

Патогенетическое обоснование применения ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы и антиоксиданта коэнзима Q₁₀ в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии

Дзугкоев С. Г., Гармаш О. Ю., Дзугкоева Ф. С.

Институт биомедицинских исследований — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук». Владикавказ, Россия

В обзоре обсуждается вопрос о механизмах развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз, а также оптимизация способов их профилактики и лечения. Проведенные в последние годы экспериментальные и клинические исследования показали важную роль сосудистого эндотелия в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса. Ишемия миокарда, активация свободнорадикальных процессов, нарушение биоэнергетики инициируют снижение уровня продукции оксида азота — основного вазодилататора. В этой связи интерес ученых направлен на поиск новых лекарственных препаратов, способных воздействовать на основные патогенетические звенья ишемической болезни сердца. Препаратами выбора в настоящее время остаются статины. Однако они не всегда эффективны, неоднозначно влияют на показатели окислительного потенциала клеток миокарда и функцию эндотелия. Более того, ингибирование мевалонового пути синтеза холестерина сопровождается дефицитом коэнзима Q₁₀ — основного клеточного антиоксиданта, защищающего фосфолипиды клеточных мембран от свободных радикалов. Обсуждается вопрос о целесообразности

применения коэнзима Q₁₀ в комплексном лечении и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, перекисное окисление липидов, супероксиддисмутаза, каталаза, оксид азота, холестерин, липопротеины, статины, коэнзим Q₁₀.


Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/02-2021

Рецензия получена 21/03-2021

Принята к публикации 20/06-2021



Для цитирования: Дзугкоев С. Г., Гармаш О. Ю., Дзугкоева Ф. С. Патогенетическое обоснование применения ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы и антиоксиданта коэнзима Q₁₀ в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2793. doi:10.15829/1728-8800-2021-2793 

Pathogenetic rationale for using an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase and an antioxidant coenzyme Q₁₀ in the treatment and prevention of cardiovascular disease

Dzugkoev S. G., Garmash O. Yu., Dzugkoeva F. S.

Institute of Biomedical Research — a branch of the Vladikavkaz Research Center. Vladikavkaz, Russia

The review discusses atherosclerosis-related mechanisms of cardiovascular disease development, as well as the optimization of their prevention and treatment methods. Recent experimental and clinical studies have shown the important role of vascular endothelium in the development and progression of atherosclerosis. Myocardial ischemia, activation of free-radical processes and impaired bioenergetics initiate a decrease in production of nitric oxide, which plays major vasodilator role. In this regard, the scientists is interested in the search for new drugs that can affect the main pathogenetic links of coronary artery disease. Statins are currently the drugs of choice. However, they are not always effective and have an ambiguous effect on oxidative potential of myocardial cells and endothelial function. Moreover, inhibition of mevalonic pathway for cholesterol synthesis is accompanied by a deficiency of coenzyme Q₁₀, which is the central cellular antioxidant that protects phospholipids of cell membranes from free radicals.

Rationale of using coenzyme Q₁₀ in the complex treatment and secondary prevention of cardiovascular diseases, including coronary artery disease, is discussed.

Keywords: coronary artery disease, lipid peroxidation, superoxide dismutase, catalase, nitric oxide, cholesterol, lipoproteins, statins, coenzyme Q₁₀.

Relationships and Activities: none.

Dzugkoev S. G.* ORCID: 0000-0002-0597-6104, Garmash O. Yu. ORCID: 0000-0001-5934-6186, Dzugkoeva F. S. ORCID: 0000-0002-4208-8157.

*Corresponding author:

biohimik-bog@mail.ru, Garmash.ok@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: biohimik-bog@mail.ru, Garmash.ok@mail.ru

Тел.: + 7 (918) 821-16-10

[Дзугкоев С. Г.* — д.м.н., зав. отделом патофизиологии института, ORCID: 0000-0002-0597-6104, Гармаш О. Ю. — сотрудник (лаборант) отдела патофизиологии института, ORCID: 0000-0001-5934-6186, Дзугкоева Ф. С. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела патофизиологии института, ORCID: 0000-0002-4208-8157].

