

Т.В. Попова*,
О.Г. Родинський,
Л.Д. Скубицька,
М.О. Ролдугіна,
О.В. Мозгунов

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЛІПІДНУ ГІПОТЕЗУ ТА ВПЛИВ СТАТИНІВ НА ФІЗІОЛОГІЧНІ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ (огляд літератури)

Дніпровський державний медичний університет
вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
Dnipro State Medical University
Volodymyra Vernadskoho str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
*e-mail: tatiana_mashko@ukr.net

Цитування: *Медичні перспективи*. 2025. Т. 30, № 3. С. 239-251

Cited: *Medicni perspektivi*. 2025;30(3):239-251

Ключові слова: атеросклероз, серцево-судинні захворювання, ліпопротеїни низької щільності, статини, мітохондріальна дисфункція, коензим Q10, побічний ефект

Key words: atherosclerosis, cardiovascular diseases, low-density lipoproteins, statins, mitochondrial dysfunction, coenzyme Q10, side effect

Реферат. Сучасний погляд на ліпідну гіпотезу та вплив статинів на фізіологічні системи організму (огляд літератури). Попова Т.В., Родинський О.Г., Скубицька Л.Д., Ролдугіна М.О., Мозгунов О.В. Основною метою було з'ясувати, чи завжди доцільно згідно з ліпідною гіпотезою в первинній профілактиці знижувати фракцію ліпопротеїнів низької щільності, зокрема за допомогою статинів. Також метою роботи було оновити інформацію щодо механізмів негативного впливу статинів на різні фізіологічні системи організму людини. У дослідженні зроблено аналіз сучасних наукових даних про причинно-наслідкові зв'язки між гіперхолестеринемією та ризиком серцево-судинних захворювань (у тому числі впливом на тривалість і якість життя пацієнтів), а також висвітлені наслідки використання найпопулярнішого засобу сучасного лікування цієї патології – статинів. Статини – це група гіполіпідемічних засобів, механізмом дії яких є пригнічення ферменту гідроксиметилглутарил-коензим А редуктази (ГМГ-КоА редуктази), що каталізує початкові та проміжні стадії біосинтезу холестерину в печінці. Група препаратів, що знижують рівень холестерину, відомих як статини, широко рекламується не тільки для вторинної, але і для первинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), незважаючи на те, що вони мають доведені побічні дії й інколи навіть ризики від їх використання переважають користь. Аналіз проблеми показав, що широко поширена думка про те, що підвищений холестерин є первинною причиною серцево-судинних захворювань, є обмеженою, а низький рівень холестерину, у свою чергу, інколи має більші ризики для організму. Відомо, що статини викликають мітохондріальну дисфункцію та є блокаторами мевалонату, сприяють кальцифікації коронарних артерій та пригнічують синтез вітаміну К2. Статини перешкоджають серцево-судинній дії омега-3 та сприяють появі інсулінорезистентності, а побічні ефекти від прийому статинів можуть мати негативні наслідки для різних фізіологічних систем організму. У результаті дослідження ми дійшли висновку, що в певних групах пацієнтів (особливо з низьким або помірним ризиком) призначення статинів може бути дискусійним. Таким чином, ми вважаємо, що ліпідна гіпотеза має обмеження і потребує перегляду, особливо для первинної профілактики.

Abstract. A modern view of the lipid hypothesis and the effect of statins on the physiological systems on the human body (literature review). Popova T.V., Rodynskyi O.G., Skubytska L.D., Rolduhina M.O., Mozgunov O.V. The main objective was to determine whether it is always appropriate, according to the lipid hypothesis, to reduce low-density lipoprotein fractions in primary prevention, particularly through the use of statins. Another aim was to update information on the mechanisms of the adverse effects of statins on various physiological systems of the human body. The study analyzed current scientific evidence on the causal relationships between hypercholesterolemia and the risk of cardiovascular diseases (including their impact on patients' lifespan and quality of life), as well as the consequences of using the most common treatment for this condition – statins. Statins are a group of hypolipidemic drugs whose mechanism of action involves inhibition of the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase), which catalyzes the initial and intermediate stages of cholesterol biosynthesis in the liver. These cholesterol-lowering agents, widely known as statins, are heavily promoted not only for secondary but also for primary prevention of cardiovascular disease (CVD), despite their proven side effects, and in some cases, the risks of their use may outweigh the benefits. The analysis showed that the widespread belief that "elevated cholesterol is the primary cause of cardiovascular disease" is limited, while low cholesterol levels may sometimes pose even greater risks to the body. It is known that statins cause mitochondrial dysfunction and act as mevalonate blockers, promote coronary artery calcification, and inhibit the

synthesis of vitamin K2. Statins also interfere with the cardioprotective effects of omega-3 fatty acids and contribute to the development of insulin resistance, while their adverse effects can negatively impact various physiological systems. In conclusion, our findings suggest that in certain patient groups (especially those with low or moderate risk), statin prescription remains debatable. Therefore, we believe that the lipid hypothesis has limitations and requires reconsideration, particularly in the context of primary prevention.

У 90-х роках ХХ століття в клінічних дослідженнях було представлено гіпотезу «поганого» та «хорошого» холестерину (ХС). Відповідно до цієї гіпотези ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), або «хороший» ХС, збирає зайвий ХС по організму людини та повертає його в печінку, де він бере участь у виробленні жовчі; у свою чергу ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), або «поганий» холестерин, транспортує ХС з печінки до периферичних тканин. Зазвичай аргументом на підтримку ліпідної гіпотези є те, що дослідження за участю людей молодого та середнього віку показують, що високий рівень загального ХС або холестерину-ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) передбачає майбутні серцево-судинні захворювання (ССЗ). Це дійсно так, але асоціація – це не те саме, що причинно-наслідковий зв'язок. Лише деякі автори роблять поправку на інші фактори, що сприяють ССЗ, такі як психічний стрес, фактори згортання крові, запалення, інфекції та чутливість ендотелію, які всі тісно пов'язані з аномаліями рецепторів ЛПНЩ, а не спираються лише на рівень ЛПНЩ [1-4].

На сьогодні ліпідна гіпотеза втратила свою основу, оскільки ґрунтується на дуже спрощених механізмах переносу ХС, ігноруванні результатів випробувань з негативним результатом, неточній інформації, зловживанні статистикою та втрачених деталях, на які б варто було звернути свою увагу. Наприклад, розумовий стрес може підвищити рівень загального холестерину (ЗХ), можливо, тому, що ХС необхідний для вироблення кортизолу та інших стероїдних гормонів стресу, а психічний стрес може викликати ССЗ через збільшення вироблення адреналіну та норадреналіну та гіперкоагуляцію. У свою чергу, ЛПНЩ беруть важливу участь в імунній системі, прикріплюючись та інактивуючи всі види мікроорганізмів та їх токсичні продукти. І тому іноді саме інфекції можуть бути фактором ССЗ та атеросклерозу, а не рівень ХС.

До того ж з'являється все більше і більше досліджень про те, що статини ніяк не впливають на зменшення смертності від ССЗ. Справа в тому, що не ХС "винний" у всіх подіях, пов'язаних з атеросклерозом. Оскільки на цей момент не виявлено прямої залежності між високим рівнем ЛПНЩ та появою ССЗ, можна дійти висновку, що люди з хронічною серцевою недостатністю отримують більшу користь від ЛПНЩ, ніж від ЛПВЩ,

а люди з високим рівнем ЛПНЩ живуть навіть довше порівняно з тими, які довгий час приймали статини [5].

