

Для корреспонденции

Мустафин Рустам Наилевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
Адрес: 450008, Российская Федерация, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3
Телефон: (347) 272-41-73
E-mail: ruji79@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Мустафин Р.Н.¹, Галиева Э.А.²

Значение диеты в профилактике прогрессирования атеросклероза

The importance of the diet in the prevention of atherosclerosis progression

Mustafin R.N.¹, Galieva E.A.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, г. Уфа, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», 450076, г. Уфа, Российская Федерация

¹ Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 450008, Ufa, Russian Federation

² Ufa University of Science and Technology, 450076, Ufa, Russian Federation

Самым распространенным механизмом развития сердечно-сосудистых заболеваний является атеросклероз, обусловленный генетической предрасположенностью, гиперлипидемией, воспалением и нарушением метаболизма. Применяемые в современной медицине статины угнетают эндогенный синтез холестерина, но характеризуются диабетогенным эффектом, развитием непереносимости у 9,1% и мышечных симптомов у 10–25% пациентов. В связи с этим важное значение в профилактике развития и прогрессирования атеросклероза имеет правильно подобранная диета.

Цель работы – обобщить современные представления о возможностях профилактики развития и прогрессирования атеросклероза с помощью диетотерапии.

Материал и методы. Поиск литературы по определению значимости диеты в механизмах этиопатогенеза атеросклероза проводили по базам данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, ResearchGate, РИНЦ по ключевым

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, поиск литературных источников – оба автора, написание рукописи – Мустафин Р.Н.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – оба автора.

Для цитирования: Мустафин Р.Н., Галиева Э.А. Значение диеты в профилактике прогрессирования атеросклероза // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 6. С. 16–26. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-6-16-26>

Статья поступила в редакцию 17.09.2024. **Принята в печать** 12.12.2024.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Contribution. Concept and design of the study, search of literature sources – both authors, writing of the manuscript – Mustafin R.N.; editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – both authors.

For citation: Mustafin R.N., Galieva E.A. The importance of the diet in the prevention of atherosclerosis progression. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (6): 16–26. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-6-16-26> (in Russian)

Received 17.09.2024. **Accepted** 12.12.2024.

словам «atherosclerosis», «nutrition effects», «vegetarians», «mediterranean diet», «vegan diet», «plant food», «atherogenic food», «antiatherogenic food», «statins», «side effects», «complications».

Результаты. Анализ данных литературы показал, что антиатеросклеротическим действием обладают сырые и приготовленные без использования жарения растительные продукты и их компоненты, которые оказывают влияние на различные звенья патогенеза болезни. Содержащиеся в ягодах, чае, фруктах и овощах полифенолы снижают концентрации липопротеинов низкой плотности, провоспалительных цитокинов, ингибируют агрегацию тромбоцитов, нормализуют состояние эндотелия. Результаты метаанализов свидетельствуют о подавлении развития атеросклероза при потреблении ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, соевого белка, куркумы, острого перца, витамина D. Водорастворимые и нерастворимые пищевые волокна адсорбируют холестерин, снижают его всасывание и способствуют нормализации микрофлоры кишечника. Кисломолочные продукты, пробиотики и пребиотики потенцируют синтез кишечной микробиотой гиполипидогенных веществ. Развитию атеросклероза способствуют богатая холестерином, железом и сахаром пища, любые жареные продукты, независимо от применяемых жиров, потребление пищевых продуктов, содержащих фосфаты и кальций в составе пищевых добавок.

Заключение. Использование грамотной диетотерапии способствует профилактике развития и прогрессирования атеросклероза, что особенно актуально для пациентов с непереносимостью или противопоказаниями к использованию статинов. Необходим комплексный подход в выборе правильного питания не только с ограничением богатой холестерином пищи, но также правильная кулинарная обработка без жарки на масле, употребление обладающих антиатерогенным действием продуктов. Перспективен поиск новых лекарственных препаратов на основе биологически активных веществ, содержащихся в продуктах растительного происхождения.

Ключевые слова: атеросклероз; воспаление; диета; диетотерапия; пищевые волокна; полифенолы; статины; холестерин

The most common mechanism of the development of cardiovascular diseases is atherosclerosis, caused by genetic predisposition, hyperlipidemia, inflammation and metabolic disorders. Statins used in medicine inhibit endogenous cholesterol synthesis, but are characterized by diabetogenic effect, development of intolerance in 9.1%, and muscle symptoms in 10–25% of patients. Therefore, a well-chosen diet is important in atherosclerosis preventing.

The aim of the research was to summarize modern concepts on the possibilities of preventing the development and progression of atherosclerosis with the help of food.

Material and methods. A literature search to determine the significance of diet in atherosclerosis mechanisms was conducted using the PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, ResearchGate, and RSCI databases by keywords “atherosclerosis”, “nutrition effects”, “vegetarians”, “mediterranean diet”, “vegan diet”, “plant food”, “atherogenic food”, “antiatherogenic food”, “statins”, “side effects”, «complications».

Results. The analysis of literature data showed that raw and cooked (unfried) plant products and their components have an anti-atherosclerotic effect, which affects various links in atherosclerosis pathogenesis. Polyphenols contained in berries, tea, fruit and vegetables reduce low-density lipoproteins, pro-inflammatory cytokines, suppress platelet aggregation, and normalize endothelium state. The results of meta-analyses indicate suppression of atherosclerosis development with the consumption of ω -3 polyunsaturated fatty acids, soy protein, turmeric, hot peppers, and vitamin D. Water-soluble and insoluble dietary fibers adsorb cholesterol, reduce its absorption and contribute to anti-atherogenic properties of intestinal microflora. Fermented dairy products, probiotics and prebiotics potentiate the synthesis of hypolipidogenic substances by the intestinal microbiota. The development of atherosclerosis is promoted by food rich in cholesterol, iron and sugar, any fried foods regardless of the fats used, consumption of foods containing phosphates and calcium as food additives.

Conclusion. The use of competent diet therapy helps prevent atherosclerosis, which is especially important for patients with intolerance or contraindications to statin use. A comprehensive approach is needed in choosing the diet with limiting cholesterol-rich foods, and proper cooking without frying in oil, eating foods with antiatherogenic action. The search for new medicines based on bioactive compounds contained in plant products is promising.

Keywords: atherosclerosis; inflammation; diet; diet therapy; dietary fiber; polyphenols; statins; cholesterol

В глобальном масштабе сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина заболеваемости и смертности, составляя 32% всех причин и 44% всех случаев смерти от неинфекционных болезней. Из этих смертей 85% вызваны ишемической болезнью сердца (ИБС) и инсультом [1]. Атеросклероз (АС) является самым распространенным патофизиологическим процессом, лежащим в основе ССЗ. В большинстве случаев субклиническая фаза АС остается незамеченной на протяжении всей жизни, пока не произойдет серьезное сердечно-сосудистое событие. Ранними маркерами субклинической фазы АС являются утолщение комплекса «интима–медиа» сонной артерии и наличие каротидных бляшек [2]. Распространенность ИБС по всему миру составляет 5–8%, АС периферических артерий – 10–20% [3]. В патогенезе АС играют роль воспалительные процессы [4], дисфункция эндотелия [5] и дислипидемия [6], зависящая не только от наследственной предрасположенности и эпигенетических факторов [7], но также от характера питания пациентов.

Самым распространенным и эффективным способом лечения АС является применение ингибиторов гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы. Однако у 9,1% пациентов с АС определяется непереносимость статинов, факторами риска которой являются возраст, женский пол, ожирение, сахарный диабет, гипотиреоз и хроническая печеночная недостаточность, прием блокаторов кальциевых каналов, антиаритмических препаратов, алкоголя [8]. У 10–25% пациентов, получающих терапию статинами, определяются статин-ассоциированные мышечные симптомы от легкой или умеренной мышечной слабости до потенциально опасного для жизни рабдомиолиза [9]. При этом не определено достоверного эффекта приема коэнзима Q₁₀ на поражение мышц и мышечную боль вследствие употребления статинов [10]. Был подтвержден диабетогенный эффект использования статинов, поэтому необходим строгий мониторинг пациентов в отношении контроля уровня глюкозы в крови [11].

