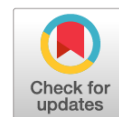


УДК 612.17

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF632629>

Гиполипидемические препараты: сегодня и завтра

Н.О. Селизарова, С.М. Напалкова, Н.А. Анисимова, О.В. Буюклинская,
В.Ц. Болотова, С.В. Оковитый

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Гиперлипидемия — один из важнейших факторов риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. В обзоре обобщены данные об обмене липопротеинов, рассмотрены методы фармакологической коррекции дислипидемий. Представлена классификация гиполипидемических препаратов, их фармакодинамика и особенности фармакокинетики, показания к применению и побочные эффекты отдельных представителей, рассмотрены вопросы их эффективности и безопасности. Обозначены перспективы лечения дислипидемий.

Ключевые слова: дислипидемии; лечение; гиполипидемические препараты; статины; фибраты; бемпедоевая кислота.

Как цитировать

Селизарова Н.О., Напалкова С.М., Анисимова Н.А., Буюклинская О.В., Болотова В.Ц., Оковитый С.В. Гиполипидемические препараты: сегодня и завтра // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2024. Т. 22. № 4. С. 411–424. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF632629>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF632629>

Lipid-lowering drugs: present and future

Natalia O. Selizarova, Svetlana M. Napalkova, Natalia A. Anisimova, Olga V. Buyuklinskaya, Vera Ts. Bolotova, Sergey V. Okovityi

Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Hyperlipidemia is one of the most important risk factors for the development atherosclerotic cardiovascular diseases. The review summarizes data on lipoprotein metabolism and discusses methods pharmacological correction of dyslipidemia. Classification presented Lipid-lowering drugs, pharmacodynamics and pharmacokinetic features, indications for use and side effects of individual representatives, issues of their effectiveness and safety are considered. Prospects for the treatment of dyslipidemia are outlined.

Keywords: dyslipidemias; treatment; hypolipidemic drugs; statins; fibrates; bempedoic acid.

To cite this article

Selizarova NO, Napalkova SM, Anisimova NA, Buyuklinskaya OV, Bolotova VTs, Okovityi SV. Lipid-lowering drugs: present and future. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(4):411–424. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF632629>

Received: 24.05.2024

Accepted: 19.08.2024

Published: 30.12.2024

ВВЕДЕНИЕ

Гиполипидемические средства — это лекарственные препараты, понижающие уровень атерогенных липопротеинов (ЛП), таких как холестерин, липопротеины низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды (ТГ) и предназначенные для лечения и профилактики атеросклероза.

В Российской Федерации на долю сердечно-сосудистых заболеваний приходится примерно 46 % в структуре причин смерти [1]. Для снижения сердечно-сосудистой смертности и увеличения продолжительности жизни необходим комплекс мероприятий по эффективному контролю дислипидемии и других наиболее распространенных факторов сердечно-сосудистого риска — повышенное артериальное давление, низкая физическая активность, ожирение, нарушение углеводного обмена, курение.

Гиполипидемические средства назначаются на основании общего абсолютного сердечно-сосудистого риска. Снижение холестерина ЛПНП на 1 ммоль/л сокращает примерно на 20 % риск сердечно-сосудистых событий и на 10 % смертность от всех причин. Большинство лекарственных средств снижает концентрацию холестерина, вызывая компенсаторное увеличение количества рецепторов к ЛПНП и повышая поглощение богатых холестерином ЛПНП из кровотока [2].

ОБМЕН ЛИПОПРОТЕИНОВ

Нормальная функция ЛП заключается в распределении и переработке холестерина и триглицеридов (ТГ). ЛП можно разделить на:

1) ЛП, участвующие в доставке молекул ТГ в мышечную и жировую ткани (АпоВ-содержащие ЛП — хиломикроны и ЛПОНП);

2) ЛП, участвующие в транспортировке холестерина (АпоВ-содержащие ЛПНП);

3) ЛПВП служат резервуаром для обмена аполипопротеинами (АпоА1, АпоСII и АпоЕ) или метаболизма АпоВ-содержащих ЛП в плазме крови.

Регуляция процесса сборки АпоВ-содержащих ЛП зависит от доступности апогруппы и ТГ, а также от активности микросомального триглицеридного белка (МТР). Каждая липопротеиновая частица содержит одну молекулу АпоВ. Ген, кодирующий АпоВ, транскрибируется в кишечнике и печени. Хиломикроны присоединяют в кишечнике АпоВ48, а в печени ЛПОНП присоединяют АпоВ100 при участии МТР. Так как ТГ хиломикронов имеют экзогенное происхождение (поступают из пищи), метаболизм хиломикронов рассматривается как экзогенный путь метаболизма ЛП. ЛПОНП содержат ТГ, из жировой ткани или синтезированные *de novo*, поэтому метаболизм ЛПОНП называют эндогенным путем метаболизма ЛП. До 80 % эндогенного холестерина синтезируется в печени. Часть его используется для синтеза первичных желчных

кислот, а другая — секретируется в печеночную желчь и запасается в желчном пузыре. Прием пищи способствует опорожнению желчи из желчного пузыря в кишечник. Всасывание липидов в энтероциты двенадцатиперстной и тощей кишки стимулируется в основном мицеллами. Холестерин из мицелл поступает в энтероцит через белковый канал, названный белком Ниманна–Пика С1-Like-1 (NPC1L1). Гепатоциты в ответ на увеличение поступления свободных жирных кислот в печень синтезируют ТГ, которые в составе ЛПОНП ее покидают. ЛПОНП могут также приобретать АпоЕ, АпоСI, АпоСII и АпоСIII внутри гепатоцита до секреции. Однако эти аполипопротеины могут переноситься в ЛПОНП из ЛПВП в кровотоке. В кровотоке, чтобы доставить ТГ в мышечную и жировую ткань, происходит активация хиломикронов и ЛПОНП путем переноса АпоСII из ЛПВП. Как только хиломикроны и ЛПОНП приобретают АпоСII, они могут связываться с липопротеинлипазой (ЛПЛ), которая гидролизует ТГ ЛПОНП (рис. 1) [3].

ЛПЛ — это липолитический фермент на поверхности эндотелия. ЛПЛ синтезируется миоцитами и адипоцитами и транспортируется на поверхность эндотелиальных клеток с помощью белка GPIHBP1. На мембране эндотелиальных клеток белок GPIHBP1 также служит для закрепления ЛПЛ на месте. Опосредованный ЛПЛ липолиз высвобождает свободные жирные кислоты и глицерин. Затем свободные жирные кислоты поглощаются во время еды мышцами, после еды жировой тканью. Скорость липолиза хиломикронов и ТГ ЛПОНП контролируется АпоСIII, который является ингибитором активности ЛПЛ. По мере гидролиза ТГ из хиломикронов и ЛПОНП эти ЛП постепенно истощаются по ТГ и относительно обогащаются холестерином. После удаления примерно 50 % ТГ они теряют аффинность к ферменту и диссоциируют от фермента. ЛПОНП, обедненные ТГ и богатые холестерином, превращаются в ЛПНП. Обменные аполипопротеины АпоА1 и АпоСII (а также АпоС1 и АпоСIII) затем переносятся на ЛПВП в обмен на АпоЕ. АпоЕ служит высокоаффинным лигандом для взаимодействия с ЛПНП-рецепторами, и ЛПНП поглощаются печенью.