Мета дослідження – аналіз сучасних наукових даних про зв'язок між гіперхолестеринемією та появою серцево-судинних захворювань, у тому числі даних щодо причин підвищення фракції ліпопротеїнів низької щільності та доцільності її зниження статинами; систематизація новітніх даних щодо можливих пошкоджень фізіологічних систем на всіх рівнях під впливом використання статинів та пошук алгоритму сучасного підходу до ліпідної гіпотези.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Огляд літератури був проведений з використанням пошукових систем з біомедичних досліджень PubMed та Google Scholar, реферативної бази даних наукової літератури Scopus, Web of Science щодо ролі гіперхолестеринемії і високого рівня ліпопротеїнів низької щільності на серцево-судинні захворювання, а також механізми впливу статинів на фізіологічні системи організму. У дослідженні було вибрано і проаналізовано 56 літературних джерел за останні 10 років (2015-2024 рр.), причому більшість з використаних джерел інформації (80%) щодо механізмів впливу статинів є надсучасними і дані отримані за останні 5 років (2020-2024 рр.). Проводився пошук статей з використанням англійської мови, з урахуванням таких ключових слів та термінів: атеросклероз, серцево-судинні захворювання, ліпопротеїни низької щільності, статини, мітохондріальна дисфункція, коензим Q10, побічний ефект. Використовувалися такі методи: системний підхід, бібліосемантичний аналіз. Перевагу надавали літературним джерелам, які містили емпіричні дослідження, систематичні огляди та метааналізи. Літературні джерела, які не мали прямого зв'язку з ключовими питаннями, а також старі джерела були виключені. Це дослідження схвалено комісією з біоетики наукових досліджень Дніпровського державного медичного університету (витяг з протоколу № 26 від 19 березня 2025 р).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зв'язок між рівнем ХС-ЛПНЩ та смертністю від усіх причин досліджувався в багатьох роботах. Однак все ще існують суперечливі результати та обмеження. Були використані дані Національного обстеження здоров'я та харчування (NHANES)

1999-2014 років, проведеного за участю 19 034 осіб, для оцінювання зв'язку між рівнем ХС-ЛПНЩ та смертністю від усіх причин. Усі учасники спостерігалися до 2015 року, за винятком тих, хто був молодшим за 18 років. Після виключення тих, хто помер протягом трьох років спостереження, до аналізу було включено загалом 1619 смертей серед 19 034 осіб. У моделі, скоригованій за віком, було виявлено, що група з найнижчим рівнем ХС-ЛПНЩ мала вищий ризик смертності від усіх причин. Автори дійшли висновку, що люди з найнижчим рівнем ХС-ЛПНЩ мали в 1,600 разів вищу ймовірність порівняно з референтною групою після корекції на вік, стать, расу, сімейний стан, рівень освіти, куріння, індекс маси тіла (ІМТ). У повністю скоригованій моделі люди з найнижчим рівнем ХС ЛПНЩ мали в 1,373 разів вищу ймовірність порівняно з референтною групою після додаткової корекції на гіпертонію, діабет, серцево-судинні захворювання, рак. Результати показали, що коли концентрація ХС-ЛПНЩ (130 мг/дл) використовувалася як референтна, існував U-подібний зв'язок між рівнем ХС-ЛПНЩ та смертністю від усіх причин. Також виявили, що низький рівень ХС-ЛПНЩ пов'язаний з вищим ризиком смертності від усіх причин. Спостережуваний зв'язок зберігався після корекції на потенційні фактори, що впливають на результат [6]. Таким чином, дослідження показує, що люди середнього та похилого віку з низьким рівнем ХС-ЛПНЩ мають більш високий ризик смертності від усіх причин, ніж інші групи людей.

Вважається, що ХС-ЛПНЩ незалежно впливає на пов'язані зі старінням показники здоров'я та відіграє вирішальну роль у розвитку ССЗ. Однак прогностичні дані щодо смертності від усіх причин досі обмежені. В одному з досліджень в Японії [7] було з'ясовано, чи пов'язаний ХС-ЛПНЩ з прогнозом виживання на основі 7 або 10 років спостереження. Учасниками були 1610 чоловіків (63±14 років) та 2074 жінки (65±12 років), які брали участь у когортному дослідженні Nomiga, проведеному у 2002 році (перша когорта) та 2014 році (друга когорта), і які продовжували його протягом усіх періодів спостереження (частота спостереження: 94,8% та 98,0%). З 3684 учасників у 326 (8,8%) було підтверджено смерть. З них 180 – чоловіки (11,2% усіх чоловіків) та 146 – жінки (7,0% усіх жінок). Нижчий рівень ЛПНЩ, стать (чоловіча), старший вік, індекс маси тіла менше 18,5 кг/м² та наявність діабету були значущими предикторами смертності від усіх причин. Порівняно з особами з рівнем ХС-ЛПНЩ 144 мг/дл або вище, скоригований за багатьма вимірами коефіцієнт ризику

(95% довірчий інтервал) для смертності від усіх причин становив 2,54 для тих, у кого рівень ХС-ЛПНЩ був нижче 70 мг/дл, 1,71 для тих, у кого рівень ХС-ЛПНЩ був від 70 мг/дл до 92 мг/дл, та 1,21 для тих, у кого рівень ХС-ЛПНЩ був від 93 мг/дл до 143 мг/дл. Цей зв'язок був особливо значущим серед учасників чоловічої статі. Це дослідження показало, що зв'язок між низьким рівнем ХС-ЛПНЩ і більш високим ризиком смертності від усіх причин був найсильнішим у моделі, скоригованій за віком і статтю. Існує обернена залежність між рівнями ЛПНЩ та ризиком смертності від усіх причин, і цей зв'язок є статистично значущим.

У дослідженні [8] було виявлено, що співвідношення загального ХС/ХС-ЛПВЩ та тригліцеридів/ХС-ЛПВЩ пов'язане з довгостроковою смертністю. У свою чергу, нижче співвідношення тригліцеридів/ЛПВЩ незалежно пов'язано з нижчим ризиком смертності, тоді як ЛПНЩ мають обмежену прогностичну цінність або взагалі не мають жодної прогностичної цінності.

До того ж не було виявлено різниці в рівні ХС-ЛПНЩ між особами з сімейною гіперхолестеринемією (СГ) із ССЗ та без них [5].

Варто згадати й метааналіз [9], у якому рівень смертності був однаковим і становив 1% пацієнтів у кожній з трьох груп: 1) тих, хто приймав аторвастатин «Ліпітор»; 2) тих, хто приймав інші статини; 3) тих, хто нічого не приймав. У метааналізі порівнювалися плацебо, звичайний догляд або менш інтенсивна терапія з активною або потужнішою гіполіпідемічною терапією. Виявилось, що кількість пацієнтів, яких необхідно лікувати, щоб зменшити на один смертельний випадок потужної гіполіпідемічної терапії, була винятково високою. Більше того, не було виявлено жодного зв'язку між відсотковим зниженням рівня ХС-ЛПНЩ та ризиком серцево-судинної смертності.

А втім, увесь сучасний світ все ще продовжує цю боротьбу з «поганим» ХС, основною рушійною силою якої є статини – препарати, які знижують рівень ХС у крові, порушуючи його біосинтез на початкових етапах. На жаль, фармацевтичні компанії все ще замовчують той ряд побічних ефектів на організм людини, який ми можемо спостерігати сьогодні.

До того ж у аналізі [10] можна побачити, що ми маємо досить обмежений моніторинг рівня ХС-ЛПНЩ у пацієнтів із ССЗ та незадоволену потребу з точки зору неоптимального використання нешкідливих ліпідознижувальних терапій, обмеженого дотримання ліпідознижувальних терапій та неадекватного контролю ліпідів після лікування.