Представляет интерес поиск пищевых продуктов, содержащих вещества с выраженным антиатерогенным действием. К историческим примерам можно отнести ферментированный красный рис и грибы вешенки, в которых был обнаружен ранее именованный «монаколин К», в последующем названный ловастатином, наиболее известный ингибитор гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы. Сравнительный хемореактомный анализ данного природного статина с оценкой накопления в клетках и тканях человека показал его более благоприятный профиль безопасности по сравнению с синтетическими статинами [12]. Поэтому экстракты красного риса в дозе, соответствующей 3 мг ловастатина (монаколина К) в сутки, рекомендованы для использования у лиц с легкой и умеренной гиперхолестеринемией, которым не показана терапия статинами или не желающим принимать фармакологические препараты [13]. О роли характера питания на патогенез АС и риск связанных с ним осложнений свидетельствует недавний метаанализ обследования здорового

населения, показавший низкий процент АС и лучшие показатели артериальной жесткости у вегетарианцев по сравнению с всеядными людьми [14]. Опубликованные еще в 2014 г. данные о результатах многоцентрового рандомизированного исследования с участием лиц с высоким риском ССЗ показали благотворное влияние средиземноморской диеты на липидный профиль, воспаление, АС сонных артерий, а также на экспрессию проатерогенных генов, участвующих в АС и тромбозе (*TCF7L2*, *CETP*, *APOA2*, *IL-6*, *COX-2*). Средиземноморская диета характеризуется высоким процентом использования растительной пищи (овощей, фруктов, злаков, бобовых, семян и орехов); частым, но умеренным включением в рацион вина (особенно красного); обильным использованием оливкового масла в пище; низким потреблением сладостей, красного и обработанного мяса; умеренным приемом морепродуктов, рыбы, яиц, птицы, сыра и йогурта [15]. Определенную роль играет предотвращение ожирения за счет использования малых порций для профилактики АС. Метаанализ 2023 г. показал улучшение показателей биомаркеров эндотелиальной функции [уровни Е-селектина, межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), молекулы адгезии клеток сосудов 1-го типа (VCAM-1) и нитратов] при использовании диеты, направленной на снижение массы тела [5].

В отношении здорового питания имеет значение оптимальное соотношение белков, жиров и углеводов в рационе. Согласно результатам метаанализа 2018 г. высокий и низкий процент углеводов в рационе ассоциирован с повышенной смертностью у пожилых пациентов с АС [16]. Минимальный риск наблюдался при употреблении углеводов на уровне 50–55% от калорийности рациона. При этом источник пищи заметно изменял ассоциацию между потреблением углеводов и смертностью, которая снижалась при использовании растительного белка и жира, повышаясь при употреблении белков и жира животного происхождения (курица, свинина, говядина, баранина). Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение потребления углеводов более безопасно при условии употребления растительных продуктов в качестве источников жиров и белков [16]. Проведенный в 2022 г. метаанализ накопленных в научной литературе данных показал, что для здорового взрослого населения низкое потребление соли и продуктов животного происхождения, а также повышение потребления таких растительных продуктов, как овощи, фрукты, цельнозерновые, орехи и бобовые, замена животного масла оливковым и другими маслами, богатыми ненасыщенными жирными кислотами, снижают риск АС. Было показано, что красное и обработанное мясо повышают вероятность развития и прогрессирования АС, тогда как умеренное потребление мяса птицы показало нейтральную связь с ССЗ. Важное значение в профилактике АС имеет замена продуктов с высоким гликемическим индексом цельнозерновыми продуктами и блюдами из злаков с низким гликемическим индексом [17]. На развитие АС влияет не только состав пищи,

но и способы ее приготовления. Так, жаренные во фритюре картофельные и банановые чипсы и пикантные закуски способствуют АС. Поэтому более безопасным для здоровья альтернативным методом изготовления становятся жарка в электрическом поле и двухэтапная жарка [18]. Таким образом, в профилактике развития АС играют роль умеренное употребление пищи с низкой калорийностью, оптимальный состав углеводов, преимущественное содержание растительного белка и жира, снижение использования соли, пищи животного происхождения и жаренной во фритюре. Представляет интерес более подробное рассмотрение продуктов, оказывающих атерогенное и протективное действие в отношении развития АС, а также влияние различных микронутриентов и биологически активных веществ.

Пищевые продукты, способствующие развитию атеросклероза

Несмотря на эндогенный синтез холестерина, важное значение в его метаболизме имеет коммуникация печени с функционированием кишечника, через который организм избавляется от значительного количества холестерина путем преобразования в желчную кислоту и прямой экскрецией стерола с каловыми массами. Поскольку эндогенный синтез холестерина – сложный процесс, затрачивающий значительные энергетические ресурсы, в развитии АС немаловажную роль играет поступление холестерина из продуктов [19], особенно у пациентов, принимающих статины [8]. Поэтому потребление пищи животного происхождения, богатой холестерином (особенно красного и белого мяса), способствует повышению уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [20], развитию АС и ассоциированной с ним смертности [16]. О значении повышенных уровней холестерина как ключевого патогенетического звена АС свидетельствует увеличение в 18 раз по сравнению с общей популяцией риска данного заболевания у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, встречающейся с частотой 1:311 населения в мире [21].

На развитие АС влияют также продукты, способствующие воспалительным процессам и повышающие концентрацию интерлейкинов (ИЛ) 1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) и С-реактивного белка (СРБ), вовлеченных в патогенез АС. И, несмотря на приоритет употребления растительных жиров, имеет значение способ приготовления пищи [22]. В кулинарных маслах, богатых полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), при жарке образуются в высоких концентрациях гено- и цитотоксические продукты окисления липидов (включая эпоксижирные кислоты и альдегиды) за счет кислородных рециркуляционных перекисных всплесков. Данные токсины вместе с маслами пропитывают приготовляемую пищу и после всасывания через кишечник способствуют развитию АС [23]. Акцент на использовании только растительных продуктов также требует уточнения по отношению к их кулинарной обра-

ботке. Так, ежедневное употребление картофельных чипсов в течение 4 нед здоровыми добровольцами показало значительное увеличение концентрации окисленных ЛПНП, ИЛ-6, СРБ у курящих и некурящих одновременно с увеличением концентрации акриламида в их крови. Обнаруженные изменения являются факторами риска развития АС [24]. В то же время обследование пожилых людей с ИБС в субклинической стадии не обнаружило ассоциации между потреблением печеного картофеля и пюре с кальцификацией коронарных артерий [25].

Упаковка пищевых продуктов, пластификаторы в поливинилхлоридных материалах, фиксаторы в средствах личной гигиены и косметике содержат фталаты. В результате повседневного использования пластика при контакте его с пищей фталаты поступают в организм, нарушая метаболизм липидов и ускоряя развитие АС. Определена достоверная взаимосвязь АС с использованием фталатов и утолщением комплекса «интимамедиа» артерий [2]. Согласно результатам нескольких метаанализов, дополнительный прием кальция ассоциирован с повышенным риском ИБС, тогда как потребление кальция из пищевых источников не влияет на развитие АС коронарных артерий [26]. Проспективные клинические исследования свидетельствуют о достоверном повышении риска ИБС у мужчин при потреблении подслащенных сахаром напитков [27].

