

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.15372/ATER20180205

МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ  
СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ДИЕТЫД.П. Цыганкова<sup>1,2</sup>, К.Е. Кривошапова<sup>1</sup><sup>1</sup> ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний  
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России  
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Обзор литературы посвящен анализу кардиопротективных механизмов средиземноморской диеты. Последние десятилетия средиземноморская диета является предметом изучения кардиологов всего мира. Многочисленные исследования подтвердили положительное влияние данного стереотипа питания на липидный профиль, массу тела, углеводный обмен, артериальное давление и сердечно-сосудистую заболеваемость в целом. В связи с этим вопрос патофизиологических влияний данного стереотипа питания на сердечно-сосудистую систему является актуальным.

**Ключевые слова:** липидный профиль, средиземноморская диета, питание, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

Одним из основных методов немедикаментозного лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является рационализация питания. Кроме опосредованного влияния на факторы риска сердечно-сосудистой патологии в виде снижения уровня артериального давления (АД), липидов, уменьшения массы тела, существует достаточно данных о снижении смертности от ССЗ при высокой приверженности к определенной диетической модели. Последние десятилетия авторами пристально изучаются кардиопротективные эффекты средиземноморской диеты. В начале 1950-х годов Ансель Кейс в своей работе «Исследование семи стран» впервые выделил стиль питания, которому в основном придерживались бедные сельские сообщества средиземноморского бассейна, в последующем получившего название «средиземноморская диета» [1]. Отличительной чертой данного стиля питания являлось обильное потребление жиров, но только в виде оливкового масла, орехов или жирной рыбы, умеренное потребление красного

вина во время еды и большое количество злаков, фруктов и овощей в рационе. Ограничение накладывались на жирные молочные продукты, красное мясо и птицу [2, 3]. В дальнейшем исследование Lyon впервые продемонстрировало кардиопротективный эффект данной модели питания (снижение на 50–70 % частоты повторного инфаркта и смертности при использовании вышеуказанной модели питания) [4]. В последующем исследователи PREDIMED (PREvencion con DIeta Mediteranea) подтвердили защитные эффекты средиземноморской диеты и определили ее одним из важнейших компонентов в профилактике ССЗ [2, 3]. Данная модель питания была сравнима с такими медикаментозными вмешательствами, как применение аспирина, статинов, ингибиторов АПФ и бета-блокаторов, а также с физической активностью с точки зрения снижения риска ССЗ и смертности [5]. Средиземноморская диета – это самая изученная и основанная на фактических данных диетическая модель питания для предотвращения

Цыганкова Дарья Павловна – научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБНУ НИИ проблем сердечно-сосудистых заболеваний, очный аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

Кривошапова Кристина Евгеньевна – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, e-mail: ya.kristi89@yandex.ru

не только кардиоваскулярных катастроф, но и других хронических заболеваний (рака, ожирения, воспалительных заболеваний кишечника), поэтому она стала стандартом здорового питания и диетического шаблона особой ценности [6]. Как было установлено, диета и в меньшей степени ее компоненты уменьшали риск ССЗ, сокращая факторы сердечно-сосудистого риска (артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, эндотелиальную дисфункцию, гипергликемию, избыточную массу тела и абдоминальное ожирение), а также обеспечивали повышенную биодоступность оксида азота, антиоксидантные свойства и противовоспалительные эффекты. Метаанализ исследований у добровольцев с метаболическим синдромом показал значительное влияние средиземноморской диеты на систолическое и диастолическое АД, инсулинорезистентность (по индексу НОМА), уровень глюкозы, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) крови. Вдобавок включение в рацион респондентов средиземноморской диеты значительно уменьшало окружность талии [7].

Подтверждена и экономическая эффективность приверженности к средиземноморской диете в качестве профилактики заболеваемости и смертности от ССЗ, несмотря на тот факт, что выбор продуктов питания зависит от экономических ограничений и высокая приверженность к здоровому питанию обычно связана с более высокими денежными затратами [8]. Более того, несколько исследований показали, что экономические ограничения приводят к потреблению менее здоровых диет, которые характеризуются высокой калорийностью. Так, например, международное исследование PURE продемонстрировало, что в странах с низким уровнем дохода потребление фруктов и овощей значительно ниже, чем в странах с высоким уровнем заработка [9].

Исходя из вышесказанного, средиземноморская диета представляет интерес для кардиологов в плане защиты сердечно-сосудистого здоровья населения.

Целью настоящего обзора явился анализ кардиопротективных механизмов средиземноморской диеты и отдельных ее компонентов.