Варто взяти до уваги й те, що нещодавній метааналіз 19 досліджень, включаючи статини, езетиміб та інгібітори пропротеїну субтилізину/кексину типу 9 (PCSK9i), продемонстрував 19% зниження основних судинних наслідків, пов'язаних зі зниженням рівня ХС-ЛПНЩ на 1 ммоль/л [11].

Дослідницька група підкреслює низький рівень тестування на рівень ХС-ЛПНЩ у популяції пацієнтів із ССЗ. У значної частини пацієнтів спостерігалось підвищення рівня ХС-ЛПНЩ, що вказує на відсутність адекватного контролю ліпідів після лікування. Крім того, менше однієї третини пацієнтів досягли цільового рівня ХС-ЛПНЩ протягом 12 місяців спостереження [11].

У зв'язку з цим були розроблені рекомендації, які наполягають на контролі ліпідів для зниження ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ). Крім того, більш абсолютне зниження рівня ХС-ЛПНЩ у пацієнтів з АССЗ може привести до більшого зниження ризику ССЗ [10].

Рівень ЛПНЩ та атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АССЗ). У низці досліджень, що опубліковані нещодавно, зазначається, що високий рівень ХС-ЛПНЩ пов'язаний з підвищеним ризиком ССЗ, ішемічної хвороби серця та є основним причинним фактором ризику АССЗ [12].

На сьогодні глобальні клінічні рекомендації [13] рекомендують статини як основну терапію для пацієнтів з гіперхолестеринемією. Однак у більшості пацієнтів високого ризику з АССЗ не досягається клінічно значущого зниження ХС-ЛПНЩ лише за допомогою статинів [14].

Для цих пацієнтів і тих, хто не переносить статини, езетиміб рекомендований як монотерапія або в комбінації зі статинами, але було показано, що він забезпечує лише помірне зниження ХС-ЛПНЩ [15].

У якості альтернативи наразі розглядається Inclisiran – це перша мала інтерферуюча рибонуклеїнова кислота (РНК) (siRNA), яка вибірково націлюється на печінку та пригнічує трансляцію пропротеїнової конвертази субтилізину-кексинного типу 9 (PCSK9), тим самим збільшуючи рециркуляцію рецепторів ЛПНЩ, збільшуючи поглинання ХС-ЛПНЩ і знижуючи рівень ХС-ЛПНЩ у крові [16].

Статини та мітохондріальна дисфункція. П'ятнадцять досліджень [17] на шести різних видах тварин з'ясували, що статини негативно впливають на роботу мітохондрій та акумулювання енергії аденозинтрифосфату (АТФ) у них. У мітохондріях електротранспортний ланцюг і

ферменти, що синтезують АТФ, локалізовані у внутрішніх мембранах. Жирні кислоти та цукри окиснюються, тим самим накопичують енергію у вигляді АТФ. У ланцюзі транспортування електронів кожен атом водню (Н) утворює електрон (e) і протон (Н), й електрон транспортується через комплекс I або комплекс II до коензиму Q10 (CoQ10), а потім до комплексу III і IV. Протони концентруються в просторі мітохондріальної мембрани між зовнішньою та внутрішньою мембранами й утворюють градієнт, який керує АТФ-синтезуючим ферментом АТФ-азою, і молекулярний двигун запускає механізм генерації АТФ. CoQ10 (як окиснена, так і відновлена форми) є важливим компонентом ланцюга переносу електронів і синтезується з проміжних сполук у шлях біосинтезу ХС. До того ж CoQ10 визнано клінічно значущим антиоксидантом у мітохондріальних мембранах, де він захищає мітохондріальні ДНК від пошкоджень. Статини знижують рівень CoQ10 і відповідно впливають на рівень АТФ. АТФ, який необхідний для нормальної роботи серцевого м'яза та метаболізму клітинних компонентів, через дію статинів синтезується в недостатній кількості. У свою чергу, значне виснаження CoQ10 приводить до зниження функції лівого шлуночка й відповідно порушення серцевої діяльності загалом. Таким чином, статини можуть викликати мітохондріальну дисфункцію, зменшуючи синтез АТФ та CoQ10 у клітинах організму.

Загалом статини чинять негативний вплив на клітини міокарда, який проявляється такими ефектами, як: окиснювальний стрес, стрес ендоплазматичного ретикулу, мітохондріальна дисфункція, індукція апоптозу та фероптозу, деформація вставних дисків та пригнічення транспорту глюкози в клітини міокарда [18].

Статини кальцифікують коронарні судини. Усе частіше визнають, що статини мають сильні кардіотоксичні властивості. Дослідження [19] показало, що використання статинів пов'язане зі збільшенням на 52% поширеності та розміру бляшок коронарних артерій, що містять кальцій.

Було виявлено, що кальцифікація коронарних артерій «була значно вищою в пацієнтів, які частіше приймають статини, ніж у тих, хто приймає їх рідше» з цукровим діабетом 2 типу та прогресуючим атеросклерозом [19].

Ішемічна хвороба серця є одним з основних факторів ризику інфаркту та серцевої смертності, а кальцифікація коронарних судин знаменує кінцеву стадію атеросклерозу, поступового звуження артерій, викликаного бляшками. При цьому просвіт (отвір артерії) більше не може компенсувати

обструктивне накопичення кальцію шляхом розширення після того, як відбувся процес кальцифікації.

Статини – блокатори мевалонату. Статини діють шляхом пригнічення активного центру першого та ключового ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази (ГМК-КоА редуктази), що призводить до блокування утворення мевалонату – попередника ХС, і впливає на весь шлях синтезу ХС нижче цього етапу. У печінці це знижує синтез ХС, що призводить до збільшення продукції мікосомальної ГМГ-КоА-редуктази та збільшення експресії рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин. Це сприяє підвищенню кліренсу ЛПНЩ з кровотоку та подальшому зниженню рівня ЛПНЩ у крові на 20-55%. Хоча цей ефект є основним механізмом зниження ХС, він також може спричинити побічні ефекти, зокрема міопатію (ушкодження м'язів) [20]. Зазвичай мевалонат може метаболізуватися в сквален для біосинтезу ХС або в метаболіти, наприклад фарнезил-пірофосфат і гераніл-пірофосфат, які беруть участь у синтезі ізопреноїдів, пренілуванні білка та синтезі убіхінону. ХС та ізопреноїди – речовини, що стимулюють ріст клітини, реплікацію її ДНК та поділ на дві клітини. Іншими словами, стимулюють "клітинний цикл" кожної окремої клітини [21]. Таким чином, пригнічення ГМГ-КоА-редуктази зменшує активність мевалонатного шляху, що може впливати на синтез ізопреноїдів і певних клітинних процесів, хоча вважається, що повної блокади в терапевтичних дозах статинів не відбувається.

Вплив статинів на рівень високочутливого тропоніну. Результати цього дослідження показали, що помірні фізичні вправи можуть стати причиною незначного, помірною підвищення рівня високочутливого тропоніну Т (hsTnT) у тих, хто не приймає статини, та причиною значного підвищення рівня hsTnT на 44% у користувачів статинів. До того ж індуковане статинами зниження мембранного ХС у клітинах міокарда призводить до порушення архітектури поперечних (Т) каналців, які є ключовими структурами для кон'югації процесів скорочення міокарда. Окрім ремодельовання Т-каналців клітин міокарда, досліджуючи морфологію міокарда на експериментальній моделі (ізолюваний перфузований міокард за Лангендорфом), дослідники також виявили порушення цілісності інтеркальованих дисків (міжклітинних зв'язків) між клітинами міокарда [22]. Українці важливо враховувати цей ефект статинів, щоб запобігти неправильному діагнозу або непотрібній госпіталізації пацієнтів [23].