Атеросклероз ассоциирован со старением и укорочением теломер [28], поэтому потребление обработанного мяса (независимо от демографических данных, образа жизни и использования других продуктов и напитков) способствует развитию АС в связи с потенцированием укорочения теломер [29]. Высокие концентрации фосфата в сыворотке крови повышают риск развития субклинического коронарного АС и смерти от ССЗ на 44% [30]. Поскольку современная пищевая промышленность активно добавляет фосфаты в сырое мясо (для улучшения водоудерживающей способности и растворимости белка) и мясопродукты, их употребление также способствует развитию АС [31]. В экспериментах на ApoE $^{-/-}$ мышах определена роль перегрузки железом в усугублении течения АС, а также улучшение состояния сосудов при бедной железом диете и хелатной терапии железа. Поэтому рекомендуется ограничить потребление продуктов, богатых железом, пациентам с АС (красное гемовое мясо) [32]. Таким образом, при выборе диеты для профилактики АС необходим дифференцированный подход с исключением не только богатой холестерином пищи, но также некоторых способов хранения, переработки и приготовления (рис. 1).

Пищевые продукты, содержащие компоненты с антиатерогенным действием

Несмотря на то что холестерин синтезируется эндогенно, согласно метаанализу рандомизированных клинических исследований вегетарианские и веганские

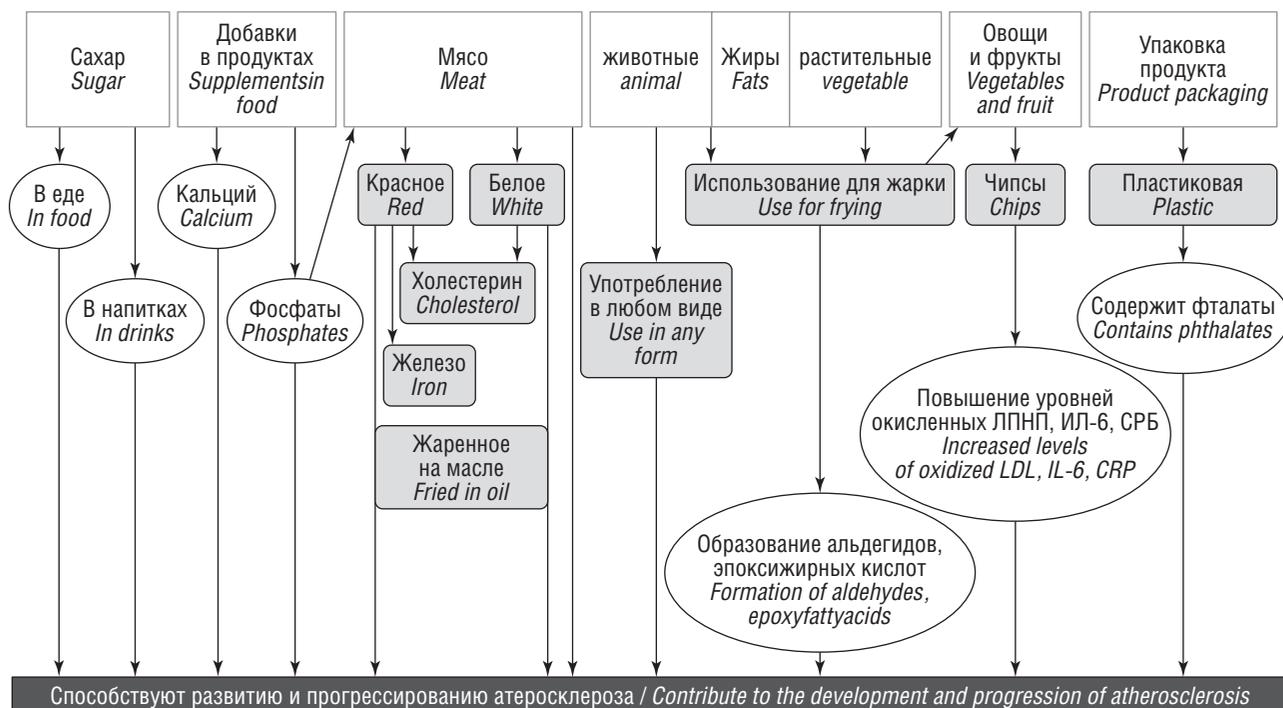


Рис. 1. Пищевые продукты, способствующие развитию атеросклероза

Fig. 1. Foods that contribute to the development of atherosclerosis

диеты ассоциированы с пониженными уровнями холестерина и ЛПНП в крови, уменьшая атеросклеротическую нагрузку [33]. В 2017 г. в исследовании с участием 3 696 778 человек была показана обратная ассоциация риска АС с частым потреблением овощей и фруктов [34]. Кроме того, увеличение использования в пищу томатных продуктов и добавок ликопина оказывало положительное влияние на функцию эндотелия и липидный профиль крови, эффективно снижая уровни ЛПНП [35]. Важными факторами развития АС являются молекулы адгезии, включая Е-селектин, Р-селектин, VCAM-1, ICAM-1. Поэтому использование в питании функциональных продуктов, содержащих биологически активные вещества с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, представляет большой интерес [36]. Обратная зависимость между уровнем связанной с ССЗ смертности и потреблением овощей и фруктов может быть обусловлена также содержанием в них полифенолов (флавоноидов и каротиноидов). К флавонолам, подклассу флаваноидов, относятся кемпферол, кверцетин, мирицетин, которые способствуют репарации ДНК, обладают противоопухолевым и антиоксидантным действиями, стимулируют эндотелиальную NO-синтазу, снижают экспрессию VCAM-1. Они содержатся в чернике, кудрявой капусте, чае, брокколи, репчатом луке, луке-порее [37].

Особенно богат полифенольным соединением – кверцетином, репчатый лук, ежедневный прием экстракта которого (4,3 г с содержанием кверцетина 51 мг) здоровыми мужчинами в течение 30 сут, согласно клиническому исследованию, достоверно нормализует эндо-

телиальную дисфункцию, ассоциированную с АС [38]. Согласно метаанализу рандомизированных контролируемых клинических испытаний употребление чеснока не оказывает существенного влияния на снижение уровня ЛПНП в крови [39]. Однако, как было показано в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, у пациентов с повышенным риском ССЗ прием экстракта чеснока (2,4 г/сут) в течение года положительно влиял на эластичность сосудов, восстанавливая нарушенную микрососудистую перфузию [40], достоверно подавлял прогрессирование кальцификации коронарных артерий со снижением артериального давления, уровней глюкозы и ИЛ-6 в крови [41].

В 2020 г. был опубликован систематический обзор накопленной в научной литературе информации об антиатерогенной роли полифенолов растительной пищи. Согласно полученным данным содержащиеся в кожуре цитрусовых плодов флавоны (танжеретин, синенсетин, нобилетин) ингибируют фосфорилирование протеиназы С, фосфолипазы PLC γ 2 и митоген-активируемой протеинкиназы в тромбоцитах [37]. Содержащиеся в лимонах, апельсинах и грейпфрутах флаваноны эридицитол, гесперетин и нарингенин уменьшают прогрессирование атеросклеротических бляшек, снижают уровни ЛПНП, триглицеридов, улучшают микрососудистую эндотелиальную реактивность. Изофлавоны сои (даидзеин, глицитин, генистеин) снижают риск ИБС и инфаркта миокарда [37]. Содержащиеся в чернике, ежевике, клубнике, вишне, баклажанах, луке, редисе, капусте, фасоли, злаках, красном вине антоцианиды снижают жесткость аорты, уровни триглицеридов, ЛПНП, общего

Содержание полифенолов в растительных продуктах и их протективные эффекты в отношении развития атеросклероза