ЛПНП-рецепторы экспрессируются на поверхности гепатоцитов (70 %), макрофагов, лимфоцитов, клеток коры надпочечников, клеток половых желез и клеток гладкой мускулатуры. После диссоциации комплекса ЛПНП с рецептором рецептор возвращается на поверхность клетки, в то время как холестериновые эфиры и ТГ внутри ЛПНП гидролизуются печеночной липазой с высвобождением холестерина и свободных жирных кислот. В результате гидролиза в клетке накапливается холестерин, который ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу, фермент, катализирующий лимитирующую стадию синтеза холестерина *de novo*, и подавляет экспрессию рецепторов ЛПНП, что снижает дальнейшее поглощение холестерина клетками. Практически все клетки организма способны синтезировать необходимый им холестерин. Однако только печень способна выводить холестерин, выделяя неэтерифицированный

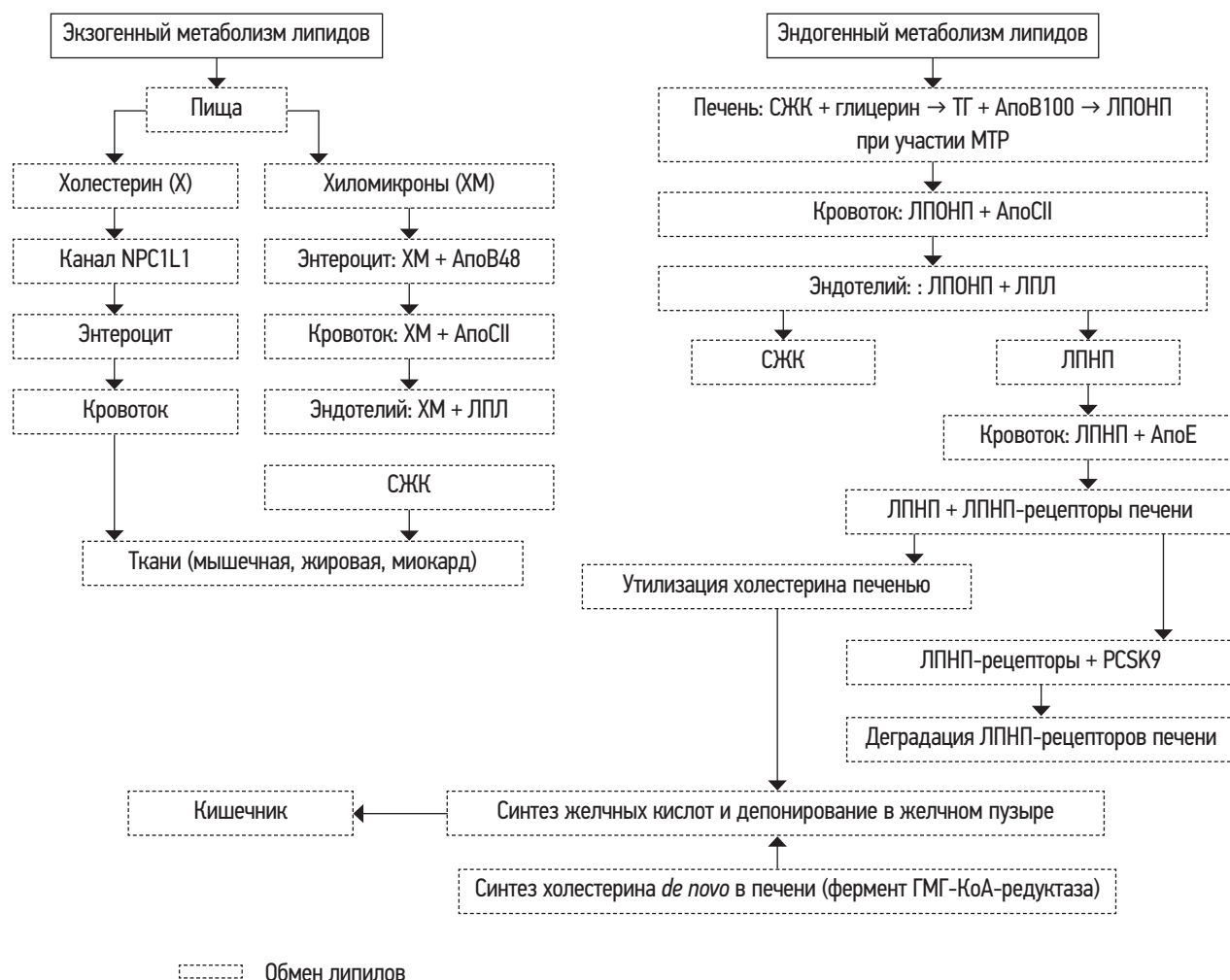


Рис. 1. Обмен липидов. СЖК — свободные жирные кислоты; TG — триглицериды; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПЛ — липопротеинлипаза; ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза; PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кexинового типа 9

Fig. 1. Lipid metabolism. СЖК, free fatty acids; TG, triglycerides; ЛПНП, low-density lipoproteins; ЛПОНП, very low-density lipoprotein; ЛПЛ, lipoprotein lipase; ГМГ-КоА-редуктаза, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase; PCSK9, proprotein convertase of subtilisin-kexin type 9

холестерин в желчь или превращая холестерин в желчные кислоты. ЛПНП-рецептор в печени является единственным рецептором, способным выводить значительные количества ЛПНП из плазмы [3].

В 2003 г. канадская исследовательская группа под руководством N. Seidah открыла новый фермент, относящийся к классу пропротеиновых конвертаз или субтилаз. Он получил название пропротеиновая конвертаза субтилизин-кexинового типа 9 (PCSK9). Этот фермент регулирует активность ЛПНП-рецепторов. Фермент синтезируется в виде пробелка proPCSK9 массой 72 кДа, который расщепляется в эндоплазматическом ретикулуме с образованием зрелого активного белка. Затем поступает в секреторный путь и секретируется в плазму. PCSK9 взаимодействует с ЛПНП-рецепторами на поверхности гепатоцита, образуя комплекс, который интернализуется в цитоплазму, транспортируется в лизосомы и разрушается. В результате нарушается рециркуляция рецепторов

и меньше ЛПНП захватывается гепатоцитами. Низкая активность PCSK9 приводит к повышенному поглощению ЛПНП клетками и снижению ЛПНП в плазме [4].