Статини пригнічують синтез вітаміну К2. У ланцюзі біосинтезу вітаміну К2 один подвійний зв'язок вітаміну К1, що знаходиться у фітиловому бічному ланцюзі, розщеплюється з утворенням вітаміну К3, після чого ізопренільний залишок з чотирма подвійними зв'язками вставляється у вітамін К3 з утворенням вітаміну К2. Статини ж, своєю чергою, пригнічують перетворення вітаміну К3 у вітамін К2 шляхом обмеження надходження ізопренілового проміжного продукту. Вітамін К2 є кофактором для ферментів карбоксилювання залишків глутамілу в білках та процесу перетворення матриксного білка Gla, що запобігає кальцифікації артерій. Статини ж, як препарати, що інгібують утворення вітаміну К2, навпаки – прискорюють кальцифікацію артерій, що є важливим маркером прогресування атеросклерозу [24].

На сьогоднішній день майже всім пацієнтам із серцевою недостатністю призначають статини, навіть якщо рівень ХС у них і до того низький. Одним з основних побічних симптомів, особливо в літніх людей, є запаморочення [17].

Міопатичні зміни в м'язових клітинах організму людини під впливом статинів. Міопатія та рабдоміоліз є одними з найважливіших та найсерйозніших симптомів, які можуть виникати як побічні ефекти прийому статинів. На сьогоднішній день побічні ефекти статинів на скелетні м'язи змушують приблизно 70% пацієнтів припинити лікування [25]. Як повідомляє дослідницька група, статини насправді впливають на гени в м'язових клітинах, тим самим перешкоджаючи росту та поділу клітин, викликаючи рабдоміоліз [26].

У дослідженні клітини скелетних м'язів людини піддали впливу двох різних статинів: ліпофільного (симвастатин) і гідрофільного (розувастатин) та проаналізували їх експресію. Було виявлено, що обидва статини сповільнювали не тільки біосинтез ХС у м'язових клітинах, але й загальний метаболізм жирних кислот та вироблення ейкозаноїдів. Ейкозаноїди, у свою чергу, відіграють роль у механізмах розвитку болю. Статини безпосередньо впливають на проліферативні та регенеративні властивості клітин скелетних м'язів. Статини мали глибокий та неочікуваний вплив на транскриптом і протеом первинних м'язових клітин людини. Деякі клітинні функції, такі як синтез й обмін РНК, зазнавали значно більшого впливу ліпофільного симвастатину, ніж гідрофільного розувастатину, але метаболізм ХС та жирних кислот, мітохондріальний метаболізм, а також шляхи синтезу ейкозаноїдів зазнавали серйозних змін незалежно від класу введених статинів. Автори були

здивовані, виявивши різкий вплив статинів на синтез ХС та ейкозаноїдів у первинних м'язових клітинах людини. Ступінь впливу статинів на синтез простагландинів та ейкозаноїдів був вражаючим на молекулярному рівні. Також було виявлено, що клітини м'язів і печінки (HepG2) мають однакову основу для біосинтезу ХС: HMGCS1 (гідроксиметилглутарил-КоА синтаза-1), HMGCR (3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА редуктаза), DHCR7 (7-дигідроксихолестерин редуктаза), і його транспорту. Те, що білки біосинтезу ХС були позитивно виявлені в скелетних м'язах людини, може вказувати на те, що недооцінену роль скелетних м'язів у їх власному гомеостазі ХС. Дані цього дослідження свідчать про те, що м'язи роблять помітний внесок у синтез ХС. Тіло людини більше ніж на 25% складається з м'язової маси, тоді як печінка становить лише 2-3%. Якщо синтез ХС є невід'ємною функцією м'язів, було б цікаво припустити, що скелетні м'язи виробляють ХС для власних потреб [27].

Статини перешкоджають серцево-захисній дії омега-3. Інформація про те, що статини пригнічують користь омега-3 жирних кислот, є досить новою та не підтвердженою, але, спираючись на те, що статини мають дуже широкий спектр несприятливих наслідків для здоров'я організму, включаючи значний дефіцит цинку, міді, селену, коензиму Q10 та вітаміну Е, цей ефект статинів є можливим. Оpubліковане дослідження [28] зазначає, що немає жодних доказів зниження ризику ССЗ, пов'язаних зі споживанням омега-3. Натомість, у дослідженні [29] показано, що риб'ячий жир знижує дуже високий рівень тригліцеридів, госпіталізацію та смертність від ССЗ у рандомізованих контрольованих випробуваннях.

Статини та цукровий діабет. Першим дослідженням, яке повідомляло про зв'язок лікування статинами з ризиком діабету 2 типу, було дослідження West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) [30]. До того ж вважають, що статини сприяють інсулінорезистентності. Контрольовані клінічні дослідження й метааналізи вказують на те, що статини можуть індукувати NOD (рецептор, що містить піриновий домен 3), а інтенсивна терапія статинами є більш діабетогенною, ніж онкологія середньої інтенсивності. До того ж у метааналізі [31] повідомлялося про збільшення ризику діабету на 9-12%. У метааналізі 15 загальних досліджень ризик інциденту становив 55%. У чотирьох окремих дослідженнях ризик інциденту цукрового діабету 2 типу становив 36-48% [32].

У метааналізі було виявлено, що лікування статинами збільшило частоту випадків цукрового діабету на ~9%. Метааналіз показав, що високоінтенсивна терапія статинами підвищує ризик виникнення цукрового діабету на 12%. Механічно статини дійсно можуть підвищувати рівень глюкози в крові за рахунок зниження чутливості до інсуліну та секреції інсуліну – так може виникнути інсулінорезистентність. Однак треба зазначити, що дослідження, як правило, не включали тест на толерантність до глюкози до та після лікування статинами [32].

Вплив статинової терапії на діабетичну ретинопатію в людей з цукровим діабетом 2 типу. Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу мають високий ризик макросудинних ускладнень та мікросудинних ускладнень, тому було важливо дізнатися, чи впливають статини на розвиток цих ускладнень. У дослідженні [33] зазначають, що статини не впливають на ризик розвитку мікроангіопатій. Крім того, було виявлено, що використання статинів було пов'язане зі зниженням ризику мікроангіопатій у пацієнтів з діабетом 2 типу віком 40 років і старше.

Вплив статинів на репродуктивну систему жінок, а саме на яєчники та матку. Дослідження [34] показало, що статини були пов'язані з підвищеним ризиком диспареунії, сексуальної дисфункції, порушення сексуального збудження та аномального оргазму. Механізм підвищеного ризику порушень статевої функції пов'язують із впливом статинів на гонадальні стероїдні гормони. Статини можуть знижувати біосинтез гонадного стероїдного гормону через пригнічення синтезу ХС у печінці, який є попередником андростендіону та естрадіолу. І як результат, зниження гонадних стероїдних гормонів у жінок призводить до низького сексуального бажання та збудження. До того ж стало відомо, що статини підвищують ризик дисфункціональної маткової кровотечі, аторвастатин та ловастатин підвищують ризик маткової кровотечі, симвастатин підвищує ризик нерегулярної менструації, а правастатин підвищує ризик менорагії та дисфункціональної маткової кровотечі. Основні механізми, за допомогою яких статини підвищують ризик кровотечі, це: по-перше, нижчий рівень ХС у сироватці крові, індукований статинами, може збільшити ризик розриву та крововиливу шляхом зниження стійкості судин до напруги; по-друге, статини можуть пригнічувати пренілювання невеликих білків, що зв'язують ГТФ (ГТФази), таких як CDC42 та Rac1, що призводить до зміни проникності судин; по-третє, статини також мають антитромботичний ефект [35].