Polyphenol content in plant foods and their protective effects against atherosclerosis

| Группа флаваноидов <i>Flavonoid group</i> | Название флаваноидов <i>Flavonoid</i> | Эффект воздействия <i>Effect of exposure</i> | Пищевые источники <i>Food sources</i> |
|--|--|--|--|
| Флаванолы | Кемпферол, кверцетин, мирицетин | Репарация ДНК, антиоксидантный эффект, стимулируют эндотелиальную NO-синтазу, снижают экспрессию VCAM-1 | Черника, кудрявая капуста, чай, брокколи, репчатый лук, лук-порей |
| Флавоны | Танжеретин, синенсетин, нобилетин | Ингибируют фосфорилирование PKC, фосфолипазы PLC γ 2 и MAPK в тромбоцитах | Цедра |
| Флаваноны | Эридикитол, гесперетин, нарингенин | Снижают уровни ЛПНП и триглицеридов в крови, улучшают микрососудистую эндотелиальную реактивность | Лимон, апельсин, грейпфрут |
| Антоцианиды | Антоцианиды | Снижают жесткость аорты, уровни триглицеридов, ЛПНП, общего холестерина, подавляют агрегацию тромбоцитов | Черника, ежевика, клубника, вишня, баклажаны, лук, редис, капуста, фасоль, злаки, красное вино |
| Фенольные кислоты | Коричная кислота | Способствует перекисному окислению ЛПНП, снижению уровней ЛПНП и триглицеридов | Кофейные зерна |
| Стильбены | Бензойная кислота | Подавление воспалительных процессов | Рожь, овес, ячмень, пшеница |
| | Ресвератрол | Ингибирует продукцию NF- κ B и других факторов воспаления, снижает уровни ЛПНП, тромбогенного PAI-1, стимулирует выработку противовоспалительного адипонектина, подавляет экспрессию eNOS, NFE2L2, Sirtuin-1, ETI, IL-8 | Виноград, красное вино |

холестерина, подавляют агрегацию тромбоцитов [37]. Ресвератрол винограда и вина ингибирует продукцию NF- κ B и других факторов воспаления, снижает уровни ЛПНП, тромбогенного PAI-1, стимулирует выработку противовоспалительного адипонектина, подавляет экспрессию генов eNOS, NFE2L2, Sirtuin-1, ETI, IL-8 [37]. Проведенный в 2024 г. метаанализ показал снижение уровня ФНО α и улучшение функции эндотелия за счет увеличения eNOS у лиц с риском ИБС при приеме ресвератрола в дозе 15 мг/сут [42]. Бензойная кислота, содержащаяся во ржи, овсе, ячмене и пшенице, обладает противовоспалительной и антимикробной активностью [37]. Употребление коричной кислоты кофейных зерен способствует снижению уровней ЛПНП и триглицеридов. Лигнин силимарин, содержащийся в злаковых, фруктах, расторопше пятнистой и льняном семени, также снижает уровни холестерина ЛПНП и общего холестерина, воспалительных биомаркеров РТХЗ, ФНО α , ИЛ-1 β [37]. В таблице представлены известные полифенолы, обладающие антиатеросклеротическим действием.

Наиболее богатыми источниками флаваноидов (кемпферол, апигенин, лютеолин, рутин, нобилетин, гесперетин, гесперидин, нарингенин, нарингин, кверцетин) как натуральных пигментов с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами являются цитрусовые. Данные флаваноиды модулируют молекулы адгезии, включая ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, P-селектин. Систематический обзор показал полезные свойства цитрусовых флаваноидов в доклинических моделях АС [36]. При введении цитрусовых флаваноидов была определена также нормализация маркеров хронического воспаления ФНО α , NF- κ B, интерлейкинов, маркеров окислительного стресса (глутатиона, супероксиддисмутазы) [36]. Кроме того, цитрусовые флаваноиды модулируют липидный обмен и другие метаболические параметры,

связанные с АС. Нарингенин, танжеретин, нобилетин и гесперидин являются потенциальными терапевтическими средствами для лечения метаболической дисрегуляции [43]. Содержащиеся в цитрусовых нарингенин и гесперидин ингибируют синтез холестерина путем подавления гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы [44].

Помимо полифенолов, ряд продуктов содержат и другие биологически активные соединения, обладающие антиатеросклеротическим действием. Их включение в рацион может стать мерой профилактики развития и прогрессирования АС. Согласно анализу экспериментальных исследований, содержащийся в куркуме 1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-дион, или куркумин, снижает уровни липидов и подавляет АС аорты [45]. В рандомизированном клиническом исследовании прием куркумина в дозе 500 мг/сут в течение 8 нед способствовал статистически значимым изменениям концентраций общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ФНО α у пациентов, перенесших коронарную плановую ангиопластику [46]. Результаты 10 контролируемых исследований свидетельствуют о том, что диетические добавки капсаициноидов снижают уровень общего холестерина, ЛПНП, не влияя на концентрацию триглицеридов и ЛПВП. Поскольку капсаициноиды содержатся в стручковом перце, данный естественный источник антиатеросклеротического вещества может быть рекомендован для профилактики и лечения АС [47]. Метаанализ показал, что добавление в рацион питания 15–40 г (в среднем 25 г) соевого белка в день позволяет достоверно снизить уровень ЛПНП в крови пациентов с легкой гиперхолестеринемией [48]. Из жареного зеленого чая Tianzhu Xianyuе был выделен полисахарид TPS3A, состоящий из арабинозы, галактозы, галактуроновой кислоты и рамнозы, потребление которого ApoE-/- мышами задерживало

прогрессирование атеросклеротических бляшек, модулировало дислипидемию и уменьшало трансформацию гладкомышечных клеток сосудов из сократительного в синтетический фенотип за счет активации экспрессии α -SMA и ингибирования OPN [49].

Анализ данных рандомизированных контролируемых исследований показал, что замена насыщенных жиров в рационе линолевой кислотой (ПНЖК семейства ω -6) эффективно снижает уровень холестерина в сыворотке, но не подтвердил гипотезу о том, что это приводит к снижению риска смерти от ИБС и других причин [50]. Согласно метаанализам высокие дозы ω -3 ПНЖК значительно замедляют прогрессирование АС, снижают риск смертности от всех причин, в том числе от ССЗ и событий у пациентов с АС [51], а потребление ω -6 ПНЖК и общего количества ПНЖК не показало значимой связи [52]. Кроме того, потребление ω -3 ПНЖК ассоциировано со значительным подавлением агрегации тромбоцитов у пациентов с ССЗ по сравнению со здоровыми лицами [53]. Следует отметить, что данные эффекты наблюдались при употреблении ПНЖК, не подвергнутых термической обработке, поскольку использование растительных масел для жарки с образованием альдегидов и эпоксижирных кислот может нивелировать антиатерогенное действие [23]. Помимо растительной пищи, протективным действием на развитие АС служит потребление жирной рыбы, что связано со значительным снижением уровня триглицеридов и увеличением уровня холестерина ЛПВП в крови [54].

Антиатерогенный эффект пищевых продуктов путем воздействия на кишечник

Риск АС снижен при потреблении пищевых волокон, не способных перевариваться ферментами желудочно-кишечного тракта человека. Такие пищевые волокна могут быть водорастворимыми [устойчивые крахмалы, фруктаны (инулин, фруктоолигосахариды), слизи, камеди, пектины, β -глюканы], содержащимися в ячмене, овсе, бобовых, овощах и фруктах. Они адсорбируют и связывают холестерин, снижая его всасывание и усиливая выведение с желчью и фекальными липидами. Кроме того, они снижают уровень холестерина, так как способствуют ферментации жиров бактериями до короткоцепочечных жирных кислот, оказывая гипохолестеринемический эффект. Нерастворимые пищевые волокна (гемицеллюлоза, лигнин, целлюлоза), которыми богаты отруби, семена, орехи, цельнозерновые продукты, сокращают время транзита по кишечнику и регулируют пищеварение. Рекомендуемая суточная норма потребления пищевых волокон, по некоторым данным, составляет 25 г/сут для женщин и 38 г/сут для мужчин [55]. Согласно многочисленным клиническим исследованиям употребление орехов в разумных количествах снижает уровни общего холестерина и ЛПНП с вероятным эффектом на развитие АС и других ССЗ [56]. В рандомизированных контролируемых исследованиях ежедневное употре-

бление 3 г ячменных [57] и овсяных [58] β -глюканов снижало уровни холестерина. Добавки волокон овса в пищу достоверно снижали концентрации общего холестерина и не относящегося к ЛПВП холестерина без изменений уровня глюкозы [59].