ЛПНП, которые не поглощаются тканями, могут мигрировать в интиму кровеносных сосудов и связываться с протеогликанам. Там они подвергаются окислению или неферментативному гликозилированию. Окисление ЛПНП приводит к перекисному окислению липидов и может создавать реактивные промежуточные альдегиды, которые фрагментируют ApoB100. Модифицированные ЛПНП интернализируются рецепторами-мусорщиками (например, SR-A), которые преимущественно экспрессируются мононуклеарными фагоцитарными клетками. В отличие от ЛПНП-рецепторов активность рецепторов-мусорщиков не подавляется, когда фагоцитирующие клетки начинают накапливать холестерин. Окисленные ЛПНП также вызывают активацию продукции цитокинов и увеличение экспрессии эндотелиальных молекул адгезии. Накопление

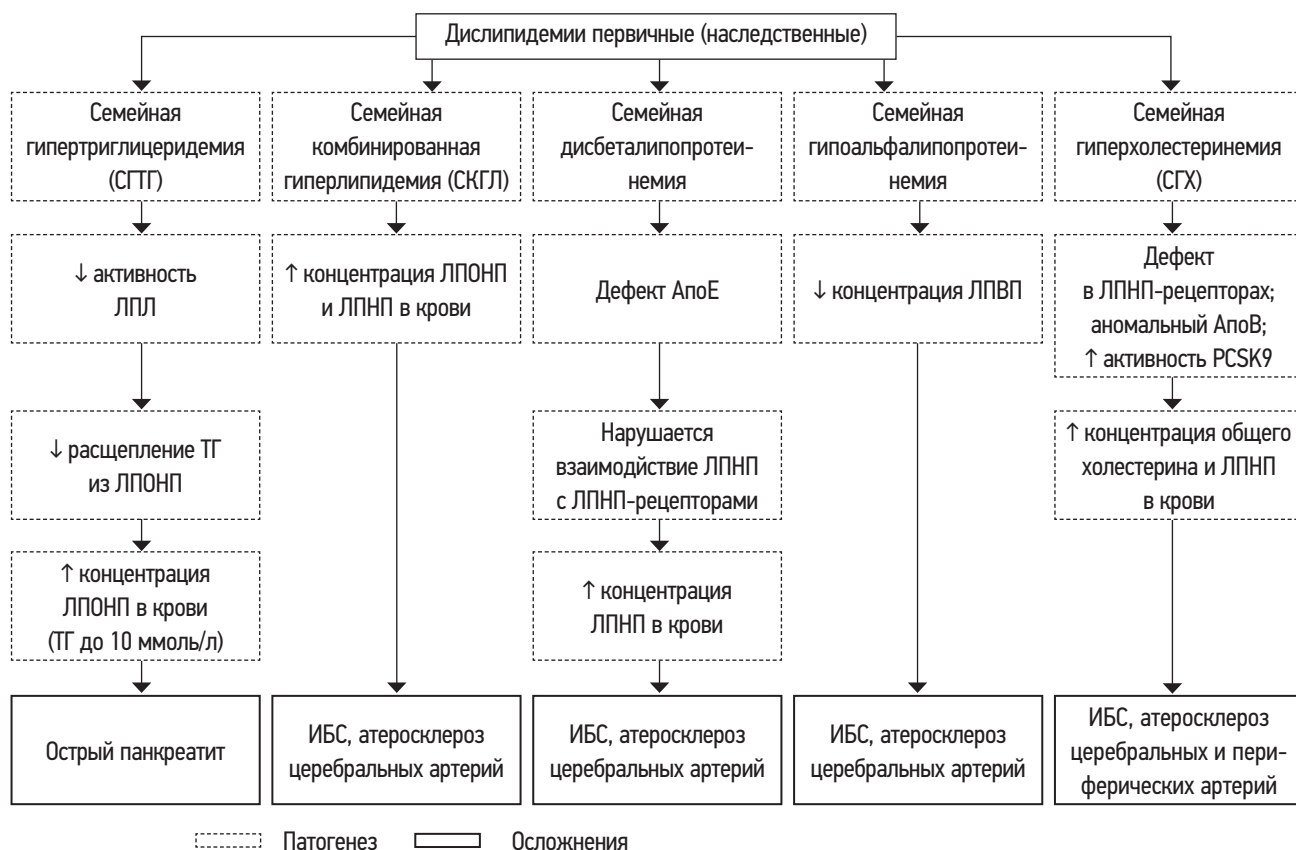


Рис. 2. Дислипидемии первичные (наследственные). ТГ — триглицериды; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПЛ — липопротеинлипаза; ИБС — ишемическая болезнь сердца

Fig. 2. Primary dyslipidemia (hereditary). ТГ, low-density lipoprotein; ЛПНП, low-density lipoproteins; ЛПОНП, very low-density lipoprotein; ЛПЛ, lipoprotein lipase; ИБС, ischemic heart disease

окисленных ЛПНП в макрофагах может привести к образованию пенистых клеток (макрофагов, богатых холестерином). Эти клетки подвергаются апоптозу или некрозу, высвобождая свободные радикалы и протеолитические ферменты. Пенистые клетки являются основным компонентом атеросклеротических бляшек, и чрезмерная гибель пенистых клеток дестабилизирует атеросклеротические бляшки. В результате разрыва бляшки развиваются острые сердечно-сосудистые события (инфаркты и инсульты). Кроме того, гипертриглицеридемия связана с жировой болезнью печени, которая может прогрессировать до стеатогепатита и цирроза, а также тяжелая гипертриглицеридемия может привести к острому панкреатиту [3].

Нарушение нормального соотношения в плазме крови различных липидных фракций — дислипидемия, является основным фактором развития атеросклероза и его осложнений (острого инфаркта миокарда, инсульта, транзисторной ишемической атаки). Различают первичные (наследственные; рис. 2) и вторичные (рис. 3) дислипидемии. При вторичных дислипидемиях у пациентов наблюдается более умеренное повышение общего холестерина и холестерина ЛПНП, чем при наследственных. Чаще это результат повышенного образования ЛПОНП в печени из-за сочетания высокого содержания жира в пище, ожирения и индивидуальной предрасположенности. Наиболее