Загальновідомо, що у вторинній профілактиці (пацієнти з інфарктами, ІХС, інсультами) статини чітко знижують ризик повторних серцево-судинних подій і зменшують смертність, тобто переваги їх використання значно переважають ризики. Стосовно первинної профілактики не все так однозначно, і необхідність терапії залежить від висхідних ризиків, супутніх захворювань та не завжди збільшує очікувану тривалість життя. Наприклад, є дослідження, опубліковане в *BMJ Open*, яке показало, що серед досліджень статинів з первинної профілактики тривалістю 3,5-6 років щоденний прийом статинів відстрочив смерть лише в середньому на 3 дні [36].

Незважаючи на те, що наразі загальний науковий консенсус полягає в тому, що зниження рівня ХС-ЛПНЩ є доцільним і корисним для зниження ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), однак є дослідження й думки, які ставлять під сумнів беззаперечну користь агресивного зниження ЛПНЩ (зокрема за допомогою статинів). Як показав огляд літератури, парадокс ліпідної гіпотези особливо відчутно в людей старшого віку: високий рівень ХС-ЛПНЩ не завжди пов'язаний з підвищеним ризиком смертності, а іноді навіть асоціюється з нижчим ризиком загальної смертності, а також існує обернений зв'язок між ХС-ЛПНЩ і смертністю в людей >60 років. На нашу думку, гонитва за зниженням ХС-ЛПНЩ не враховує потенційні побічні ефекти надмірного зниження ЛПНЩ: порушення гормонального фону (оскільки ХС – попередник стероїдних гормонів), розвиток неврологічних ефектів (особливо при тривалому застосуванні інгібіторів PCSK9), високий ризик інсульту. Ми вважаємо, що ХС-ЛПНЩ не є основною причиною атеросклерозу, на відміну від хронічного запалення, інсулінорезистентності та інших метаболічних порушень, які є більш значущими факторами. Фармацевтична індустрія активно просуває статини і лобіює зниження ХС-ЛПНЩ, іноді не зважаючи на індивідуальні особливості пацієнтів, а користь статинів при первинній профілактиці (тобто в осіб без ССЗ в анамнезі) не завжди перевищує ризики. У статті *Diamond & Leaverton* [37] представлено історичний аналіз того, як статистичні маніпуляції (зокрема використання відносного ризику в поєднанні з недостатнім розкриттям абсолютного) сформували переконання про небезпеку високого ХС-ЛПНЩ. Автори стверджують, що відносний ризик часто перебільшує реальні переваги статинів і занижує потенційні побічні ефекти. Це дозволило керівникам клінічних випробувань рекламувати результати своїх випробувань у власних публікаціях

та в засобах масової інформації як дуже успішні. Інше дослідження [38] ставить під сумнів доцільність зниження ЛПНЩ у пацієнтів з родиною гіперхолестеринемією. Автори наголошують, що навіть у цієї високоризикової групи немає однозначного доказу прямого причинно-наслідкового зв'язку між рівнем ЛПНЩ і частотою серцево-судинних подій. Розглядаються нові, агресивніші підходи до зниження ЛПНЩ – включно з використанням інгібіторів PCSK9 та комбінованої терапії [39]. Однак автори визнають, що деякі клінічні результати все ще не підтверджують очікуваного зниження смертності, особливо при тривалому застосуванні таких схем лікування. В одному з досліджень [40] наголошується на відсутності чіткого зв'язку між дієтичним ХС, рівнем ЛПНЩ і ризиком ССЗ. Зазначається, що багато рекомендацій базуються на старих дослідженнях з недостатнім контролем за плутаними змінними. Одна з публікацій [41] акцентує увагу на міфах, пов'язаних із ХС чи необхідності призначення статинів для всіх пацієнтів. Вона відображає зміну публічного дискурсу на основі сучасних наукових даних.

Огляд сучасних джерел показує, що ліпідну гіпотезу дедалі частіше переглядають. На нашу думку, первинні причини підвищення ЛПНЩ у плазмі крові зазвичай залишаються поза розглядом, хоча це є надважливим фактором, на який треба звернути увагу. Розуміння фізіологічних причинно-наслідкових зв'язків дисліпідемій вкрай важливе для вибору тактики лікування та алгоритму дій. Класичний фізіологічний механізм пояснює, що зазвичай клітина може відчувати доступність ХС і зворотними зв'язками регулювати активність рецепторів ЛПНЩ. Якщо вміст ХС у клітині зменшується, то наслідком буде збільшення активності рецепторів ЛПНЩ, що дозволяє збільшити поглинання ХС. І навпаки, якщо вміст ХС у клітині збільшується, то активність рецепторів ЛПНЩ зменшується, тому поглинання ЛПНЩ клітиною зменшується, через що зростає кількість ЛПНЩ у плазмі крові. Так, зменшення активності рецепторів ЛПНЩ печінки уповільнює кліренс ЛПНЩ, що призводить до підвищення рівня ЛПНЩ у плазмі і навпаки. Таким чином, саме печінка відіграє центральну роль у метаболізмі ліпідів, слугуючи центром поглинання, утворення та експорту ліпопротеїнів у кровообіг, а рівень печінкових рецепторів ЛПНЩ відіграє ключову роль у регуляції рівнів ЛПНЩ у плазмі. Хронічні захворювання печінки можуть впливати на метаболізм ліпідів у печінці, що призводить до змін рівня ліпідів у крові, сприяючи дисліпідеміям [42].

Чи завжди підвищення ЛПНЩ є негативним фактором? Високі рівні ЛПНЩ у сироватці можуть брати участь в індукції вродженої імунної відповіді та сприяти природному кліренсу навіть вірусів. Наприклад, оксистероли як похідні ХС з гідроксильною групою на бічному ланцюзі відіграють кілька ролей у метаболізмі ліпідів. Члени цього класу регулюють експресію генів, що беруть участь як у метаболізмі стеролів, так і жирів, служать субстратами для синтезу жовчних кислот і є проміжними продуктами в перенесенні стеролів з периферії до печінки. Три поширені природні оксистероли – це 24-гідроксихолестерин, 25-гідроксихолестерин та 27-гідроксихолестерин. Ферменти холестерингідроксилази, що синтезують кожен з них, були виділені протягом останніх кількох років, і їх вивчення дало розуміння біології оксистеролів [43].

Відомо, що 25-гідроксихолестерин (25НС) та його синтезуючий фермент холестерин-25-гідроксилаза (СН25Н) ефективно пригнічують інфекцію вірусу гепатиту С (НСV) на стадії після проникнення. Цікаво, що СН25Н підвищується при лікуванні інфекції НСV у гепатоцитах, що запускає інтерферонні відповіді I та III типу, що свідчить про те, що індукція СН25Н є частиною вродженої імунної відповіді хазяїна. На подив авторів, на відміну від досліджень на мишах, СН25Н не індукується інтерферонами в клітинах людини, а нокдаун STAT-1 не впливає на індукцію СН25Н, що свідчить про те, що СН25Н не є геном, стимульованим інтерфероном, у людей, а радше є первинною та прямою відповіддю хазяїна на вірусну інфекцію [44].