Кверцетин, наиболее богатым источником которого является репчатый лук, обладает антиоксидантной активностью и повышает ферментативную активность кишечной микробиоты, улучшая таким образом липидный профиль крови [60]. Эффект воздействия ягод и фитохимических веществ обусловлен также их способностью модулировать микробиоту кишечника, снижая соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* и активируя полезные бактерии, такие как *Akkermansia muciniphila* [61]. На ApoE-/- мышах определен наиболее мощный антиатерогенный эффект нарингенина цитрусовых, который в кишечнике усиливал синтез желчных кислот кишечной микрофлорой. Гесперидин цитрусовых активирует экспрессию генов транспортеров холестерина ABCA1, усиливая обратный транспорт холестерина [44]. Согласно проведенному в 2022 г. метаанализу нежирные и жирные молочные продукты при их употреблении в умеренных количествах не повышают риск АС, а регулярное употребление йогурта и небольшого количества сыра оказывает защитный эффект [17]. Протективное действие кисломолочных продуктов на развитие АС может быть связано с препятствием развития инфекции, вызывающей воспаление (усиливающего формирования АС-бляшек), нормализацией метаболизма холестерина и липидов кишечной микробиотой с образованием безвредных для сосудистой стенки метаболитов [62]. В связи с этим в комплексном лечении АС одной из рекомендаций может стать применение пробиотиков и пребиотиков. Модуляцию кишечной микрофлоры предлагают использовать в качестве нового метода лечения гиперхолестеринемии. Помимо указанных выше короткоцепочечных жирных кислот, протективным действием на развитие АС обладают такие метаболиты бактерий, как триметиламин N-оксид и желчные кислоты [63]. Таким образом, пищевые продукты могут предотвращать развитие и прогрессирование АС путем воздействия на различные звенья пищеварения (рис. 2).

Роль витаминов в профилактике и лечении атеросклероза

Атеросклероз периферических артерий отрицательно ассоциирован с потреблением витаминов E, C, B₆, A, фолиевой кислоты независимо от пола, возраста, курения, сахарного диабета и артериальной гипертензии [64]. Согласно результатам рандомизированных контролируемых исследований при помощи оценки кровотока опосредованного расширения (метод FMD, Flow Mediated Dilatation) определено, что потребление фолиевой кислоты в дозе 5000 мг/сут в течение 4–16 нед нормализует дисфункцию эндотелия и предотвращает развитие АС [65]. Подавляют воспаление при АС оптимальное

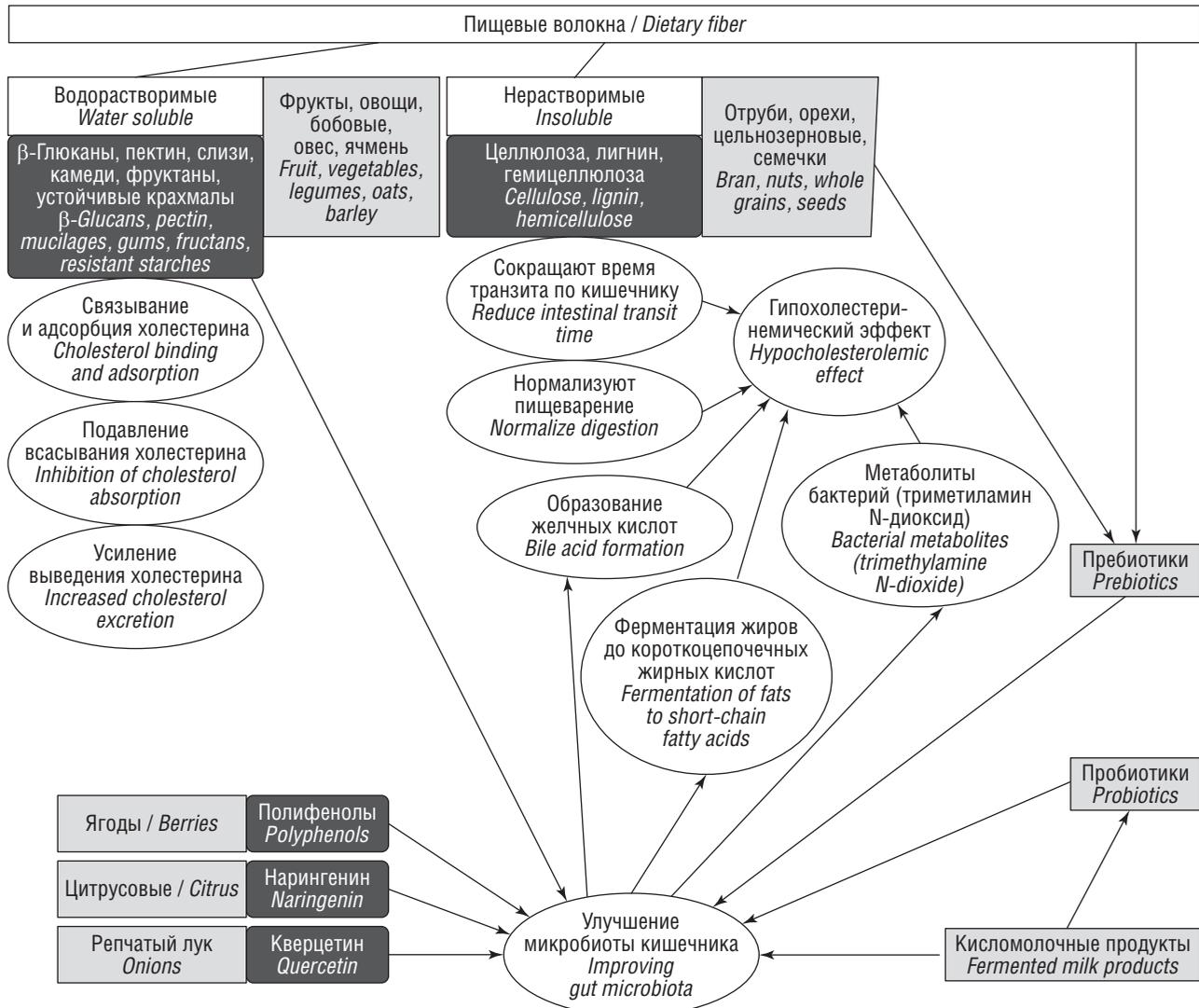


Рис. 2. Схема механизмов антиатеросклеротического действия пищевых продуктов путем воздействия на кишечник

Fig. 2. Scheme of anti-atherosclerotic mechanisms of action of food by influencing the intestine

потребление β-каротина, рибофлавина и ниацина [4]. Важное значение имеет использование в пищу продуктов, богатых витаминами, а не биологически активных добавок к пище, поскольку метаанализ рандомизированных контролируемых исследований не выявил никаких доказательств защитного эффекта добавок витаминов группы В на прогрессирование АС [66]. В экспериментах на клетках Caco2 (модель клеток кишечника человека) витамин Е снижал уровни холестерина и его апо-АI-опосредованную секрецию за счет подавления экспрессии генов, вовлеченных в пути синтеза холестерина [67]. Однако проведенный в 2024 г. метаанализ выявил эффект витамина Е на снижение риска ишемического инсульта только при его потреблении совместно с другими антиоксидантами, что нивелировалось повышением риска геморрагического инсульта [68].