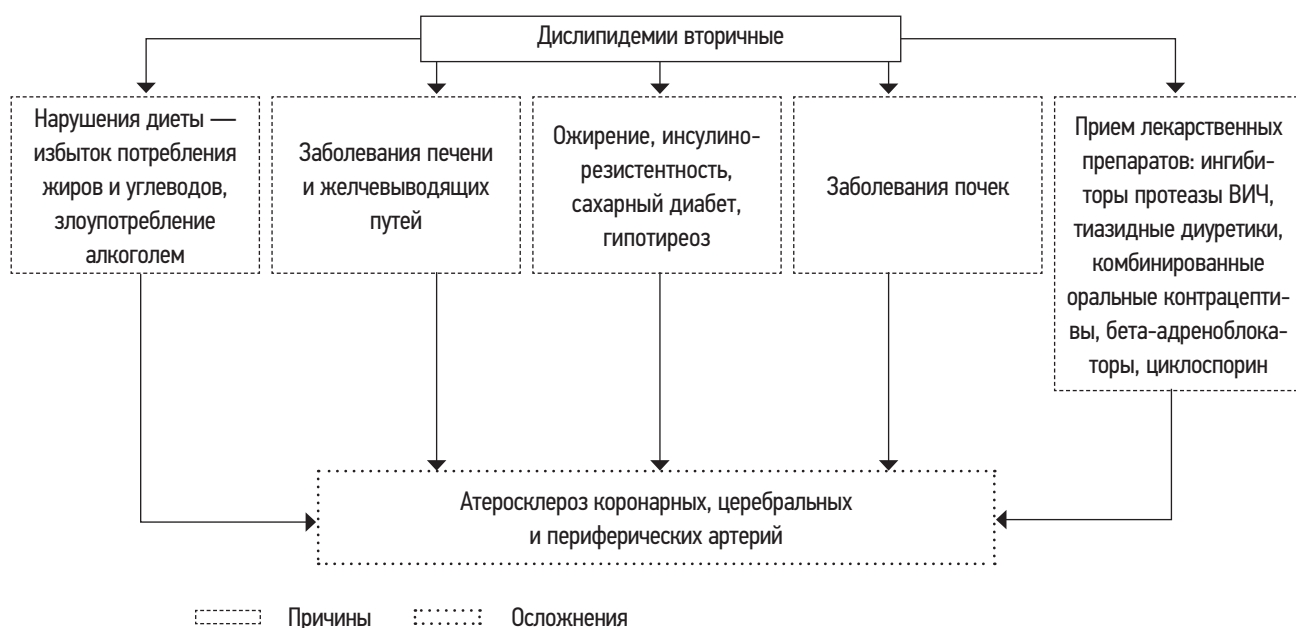
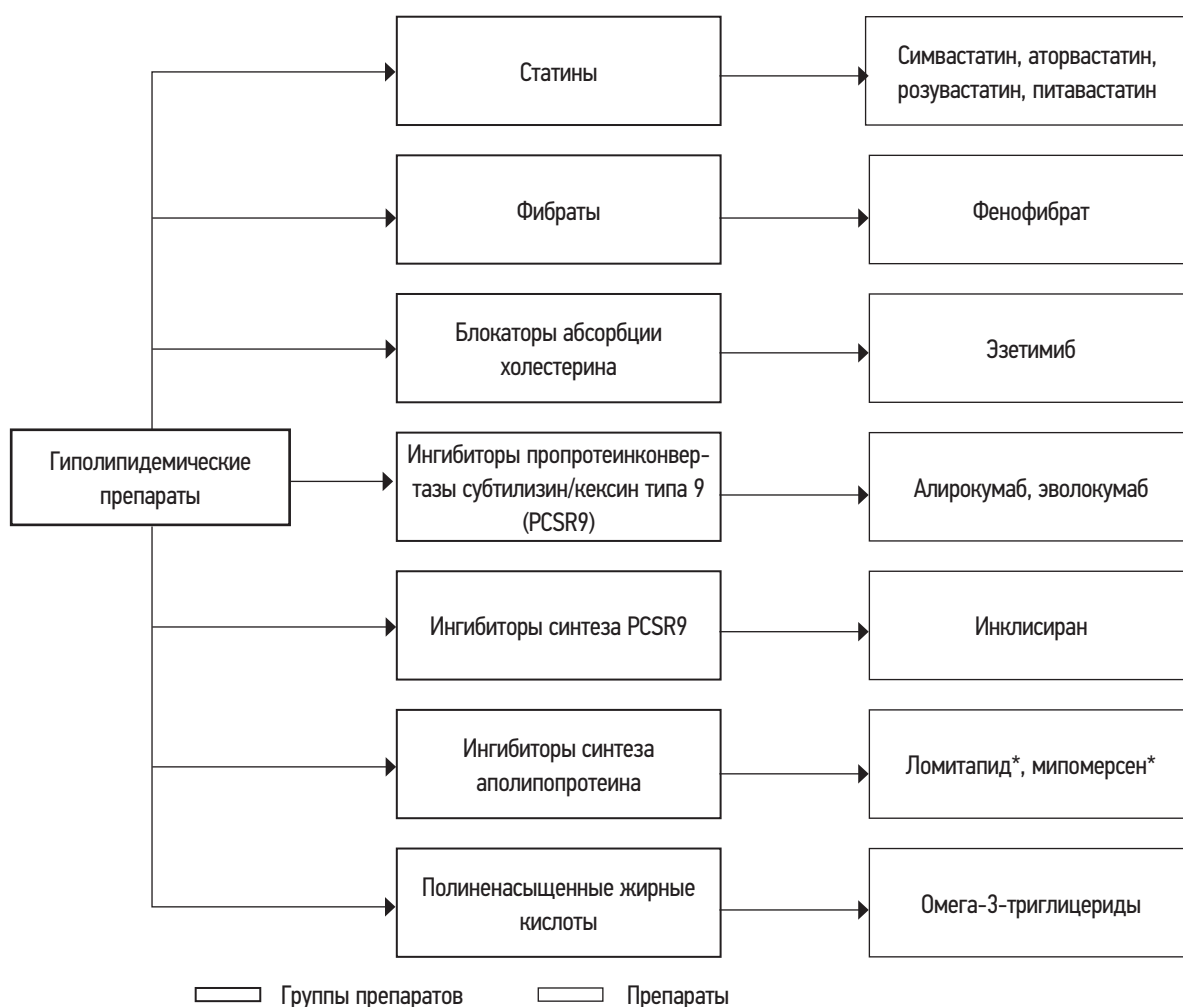
тяжелые дислипидемии возникают у пациентов с сопутствующими заболеваниями (например, сахарный диабет). Результаты исследований роли липидов в патогенезе атеросклероза русских ученых А.И. Игнатовского, Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова в начале XX в. стали основанием для создания фармакологических препаратов, регулирующих липидный обмен [5].

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Для снижения общего холестерина всем пациентам необходимы изменения образа жизни, диета и контроль веса. Успешная диетотерапия может снизить общий холестерин примерно на 25 %, в зависимости от приверженности к лечению. При недостижении целевых уровней ЛПНП рекомендуются гиполипидемические препараты (рис. 4).