Метаболізм ХС та ліпідів як такий є центральним інтересом у контексті лікування клінічних симптомів, спричинених також інфекцією вірусу гепатиту Е (НЕV). Цей вірус модулює гомеостаз ХС *in vitro* та *in vivo*, а підвищений внутрішньоклітинний рівень ХС пригнічує вірус. Вражаючи, що лікування статинами (симвастатин), призвело до значного підвищення вірусного навантаження в сироватках пацієнтів, що узгоджується з результатами досліджень *in vitro*. Лікування статинами не знижує рівень ліпідів крові в пацієнтів з хронічною інфекцією НЕV. Ці дані вказують на те, що підвищений вміст ХС у клітинах значно знижує рівень НЕV як внутрішньоклітинно, так і позаклітинно з утворенням нової популяції вивільнених НЕV. Навпаки, низький вміст ХС у клітинах значно знижує внутрішньоклітинний вміст вірусу, що супроводжується збільшенням вивільнення вірусу. Дані пацієнтів свідчать про протипоказання до застосування статинів у контексті НЕV-інфекції. Ці дані свідчать про те,

що внутрішньоклітинне навантаження НЕV знижується після підвищення рівня внутрішньоклітинного ХС. Таким чином, вивільняється менше вірусних частинок. Однак низький внутрішньоклітинний рівень ХС призводить до збільшення вивільнення вірусу. Таким чином, препарати, які модулюють (підвищують) внутрішньоклітинний рівень ХС, діють противірусно проти НЕV. При цьому цікаво, що модуляція метаболізму ліпідів, індукована вірусом, є типовою не лише для гепатотропних вірусів. Відсутність змін рівня ЛПВЩ може свідчити про те, що вірус викликає не загальну зміну метаболізму ліпідів, а радше цілеспрямовану зміну. Оскільки НЕV індукує зниження внутрішньоклітинного ХС, виникло питання, чи може порушений гомеостаз ХС впливати на життєвий цикл вірусу. Таким чином, ХС модулювали за допомогою ЛПНЩ або 25-НС як індукторів внутрішньоклітинного ХС, а симвастатин використовували для індукції зниження внутрішньоклітинного ХС. Важливо, що хронічно інфіковані пацієнти, які отримували статини, демонстрували значно вище вірусне навантаження порівняно з хронічно інфікованими пацієнтами, які не отримували статинів. Це безпосередньо порівняно з ефектом, що спостерігається *in vitro*, і демонструє ключове відкриття, що має велике значення для клініцистів, які доглядають за пацієнтами, інфікованими вірусом. Хоча статини можуть допомогти регулювати ліпідний гомеостаз, вони створюють високий ризик поширення вірусу в печінці та організмі. Підсумовуючи ці аспекти, можна сформулювати такі 2 твердження: 1) низький внутрішньоклітинний рівень ХС корисний для вірусу, індуюючи його вивільнення з інфікованих клітин, та 2) високий внутрішньоклітинний рівень ХС шкідливий для вивільнення НЕV, оскільки вірусний вміст розщеплюється в лізосомах ХС-залежним чином [45].

А в пацієнтів із запальними розладами та інфекціями абсолютні рівні ліпопротеїнів можуть бути підвищені через зворотні зв'язки та бути не першопричиною ризиків атеросклерозу. Відомо, що першопричиною зміни метаболізму ліпідів можуть бути запалення та інфекції, які діють через збільшення вироблення цитокінів. Зазвичай лікування основного захворювання, яке призводить до зменшення запалення, повертає ліпідний профіль до норми, впливаючи на відновлення ліпопротеїнів плазми крові [46]. Це свідчить про те, що зміни в ліпідах та ліпопротеїнах, які відбуваються під час запалення або інфекції, є частиною вродженого імунітету й відіграють важливу роль у захисті організму.

Ліпідна гіпотеза стверджує, що ХС спричиняє блокування артерій, що призводить до раптової смерті. Альтернативна гіпотеза полягає у тому, що ХС – це речовина, яку організм виробляє для відновлення та здоров'я кожної клітини, і отже, щось інше пошкодило стінку артерії, а ХС пішов на відновлення цього пошкодження. Альтернативна гіпотеза, судячи з усього, не користується наразі популярністю, але ми вважаємо її вкрай актуальною та такою, яка потребує уваги науковців.

Наприклад, існує прямий причинно-наслідковий зв'язок між підвищенням рівня гомоцистеїну (сірковмісна амінокислота, яка синтезується в печінці та бере участь у метаболізмі метіоніну) та пошкодженням судинної стінки (особливо ендотелію), що сприяє розвитку атеросклерозу та інших ССЗ. До основних механізмів пошкодження судин гомоцистеїном відносять окиснювальний стрес, стрес ендоплазматичного ретикулума, порушення синтезу оксиду азоту та активацію запального шляху, який сприяє залученню лейкоцитів до судинної стінки [47, 48]. Важливим є факт, що високий рівень гомоцистеїну тісно пов'язаний з підвищенням рівня ХС-ЛПНЩ [49]. Високий рівень гомоцистеїну активує транскрипційний фактор HNF1 α , який підвищує експресію PCSK9 у гепатоцитах. Це зменшує кількість ЛПНЩ рецепторів, що очищують кров від ЛПНЩ [50]. Гомоцистеїн посилює оксидативний стрес, що стимулює HMG-CoA редуктазу (ключовий фермент у синтезі ХС), збільшуючи синтез ХС у печінці [51], а також пригнічує білок ABCA1, який переносить ХС назад у печінку для утилізації [52].

Таким чином, ми бачимо приклад того, як інші фактори ризику (вірусне навантаження, гіпергомоцистеїнемія, гіпотиреоз, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, цукровий діабет), посилюючи запалення, впливають на дисліпідемії, формуючи таким чином хибну думку щодо необхідності термінового зниження ЛПНЩ як атерогенних.

Чому так важливо в первинній профілактиці не поспішати знижувати ЛПНЩ статинами? По-перше, використовуючи статини для зниження ЛПНЩ у плазмі крові, ми впливаємо на наші клітини таким чином, що ті перестають виробляти власний ХС (знижується рівень внутрішньоклітинного ХС, зокрема в печінці), тому клітини намагаються забрати його з кровотоку, у тому числі за рахунок перенавантаження рецепторів ЛПНЩ. Побічні ефекти статинів значною мірою зумовлені тим фактом, що біосинтез ХС надзвичайно складний і включає багато реакцій та компонентів метаболічного

шляху, які можуть бути важливими для функціонування організму. Статини, блокуючи біосинтез ХС на рівні ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази, можуть викликати дефіцит необхідних організму речовин: вітамін D, жовчні кислоти, стероїдні гормони, убіхінон (коензим Q, який надзвичайно важливий для всіх клітин організму). По-друге, статини інгібують ГМГ-КоА-редуктазу, порушуючи мевалонатний шлях. Мевалонат рухається через мевалонатний шлях, утворюючи ХС та ізопреноїди. Останні стимулюють клітинний цикл, впливаючи на ріст клітин, реплікацію їхньої ДНК та поділ. Без ХС та ізопреноїдів відновлення клітин не відбувається, вони швидко старіють. Наприклад, CoQ10 є ізопреноїдом, який у край важливий для отримання клітиною енергії. Гепатоцити отримують ХС шляхом ендогенного синтезу через мевалонатний шлях або з екзогенних джерел – наприклад, з раціону. По-третє, важливо розуміти першопричини підвищення ЛПНЩ. Справа в тому, що немає «хорошого» або «поганого» ХС, а ліпопротеїни – це лише транспортери. Треба звернути увагу, що завжди є причина, чому раптом підвищуються ЛПНЩ плазми крові і що за цих умов клітини не отримують ЛПНЩ, які несуть життєво важливі для клітини білки та ліпіди. Постає питання: чи є захисний ефект у збільшенні ЛПНЩ у плазмі крові? Чи не шкідливо штучно стимулювати зниження ЛПНЩ? Наприклад, загальновідомо, що низькі рівні ХС у сироватці пов'язані із серцевими аритміями та поганим прогнозом у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю [22].