Ключевыми факторами патогенеза АС являются макрофагальные пенистые клетки (МПК) в атеросклеротических бляшках. МПК являются дисфункциональ-

ными в отношении аутофагии. Витамин D и его рецептор ингибируют образование МПК и индуцируют аутофагию, значительно восстанавливая окислительную липопротеиновую аутофагию, усиливая опосредованный аутофагией распад липидов в макрофагах, тем самым подавляя превращение макрофагов в МПК [69]. В сравнительных экспериментах на юкатанских микросвинках, которых кормили пищей с высоким содержанием холестерина в течение 48 нед, дефицит витамина D снижал уровень ЛПВП в плазме и способствовал накоплению холестерина с развитием АС [70]. У животных, которым добавляли витамин D₃ в дозе 1000 и 3000 МЕ/сут, таких изменений не наблюдалось. На пенистых клетках, полученных из макрофагов моноцитарной линии человека, витамин D₃ способствовал поляризации в M2-макрофаги со снижением в них концентрации внутриклеточного свободного холестерина, экспрессии ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-6, а также оттоку холестерина [70]. В экспериментах на культивируемых эндотелиоцитах пупочной вены,

подвергнутых окислительному стрессу, предварительная обработка витамином D₃ снижала экспрессию связанных с апоптозом генов. Витамин D₃ активировал ген белка клеточной системы аутофагии беклина 1, способствовал фосфорилированию ERK1/2 и Akt, предотвращал потерю потенциала митохондриальной мембраны с последующим высвобождением цитохрома С и активацией каспазы. Таким образом, витамин D предотвращал гибель эндотелиоцитов путем модулирования апоптоза и аутофагии за счет ингибирования образования супероксидного аниона, поддержания функции митохондрий и жизнеспособности клеток, активации киназ и индукции образования NO [71]. В экспериментах на мышах удаление рецептора витамина D ускоряло развитие АС за счет усиления адгезии, миграции и переноса холестерина в атеросклеротическую бляшку. Увеличение образования МПК происходило из-за взаимодействия рецептора витамина D с изоформой Ca²⁺-АТФазы SERCA2b, способствуя дисфункции SERCA, активации стрессового CaMKII-JNK γ -PPAR γ сигналинга, а также индукции рецепторов-поглотителей CD36 и SR-A1 [72].

Удаление VDR усиливает АС, позволяя липидным моноцитам M2 прилипнуть, мигрировать и переносить холестерин в атеросклеротическую бляшку, а также увеличивая поглощение холестерина макрофагами и этерификацию. Увеличение образования пенных клеток является результатом отсутствия взаимодействия VDR-SERCA2b, что приводит к дисфункции SERCA, активации сигнала стресса ER-CaMKII-JNK γ -PPAR γ и индукции рецепторов-мусорщиков CD36 и SR-A1. Трансплантация костного мозга клеток, экспрессирующих VDR, мышам KODMAC улучшила чувствительность к инсулину, подавила АС и снизила образование пенных клеток.

У взрослых жителей Кореи уровень витамина D отрицательно ассоциировал с АС сонных артерий (по мере повышения уровня витамина в сыворотке снижался риск обнаружения бляшек) [73]. Систематический анализ результатов клинических исследований показал, что дефицит витамина D ассоциирован с субклиническим АС [74]. В рандомизированном исследовании показано снижение более 50% поглощения ЛПНП культивируемыми клетками (моноциты крови), выделенными от пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимавших витамин D₃ в дозе 4000 МЕ/сут в течение 4 мес, по сравнению с плацебо [75]. В результате общее содержание холестерина в моноцитах было снижено на 19%. По-

речный анализ циркулирующих моноцитов у пациентов с дефицитом витамина D выявил в 8 раз более высокое содержание в них эфира холестерина по сравнению с лицами с достаточным уровнем витамина D₃ [75]. В клинических исследованиях не отмечено пагубного влияния больших доз витамина D₃ на развитие и течение АС. Так, однократный прием 100 000 МЕ витамина D₃ пациентками с АС не влиял на эндотелиальную функцию и жесткость артерий, параметры воспаления и коагуляцию [76]. Метаанализы показали, что обогащение рациона витамином D₃ и/или дополнительный прием витамина D₃ улучшает эндотелиальную функцию [77], значительно снижает риск утолщения комплекса «интима–медиа» сонной артерии [78] и благотворно влияет на здоровье сердечно-сосудистой системы [79].

Заключение

Антиатерогенные компоненты пищевых продуктов растительного и животного происхождения могут стать основой для разработки новых комплексных лекарственных препаратов для лечения АС. Ягоды и фрукты, особенно цитрусовые, а также лук, кофейные зерна и злаки содержат различные полифенолы, снижающие концентрацию ЛПНП, подавляющие агрегацию тромбоцитов, нормализующие функцию эндотелия и подавляющие воспаление. Содержащиеся в бобовых, ячмене, овсе, овощах и фруктах растворимые пищевые волокна адсорбируют и связывают холестерин, снижая его всасывание. Грубые пищевые волокна отрубей, орехов, семян, цельнозерновых усиливают транзит холестерина через кишечник. Кроме того, пищевые волокна, пробиотики, пребиотики, кисломолочные продукты улучшают микробиоту кишечника, способствуя ферментации жиров бактериями до короткоцепочечных жирных кислот и синтеза ими желчных кислот. Важное значение имеет употребление рыбьего жира и кисломолочных продуктов, оказывающих антиатерогенное действие. Рекомендации о необходимости употребления преимущественно растительных продуктов, адекватного потребления витамина D₃, ω -3 ПНЖК, а также значительного ограничения богатой холестерином, сахаром, железом, приготовленной во фритюре или путем жарки пищи может стать важным звеном в профилактике и комплексном лечении АС.

Сведения об авторах

Мустафин Рустам Наилевич (Rustam N. Mustafin) – кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Уфа, Российская Федерация)

E-mail: ruji79@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Галиева Эвелина Алимовна (Evelyna A. Galieva) – магистр высшей школы педагогики и психологии ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» (Уфа, Российская Федерация)