Ингибиторы синтеза холестерина (статины)

Статины, которые применяются с конца 1980-х годов, являются самыми распространенными средствами профилактики и лечения дислипидемии. В метаанализе 26 рандомизированных клинических исследований по использованию статинов (>170 000 пациентов), проведенном СТТ (Cholesterol Treatment Trialists'), установлено, что снижение уровня холестерина ЛПНП на каждый

**Рис. 3.** Дислипидемии вторичные**Fig. 3.** Secondary dyslipidemias**Рис. 4.** Классификация: гиполипидемические препараты. * Препарат не зарегистрирован в Российской Федерации**Fig. 4.** Classification: lipid-lowering drugs. * The drug is not authorized in the Russian Federation

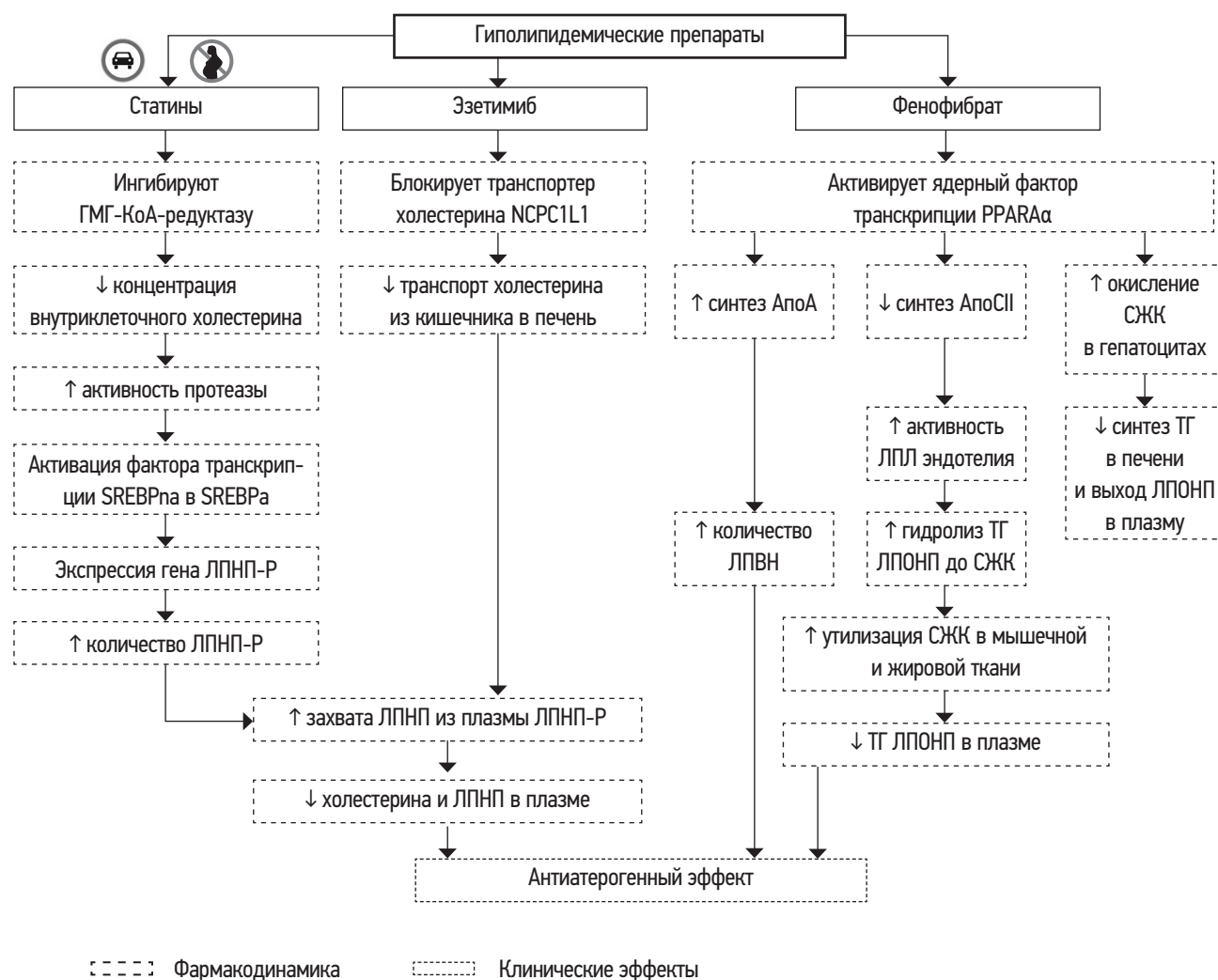


Рис. 5. Гиполипидемические препараты: фармакодинамика, клинические эффекты. СЖК — свободные жирные кислоты; ТГ — триглицериды; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПЛ — липопротеинлипаза; ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза

Fig. 5. Lipid-lowering drugs: pharmacodynamics and clinical effects. СЖК, free fatty acids; TG, triglycerides; ТГ, low-density lipoprotein; ЛПНП, low-density lipoproteins; ЛПОНП, very low-density lipoprotein; ЛПВП, high-density lipoproteins ЛПЛ; lipoprotein lipase; ГМГ-КоА-редуктаза, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase

1 ммоль/л (40 мг/дл) сопровождается снижением смертности от всех причин на 10 %, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний — на 20 %, риска развития коронарных осложнений — на 23 %, инсульта — на 17 % [6].

Статины конкурентно ингибируют активность ГМГ-КоА-редуктазы печени, фермента, ограничивающего скорость синтеза холестерина, что приводит к снижению концентрации клеточного холестерина. Сниженный уровень холестерина активирует клеточную сигнальную систему, которая повышает экспрессию гена, кодирующего ЛПНП-рецептор. Увеличение количества ЛПНП-рецепторов вызывает повышение поглощения ЛПНП из плазмы и, следовательно, снижение концентрации холестерина ЛПНП в плазме (рис. 5). В течение 1 мес. после начала терапии статины понижают уровень холестерина ЛПНП примерно на 60 %, повышают концентрацию

холестерина ЛПВП в среднем на 10 % и снижают уровень ТГ примерно на 40 %. Наибольший эффект наблюдается при начальной дозе. Каждое последующее удвоение дозы приводит в среднем к дополнительному снижению ЛПНП на 6 %. Все статины вызывают дозозависимое снижение общего холестерина и холестерина ЛПНП, хотя существуют различия в их терапевтической эффективности. Аторвастатин и розувастатин являются наиболее эффективными. Симвастатин в дозе 10 мг в день может снизить уровень холестерина ЛПНП примерно на 28 %, аторвастатин — на 5–6 % выше, а розувастатин — еще несколько выше. Не существует толерантности к продолжительному приему статинов. Из-за циркадного ритма синтеза ЛПНП-рецепторов симвастатин с более коротким периодом полувыведения следует принимать вечером, а не утром. Статины имеют различия в фармакокинетике

(всасывание, биодоступность, связывание с белками плазмы, выведение). Статины хорошо всасываются в ЖКТ (от 20 до 98 %) и метаболизируются в печени [7].