Наразі існує клінічна потреба в додаткових маркерах ризику ССЗ, а також у кращому розумінні того, як ліпіди пов'язані зі встановленими метаболічними факторами ризику, щоб оцінити їх потенціал як клінічних біомаркерів. Метаболічні захворювання можуть проявлятися задовго до того, як стануть клінічно очевидними. Ранні предиктори метаболічних захворювань мають особливе значення, оскільки затримка або запобігання захворюваності можливі за допомогою фармакологічних та поведінкових втручань. Таким чином, біомаркери є важливими інструментами для відбору пацієнтів для відповідних схем лікування, оптимально забезпечуючи правильне лікування потрібному пацієнту в потрібний час [53].

Хоча достовірно підтвердженими побічними ефектами, спричиненими статинами, вважаються лише м'язово-судинні, цукровий діабет 2 типу, геморагічний інсульт та підвищення рівня печінкових трансаміназ [54-56], важливо враховувати

всі клінічні прояви токсичності та непереносимості статинів, які можуть суттєво вплинути на дотримання терапії навіть у вторинній профілактиці та подальший серцево-судинний ризик [20].

Хоча більшість великих генетичних, епідеміологічних та рандомізованих досліджень підтверджує каузальну роль підвищеного ХС-ЛПНЩ у розвитку атеросклерозу, ми показали умови, де підвищений ХС справді є маркером іншого патологічного процесу.

Підсумовуючи, можна сказати, що сучасна терапія пацієнтів з гіперхолестеринемією навіть у первинній профілактиці вимагає, щоб ми агресивно лікували саме ліпіди (впливаючи на них статинами), щоб знизити високий ризик ССЗ, але не варто забувати, що функціональні зміни ліпопротеїнів – це лише наслідок, а не причина. Можливо, варто зосередити увагу (особливо в первинній профілактиці) в боротьбі за зниження ризику ССЗ на пошуку першопричин змін ліпідного профілю, а саме: запальних розладів, метаболічних зсувів та інфекцій, які якраз і можуть призвести до дисліпідемії. Таким чином, з одного боку, традиційна модель ЛПНЩ як головного ворога залишається основою медичних стандартів, а з іншого – факти наголошують на складнішій, багатофакторній природі ССЗ, де ХС – лише один з багатьох чинників, і саме він не завжди є першопричиною. Це відкриває шлях до більш персоналізованої медицини і критичного переоцінювання сучасних підходів до профілактики.

ВИСНОВКИ

1. Ліпідна гіпотеза має обмеження та потребує перегляду: підвищений рівень ліпопротеїнів низької щільності є важливим фактором ризику сер-

цево-судинних подій, але не є первинним та єдиним. Існують альтернативні механізми розвитку атеросклерозу, які можуть бути більш важливими, ніж підвищення ліпопротеїнів низької щільності.

2. На відміну від вторинної профілактики, у первинній є обмеження ефективності використання статинів та більші ризики щодо їх негативного впливу на фізіологічні системи.

3. Використання ліпопротеїнів низької щільності як першопричини ризиків серцево-судинних захворювань та їх цільове довгострокове зниження за допомогою статинів у певних груп пацієнтів (особлив з низьким або помірним ризиком) може бути дискусійним.

4. Існує потреба в детальнішому пошуку підходів до оцінювання ризику серцево-судинних захворювань з урахуванням метаболічного та запального статусу пацієнта, замість фокусування виключно на рівні ліпопротеїнів низької щільності.

Внески авторів:

Попова Т.В. – концептуалізація, ведення, написання, рецензування та редагування;

Родинський О.Г. – адміністрування проєкту;

Скубицька Л.Д. – перевірка, методологія;

Ролдугіна М.О. – концептуалізація, написання;

Мозгунов О.В. – написання.

Фінансування. Робота виконана за рахунок власних коштів і є фрагментом НДР кафедри фізіології «Компенсаторно-адаптивні реакції центральної і периферичної нервової системи в нормі та в патологічних умовах» (№ держреєстрації 0123U100034).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Chou R, Cantor A, Dana T, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022 Aug 23;328(8):754-71. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.12138>

2. Lahoz R, Seshagiri D, Electricwala B, Achouba A, Ding Y, Heo JH, et al. Clinical characteristics and treatment patterns in patients with atherosclerotic cardiovascular disease with hypercholesterolemia: a retrospective analysis of a large US real-world database cohort. *Curr Med Res Opin*. 2023;40(1):15-25. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2270901>

3. Burnett H, Fahrbach K, Cichewicz A, Jindal R, Tarpey J, Durand A, et al. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network

meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2022 May;38(5):777-84. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2049164>

4. Murto MO, Simolin N, Arponen O, Siltari A, Artama M, et al. Statin use, cholesterol level, and mortality among females with breast cancer. *JAMA Netw Open*. 2023 Nov 1;6(11):e2343861. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.43861>

5. Ravnskov U, de Lorgeril M, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B, et al. LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Oct;11(10):959-70. doi: <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1519391>

6. Liu Y, Liu F, Zhang L, Li J, Kang W, Song F, et al. Association between low-density lipoprotein cholesterol and all-cause mortality: results from the NHANES 1999-2014. *Sci Rep*. 2021;11:22111. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01738-w>

7. Zhou L, Wu Y, Yu S, Shen Y, Ke C. Low-density lipoprotein cholesterol and all-cause mortality: Findings from the China health and retirement longitudinal study. *BMJ Open*. 2020;10:e036976. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-036976>
8. Kip KE, Diamond D, Mulukutla S, Marroquin OC. LDL cholesterol associated with long-term mortality among primary prevention adults? A retrospective cohort study from a large healthcare system. *BMJ Open*. 2024;14(3):e077949. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-077949>
9. Ennezat PV, Guerbaai RA, Maréchaux S, Le Jemtel TH, François P. Extent of low-density lipoprotein cholesterol reduction and all-cause and cardiovascular mortality benefit: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023 Jan 1;81(1):35-44. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001345>
10. Koskinas KC, Siontis GC, Piccolo R, Mavridis D, Råber L, Mach F, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39(14):1172-80. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx566>
11. Gupta R, Wielgosz A, AlHabib KF, Dans A, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):795-808. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32008-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32008-2)
12. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary. *Circulation*. 2019;140(11):e563-95. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000677>
13. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019 Jun;285:135-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014>
14. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovvas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Sep 20;28(11):1279-89. doi: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>
15. Kosmas CE, Muñoz Estrella A, Sourlas A, Silverio D, Hilario E, Montan PD, et al. Inclisiran: a new promising agent in the management of hypercholesterolemia. *Diseases*. 2018 Jul 13;6(3):63. doi: <https://doi.org/10.3390/diseases6030063>
16. Okuyama H, Langsjoen PH, Hamazaki T, Oguishi Y, Hama R, Kobayashi T, et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015 Mar;8(2):189-99. doi: <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1011125>
17. Diamond DM, Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(2):201-10. doi: <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1012494>
18. Chaulin A. Cardiotoxicity as a Possible Side Effect of Statins. *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24(1):22. doi: <https://doi.org/10.31083/j.rcm2401022>
19. Zoungas S, Curtis A, Spark S, McNeil JJ, Beilin L, Chong TTJ, et al. Statins for extension of disability-free survival and primary prevention of cardiovascular events among older people: protocol for a randomised controlled trial in primary care (STAREE trial). *BMJ Open*. 2023;13:e069915. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069915>
20. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity: Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Circulation Research*. 2019;124(2):328-50. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782>
21. Grunwald SA, Popp O, Haafke S, Jedraszczak N, Grieben U, Saar K, et al. Statin-induced myopathic changes in primary human muscle cells and reversal by a prostaglandin F2 alpha analogue. *Sci Rep*. 2020;10(1):2158. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58668-2>
22. Zhu Y, Zhang C, Chen B, Chen R, Guo A, Hong J, et al. Cholesterol is required for maintaining T-tubule integrity and intercellular connections at intercalated discs in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;97:204-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.05.013>
23. Ünlü S, Nurkoç SG, Sezenöz B, Cingirt M, Gülbahar Ö, Abacı A. Impact of statin use on high sensitive troponin T levels with moderate exercise. *Acta Cardiol*. 2019;74(5):380-5. doi: <https://doi.org/10.1080/00015385.2018.1510801>
24. Zhelyazkova-Savova MD, Yotov YT, Nikolova MN, Nazifova-Tasinova NF, Vankova DG, Atanasov AA, et al. Statins, vascular calcification, and vitamin K-dependent proteins: Is there a relation? *Kaohsiung J Med Sci*. 2021 Jul;37(7):624-31. doi: <https://doi.org/10.1002/kjm2.12373>
25. Jacobson TA, Cheeley MK, Jones PH, La Forge R, Maki KC, López JAG, et al. The STatin Adverse Treatment Experience Survey: experience of patients reporting side effects of statin therapy. *J Clin Lipidol*. 2019;13(3):415-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.04.011>
26. Grunwald SA, Popp O, Haafke S, Jedraszczak N, Grieben U, Saar K, et al. Statin-induced myopathic changes in primary human muscle cells and reversal by a prostaglandin F2 alpha analogue. *Sci Rep*. 2020;10(1):2158. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58668-2>
27. Grunwald SA, Popp O, Haafke S, Jedraszczak N, Grieben U, Saar K, et al. Statin-induced myopathic changes in primary human muscle cells and reversal by a prostaglandin F2 alpha analogue. *Sci Rep*. 2020;10(1):2158. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58668-2>
28. Huang L, Zhang F, Xu P, Zhou Y, Liu Y, Zhang H, et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiovascular outcomes in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr Res*. 2023;14(4):629-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.04.009>
29. Rodriguez D, Lavie CJ, Elagizi A, Milani RV. Update on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on