Одним из наиболее важных аспектов средиземноморской диеты является высокая концентрация ненасыщенных жиров в составе оливкового масла. Считается, что кардиопротективные эффекты оливкового масла связаны с наличием фенольных соединений, полученных из водорастворимой фракции, и включают в основном молекулу гидроксипентила с низкой молекулярной массой, а также олеуропеин, которые являются как мощными антиоксидантами, так

и свободными радикалами и ферментными модуляторами. Средиземноморская диета (богатая оливковым маслом) не только улучшает эндотелиальную функцию и уменьшает системное воспаление, но и улучшает число клеток эндотелиальных предшественников [10]. Наблюдения над здоровыми добровольцами показали, что употребление пищи, богатой оливковым маслом, не вызывает постпрандиальной активации транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла) в моноцитах [11], тем самым предполагая противовоспалительный эффект. Недавние исследования продемонстрировали положительный эффект добавления оливкового масла на эндотелиальную функцию у пациентов даже с низким уровнем риска [12]. А влияние жирных кислот на общий холестерин (ОХС) указывает на то, что потребление мононенасыщенных жирных кислот повышает уровень липидов, включая ЛПВП [13]. Эти данные могут объяснять влияние мононенасыщенных жиров на смертность от ССЗ [5]. Доказан положительный эффект и на углеводный обмен [14, 15]: ежедневное потребление богатого полифенолом оливкового масла в течение восьми недель значительно уменьшало уровень глюкозы в плазме натощак и HbA<sub>1c</sub>, а также другие циркулирующие воспалительные адипокины у пациентов с избыточным весом и сахарным диабетом (СД) [15]. У здоровых же участников наблюдались значимые влияния на глюкозу натощак после 6-недельного добавления 20 мл в день оливкового масла, богатого полифенолом, по сравнению с добавлением 20 мл низкофенольного масла [14]. Исследование PREDIMED дало убедительные доказательства положительного влияния средиземноморской диеты, дополненной маслом Extra Virgen, на метаболизм глюкозы [16, 17]. Результатом этого явилось уменьшение риска СД на 40 % среди участников с высоким сердечно-сосудистым риском по сравнению с контрольной группой после четырех лет наблюдения [17]. Предыдущие исследования PREDIMED также показали, что средиземноморская диета, дополненная маслом Extra Virgen, снижала уровень глюкозы в плазме натощак, улучшала резистентность к инсулину и воспалительные биомаркеры [18–20].

Таким образом, оливковое масло является важнейшим из компонентов здорового питания. Снижая системное воспаление, увеличивая уровень ЛПВП, снижая гликемию и HbA<sub>1c</sub>, оно обеспечивает снижение ССЗ и СД как у респондентов с уже имеющимся высоким риском, так и у здоровых лиц.

Помимо оливкового масла источником жира в средиземноморской диете являются растительные продукты (орехи) и рыба, богатые длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами (ДЦПНЖК) семейств  $\omega$  (омега)-3, 6, 9. Потенциальные механизмы защитного действия мяса рыбы присваиваются омега-3 жирным кислотам и включают антиаритмические, антитромботические, гипотензивные, противовоспалительные и гипотриглицеридемические эффекты, улучшение эндотелиальной функции и замедленный рост атеросклеротической бляшки [21].

В ходе исследований Е.М. Valk и соавт. [21] обнаружили значительное снижение триглицеридов (ТГ) при употреблении рыбьего жира на 1,49 ммоль/л и увеличение ЛПВП на 0,09 ммоль/л, а также значительный рост липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 0,33 ммоль/л. При этом не отмечалось никакого влияния на ОХС. Влияние рыбьего жира на ТГ, ЛПВП и ЛПНП было очень значительным ( $p < 0,001$ ). В ходе исследований каждое увеличение дозы рыбьего жира на 1 г/день было связано с уменьшением уровня ТГ приблизительно на 0,44 ммоль/л. Результаты этих исследований подтверждали вывод о том, что основной и наиболее последовательный эффект высоких доз жирных кислот омега-3 на факторы риска ССЗ заключался в том, что потребление рыбьего жира снижает уровень ТГ. Этот результат зависит от дозы и исходного уровня ТГ в плазме исследуемых субъектов. Исследователи предположили, что этот эффект частично связан с уменьшением продукции в печени частиц, богатых ТГ [22–24]. Кроме того, есть некоторые доказательства того, что жирные кислоты омега-3 увеличивают скорость конверсии липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в ЛПНП подобно фибратам. Также омега-3 жирные кислоты имеют хорошо выраженные противовоспалительные эффекты [21, 25].

Орехи также составляют значительную часть средиземноморской модели питания. Потребление орехов может обеспечить 0,67 % профилактического снижения риска сердечных заболеваний [26]. Исследования показали, что замена углеводов или насыщенных жиров на порции орехов (грецких, арахиса, миндаля или других) снижала уровень липидов в крови, а также риск сердечно-сосудистых заболеваний на 30 и 45 % соответственно [27, 28]. Кроме того, некоторые метаанализы демонстрируют значительное снижение уровня ЛПНП и воспалительных медиаторов по мере увеличения потребления грецкого ореха [29]. Одна из крупнейших работ, включающая четыре исследования (Адвентистское исследование здоровья, Исследование здоровья

женщин в Айове, Исследование здоровья медсестер и Исследование здоровья врача), выявила обратную зависимость между количеством потребления орехов и ССЗ, а также 40%-е снижение частоты первичных ССЗ при употреблении по меньшей мере четырех порций орехов в неделю и до 10%-го сокращения при одной порции в неделю [5, 30]. Орехи, которые хорошо известны своим уникальным питательным составом (большим количеством ненасыщенных жирных кислот, клетчатки, витаминов, минералов и других биологически активных соединений), потребляются в больших количествах при средиземноморской диете. Влияния потребления орехов на гликемические маркеры и СД были хорошо изучены в течение последних десятилетий [31, 32]. Есть некоторые косвенные доказательства того, что полифенолы орехов могут оказывать благотворное влияние на метаболизм глюкозы, и эллагиновая кислота, которая содержится в значительном количестве в некоторых орехах (особенно грецких), может быть полезной для борьбы с диабетом [20, 33].