Received: 03/02-2021
Revision Received: 21/03-2021
Accepted: 20/06-2021

coenzyme A reductase and an antioxidant coenzyme Q₁₀ in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2793. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2793

For citation: Dzugkoev S. G., Garmash O. Yu., Dzugkoeva F. S. Pathogenetic rationale for using an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-

АОС — антиоксидантная система, АФК — активные формы кислорода, ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А, ДЭ — дисфункция эндотелия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС — холестерин, ФК — функциональный класс, ХСН — сердечная недостаточность, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза, NO — оксид азота.

Изучение механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и оптимизация способов их лечения остается актуальной проблемой в мире и в России, в частности. Актуальность изучения этой патологии обусловлена ее лидирующей позицией среди причин, вызывающих рост показателей инвалидности и смертности среди лиц трудоспособного возраста [1, 2]. На фоне атеросклероза венечных артерий и ишемии миокарда образуются активные формы кислорода (АФК), которые индуцируют процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развитие окислительного стресса. В этих условиях холестерин (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) подвергается окислительной модификации, что повышает его атерогенность. Следует отметить данные клинических и экспериментальных исследований, показавших роль окислительного стресса в нарушении обмена ХС, нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия сосудов и сниженной продукции оксида азота (NO) — основного вазодилатирующего фактора — в развитии дисфункции эндотелия (ДЭ). Поэтому становится понятным внимание ученых к поиску препаратов, снижающих уровень ХС в крови и способствующих восстановлению функции эндотелия сосудов. Анализируя данные литературы, следует отметить, что препаратами выбора оказались ингибиторы синтеза ХС на стадии мевалоновой кислоты — статины, которые одновременно вызывают подавление образования двух компонентов антиоксидантной системы (АОС) — коэнзима Q₁₀ и селенопротеидов. В связи с этим некоторые клинические исследования демонстрируют при терапии статинами побочные явления — миалгии, рабдомиолиз, почечную недостаточность. Имеются единичные экспериментальные исследования, подтверждающие снижение содержания коэнзима Q₁₀ в организме на фоне ингибиторов синтеза ХС.

Целью обзора является анализ современных данных литературы о роли метаболических нарушений в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) и других кардиальных патологий, а также патогенетически обоснованная оптимизация методов лечения и профилактики.

Методологические подходы, используемые в обзоре, основываются на изучении достаточного количества источников литературы в плане реализа-

ции поставленной цели. В процессе анализа данных литературы использован критический подход к изучаемым работам, их соответствие адекватности статистическим методам и разная научная платформа подходов к обсуждаемой проблеме. Особое внимание уделено рассмотрению причинно-следственных связей метаболических нарушений, включая ПОЛ, нарушения АОС, возможности образования NO и транспорта ХС в составе липопротеинов плазмы крови. Эти процессы рассматриваются в плане их участия в развитии сердечно-сосудистой патологии, включая ИБС. Рассматриваются также возможные пути их коррекции.

Эпидемиологические исследования выявили так называемые факторы риска, связанные с образом жизни, метаболическими и генетическими характеристиками. Их наличие способствует развитию болезней, обусловленных атеросклерозом. В ходе многочисленных исследований доказана причинно-следственная связь между повышенным уровнем общего ХС, ХС ЛНП и ССЗ атеросклеротического генеза [3]. В то же время снижение содержания в крови ХС ЛНП сопровождается уменьшением частоты сердечно-сосудистых катастроф [4]. Наиболее часто встречающейся формой ССЗ является ИБС, для которой характерно нарушение баланса между кровотоком в венечных артериях и метаболическими потребностями миокарда.

Экспериментальные и клинические исследования, проведенные в этой области, показали важную роль сосудистого эндотелия в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения артериального русла [4-6]. Сосудистый эндотелий рассматривается как системный изолированный орган, участвующий в регуляции центральной и региональной гемодинамики, гемокоагуляционной и иммунной систем, воспалительной реакции и ряда других функций. Однако особо важная роль в аспекте микроциркуляторной гемодинамики при- дается вазорегулирующей способности, связанной с продукцией NO, который синтезируется эндотелиальными клетками [7, 8]. Физиологический уровень NO определяется уровнем экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), наличием субстрата синтеза L-аргинина, а также интенсивностью свободно-радикального окисления. Синтез NO происходит в определенном режиме небольшими

порциями и зависит от концентрации Ca^{2+} в NO-синтезирующей клетке. Освободившийся из эндотелиоцитов NO диффундирует в гладкомышечные клетки и запускает каскад реакций, завершающийся миорелаксацией и вазодилатацией.