Симвастатин — пролекарство. Правастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин являются активными веществами. Некоторые статины (симвастатин, аторвастатин) подвергаются метаболизму в печени с участием изофермента CYP3A4. Розувастатин метаболизируется CYP2C9. Питавастатин незначительно метаболизируется в печени путем глюкуронизации. Правастатин, розувастатин и питавастатин в меньшей степени метаболизируются, что повышает их биодоступность. При назначении статинов следует учитывать их взаимодействие с другими лекарственными препаратами. В тех случаях, когда необходим совместный прием препаратов, метаболизирующихся при помощи изофермента CYP3A4, желательно использовать препарат с более низким сродством к CYP3A4, так как сильные ингибиторы этого изофермента могут повышать концентрацию симвастатина и аторвастатина. Такое взаимодействие может привести к развитию или усилению миопатии. Миотоксичность — дозозависимый побочный эффект, который может проявиться легкой миалгией или рабдомиолизом с острой почечной недостаточностью в результате миоглобинурии. Гепатотоксичность статинов практически не зависит от дозы, проявляется повышением активности печеночных трансаминаз (аспартатами-нотрансферазы, аланинаминотрансферазы) и щелочной фосфатазы. Механизмом формирования данных побочных эффектов предположительно является окислительный стресс вследствие избыточной генерации активных форм кислорода, которые вызывают окислительное повреждение липидов, ДНК и белков. Окислительный стресс запускает некроз и апоптоз, вызывающие гибель клеток [8, 9]. При коротком курсе антибиотиков следует ненадолго отказаться от статинов.

Если для достижения целевого уровня ЛПНП монотерапии статинами недостаточно, следует их использовать в комбинации с ингибитором абсорбции холестерина или с фенофибратом.

Кроме антиатерогенного действия статины обладают дополнительными плеiotропными эффектами:

- устранение эндотелиальной дисфункции вследствие улучшения сосудорасширяющего ответа эндотелия на оксид азота, что предотвращает ишемию;
- снижение тромбообразования вследствие уменьшения активации протромбина;
- сохранение стабильности атеросклеротических бляшек связано с уменьшением острофазовых белков плазмы, которые увеличиваются во время воспалительных состояний и могут способствовать дестабилизации атеросклеротической бляшки, а также повышается стабильность бляшки вследствие того, что волокнистая оболочка, покрывающая бляшку, становится толще вследствие снижения инфильтрации макрофагами и ингибирования пролиферации сосудов [10].

Статины используются при гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемии, для вторичной профилактики медикаментозное лечение должно быть начато во время сердечно-сосудистого события.

Фибраты

Фенофибрат — производное фиброевой кислоты. Фенофибрат действует через ядерный фактор транскрипции (PPAR α), который повышает экспрессию генов АпоА1 (основного белка ЛПВП), подавляет экспрессию гена АпоСII (ингибитор ЛПЛ), повышается активность ЛПЛ, усиливается гидролиз ТГ и утилизация свободных жирных кислот в мышцах. В гепатоцитах усиливается окисление свободных жирных кислот и уменьшается синтез ТГ. Таким образом, фенофибрат, снижая образование ЛПОНП в печени и повышая активность ЛПЛ, увеличивает выведение ТГ из плазмы, а также повышает уровень ЛПВП в плазме (рис. 5).

В результате уровни ТГ плазмы снижаются на 20–30 %, а холестерина — на 10–15 %. Фенофибрат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, выводится в основном почками в неизмененном виде или в виде неактивного метаболита. Показания к применению фенофибрата: гипертриглицеридемия, комбинирование со статинами у пациентов с гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина ЛПВП. У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и гипертриглицеридемией, получавших комбинированное лечение, фенофибрат эффективно снижал повышенный уровень ТГ [11]. Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, повышение креатинина (обратимо), повышение трансаминаз, в редких случаях миозитоподобный синдром (риск выше у пациентов с нарушением функции почек и при одновременном приеме со статинами). Противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени или почек.

Ингибиторы всасывания холестерина

Около 30–70 % холестерина в плазме приходится на холестерин, поступающий с пищей из кишечника. Эзетимиб является пролекарством. В процессе метаболизма в печени образуется более активный блокатор транспорта холестерина, глюкуронид эзетимиба ($T_{1/2}$ 22 ч), который секретируется с желчью. Он избирательно блокирует всасывание холестерина из мицелл в энтероциты путем селективного ингибирования поглощения холестерина через белок щеточной каймы в кишечнике путем ингибирования транспортера Ниманна–Пика С1-Like-1 (NPC1L1), что прерывает энтерогепатический цикл холестерина. Уменьшение всасывания холестерина, по-видимому, снижает содержание холестерина в хиломикронах и, следовательно, снижает транспорт холестерина из кишечника в печень. Снижение содержания холестерина в печени приводит к положительной регуляции ЛПНП-рецептора, что способствует механизму снижения уровня ЛПНП и холестерина в плазме (рис. 5). Эзетимиб подвергается