Таким образом, морская рыба и орехи являются значимыми составляющими в борьбе с ССЗ вследствие благоприятного воздействия на уровень ТГ и гликемии. Кроме того, значительное снижение ССЗ при увеличении данных составляющих в рационе должно быть определяющим при выборе диетической модели питания у лиц с высоким риском.

Почти каждая диета (в том числе и средиземноморская), направленная на улучшение сердечно-сосудистого здоровья, рекомендует ежедневное потребление нескольких порций фруктов и овощей. Европейское общество кардиологов и Американская ассоциация сердца решительно поддерживают использование данных продуктов для снижения риска ССЗ [34, 35]. Эти рекомендации основаны на широкой базе исследований, что указывает на потенциальные выгоды от увеличения потребления фруктов и овощей. Наблюдения показывали сокращение факторов риска ССЗ у лиц, увеличивших потребления фруктов и овощей. В исследовании 2003 г. было отмечено снижение систолического АД на 3,0 мм рт. ст. у женщин, которые потребляли большое количество фруктов, овощей по сравнению с теми, кто этого не делал [36]. Анализ проспективного когортного исследования 2004 г. (исследование SUN) показал, что потребление данных продуктов обратно связано с АД среди населения Средиземноморского бассейна [37]. Увеличение потребления фруктов и овощей также связано с более низким индексом массы тела [38]. Также показано снижение риска ССЗ на 4 % при ежедневном

потреблении овощей и фруктов и 7%-е относительное снижение риска кардиоваскулярной патологии с каждым ежедневным увеличением порций фруктов [39]. Кроме этого получены данные о 17%-м снижении риска ССЗ при ежедневным потреблении 3–5 порций фруктов и овощей [40, 41]. Результаты, полученные на основе исследования Pimobendan In Cardiomegaly (EPIC) – Heart, показали, что после восьмилетнего наблюдения 313 074 пациентов без выраженного атеросклероза риск смерти от ишемической болезни сердца стал на 22 % ниже у тех, кто потребляет восемь порций фруктов и овощей в день по сравнению с теми, кто употреблял три порции или менее [5, 42].

Многочисленные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии увеличения количества зерновых на заболеваемость и смертность от ССЗ. Работы Американской ассоциации сердца показывают, что диеты с высоким содержанием пищевых волокон, такие как цельные зерна, овес и ячмень, уменьшают заболеваемость и смертность от ССЗ путем снижения уровня липидов и рекомендуют потреблять в пищу 25–30 г пищевых волокон в день [43]. В то же время нет конкретных рекомендаций относительно цели или количества потребления цельного зерна, многие ассоциации одобряют потребление продуктов с высоким содержанием пищевых волокон для улучшения сердечно-сосудистого здоровья [34]. Исследования демонстрируют неоднозначные данные о влиянии на факторы риска ССЗ (АД, ОХС и маркеры воспаления), однако данных о влиянии на ССЗ недостаточно. Доказано положительное влияние на индекс массы тела и окружность талии в группе, потребляющей цельные зерна, в отличие от когорты, потребляющей очищенные зерна [44]. Более того, лица, получающие все углеводы из цельного зерна в течение 12 недель, значительно улучшали уровни С-реактивного белка и профиль ОХС. Один из метаанализов, оценивающих достоинство цельных зерен, показал сокращение ССЗ и смертности на 21 % [45]. Более крупные исследования показали снижение ССЗ с увеличением потребления цельных зерновых [46, 47]. Так, женщины, потреблявшие в среднем 1,9 г очищенного зерна и 4,7 г цельного, имели смертность на 17 % ниже (RR = 0,83, 95 % ДИ = 0,73–0,94), чем женщины, которые потребляли преимущественно очищенное зерно (4,5 и 1,3 г соответственно) [48]. Наконец, данные наблюдений показывают уменьшение смертности от всех причин и ССЗ у женщин с СД, которые потребляют цельные зерна [49]. Механизмы кардиопротективного действия цельного зерна еще недостаточно изучены [50],

но, по-видимому, связаны с антиоксидантными способностями [51], уменьшением воспаления и реактивного окисления, профилями липидов и АД [52]. Исследования показывают, что также улучшается метаболизм глюкозы [53, 54] и снижается масса тела [55]. Соблюдение диетической модели, содержащей неочищенное зерно, может ингибировать всасывание жиров, простых углеводов и токсинов.

Преимущество увеличения потребления зерновых подтвердилось крупными исследованиями, однако нет данных о снижении заболеваемости ССЗ или смертности от них. Таким образом, потребление цельного зерна может использоваться для профилактики ССЗ, однако его изоляция от остальных частей средиземноморской диеты, скорее всего, не может максимизировать его истинный кардиозащитный потенциал.