- Cardiovascular Health. *Nutrients*. 2022;14(23):5146. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14235146>
30. Laakso M, Fernandes Silva L. Statins and risk of type 2 diabetes: mechanism and clinical implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1239335. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1239335>
31. Grunwald SA, Haafke S, Grieben U, Kassner U, Steinhagen-Thiessen E, Spuler S. Statins aggravate the risk of insulin resistance in human muscle. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):2398. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23042398>
32. Sridharan S, Kaptoge S, McKee M, Bagnall A, Collins R, Clarke R, et al. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*. 2022 Aug 29;400(10356):1007-16. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01545-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01545-8)
33. Liu J, Wu YP, Qi JJ, Yue ZP, Hu CD. Effect of Statin Therapy on Diabetes Retinopathy in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211040109. doi: <https://doi.org/10.1177/10760296211040109>
34. Jiao XF, Li HL, Jiao XY, et al. Ovary and uterus related adverse events associated with statin use: an analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. *Sci Rep*. 2020;10:11955. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68906-2>
35. Berek JS, Berek DL. *Berek & Novak's Gynecology*. 16th ed. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer; 2020. 1202 p. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68906-2>
36. Zoungas S, Curtis A, Spark S, McNeil JJ, Beilin L, Chong TTJ, et al. Statins for extension of disability-free survival and primary prevention of cardiovascular events among older people: protocol for a randomised controlled trial in primary care (STAREE trial). *BMJ Open [Internet]*. 2023 [cited 2025 Feb 6];13:e069915. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069915>
37. Diamond DM, Leaverton PE. Historical review of the use of relative risk statistics in the portrayal of the purported hazards of high LDL cholesterol and the benefits of lipid-lowering therapy. *Cureus*. 2023;15(5):e38391. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.38391>
38. Ravnskov U, de Lorgeril M, Kendrick M, Diamond DM. Serious flaws in targeting LDL-C reduction in the management of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2021;14(3):405-6. doi: <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1889368>
39. Jones JE, Tang KS, Barseghian A, Wong ND. Evolution of more aggressive LDL-cholesterol targets and therapies for cardiovascular disease prevention. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(23):7432. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12237432>
40. Harcombe Z. Rebutting the cholesterol hypothesis. *Zoë Harcombe [Internet]*. 2021 [cited 2025 Mar 09]. Available from: <https://www.zoeharcombe.com/2021/06/rebutting-the-cholesterol-hypothesis/>
41. The truth about cholesterol: 12 things you need to know – from eggs to weight to statins. *The Guardian [Internet]*. 2025 [cited 2025 Mar 09]. Available from: <https://www.theguardian.com/lifeandstyle/2025/mar/23/truth-cholesterol-12-things-you-need-to-know-eggs-weight-statins>
42. Feingold KR. Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022;51(3):437-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2022.02.008>
43. Russell DW. Oxysterol biosynthetic enzymes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2000;1529(1-3):126-35. doi: [https://doi.org/10.1016/s1388-1981\(00\)00142-6](https://doi.org/10.1016/s1388-1981(00)00142-6)
44. Xiang Y, Tang JJ, Tao W, Cao X, Song BL, Zhong J. Identification of Cholesterol 25-Hydroxylase as a Novel Host Restriction Factor and a Part of the Primary Innate Immune Responses against Hepatitis C. *Virus Infection J Virol*. 2015;89(13):6805-16. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.00587-15>
45. Glitscher M, Heiler DM, Woytinek K, Schmidt B, Tabari D, et al. Targeting Cholesterol Metabolism as Efficient Antiviral Strategy Against the Hepatitis E Virus. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;12(3):159-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.02.002>
46. Feingold KR, Grunfeld C. The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins. In: Feingold KR, et al., editors. *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000 [cited 2025 Mar 02]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26561701>
47. Balint B, Jeitner TM, Andrews D, et al. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall. *Biochimie*. 2020;173:100-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.02.012>
48. Lu J, Xie G, Xiong Q, et al. Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;9:1109445. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1109445>
49. Zhao J, Li Z, Hou C, et al. Gender differences in risk factors for high plasma homocysteine levels based on a retrospective checkup cohort using a generalized estimating equation analysis. *Lipids Health Dis*. 2021 Apr 12;20(1):31. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01459-z>
50. Jin P, Ma J, Wu P, et al. Mutual mediation effects of homocysteine and PCSK9 on coronary lesion severity in patients with acute coronary syndrome: interplay with inflammatory and lipid markers. *Lipids Health Dis*. 2025 Jan 22;24(1):19. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-025-02443-7>
51. Pokushalov E, Ponomarenko A, Bayramova S, et al. Effect of Methylfolate, Pyridoxal-5'-Phosphate, and Methylcobalamin (Soloways™) Supplementation on Homocysteine and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Patients with Methylenetetrahydrofolate Reductase, Methionine Synthase, and Methionine Synthase Reductase Polymorphisms: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2024;16(11):1550. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16111550>
52. Wang X, Ma X, Zeng Y. Hypermethylation of the CTRP9 promoter region promotes Hcy induced VSMC lipid deposition and foam cell formation via

negatively regulating ER stress. *Sci Rep.* 2023;13:19438.
doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46981-5>

53. Hornemann T. Lipidomics in Biomarker Research. In: *Endotext* [Internet]. MDText.com, Inc; 2021 [cited 2025 Mar 02]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584293>

54. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016;388:2532-61.
doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)

55. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, et al. Statin safety and associated adverse events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Feb;39(2):e38-e81.
doi: <https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000073>

56. Ruscica M, Ferri N, Banach M, Sirtori CR, Corsini A. Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications *Cardiovascular Research.* 2022;118(17):3288-304.
doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac020>

Стаття надійшла до редакції 10.03.2025;
затверджена до публікації 28.08.2025