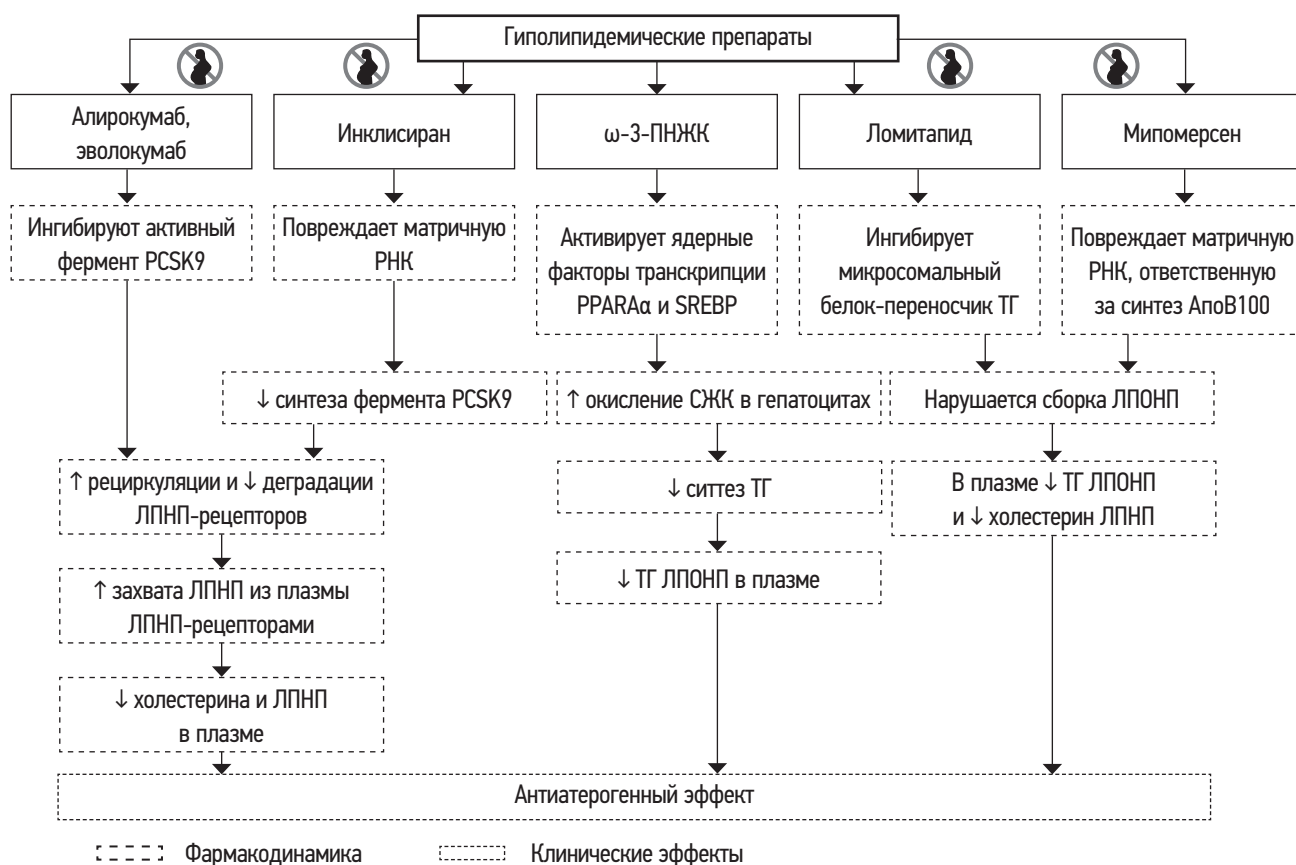


Рис. 6. Гиполипидемические препараты: фармакодинамика, клинические эффекты. ω-3-ПНЖК — омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты; СЖК — свободные жирные кислоты; ТГ — триглицериды; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПЛ — липопротеинлипаза; PCSK9 — про-протеиновая конвертаза субтилизин-кexинового типа 9

Fig. 6. Lipid-lowering drugs: pharmacodynamics and clinical effects. ω-3-ПНЖК — omega-3 polyunsaturated fatty acids; СЖК, free fatty acids; ТГ, triglycerides; ЛПНП, low-density lipoprotein; ЛПОНП, very low-density lipoprotein; ЛПВП, high-density lipoproteins; ЛПЛ, lipoprotein lipase; PCSK9, proprotein convertase of subtilisin-kexin type 9

энтерогепатической циркуляции. Однократная суточная доза эзетимиба 10 мг снижает концентрацию холестерина ЛПНП примерно на 20 %. Эзетимиб также снижает концентрацию ТГ примерно на 8 % и немного повышает уровень холестерина ЛПВП (примерно на 3 %). Снижение содержания холестерина в печени из-за ингибирования абсорбции холестерина приводит к компенсаторному увеличению синтеза печеночного холестерина, что частично сводит на нет преимущества снижения абсорбции [12]. Рекомендуется при первичной гиперхолестеринемии, когда статины противопоказаны, при семейной гиперхолестеринемии, когда не было достигнуто снижения ЛПНП на 50 %.

Комбинация эзетимиба со статином предотвращает компенсаторное увеличение синтеза холестерина в печени. Этот подход снижает концентрацию холестерина ЛПНП еще на 15 % по сравнению с действием только статина [13].

Ингибиторы PCSK9

PCSK9 — это белок, который связывается с интернализированными ЛПНП-рецепторами и направляет комплекс на внутриклеточную деградацию, так что меньшее количество ЛПНП-рецепторов доступно для взаимодействия

с ЛПНП, и уменьшается возможность снижения внеклеточных уровней ЛПНП. За счет генетических мутаций в PCSK9 деградация ЛПНП-рецепторов снижается (рис. 6), вследствие этого частота сердечно-сосудистых заболеваний снижается на 88 %.

Алирокумаб и эволокумаб представляют собой моноклональные антитела. Они ингибируют фермент PCSK9. Ингибирование PCSK9 увеличивает рециркуляцию ЛПНП-рецепторов обратно на плазматическую мембрану, одновременно уменьшая их деградацию, что приводит к большему удалению ЛПНП из плазмы. Препараты алирокумаб (в дозе 75–150 мг один раз в 2 нед.) и эволокумаб (в дозе 140 мг два раза в неделю) вводятся в виде подкожных инъекций и могут снизить уровень холестерина ЛПНП на 50–72 %. Период полувыведения этих препаратов длительный, а эффекты снижения уровня холестерина ЛПНП сохраняются до 2–4 нед. Препараты рекомендованы для лечения первичной гиперхолестеринемии или смешанной дислипидемии, а также для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, когда требуется дополнительная терапия помимо диеты и максимальной терапии статинами. При гиперхолестеринемии очень высокого

риска применяются при холестерине ЛПНП $>4,0$ ммоль/л [14–16].

Ингибиторы PCSK9 не обладают гепатотоксичностью, не увеличивают риск развития сахарного диабета, а также не влияют на когнитивные функции. Наиболее часто развивается гриппоподобный синдром [17].

Наблюдалось устойчивое снижение холестерина ЛПНП на 56 ± 1 % в течение 5 лет. Средний уровень снизился с $7,8$ до $3,4$ ммоль/л ($p < 0,05$). Ежегодная частота нежелательных реакций в течение 5 лет варьировала от $6,9$ до $7,9$ %, что сопоставимо с частотой нежелательных реакций при стандартной терапии ($6,8$ %) [18, 19].

Ингибиторы синтеза белка PCSK9

Инклисиран представляет собой двухцепочечную модифицированную РНК. Попадая в гепатоциты, инклисиран вызывает расщепление матричной РНК и соответствующее снижение синтеза белка PCSK9 посредством «РНК-интерференции». В результате чего уменьшается деградация ЛПНП-рецепторов гепатоцитов и усиливается захват этими рецепторами циркулирующих ЛПНП, что приводит к снижению концентрации холестерина ЛПНП в плазме (рис. 6). За изучение механизма РНК-интерференции американские исследователи А. Fire и С. Mello в 2006 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине [16, 20].

Инклисиран эффективно снижает уровень концентрации холестерина ЛПНП и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений. Важным преимуществом инклисирана является режим его введения (2 раза в год), позволяющий значительно повысить приверженность пациентов к лечению и эффективность гипوليлипемической терапии [19–21].

Полиненасыщенные жирные кислоты

Морские триглицериды омега-3 (ω -3-ПНЖК) содержат предшественники триглицеридов двух полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты), полученных из жирной рыбы. Эффективно снижают уровень ТГ в плазме до 50 % у пациентов с гипертриглицеридемией. Вероятный механизм снижения уровня ТГ включает регуляцию факторов ядерной транскрипции (SREBP-1 и PPAR α), что вызывает снижение биосинтеза ТГ и усиление окисления свободных жирных кислот в печени (рис. 6). Влияние омега-3 на клинические исходы остается неопределенным. Побочные эффекты: тошнота, метеоризм, диарея [16].