Вино также является одним из основных компонентов средиземноморской диеты. Изменения в липопротеидах плазмы рассматривалось как наиболее правдоподобный механизм защитного действия потребления вина при ишемической болезни сердца (ИБС) [56]. Антиоксидантные свойства полифенолов (компонентов вина, полученных из винограда) заключаются в задержке атерогенеза путем повышения уровня ЛПВП, изменения функции тромбоцитов, коагуляции и фибринолиза (при умеренном употреблении алкоголя) [57]. Потребление алкоголя также связано с увеличением уровня активатора тканевого плазминогена, снижением уровней фибриногена и антитромбина III [58–60], восприимчивости тромбоцитов к агрегации [61, 62]. Полифенолы влияют на метаболизм арахидоновой кислоты, что приводит к ингибированию агрегации тромбоцитов и уменьшению синтеза протромботических и провоспалительных медиаторов [63–65]. Содержащееся в красном вине вещество резвератрол является наиболее изученным компонентом, влияющим на развитие ССЗ. Он оказывает действие на процессы окисления ЛПНП, тромбогенность сосудов и их тонус, способствует угнетению провоспалительных сигнальных путей и транскрипционного фактора NF-κB. Это ведет к снижению синтеза простагландинов и понижает активность циклооксигеназы-2. Кроме того, красное вино содержит процианидины и проантоцианидины. Показано, что эти вещества снижают продукцию эндотелина – мощного вазоконстриктора, тем самым способствуя расслаблению сосудистой стенки [66, 67]. Таким образом, вино дает дополнительные преимущества из-за его антиоксидантных и противовоспалительных действий. Программа FAIR была направлена на оценку

влияния полифенольных экстрактов красного вина на сосудистый тонус, гемостатическую систему, окислительные процессы и развитие атеросклероза [68]. Доказано, что полифенолы могут улучшать функцию сосудов в основном через NO-опосредованные механизмы, препятствовать гемостатическим и окислительным процессам, связанным с прогрессированием сосудистого повреждения и ранним атеросклерозом. Исследование здоровых испанских добровольцев показало значительное увеличение уровней ЛПВП и снижения окисления ЛПНП после умеренного употребления красного вина (30 г ежедневно в течение одного месяца) по сравнению с тем же количеством алкоголя, но содержащим негативные полифенолы [68]. Некоторые сердечно-защитные эффекты большинства алкогольных напитков, вероятно, связаны с повышением уровня ЛПВП, вызванным этанолом, и снижением агрегации тромбоцитов, но кардиопротективный эффект красного вина может быть частично объяснен антиоксидантными, вазореактивными и антитромботическими свойствами естественных (полифенольных) соединений вина.

Крупные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что умеренное (от 10 до 30 г/день, в пересчете на чистый этанол) потребление вина значительно сокращает сердечно-сосудистые события [69]. С другой стороны, злоупотребление алкоголем является причиной развития до 15 % всех случаев АГ как у мужчин, так и у женщин [66], гипертриглицеридемии, повышенной массы тела [70].

Как следует из вышесказанного, отдельные компоненты средиземноморской диеты оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему посредством различных механизмов. Однако многочисленные исследования подтверждают факт совместного влияния продуктов, входящих в состав средиземноморской диеты, на сердечно-сосудистую систему и уменьшение смертности от сердечно-сосудистых катастроф при высокой приверженности к данному диетическому стереотипу. Так, многие исследования показали, что более высокая приверженность средиземноморской диете может снизить заболеваемость и смертность от ССЗ. Накопилось достаточно сведений о связи между высокой приверженностью к средиземноморской диете и заболеваемостью и смертностью от ССЗ. Лица с самым высоким показателем приверженности к рациону имели более низкую заболеваемость (относительный риск (ОР): 0,76, 95 % доверительные интервалы (ДИ): 0,68, 0,83) и смертность (ОР = 0,76, 95 % ДИ: 0,68, 0,83) от ССЗ по сравнению с теми, кто был менее привержен. Значительное

снижение риска было обнаружено также при ИБС (ОР = 0,72, 95 % ДИ: 0,60, 0,86), инфаркте миокарда (ОР = 0,67, 95 % ДИ: 0,54, 0,83) и инсульте (RR: 0,76, 95 % ДИ: 0,60, 0,96) [71].

Кроме прямого и опосредованного влияния на сердечно-сосудистую систему приверженность к средиземноморской диете оказывает воздействие на геном человека. Исследователи по питанию признали, что генные диетические взаимодействия могут играть важную роль в развитии хронических дегенеративных заболеваний и защите от них [72]. Хотя механизмы статистически значимых ассоциаций и взаимодействий остаются неясными, учитывая непрерывное появление новых знаний о геноме [73], некоторые из этих вопросов начинают решаться. Питательные вещества могут влиять на экспрессию гена непосредственно или опосредованно путем индуцирования эпигенетических модификаций без изменения основной последовательности ДНК [74]. Так, в исследовании PREDIMED изучались два полиморфизма, сильно связанных с ожирением и диабетом (FTO-rs 9939609 и MC4R-rs 17782313). Когда приверженность к средиземноморской диете была низкой, эти полиморфизмы были связаны с более высоким риском диабета, однако, когда соблюдение диеты было высоким, этой связи не наблюдалось. В итоге высокая приверженность к средиземноморской диете реверсировала генетическую восприимчивость. Другие исследования также показали значительное взаимодействие между вариантами FTO и средиземноморской диетой в отношении фенотипов ожирения. Средиземноморская диета модулировала связь однонуклеотидных полиморфизмов FTO с ожирением. Лица – носители аллелей rs9939973, rs8050136, rs1781749 и rs3751812, имели более низкий риск ожирения, когда были более привержены к вышеуказанному стереотипу питания [75].