E-mail: 30evelyna01@gmail.com

<http://orcid.org/0009-0009-4657-2665>

Литература/References

- GBD 2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392 (10 159): 1684–735. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31891-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31891-9)
- Mérida D.M., Acosta-Reyes J., Bayán-Bravo A., Moreno-Franco B., Laclaustra M., Guallar-Castillon P. Phthalate exposure and subclinical carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2024; 350: 124044. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.124044>
- Bauersachs R., Zeymer U., Brière J.B., Marre C., Bowrin K., Huelsebeck M. Burden of coronary artery disease and peripheral artery disease: a literature review. *Cardiovasc Ther*. 2019; 2019: 8295054. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/8295054>
- Fan H., Zhou J., Huang Y., Feng X., Dang P., Li G., et al. A proinflammatory diet is associated with higher risk of peripheral artery disease. *Nutrients*. 2022; 14 (17): 3490. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14173490>
- Mathur R., Ahmid Z., Ashor A.W., Shannon O., Stephan B.C.M., Siervo M. Effects of dietary-based weight loss interventions on biomarkers of endothelial function: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2023; 77 (10): 927–40. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-023-01307-6>
- Lampas S., Xenou M., Oikonomou E., Pantelidis P., Lysandrou A., Sarantos S., et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic diseases: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Molecules*. 2023; 28 (3): 969. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28030969>
- Мустафин Р.Н., Галиева Э.А. Роль микроРНК и ретроэлементов в патогенезе атеросклероза // Архив внутренней медицины. 2024. Т. 14, № 2. С. 85–95. DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2024-14-2-85-95> [Mustafin R.N., Galieva E.A. Role of MicroRNAs and retroelements in the pathogenesis of atherosclerosis. *Arkhiv vnutrenney meditsiny* [Archive of Internal Medicine]. 2024; 14 (2): 85–95. DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2024-14-2-85-95> (in Russian)]
- Bytyçi I., Penson P.E., Mikhailidis D.P., Wong N.D., Hernandez A.V., et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022; 43 (34): 3213–23. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac015>
- Vinci P., Panizon E., Tosoni L.M., Cerrato C., Pellicori F., Mearelli F., et al. Statin-associated myopathy: emphasis on mechanisms and targeted therapy. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (21): 11687. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22111687>
- Kennedy C., Köller Y., Surkova E. Effect of Coenzyme Q10 on statin-associated myalgia and adherence to statin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2020; 299: 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.006>
- Casula M., Mozzanica F., Scotti L., Tragni E., Pirillo A., Corrano G., et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017; 27 (5): 396–406. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.03.001>
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Хемореактивный анализ природных и синтетических статинов указывает на более благоприятный профиль безопасности монаколина К // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. Т. 199, № 3. С. 74–85. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-74-85> [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Chemoreactive analysis of natural and synthetic statins indicates a more favorable safety profile of monacolin K. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2022; 199 (3): 74–85. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-74-85> (in Russian)]
- Cicero A.F.G., Fogacci F., Stoian A.P., Toth P.P. Red yeast rice for the improvement of lipid profiles in mild-to-moderate hypercholesterolemia: a narrative review. *Nutrients*. 2023; 15 (10) 2288. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15102288>
- Saz-Lara A., Battino M., Del Saz Lara A., Cavero-Redondo I., Davalos A., et al. Differences in carotid to femoral pulse wave velocity and carotid intima media thickness between vegetarian and omnivorous diets in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis. *Food Funct*. 2024; 15 (3): 1135–43. DOI: <https://doi.org/10.1039/d3fo05061k>
- Ros E., Martínez-González M.A., Estruch R., Salas-Salvado J., Fito M., Martínez J., et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr*. 2014; 5 (3): 330S–6S. DOI: <https://doi.org/10.3945/an.113.005389>
- Seidemann 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 (9): e419–28. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30135-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30135-X)
- Riccardi G., Giosuè A., Calabrese I., Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2022; 118 (5): 1188–204. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab173>
- Juvvi P., Kumar R., Semwal A.D. Recent studies on alternative technologies for deep-fat frying. *J Food Sci Technol*. 2024; 61 (8): 1417–27. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-023-05911-z>
- Groen A.K., Bloks V.W., Verkade H., Kuipers F. Cross-talk between liver and intestine in control of cholesterol and energy homeostasis. *Mol Aspects Med*. 2014; 37: 77–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2014.02.001>
- Bergeron N., Chiu S., Williams P.T., King S.M., Krauss R.M. Effects of red meat, white meat, and nonmeat protein sources on atherogenic lipoprotein measures in the context of low compared with high saturated fat intake: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2019; 110 (1): 24–33. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz035>
- Hu P., Dharmayat K.I., Stevens C.A.T., Sharabiani M.T.A., Jones R.S., Watts G.F., et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2020; 141 (22): 1742–59. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795>
- Shivappa N., Steck S.E., Hurley T.G., Hussey J.R., Herbert J.R. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2014; 17: 1689–96. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1368980013002115>
- Grootveld M., Percival B.C., Leenders J., Wilson P.B. Potential adverse public health effects afforded by the ingestion of dietary lipid oxidation product toxins: significance of fried food sources. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 974. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12040974>
- Naruszewicz M., Zapolska-Downar D., Kośmider A., Nowicka G., Kozłowska-Wojciechowska M., Vikstrom A.S., et al. Chronic intake of potato chips in humans increases the production of reactive oxygen radicals by leukocytes and increases plasma C-reactive protein: a pilot study. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89 (3): 773–7. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26647>
- Qavi A.H., Zhou G., Ward R.E., Carr J.J., Ellison R.C., Arnett D.K., et al. Association of potato consumption with calcified atherosclerotic plaques in the coronary arteries: the NHLBI Family Heart Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023; 33 (12): 2413–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.07.027>
- Morelli M.B., Santulli G., Gambardella J. Calcium supplements: good for the bone, bad for the heart? A systematic updated appraisal. *Atherosclerosis*. 2020; 296: 68–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.008>
- Huang C., Huang J., Tian Y., Yang X., Gu D. Sugar sweetened beverages consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2014; 234 (1): 11–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.037>
- Samani N.J., Boulty B., Butler R., Thompson J.R., Goodall A.H. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet*. 2001; 358 (9280): 472–3. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05633-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05633-1)
- Nettleton J.A., Diez-Roux A., Jenny N.S., Fitzpatrick A.L., Jacobs D.R. Jr. Dietary patterns, food groups, and telomere length in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2008; 88 (5): 1405–12. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26429>
- Torrijó-Belanche C., Moreno-Franco B., Muñoz-Cabrejas A., Calvo-Galiano N., Casanovas J.A., Sayon-Orea C., et al. High serum phosphate is associated with cardiovascular mortality and subclinical coronary atherosclerosis: systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2024; 16 (11): 1599. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16111599>
- Molina R.E., Bohrer B.M., Mejia S.M.V. Phosphate alternatives for meat processing and challenges for the industry: a critical review. *Food Res Int*. 2023; 166: 112624. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.112624>
- Vinci F., Porto G., Simmelbauer A., Altamura S., Passos S.T., Garbowski M., et al. Atherosclerosis is aggravated by iron overload and ameliorated by dietary and pharmacological iron restriction. *Eur Heart J*. 2020; 41 (28): 2681–95. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz112>
- Koch C.A., Kjeldsen E.W., Frikke-Schmidt R. Vegetarian or vegan diets and blood lipids: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2023; 44 (28): 2609–22. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad211>
- Heffron S.P., Rockman C.B., Adelman M.G., Gianos E., Guo Yu., Xu J.F., et al. Greater frequency of fruit and vegetable consumption is associated with lower prevalence of peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017; 37: 1234–40. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308474>
- 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: 100–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.009>
- Ebrahim F., Ghazimoradi M.M., Fatima G., Bahramzoltani R. Citrus flavonoids and adhesion molecules: potential role in the management of atherosclerosis. *Heliyon*. 2023; 9 (11): e21849. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21849>
- Behl T., Bungau S., Kumar K., Zengin G., Khan F., Kumar A., et al. Pleotropic effects of polyphenols in cardiovascular system. *Biomed Pharmacother*. 2020; 130: 110714. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110714>
- Nakayama H., Tsuge N., Sawada H., Higashi Y. Chronic intake of onion extract containing quercetin improved postprandial endothelial dysfunction in healthy men. *J Am Coll Nutr*. 2013; 32 (3): 160–4. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.797858>
- Sahebkar A., Serban C., Ursoniu S., Banach M. Effect of garlic on plasma lipoprotein(a) concentrations: a systematic review and meta-analysis of

