**, e-mail: sss@infarkta.net.

Received August 23, 2021

Поступила 23.08.2021