Средиземноморская диета связана с уменьшенной экспрессией нескольких проатеротических генов, участвующих в воспалении сосудов, образовании пенных клеток и окислительном стрессе [76–78]. Кроме того, соблюдение данной диетической модели может замедлить производство воспалительных медиаторов [78, 79].

В последнее время длина теломеров лейкоцитов, рассматриваемая как потенциальный биомаркер биологического возраста, также может быть вовлечена во взаимодействие гена и диеты [80]. В исследовании PREDIMED ДНК 521 участника были генотипированы для присутствия аллеля Ala в rs1801282 SNP гена *PPAR $\gamma$ 2*. Отмечено, что присутствие аллеля Ala предотвращает истощение теломеров, связанное со старением. Более высокая приверженность

диетической модели показала преимущества после 5-летнего наблюдения у субъектов с аллелем Ala, поскольку у них были более длинные теломеры. Авторы пришли к выводу, что взаимодействие ген – диета (rs1801282 – средиземноморская диета) может иметь дополнительную ценность для улучшения персонализированных рекомендаций по питанию на основе генетической предрасположенности для достижения здорового старения и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний [80].

Взаимодействие между пищевыми продуктами и питательными веществами, потребление калорий, частота и время приема пищи, генетическая предрасположенность к модуляции ключевых механизмов, которые поддерживают клеточную ткань и функцию органа во время старения, еще не установлены. Однако индивидуальные генетические вариации должны быть обязательно учтены до разработки индивидуальных рекомендаций. Средиземноморская диета, которую исследователи многих стран считают эталоном правильного питания, на сегодняшний день наиболее изучена на уровне доказательной медицины. Хотя преимущества традиционной средиземноморской диеты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний были оценены, механизмы генетической геномики еще предстоит выяснить. Данные еще не были полностью воспроизведены в разных этнических, возрастных, половых группах и условиях. Раздел пищевой геномики быстро продвигается, но от научного сообщества требуется еще много усилий, чтобы создать эффективные профилактические мероприятия, связанные с преимуществами средиземноморской диеты для предотвращения ССЗ [81].

В целом средиземноморская диета демонстрирует преимущество данного стереотипа питания для профилактики кардиоваскулярной патологии перед низкоуглеводными или низкокалорийными диетами. Фенольные соединения,  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты, пищевые волокна, полифенолы в составе основных компонентов диеты оказывают положительные эффекты на основные звенья патогенеза ССЗ: нормализуют липидный профиль, уровень АД, гликемии, благоприятно влияют на массу тела. Кардиопротективные эффекты усиливаются при совместном потреблении всех составляющих средиземноморской диеты, при этом реверсируя генетическую восприимчивость человека к кардиоваскулярной патологии и основным факторам риска. Но, учитывая, что основная масса исследований была проведена на территории Средиземноморского бассейна, нельзя исключить вероятность получения не-

однозначных результатов в других группах (проживающих в отличных климато-географических, социальных условиях). Для части населения могут быть недоступны продукты, входящие в состав данного стереотипа питания (из-за климатических, социальных или религиозных причин). Несомненно, значительное снижение ССЗ и смертности при высокой приверженности к средиземноморской диете требует дальнейшего изучения во всех этнических группах и определения идеальной модели питания для сердечно-сосудистого здоровья населения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Menotti A., Puddu P.E.** How the Seven Countries Study contributed to the definition and development of the Mediterranean diet concept: a 50-year journey // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015. Vol. 25, N 3. P. 245–252.
2. **Martínez-González M.A., Salas-Salvadó J., Estruch R. et al.** Benefits of the mediterranean diet: insights from the PREDIMED Study // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2015. Vol. 58, N 1. P. 50–60.
3. **Ros E., Martínez-González M.A., Estruch R. et al.** Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study // *Adv. Nutr.* 2014. Vol. 5, N 3. P. 330–336.
4. **De Lorgeril M., Salen P., Martin J.L. et al.** Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study // *Circulation.* 1999. Vol. 99, N 6. P. 779–785.
5. **Widmer R.J., Flammer A.J., Lerman L.O., Lerman A.** The mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease // *Am. J. Med.* 2015. Vol. 128, N 3. P. 229–238.
6. **Romagnolo D.F., Selmin O.I.** Mediterranean diet and prevention of chronic diseases // *Nutrition Today.* 2017. Vol. 52, N 5. P. 208–222.
7. **Gerber M., Hoffman R.** The Mediterranean diet: health, science and society // *Br. J. Nutr.* 2015. Vol. 113. P. 4–10.
8. **Cade J., Upmeier H., Calvert C., Greenwood D.** Costs of a healthy diet: analysis from the UK women's cohort study // *Public. Health Nutr.* 1999. Vol. 2. P. 505–512.
9. **Saulle R., Semyonov L., La Torre G.** Cost and cost-effectiveness of the mediterranean diet: results of a systematic review // *Nutrients.* 2013. Vol. 5, N 11. P. 4566–4586.
10. **Marin C., Ramirez R., Delgado-Lista J. et al.** Mediterranean diet reduces endothelial damage and improves the regenerative capacity of endothelium // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. Vol. 93, N 2. P. 267–274.
11. **Bellido C., López-Miranda J., Blanco-Colio L.M. et al.** Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor kappaB in peripheral blood mononuclear cells from healthy men // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 80, N 6. P. 1487–1491.