Активация свободно-радикальных процессов, нарушение внутриклеточного энергетического обмена, характерные для ИБС, вызывают ингибирование экспрессии eNOS и перекисную модификацию молекулы NO. Эту совокупность метаболических изменений, вызывающих повреждение сосудистого эндотелия у больных ИБС, можно рассматривать как общий патологический процесс, называемый ДЭ. Нарушение NO-образующей функции эндотелия приводит не только к ускоренному развитию атеросклеротического процесса в сосудистой стенке, но и препятствует эффективности действия лекарственных средств: антиангинальных и антигипертензивных. Причина этого заключается в нарушении взаимодействия в системе L-аргинин-eNOS-NO [7-9].

Поддержанию активности свободно-радикальных процессов у больных ИБС способствует недостаток восстановленных коферментов: тетрагидробиоптерина, никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАД(Ф)-Н), а также флавиновых. Причиной образования АФК может оказаться и так называемое “разобщение” eNOS, которая состоит из двух субъединиц (редуктазной и оксидазной) т.е. разделение процессов восстановления молекулярного кислорода с окислением L-аргинина [10].

В этих условиях происходит значительное увеличение синтеза АФК и продукта реакции NO с супероксиданион радикалом с образованием пероксинитрита. При гиперхолестеринемии наблюдается нарушение активности АОС, включая глутатионовый механизм — важнейший физиологический путь элиминации активных радикалов [11].

Таким образом, одним из существенных факторов риска развития ИБС является окислительный стресс, а также окислительная химическая модификация ЛНП, в связи с чем они становятся неизвестными ЛНП-рецепторами. Свое участие вносит аполипопротеин (апо) В-100. Нарушение аффинности взаимодействия ЛНП с апо В, Е-рецепторами приводит к снижению утилизации ХС клетками тканей и увеличению его концентрации в крови. Поэтому модифицированные ЛНП поглощаются макрофагами, на поверхности которых экспрессируются “скэвенджер”-рецепторы, способные осуществлять неконтролируемый захват ЛНП; в результате образуются пенные клетки, которые накапливаются и откладываются в субэндотелиальном пространстве. Развивается липоидоз сосудистой стенки, происходит миграция гладкомышечных клеток из меди и интима, усиление их пролиферации и ускоренное развитие атеросклероза [12-14]. Дисбаланс между прооксидантами и ан-

тиоксидантами определяет развитие, прогрессирование окислительного стресса и, в результате, свободнорадикальной патологии. Очевидно, что при патологии сердечно-сосудистой системы важно оценивать реальное соотношение всех взаимодействующих патогенетических факторов. В связи с этим дальнейшее изучение факторов риска возникновения атеросклероза и его осложнений не теряет своей актуальности [4, 5, 15, 16].

Анализ вышеизложенного позволяет заключить, что ДЭ проявляется нарушением взаимозависимых сосудорасширяющих и сосудосуживающих реакций. Повышение экспрессии локальных вазоактивных веществ при артериальной гипертензии, курении, ожирении, гиперхолестеринемии (модифицируемые факторы риска) и наследственность (немодифицируемый фактор) может приводить к повреждению структуры сосудистой стенки, адгезии моноцитов, фагоцитирующих перекисномодифицированные ЛНП [17, 18]. Принимая во внимание роль этих факторов в патогенезе атеросклероза и нарушении коронарной гемодинамики, становится понятным пристальное внимание ученых к поиску препаратов, снижающих уровень ХС ЛНП и степень риска развития инфаркта миокарда (ИМ). В этом плане стратегия лечения последующих осложнений, именуемая как вторичная профилактика, должна быть направлена на торможение прогрессирования и, возможно, на достижение частичного регресса атеросклероза венечных артерий, что позволит уменьшить количество случаев госпитализации и преждевременной смерти.