- randomized controlled clinical trials. *Nutrition*. 2016; 32 (1): 33–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.06.009>
40. Lindstedt S., Wlosinska M., Nilsson A.C., Hlebowicz J., Fakhro M., Sheikh R. Successful improved peripheral tissue perfusion was seen in patients with atherosclerosis after 12 months of treatment with aged garlic extract. *Int Wound J*. 2021; 18 (5): 681–91. DOI: <https://doi.org/10.1111/iwj.13570>
 41. Wlosinska M., Nilsson A.C., Hlebowicz J., Hauggaard A., Kjellin M., Fakhro M., et al. The effect of aged garlic extract on the atherosclerotic process - a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC Complement Med Ther*. 2020; 20 (1): 132. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-020-02932-5>
 42. Damay V.A., Ivan I. Resveratrol as an anti-inflammatory agent in coronary artery disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Chin J Integr Med*. 2024; 30 (10): 927–37. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11655-024-3665-0>
 43. Mulvihill E.E., Burke A.C., Huff M.W. Citrus flavonoids as regulators of lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Annu Rev Nutr*. 2016; 36: 275–99. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-050718>
 44. Wang F., Zhao C., Yang M., Zhang L., Wei R., Meng K., et al. Four citrus flavanones exert atherosclerosis alleviation effects in ApoE(-/-) mice via different metabolic and signaling pathways. *J Agric Food Chem*. 2021; 69 (17): 5226–37. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c01463>
 45. Lin K., Chen H., Chen X., Qian J., Huang S., Huang W. Efficacy of curcumin on aortic atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis in mouse studies and insights into possible mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020: 1520747. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/1520747>
 46. Helli B., Gerami H., Kavianpour M., Heybar H., Hosseini S.K., Haghighian H.K. Curcumin nanomicelle improves lipid profile, stress oxidative factors and inflammatory markers in patients undergoing coronary elective angioplasty; a randomized clinical trial. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021; 21 (11): 2090–8. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871530321666210104145231>
 47. Kelava L., Nemeth D., Hegyi P., Keringer P., Kovacs D.K., Balasko M., et al. Dietary supplementation of transient receptor potential vanilloid-1 channel agonists reduces serum total cholesterol level: a meta-analysis of controlled human trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022; 62 (25): 7025–35. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1910138>
 48. Harland J.I., Haffner T.A. Systematic review, meta-analysis and regression of randomised controlled trials reporting an association between an intake of circa 25 g soya protein per day and blood cholesterol. *Atherosclerosis*. 2008; 200 (1): 13–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.04>
 49. Zheng C., Chen S., Deng Y.Y., Qian X.P., Chen Y.Y., Hong C.Z., et al. Purification, structural characteristics and anti-atherosclerosis activity of a novel green tea polysaccharide. *Int J Biol Macromol*. 2024; 254 (pt 1): 127705. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127705>
 50. Ramsden C.E., Zamora D., Majchrzak-Hong S., Faurot K.R., Broste S.K., et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968–73). *BMJ*. 2016; 353: i1246. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i1246>
 51. Sekikawa A., Cui C., Sugiyama D., Fabio A., Harris W.S., Zhang X. Effect of high-dose marine omega-3 fatty acids on atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients*. 2019; 11 (11): 2599. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11112599>
 52. Luo S., Hou H., Wang Y., Li Y., Zhang L., Zhang H., et al. Effects of omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Food Funct*. 2024; 15 (3): 1208–22. DOI: <https://doi.org/10.1039/d3fo02522e>
 53. Gao L.G., Cao J., Mao Q.X., Lu X., Zhou X., Fan L. Influence of omega-3 polyunsaturated fatty acid-supplementation on platelet aggregation in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2013; 226 (2): 328–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.056>
 54. Alhassan A., Young J., Lean M.E.J., Lara J. Consumption of fish and vascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Atherosclerosis*. 2017; 266: 87–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.028>
 55. Soliman G.A. Dietary fiber, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Nutrients*. 2019; 11 (5): 1155. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11051155>
 56. Arnesen E.K., Thorisdottir B., Bärebring L., Soderlund F., Nwaru B.I., Spielau U., et al. Nuts and seeds consumption and risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes and their risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Food Nutr Res*. 2023; Feb 14: 67. DOI: <https://doi.org/10.29219/fnr.v67.8961>
 57. Wang Y., Harding S.V., Thandapilly S.J., Tosh S.M., Jones P.J.H., Ames N.P. Barley β -glucan reduces blood cholesterol levels via interrupting bile acid metabolism. *Br J Nutr*. 2017; 118 (10): 822–9. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114517002835>
 58. Gulati S., Misra A., Pandey R.M. Effects of 3 g of soluble fiber from oats on lipid levels of Asian Indians – a randomized controlled, parallel arm study. *Lipids Health Dis*. 2017; 16 (1): 71. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0460-3>
 59. Cicero A.F.G., Fogacci F., Veronesi M., Strocchi E., Grandi E., 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. *Nutrients*. 2020; 12 (3): 686. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12030686>
 60. Grzelak-Błaszczak K., Milala J., Kosmala M., Kolodziejczyk K., Sojka M., Czarnecki A., et al. Onion quercetin monoglycosides alter microbial activity and increase antioxidant capacity. *J Nutr Biochem*. 2018; 56: 81–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.002>
 61. Khalili L., Centner A.M., Salazar G. Effects of berries, phytochemicals, and probiotics on atherosclerosis through gut microbiota modification: a meta-analysis of animal studies. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (4): 3084. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24043084>
 62. Jonsson A.L., Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14 (2): 79–87. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.183>
 63. Vourakis M., Mayer G., Rousseau G. The role of gut microbiota on cholesterol metabolism in atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (15): 8074. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22158074>
 64. Naqvi A.Z., Davis R.B., Mukamal K.J. Nutrient intake and peripheral artery disease in adults: key considerations in cross-sectional studies. *Clin Nutr*. 2014; 33: 443–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.06.011>
 65. Liu Y., Tian T., Zhang H., Gao L., Zhou X. The effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid on flow-mediated vasodilation in patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2014; 235 (1): 31–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.032>
 66. Bleys J., Miller E.R. 3rd, Pastor-Barriuso R., Appel L.J., Guallar E. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84 (4): 880–887. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.4.880>
 67. Landrier J.F., Gouranton E., Reboul E., Cardinault N., Yazidi C.E., Malezet-Desmoullins C., et al. Vitamin E decreases endogenous cholesterol synthesis and apo-AI-mediated cholesterol secretion in Caco-2 cells. *J Nutr Biochem*. 2010; 21 (12): 1207–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.10.008>
 68. Maggio E., Bocchini V.P., Carnevale R., Pignatelli P., Violi F., Loffredo L. Vitamin E supplementation (alone or with other antioxidants) and stroke: a meta-analysis. *Nutr Rev*. 2024; 82 (8): 1069–78. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad114>
 69. Kumar S., Nanduri R., Bhagyaraj E., Kalra R., Ahuja N., Chacko A.P., et al. Vitamin D3-VDR-PTPN6 axis mediated autophagy contributes to the inhibition of macrophage foam cell formation. *Autophagy*. 2021; 17 (9): 2273–89. DOI: <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1822088>
 70. Yin K., You Y., Swier V., Tang L., Radwan M.M., Pandya A.N., et al. Vitamin D protects against atherosclerosis via regulation of cholesterol efflux and macrophage polarization in hypercholesterolemic swine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35 (11): 2432–42. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.306132>
 71. Uberti F., Lattuada D., Morsanuto V., Nava U., Bolis G., Vacca G., et al. Vitamin D protects human endothelial cells from oxidative stress through the autophagic and survival pathways. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (4): 1367–74. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2103>
 72. Oh J., Riek A.E., Darwech I., Funai K., Shao J., Chin K., et al. Deletion of macrophage Vitamin D receptor promotes insulin resistance and monocyte cholesterol transport to accelerate atherosclerosis in mice. *Cell Rep*. 2015; 10 (11): 1872–86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.02.043>
 73. Choi Y.K., Song S.W., Shin B.R., Kim J.A., Kim H.N. Serum vitamin D level is negatively associated with carotid atherosclerosis in Korean adults. *Int J Food Sci Nutr*. 2017; 68 (1): 90–6. DOI: <https://doi.org/10.1080/09637486.2016.1216526>
 74. Lupoli R., Vaccaro A., Ambrosino P., Poggio P., Amato M., Minno M.N.D.D. Impact of Vitamin D deficiency on subclinical carotid atherosclerosis: a pooled analysis of cohort studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102 (7): 2146–53. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00342>
 75. Limonte C.P., Zelnick L.R., Hoofnagle A.N., Thadhani R., Melamed M.L., Mora S., et al. Effects of vitamin D3 supplementation on cardiovascular and cancer outcomes by eGFR in VITAL. *Kidney360*. 2022; 3 (12): 2095–105. DOI: <https://doi.org/10.34067/KID.0006472022>
 76. Stricker H., Tosi Bianda F., Guidicelli-Nicolosi S., Limoni C., Colucci G. Effect of a single, oral, high-dose vitamin D supplementation on endothelial function in patients with peripheral arterial disease: a randomized controlled pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012; 44 (3): 307–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.06.023>
 77. Pincombe N.L., Pearson M.J., Smart N.A., King N., Dieberg G. Effect of vitamin D supplementation on endothelial function – an updated systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019; 29 (12): 1261–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.08.005>
 78. Sâidifard N., Tangestani H., Djafarian K., Shab-Bidar S. Serum vitamin D level and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized control trials. *Horm Metab Res*. 2020; 52 (5): 305–15. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1153-0657>
 79. Zhou A., Selvanayagam J.B., Hyppönen E. Non-linear Mendelian randomization analyses support a role for vitamin D deficiency in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J*. 2022; 43 (18): 1731–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab809>