12. **Widmer R., Freund M.A., Flammer A.J. et al.** Beneficial effects of polyphenol-rich olive oil in patients with early atherosclerosis // *Eur. J. Nutr.* 2013. Vol. 52, N 3. P. 1223–1231.
13. **Mensink R., Katan M.B.** Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials // *Arterioscler. Thromb.* 1992. Vol. 12, N 8. P. 911–919.
14. **Silva S., Bronze M.R., Figueira M.E. et al.** Impact of a 6-wk olive oil supplementation in healthy adults on urinary proteomic biomarkers of coronary artery disease, chronic kidney disease, and diabetes (types 1 and 2): a randomized, parallel, controlled, double-blind study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2015. N 101. P. 44–54.
15. **Santangelo C., Filesi C., Vari R. et al.** Consumption of extra-virgin olive oil rich in phenolic compounds improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a possible involvement of reduced levels of circulating visfatin // *J. Endocrinol. Invest.* 2016. N 39. P. 1295–1301.
16. **Estruch R., Martínez-González M.A., Corella D. et al.** Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial // *Ann. Int. Med.* 2006. N 145. P. 1–11.
17. **Salas-Salvadó J., Bulló M., Estruch R. et al.** Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial // *Ann. Int. Med.* 2014. N 160. P. 1–10.
18. **Estruch R., Martínez-González M.A., Corella D. et al.** Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial // *Ann. Int. Med.* 2006. N 145. P. 1–11.
19. **Lasa A., Miranda J., Bulló M. et al.** Comparative effect of two Mediterranean diets versus a low-fat diet on glycaemic control in individuals with type 2 diabetes // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014. N 68. P. 767–772.
20. **Guasch-Ferré M., Merino J., Sun Q. et al.** Dietary polyphenols, mediterranean diet, prediabetes, and type 2 diabetes: a narrative review of the evidence // *Oxidat. Med. and Cell. Long.* 2017. N 2017. P. 6723931.
21. **Balk E.M., Lichtenstein A.H., Chung M. et al.** Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review // *Atherosclerosis.* 2006. Vol. 189, N 1. P. 19–30.
22. **Harris W.S., Connor W.E., Illingworth D.R. et al.** Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans // *J. Lipid. Res.* 1990. N 31. P. 1549–1558.
23. **Nestel P.J., Connor W.E., Reardon M.F. et al.** Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man // *J. Clin. Invest.* 1984. N 74. P. 82–89.
24. **Park Y., Harris W.S.** Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance // *J. Lipid. Res.* 2003. N 44. P. 455–463.
25. **Mori T.A., Beilin L.J.** Omega-3 fatty acids and inflammation // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2004. N 6. P. 461–471.
26. **Mente A., de Koning L., Shannon H.S. et al.** A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease // *Arch. Int. Med.* 2009. Vol. 169, N 7. P. 659–669.
27. **Hu F., Manson J.E., Willett W.C.** Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review // *J. Am. Coll. Nutr.* 2001. Vol. 20, N 1. P. 5–19.
28. **Hu F., Stampfer M.J.** Nut consumption and risk of coronary heart disease: a review of epidemiologic evidence // *Curr. Atheroscler. Rep.* 1999. Vol. 1, N 3. P. 204–209.
29. **Banel D., Hu F.B.** Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis and systematic review // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 90, N 1. P. 56–63.
30. **Kelly R.** Diet and exercise in the management of hyperlipidemia // *Am. Fam. Physic.* 2010. Vol. 81, N 9. P. 1097–1102.
31. **Casas-Agustench P., Lopez-Uriarte P., Bullo M. et al.** Effects of one serving of mixed nuts on serum lipids, insulin resistance and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome // *Nutr. Metabol. Cardiovasc. Dis.* 2011. N 21. P. 126–135.
32. **Luo C., Zhang Y., Ding Y. et al.** Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2014. N 100. P. 256–269.
33. **Kang I., Buckner T., Shay N.F. et al.** Improvements in metabolic health with consumption of Ellagic acid and subsequent conversion into urolithins: evidence and mechanisms // *Advances in Nutrition: Int. Rev. J.* 2016. N 7. P. 961–972.
34. **Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al.** European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28, N 19. P. 2375–2414.
35. **Lichtenstein A., Appel L.J., Brands M. et al.** Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee // *Circulation.* 2006. Vol. 114, N 1. P. 82–96.
36. **Beitz R., Mensink G.B.M., Fischer B.** Blood pressure and vitamin C and fruit and vegetable intake // *Ann. Nutr. Metabol.* 2003. N 47. P. 214–220.
37. **Alonso A., de la Fuente C., Martín-Arnau A.M. et al.** Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study // *Brit. J. Nutr.* 2004. N 92. P. 311–319.
38. **Lin B., Morrison R.M.** Higher fruit consumption linked with lower body mass index // *Food Review.* 2002. N 25. P. 28–32.
39. **Dauchet L., Amouyel P., Hercberg S. et al.** Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies // *J. Nutr.* 2006. Vol. 136, N 10. P. 2588–2593.
40. **He F., Nowson C.A., Lucas M., MacGregor G.A.** Increased consumption of fruit and vegetables is related to a reduced risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies // *J. Hum. Hypertens.* 2007. Vol. 21, N 9. P. 717–728.