Медикаментозная составляющая вторичной профилактики включает препараты гемодинамического плана и гиполипидемического действия — статины [19, 20]. Статины ингибируют ключевую реакцию синтеза ХС, действуя на активность фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы. Снижение внутриклеточной концентрации ХС сопровождается повышением экспрессии на поверхности клеток рецепторов к ЛНП, что приводит к снижению уровня ХС ЛНП в крови [21, 22]. В настоящее время статины широко применяются в медицине как препараты, снижающие уровень общего ХС, в основном, за счет снижения ХС ЛНП, и способные оказывать косвенное влияние на состояние окислительного стресса. Рандомизированное широкомасштабное исследование показало благоприятное влияние статинов на прогноз у больных ССЗ [23]. Более того, данные литературы свидетельствуют о способности статинов оказывать антиоксидантное действие и повышать экспрессию eNOS и продукцию NO у больных с патологией сердечно-сосудистой системы [24]. Применение статинов также важно при рестенозировании после операции, поскольку процессы ПОЛ вовлекаются в патогенез и этого состояния [22].

В то же время следует отметить, что целевой уровень общего ХС и ХС ЛНП достигается не более чем у 7-15% пациентов очень высокого риска и от 15-30% у пациентов высокого риска [25]. Более того, согласно данным литературы, высокие дозы статинов у некоторых больных вызывают такие побочные явления как миопатия, рабдомиолиз и почечная недостаточность. Возможна индивидуальная непереносимость статинов у больных с гиперхолестеринемией; более того, существуют данные литературы о способности статинов оказывать прооксидантное действие [26-28]. Показано, что лечение лекарственными препаратами, ингибирующими биосинтез ХС, приводит к подавлению синтеза изопrenoидов и селенопротеидов, при этом страдает образование двух компонентов АОС — коэнзима Q_{10} и глутатионпероксидазы [29]. Поэтому сопутствующие нарушения при лечении статинами могут быть объяснимы возникновением дефицита коэнзима Q_{10} — промежуточного переносчика электронов (e^-) в митохондриальной цепи переноса электронов мышечных клеток [30].

Известно, что по мевалоновому пути осуществляется синтез не только ХС, но и жизненно-необходимого коэнзима Q_{10} — основного клеточного антиоксиданта, защищающего фосфолипидный слой кардиомиоцитов от свободных радикалов. Действительно, снижение содержания коэнзима Q_{10} при терапии статинами выявлено не только клинически, но и подтверждено экспериментально [27-30]. Дефицит коэнзима Q_{10} сопровождается существенным снижением уровня макроэргических фосфатов (аденозинтрифосфата, АТФ, и креатинфосфата) в кардиомиоцитах экспериментальных животных. Такое нарушение энергообразования подтверждает роль коэнзима Q_{10} в синтезе АТФ [30]. Таким образом, синтез ХС и неконтролируемый захват ЛНП интимой сосудов при окислительном стрессе у больных ИБС может быть ингибирован конкурентно эффективным антиоксидантом природного происхождения, а именно коэнзимом Q_{10} [31].

В литературе имеются неоднозначные сведения о влиянии статинов, свидетельствующие как об опосредованном “антиоксидантном” действии ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, так и их прооксидантным действием [32]. Вместе с тем, коррекция липидного спектра плазмы крови и функционального состояния эндотелия сосудов, ингибирование активности свободнорадикальных процессов в настоящее время являются основополагающими факторами первичной и вторичной профилактики метаболических нарушений при ИБС [33]. В связи с этим понятен интерес к использованию в клинической практике регуляторов липидного спектра и антиоксиданта эндогенного происхождения убихинона — коэнзима Q_{10} . Коэнзим Q_{10} как ком-

понент дыхательной цепи оптимизирует электрон-транспортные процессы во внутренней мембране митохондрий клеток ишемизированного миокарда и энергообразование. Более того, в литературе имеются сведения о том, что включение в терапию коэнзима Q_{10} и других синтетических фенольных антиоксидантов, в частности пробуккола, тиотриазолина, препятствует образованию окислительно-модифицированных ЛНП [34]. Таким образом, имеющиеся данные литературы, указывают на взаимосвязь содержания антиоксидантов и функциональной способности миокарда не только при ИБС, но и при прогрессировании хронической сердечной недостаточности. Создается представление об актуальности применения убихинона в сочетании с регуляторами липидного спектра крови с целью профилактики и лечения свободно-радикальных проявлений при ИБС и других кардиальных патологиях [35, 36].

Следует отметить также, что при дефиците коэнзима Q_{10} прооксидантные свойства может проявлять основной антиоксидант ЛНП — L-токоферол (витамин Е). Экспериментально установлено, что избыток в пище витамина Е снижает антиоксидантную активность соответствующих ферментов в эритроцитах кроликов, в пищу которым добавляли транс-жирные кислоты [37]. В то же время, поскольку углеводородный радикал убихинона синтезируется из мевалоната, можно полагать его содружественную реакцию с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в синтезе ХС. Итак, коэнзим Q_{10} обладает двойным антиоксидантным действием — собственным и поддерживает восстановленную форму L-токоферола. В эксперименте у кроликов на модели атеросклероза было установлено, что добавление в пищу коэнзима Q_{10} сопровождалось более низкими показателями окислительного стресса, а концентрация коэнзима Q_{10} в ЛНП была достоверно выше по сравнению с контролем [37]. Эти данные подтверждают, что коэнзим Q_{10} препятствует развитию окислительного стресса и окислительной модификации ЛНП.

Следует отметить участие этих систем не только при ИБС, но и при других кардиальных патологиях. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании на 73 больных, перенесших острый ИМ, и получавших на фоне стандартной терапии коэнзим Q_{10} такие сердечно-сосудистые события, как нефатальный ИМ и кардиальная смерть, встречались реже [38]. При остром коронарном синдроме убихинон существенно снижает уровень ХС ЛНП и повышает ХС липопротеинов высокой плотности [38].

При экспериментальном вирусном миокардите у мышей, леченных коэнзимом Q_{10} , выживаемость была значительно выше, чем у животных контрольной группы — 46,8 vs 14,3% ($p < 0,01$). При этом со-

держание коэнзима Q_{10} было выше, а активность креатинкиназы-МВ — ниже [38]. Имеются данные литературы, свидетельствующие о способности коэнзима Q_{10} предотвращать повреждения миокарда, вызванные процедурой реперфузии в эксперименте, так же, как и при непосредственной ишемии миокарда. Эти позитивные изменения были характерны для влияния холодового стресса на миокард, что имеет клиническое значение при операциях в условиях гипотермии [39]. Данными литературы установлено, что при хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне ухудшения сократительной способности миокарда снижается, соответственно, и уровень коэнзима Q_{10} [40].

Результаты метаанализа, включившего 13 двойных слепых рандомизированных исследований, показали, что у 90% больных имели место позитивные изменения в виде перехода в более легкий функциональный класс (ФК) при ХСН, а также повышение толерантности к физической нагрузке и снижение частоты госпитализаций [41]. В 2003г было начато многоцентровое двойное слепое исследование Q-simbio, в котором 550 больных с ХСН III-IV ФК по классификации NYHA (New York Heart Association) были рандомизированы в группы, получавшие либо плацебо, либо коэнзим Q_{10} в дозе 100 мг 3 раза/сут. Длительность наблюдений предполагалась >2 лет, учитывались конечные точки: сердечно-сосудистая смерть и внеплановая госпитализация больных. Была выявлена тенденция к улучшению течения болезни и снижению частоты наступления конечных результатов — смерти и необходимости в госпитализации [38-41]. Эти же авторы по результатам собственного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по применению коэнзима Q_{10} установили снижение класса тяжести ХСН. Исследования, проведенные в Италии на 2664 больных ХСН II и III ФК на базе 173 центров в течение 3 мес., показали улучшение со стороны таких показателей, как цианоз (78,1%), отеки (78,6%), субъективное ощущение больными аритмии (63,4%), бессонница (66,28%), головокружение (73,1%). Уменьшение трех или более симптомов наблюдалось у 54% больных [40, 41].