41. Dauchet L., Amouyel P., Dallongeville J. Fruits, vegetables and coronary heart disease // *Nat. Rev. Cardiol.* 2009. Vol. 6, N 9. P. 599–608.
42. Crowe F., Roddam A.W., Key T.J. et al. Fruit and vegetable intake and mortality from ischaemic heart disease: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heart study // *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32, N 10. P. 1235–1243.
43. Van Horn L. Fiber, lipids, and coronary heart disease. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association // *Circulation.* 1997. Vol. 95, N 12. P. 2701–2704.
44. Katcher H., Legro R.S., Kunesman A.R. et al. The effects of a whole grain-enriched hypocaloric diet on cardiovascular disease risk factors in men and women with metabolic syndrome // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 87, N 1. P. 79–90.
45. Mellen P., Walsh T.F., Herrington D.M. Whole grain intake and cardiovascular disease: a meta-analysis // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008. Vol. 18, N 4. P. 283–290.
46. Liu S., Stampfer M.J., Hu F.B. et al. Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses Health Study // *Am. J. Clin. Nutr.* 1999. Vol. 70, N 3. P. 412–419.
47. Jacobs D.J., Meyer K.A., Kushi L.H. et al. Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study // *Am. J. Clin. Nutr.* 1998. Vol. 68, N 2. P. 248–257.
48. Jacobs D.R., Pereira M.A., Meyer K.A. et al. Fiber from whole grains, but not refined grains, is inversely associated with all-cause mortality in older women: the Iowa women's health study // *J. Am. Coll. Nutr.* 2000. Vol. 19, N 3. P. 326S–330S.
49. He M., van Dam R.M., Rimm E. et al. Whole-grain, cereal fiber, bran, and germ intake and the risks of all-cause and cardiovascular disease-specific mortality among women with type 2 diabetes mellitus // *Circulation.* 2010. Vol. 121, N 20. P. 2162.
50. Anderson J., Baird P., Davis R.H. et al. Health benefits of dietary fiber // *Nutr. Rev.* 2009. Vol. 67, N 4. P. 188–205.
51. Dom K., Liu R.H. Antioxidant activity of grains // *J. Agric. Food Chem.* 2002. Vol. 50, N 21. P. 6182–6187.
52. Anderson J., Hanna T.J., Peng X. et al. Whole grain foods and heart disease risk // *J. Am. Coll. Nutr.* 2000. N 19. P. 291S–299S.
53. Jenkins D., Wesson V., Wolever T.M. et al. Wholemeal versus wholegrain breads: proportion of whole or cracked grain and the glycaemic response // *BMJ.* 1988. Vol. 297, N 6654. P. 958–960.
54. Tarini J., Wolever T.M. The fermentable fibre inulin increases postprandial serum short-chain fatty acids and reduces free-fatty acids and ghrelin in healthy subjects // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2010. Vol. 35, N 1. P. 9–16.
55. Good C., Holschuh N., Albertson A.M., Eldridge A.L. Whole grain consumption and body mass index in adult women: an analysis of NHANES 1999–2000 and the USDA pyramid servings database // *J. Am. Coll. Nutr.* 2008. Vol. 27, N 1. P. 80–87.
56. Tresserra-Rimbau A., Guasch-Ferre M., Salas-Salvado J. et al. Intake of total polyphenols and some classes of polyphenols is inversely associated with diabetes in elderly people at high cardiovascular disease risk // *J. Nutrition.* 2016. Vol. 146. P. 767–777.
57. Sun Q., Wedick N.M., Pan A. et al. Gut microbiota metabolites of dietary lignans and risk of type 2 diabetes: a prospective investigation in two cohorts of U.S. women // *Diabetes Care.* 2014. N 37. P. 1287–1295.
58. Asu A., Betts N.M., Nguyen A., Newman et al. Freeze-dried strawberries lower serum cholesterol and lipid peroxidation in adults with abdominal adiposity and elevated serum lipids // *J. Nutrition.* 2014. N 144. P. 830–837.
59. Liu Z.-M., Chen Y.-M., Ho S.C. Effects of soy intake on glycemic control: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. N 93. P. 1092–1101.
60. Ricci E., Cipriani S., Chiaffarino F. et al. Effects of soy isoflavones and genistein on glucose metabolism in perimenopausal and postmenopausal non-Asian women // *Menopause.* 2010. N 17. P. 1080–1086.
61. Rhee Y., Brunt A. Flaxseed supplementation improved insulin resistance in obese glucose intolerant people: a randomized crossover design // *Nutr. J.* 2011. N 10. P. 44.
62. Lemay A., Dodin S., Kadri N. et al. Flaxseed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemic menopausal women // *Obstetrics and Gynecology.* 2002. N 100. P. 495–504.
63. Pan A., Sun J., Chen Y. et al. Effects of a flaxseed-derived lignan supplement in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, cross-over trial // *PLoS One.* 2007. N 2. P. e1148.
64. Pan A., Demark-Wahnefried W., Ye X. et al. Effects of a flaxseed-derived lignan supplement on C-reactive protein, IL-6 and retinol-binding protein 4 in type 2 diabetic patients // *Br. J. Nutr.* 2009. N 101. P. 1145.
65. Cornish S.M., Chilibeck P.D., Paus-Jennsen L. et al. A randomized controlled trial of the effects of flaxseed lignan complex on metabolic syndrome composite score and bone mineral in older adults // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2009. N 34. P. 89–98.
66. Caton P.W., Potheary M.R., Lees D.M. et al. Regulation of vascular endothelial function by procyanidin-rich foods and beverages // *J. Agric. Food Chem.* 2010. Vol. 58, N. 7. P. 4008–4013.
67. Шамшева Д.С., Богданов А.Р. Кардиопротективные эффекты средиземноморской диеты // *Креатив. кардиология.* 2014. № 1. С. 57–63.
68. Zamora-Ros R., Forouhi N.G., Sharp S.J. et al. Dietary intakes of individual flavanols and flavonols are inversely associated with incident type 2 diabetes in European populations // *J. Nutr.* 2014. N 144. P. 335–343.
69. Eidelman R.S., Vignola P., Hennekens C.H. Alcohol consumption and coronary heart disease: a causal and protective factor // *Seminars Vascular. Med.* 2002. Vol. 2, N 3. P. 253–256.
70. Van Wormer J.J., Boucher J.L., Sidebottom A.C. et al. Lifestyle changes and prevention of metabolic syndrome in the Heart of New Ulm // *Project Preventive Medicine Reports.* 2017. Vol. 6. P. 242–245.