На основании этих данных авторы отмечают повышение эффективности комплексного лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы статина-

ми с применением коэнзима Q_{10} у больных с ХСН тяжелых ФК, существенное улучшение динамики болезни, препятствие развитию тяжелых клинических осложнений, требующих лечения в стационаре. Дополнение убихинона к терапии больных с диастолической дисфункцией также способствовало достоверному улучшению показателей деятельности сердца. Таким образом, коэнзим Q_{10} является важным патогенетически обоснованным дополнением лечения и вторичной профилактики сосудистых осложнений при сердечно-сосудистых патологиях.

Заключение

Достижение адекватного метаболического контроля у больных ИБС и другими ССЗ является основным принципом лечения и профилактики этих заболеваний. Интенсификация свободнорадикального окисления, имеющая патогенетическое значение при ишемии миокарда в условиях лечения статинами и дефицита коэнзима Q_{10} может приводить к нежелательным последствиям. Данные клинических и экспериментальных исследований в условиях окислительного стресса показали целесообразность не только монотерапии статинами, но и использования антиоксиданта коэнзима Q_{10} в комплексном лечении сердечно-сосудистой патологии. Такая комбинированная терапия препятствует развитию дисфункции эндотелия и атеросклеротического поражения сосудов. Перспективность такого методического подхода к лечению и профилактике ССЗ определяется регуляцией обмена и транспорта ХС и оптимизацией электрон-транспортной функции дыхательной цепи, улучшением энергетического баланса кардиомиоцитов и конкурентным ингибированием синтеза ХС. Все это может служить обоснованием целесообразности применения убихинона в комплексном лечении и вторичной профилактике ССЗ. Вместе с тем исследования в таком аспекте продолжаются, появляются новые фармакологические препараты, в т.ч. на основе моноклональных антител, направленные на регуляцию функционирования рецепторов ЛНП и, соответственно, содержания ХС.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Oganov RG, Maslennikova GY. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(1):5-10. (In Russ.) Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(1):5-10. doi:10.15829/1728-8800-2012-1-5-10.
2. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. Eur Heart J. 2015;36:2696-705. doi:10.1093/eurheartj/ehv428.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis

- Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38:2459-72. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. Guidelines for the management of DLP: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(5):3826. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению ДЛП: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3826. doi:10.15829/1560-4071-2020-3826.
5. Boren J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. Curr Opin Lipidol. 2016;27:473-83. doi:10.1097/MOL.0000000000000330.
6. Dorofeeva SG, Mansimova OV, Konoplya EN, et al. The role of cytoprotectors in the treatment of ischemic heart disease. "Innovations in medicine": materials of the seventh international scientific conference. Kursk. 2016;26-9. (In Russ.) Дорофеева С.Г., Мансимова О.В., Конопля Е.Н. и др. Роль цитопротекторов в лечении ишемической болезни сердца. "Инновации в медицине": материалы седьмой международной научной конференции. Курск. 2016;26-9.
7. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. Neurosci Biobehav Rev. 2012;36:764-85. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.12.005.
8. Chrysant SG. New onset diabetes mellitus induced by statins: current evidence. Postgrad Med. 2017;129(4):430-5. doi:10.1080/00325481.2017.1292107.
9. Bovtyushko PV, Grishaev SL, Filipov A, et al. Markers of subcellular atherosclerosis in assessing the ten-year risk of developing cardiovascular events. CardioСоматика. 2015;4(6):12-5. (In Russ.) Бовтюшко П.В., Гришаев С.Л., Филипов А.Е. и др. Маркеры субклеточного атеросклероза в оценке десятилетнего риска развития сердечно-сосудистых событий. КардиоСоматика. 2015;4(6):12-5.
10. Dzugkoev SG, Dzugkoeva FS, Metel'skaya VA. Nitric oxide role and endothelial dysfunction development in diabetes mellitus. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9(8):63-8. (In Russ.) Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Метельская В.А. Роль оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(8):63-8.
11. Kontorshchikova KN, Tihomirova YUR, Ovchinnikov AN, et al. The use of indicators of free radical oxidation in the oral fluid as markers of the functional state of athletes. Modern technologies in medicine. 2017;3(9):82-6. (In Russ.) Конторщикова К.Н., Тихомирова Ю.Р., Овчинников А.Н. и др. Использование показателей свободнорадикального окисления в ротовой жидкости в качестве маркеров функционального состояния спортсменов. Современные технологии в медицине. 2017;3(9):82-6. doi:10.17691/stm2017.9.3.11.
12. Khanna RS, Negi R, Pande D, et al. Markers of Oxidative Stress in Generalized Anxiety Psychiatric Disorder: Therapeutic Implications. J Stress Physiol Biochem. 2012;8(2):32-8.
13. Pavlova EA. The influence of antioxidant therapy on lipid peroxidation and antioxidant protection in ischemic heart disease. Actual problems of transport medicine. 2017;1(47):134-7. (In Russ.) Павлова Е.А. Влияние антиоксидантной терапии на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при ишемической болезни сердца. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2017;1(47):134-7.
14. Khlebus EYU, Meshkov AN, Lankin VZ, et al. Lipid spectrum parameters and genetic markers associated with the level of oxidatively modified low density lipoproteins. Russian Journal of Cardiology. 2017;(10):49-54. (In Russ.) Хлебус Э.Ю., Мешков А.Н., Ланкин В.З. и др. Показатели липидного спектра и генетические маркеры, ассоциированные с уровнем окислительно модифицированных липопротеидов низкой плотности. Российский кардиологический журнал. 2017;(10):49-54. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-49-54.
15. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kumsikova EM. Macrophages actively accumulate malonyldialdehyde-modified but not enzymatically oxidized low-density lipoprotein. Mol Cell Biochem. 2012;365(1-2):93-8. doi:10.1007/s11010-012-1247-5.
16. Joyce E, Hoogslag GE, Leong DP, et al. Association between following acute myocardial infarction. n discharge heart rate and left ventricular adverse remodelling in ST segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. Heart. 2013;99(8):556-61. doi:10.1136/heartjnl-2012-303406.
17. Porto I, De Maria GL, Leone AM, et al. Endothelial progenitor cells, microvascular obstruction, and left ventricular remodeling in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2013;112(6):782-91. doi:10.1016/j.amjcard.2013.04.056.
18. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years from the Open-Label OSLER-1 Extension Study. JAMA Cardiol. 2017;2(6):598-607. doi:10.1001/jamacardio.2017.0747.
19. Raniolo S, Vindigni G, Biocca S. Cholesterol level regulates lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 function. Biomedical Spectroscopy and Imaging. 2016;5:87-99. doi:10.3233/BSI-160156.
20. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD. The Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Trial: Effects of Intensive Atorvastatin Treatment on Early Recurrent Events After an Acute Coronary Syndrome. Circulation. 2000;102(21):2672. doi:10.1161/01.CIR.102.21.2672-f.
21. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). Circulation. 2014;129:635-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004406.
22. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. Circ Res. 2017;120:2292-43. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.
23. Shal'nova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation participating in the study "Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia". Russian Journal of Cardiology. 2012;(5):6-11. (In Russ.) Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России". Российский кардиологический журнал. 2012;(5):6-11.
24. Martusevich AK, Karuzin KA. Oxidative stress and its role in the formation of dysadaptation and pathology. Bioradikaly i antioksidanty. 2015;2(2):5-18. (In Russ.) Мартусевич А.К., Карузин К.А. Оксидативный стресс и его роль в формиро-