71. **Grosso G., Marventano S., Yang J. et al.** A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: Are individual components equal? // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017. Vol. 57, N 15. P. 3218–3232.
72. **Mirmiran P., Moslehi N., Mahmoudof H. et al.** A longitudinal study of adherence to the mediterranean dietary pattern and metabolic syndrome in a non-mediterranean population // *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2015. N 13. P. e26128.
73. **Alharbi K.K., Richardson T.G., Khan I.A. et al.** Influence of adiposity-related genetic markers in a population of saudi arabians where other variables influencing obesity may be reduced // *Dis. Markers.* 2014. N 2014. P. 758232.
74. **Consultation W.E.** Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies // *Lancet.* 2004. N 363. P. 157–163.
75. **Hosseini-Esfahani F., Koochakpoor G., Daneshpour M.S. et al.** Mediterranean dietary pattern adherence modify the association between FTO genetic variations and obesity phenotypes // *Nutrients.* 2017. Vol 9, N 10. P. 1064.
76. **Konstantinidou V., Covas M.I., Sola R. et al.** Up-to date knowledge on the *in vivo* transcriptomic effect of the Mediterranean diet in humans // *Mol. Nutr. Food Res.* 2013. N 57. P. 772–783.
77. **Llorente-Cortés V., Estruch R., Mena M.P. et al.** Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk // *Atherosclerosis.* 2010. N 208. P. 442–450.
78. **Konstantinidou V., Covas M.I., Mucoz-Aguayo D. et al.** *In vivo* nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: A randomized controlled trial // *FASEB J.* 2010. N 24. P. 2546–2557.
79. **Serrano-Martinez M., Palacios M., Martinez-Losa E. et al.** A Mediterranean dietary style influences TNF-alpha and VCAM-1 coronary blood levels in unstable angina patients // *Eur. J. Nutr.* 2005. N 44. P. 348–354.
80. **García-Calzón S., Martínez-González M.A., Razquin C. et al.** Pro12Ala polymorphism of the PPARγ2 gene interacts with a mediterranean diet to prevent telomere shortening in the PREDIMED-NAVARRA randomized trial // *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2015. N 8. P. 91–99.
81. **Fitó M., Konstantinidou V.** Nutritional Genomics and the Mediterranean Diet's Effects on Human Cardiovascular Health // *Nutrients.* 2016. Vol. 8, N 4. P. 218.

## MECHANISMS OF CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF THE MEDITERRANEAN DIET

D.P. Tsygankova<sup>1,2</sup>, K.E. Krivoshapova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Federal State Scientific Institution  
«Research Institute of complex problems of cardiovascular disease»  
650002, Kemerovo, Sosnovy boul., 6*

<sup>2</sup> *Kemerovo State Medical University  
650002, Kemerovo, Sosnovy boul., 6*

A review of the literature is devoted to the analysis of the cardioprotective mechanisms of the Mediterranean diet. Last decades the Mediterranean diet is a subject of studying of cardiologists of all world. Numerous studies have confirmed the positive effect of this dietary pattern on the lipid profile, body weight, carbohydrate metabolism, blood pressure and cardiovascular morbidity in general. In this regard, the question of pathophysiological influences of this dietary stereotype on the cardiovascular system is topical.

**Keywords:** lipid profile, Mediterranean diet, nutrition, cardiovascular diseases, risk factors.

*Статья поступила 28 февраля 2018 г.,  
принята в печать 25 мая 2018 г.*