- нии дизадаптации и патологии. Биорадикалы и антиоксиданты. 2015;2(2):5-18.
25. Smetnev SA, Ershova AI, Bogdanova RS, et al. The effectiveness of lipid-lowering therapy at the outpatient and hospital stages in patients with high and very high cardiovascular risk for the period 2011-2015. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):622-30. (In Russ.) Сметнев С.А., Ершова А.И., Богданова Р.С. и др. Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном и госпитальном этапах у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска за период 2011-2015гг. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(6):622-30. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-622-630.
26. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *J Atherosclerosis*. 2011;217(1):1-44. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.012.
27. Chiang CE, Ferrières J, Gotcheva NN, et al. Suboptimal Control of Lipid Levels: Results from 29 Countries Participating in the Centralized Pan-Regional Surveys on the Undertreatment of Hypercholesterolaemia (CEPHEUS). *J Atheroscler Tromb*. 2015;22:567-87. doi:10.5551/jat.31179.
28. Kravcova LA, Bereznickaya VV, Shkol'nikova MA. Application of coenzyme Q₁₀ in cardiology practice. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2007;6:51-8. (In Russ.) Кравцова Л.А., Березницкая В.В., Школьникова М.А. Применение коэнзима Q₁₀ в кардиологической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2007;6:51-8.
29. Qu H, Meng Y, Chai H, et al. The effect of statin treatment on circulating coenzyme Q₁₀ concentrations: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res*. 2018;23(1):57. doi:10.1186/s40001-018-0353-6.
30. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(1):10-7. doi:10.2165/1158822-S0-000000000-00000.
31. Belaya OL, Artamoshina NE, Kalmykova VI. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients with ischemic heart disease. *Klinicheskaya medicina*. 2009;87(5):21-4. (In Russ.) Белая О.Л., Артамошина Н.Е., Калмыкова В.И. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина*. 2009;87(5):21-4.
32. Okuyama H, Langsjoen PH, Hamazaki T, et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(2):189-99. doi:10.1586/1751-2433.2015.1011125.
33. Sizova ZHM, Zaharova VL, Alibeyli KA. Possibilities of coenzyme in the complex therapy of patients with chronic heart failure, and its effect on quality of life indicators. *Meditinskiy sovet*. 2019;5:90-5. (In Russ.) Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Алибейли К.А. Возможности коэнзима в составе комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью, и его влияние на показатели качества жизни. *Медицинский совет*. 2019;5:90-5.
34. Lankin VZ, Tihaze AK, Konovalova GG. Influence of lipid-lowering therapy on the level of oxidatively modified low-density lipoproteins. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):39-44. (In Russ.) Ланкин В.З., Тихазе А.К., Конавалова Г.Г. Влияние гиполипидемической терапии на уровень окислительно-модифицированных липопротеидов низкой плотности. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):39-44. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-39-44.
35. Lankin VZ, Tikhaze AK. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research. *Curr Aging Sci*. 2017;10(1):18-25. doi:10.2174/1874609809666160926142640.
36. Hughes K, Lee BL, Feng X, et al. Coenzyme Q₁₀ and differences in coronary heart disease risk in Asian Indians and Chinese. *Free Radic Biol Med*. 2002;32(2):132-8. doi:10.1016/s0891-5849(01)00783-3.
37. Singh RB, Shinde SN, Chopra RK, et al. Effect of coenzyme Q₁₀ on experimental atherosclerosis and chemical composition and quality of atheroma in rabbits. *Atherosclerosis*. 2000;148(2):275-82. doi:10.1016/s0021-9150(99)00273-7.
38. Crestanello JA, Doliba NM, et al. Effect of coenzyme Q₁₀ supplementation on mitochondrial function after myocardial ischemia reperfusion. *J Surg Res*. 2002;102(2):221-8.
39. Mortensen SA. Overview on coenzyme Q₁₀ as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and end-points of "Q-symbio"-a multinational trial. *Biofactors*. 2003;18(1-4):79-89. doi:10.1002/biof.5520180210.
40. Rosenfeldt F, Hilton D, Pepe S, et al. Systematic review of effect of coenzyme Q₁₀ in physical exercise, hypertension and heart failure. *Biofactors*. 2003;18(1-4):91-100. doi:10.1002/biof.5520180211.
41. Goncharova MV. Clinical efficacy of coenzyme Q₁₀ (Kudesan) in the treatment of coronary heart disease in patients with stable exertional angina of II-III functional class. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2012;4(6):15-9. (In Russ.) Гончарова М.В. Клиническая эффективность коэнзима Q₁₀ (Кудесан) в терапии ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса. *Архив внутренней медицины*. 2012;4(6):15-9.