Ингибиторы секреции ЛПОНП (ингибиторы синтеза белка АпоВ)

Ломитапид¹ ингибирует микросомальный белок-переносчик ТГ (МТР), который необходим для сборки и секре-

ции ЛПОНП в печени (рис. 6). В терапевтических дозах ломитапид снижает уровень холестерина ЛПНП на 30–50 %. Применяется для лечения гомозиготной семейной гипертриглицеридемии. Побочные эффекты: желудочно-кишечные расстройства из-за мальабсорбции, снижение уровня витамина Е в плазме и повышение уровня трансаминаз, которые коррелируют с повышенным содержанием витамина Е в печени. Повышение уровня трансаминаз не связано с параллельным повышением концентрации билирубина в плазме и обычно нормализуется при продолжении лечения ломитапидом [21].

Мипомерсен² представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, который связывается с матричной РНК, кодирующей печеночный АпоВ100, структурный белок ЛПОНП и ЛПНП. В результате РНК деградирует, а АпоВ100 не транслируется (рис. 6). Вводится парентерально. Применяется для лечения пациентов с гомозиготной гипертриглицеридемией, которым уже назначена максимальная медикаментозная терапия. Побочные эффекты: значительное повышение уровня С-реактивного белка и трансаминаз (при прекращении терапии обратимо), возможно развитие неалкогольной жировой болезни печени [21].

Бемпедоевая кислота

Перспективным гипوليлипемическим средством может быть бемпедоевая кислота. Она угнетает фермент АТФ-цитратлиаза на более раннем этапе синтеза холестерина, чем статины.

Аденозинтрифосфат-цитратлиаза в основном представлена в тканях с активным липогенезом (печень, адипоциты, бета-клетки поджелудочной железы, мозг, молочные железы). Она катализирует превращение цитрата, который образуется в цикле Кребса и транспортируется из митохондрий переносчиком CiC (citrate transport protein, кодируется геном *SLC25A1*) в оксалоацетат и ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА). Далее эти биологические активные вещества участвуют в биосинтезе жирных кислот, холестерина, ацетилхолина [22]. После поступления в организм бемпедоевая кислота активируется путем этерификации микросомальной ацил-КоА синтетазой длинноцепочечных жирных кислот-1. Этерифицированная форма подавляет активность АТФ-цитратлиазы. Таким образом, бемпедоевая кислота, подавляя активность АТФ-цитратлиазы, снижает синтез холестерина и опосредованно активирует клеточную сигнальную систему, которая повышает экспрессию гена, кодирующего ЛПНП-рецептор [23]. В исследовании CLEAR Serenity бемпедоевая кислота изучалась у пациентов с непереносимостью статинов. Было показано, что через 24 нед. приема исследуемого препарата в дозе 180 мг в сутки ЛПНП снижались на 21 %, в сравнении с плацебо [23, 24].

¹ Лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации.

² То же.

Препарат рекомендован при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, гиперхолестеринемии у пациентов с подтвержденным сердечно-сосудистым заболеванием при недостижении целевых уровней холестерина и ЛПНП на фоне терапии статинами в максимальных дозах [23, 24].

Можно предположить, что у бемпедоевой кислоты и статинов могут быть сходные побочные эффекты, связанные с модуляцией мевалонового пути. Среди частых побочных эффектов статинов наблюдаются миопатия, инсулинорезистентность, сахарный диабет (0,2 % в год). Частота развития сахарного диабета на фоне терапии бемпедоевой кислотой была в 2 раза меньше, чем на фоне плацебо [24]. Так как в скелетных миоцитах не происходит этерификации бемпедоевой кислоты, возможно, с этим связано более редкое проявление миопатии [23].

Нежелательные реакции бемпедоевой кислоты проявляются в виде повышения уровня мочевой кислоты, печеночных трансаминаз, обострения подагры, снижения скорости клубочковой фильтрации [25].

Бемпедоевая кислота в не зарегистрирована Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дислипидемия, являясь модифицируемым фактором сердечно-сосудистого риска, обусловленным генетическими или приобретенными патологическими состояниями, характеризуется повышенным уровнем липидов в крови. Эффективный фармакологический контроль липидного обмена с достижением целевого показателя ХС ЛПНП у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками позволил снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Хотя доказательная база эффективности и безопасности наиболее широко изученных гиполипидемических препаратов (статины, фибраты, эзетимиб) позволяет решить проблему дислипидемии у большинства пациентов, у ряда пациентов возникают нежелательные реакции или не удается достичь целевых уровней холестерина ЛПНП или ТГ при назначении даже их максимальных доз. В этих условиях поиск новых гиполипидемических препаратов остается актуальным. Определенные шансы на клинический успех имеет бемпедоевая кислота, механизм действия которой схож со статинами, но она практически не вызывает мышечных болей, что делает ее возможной альтернативой статинам у части больных.

Относительно новыми методами лечения дислипидемии стало применение лекарственных препаратов, влияющих на образование белка PCSK9 (алирокумаб,

эволюкумаб, инклисиран). В Клинических рекомендациях 2023 г. для достижения целевого уровня ЛПНП данные лекарственные средства рекомендованы третьим препаратом в комбинации со статинами/фибратами и эзетимибом [19, 21].

На разных стадиях разработки находятся таргетные препараты, например, олпасиран и пелакарсен, снижающие уровень апоА-содержащих липопротеинов. Механизм действия воланесорсена связан с уменьшением количества апоСIII-содержащих липопротеинов, что сопровождается снижением ТГ и ЛПОНП в плазме крови при гипертриглицеридемии [21]. Данные фармакологические средства пока не имеют регистрации в РФ.

Разработка и внедрение новых высокоэффективных подходов к ведению пациентов с дислипидемией поможет клиницистам успешно и безопасно снижать сердечно-сосудистые риски за счет использования возможностей современной липид-модифицирующей терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: Н.О. Селизарова, С.М. Напалкова, Н.А. Анисимова, О.В. Буюклинская, В.Ц. Болотова — анализ данных, написание статьи; С.В. Оковитый — разработка общей концепции.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: N.O. Selizarova, S.M. Napalkova, N.A. Anisimova, O.V. Buyuklinskaya, V.Ts. Bolotova — data analysis, writing the article; S.V. Okovityi — development of the general concept.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Здравоохранение в России. Статистический сборник / под ред. Г.К. Оксеной, С.Ю. Никитина. Москва: Росстат. 2017. 170 с.
2. Сергиенко И.В., Недогода С.В., Верткин А.Л., и др. Актуальные вопросы повышения доступности инновационной терапии и орга-

низации медицинской помощи пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Совет Экспертов // Атеросклероз и дислипидемии. 2022. № 49. С. 54–61. EDN: CVUPPX doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0006

3. Principles of Pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. Fourth edition. Golan D.E., Armstrong E.J., Armstrong A.W. editors. Elsevier, 2017. P. 1042.
4. Чаулин А.М. Новые группы гиполипидемических препаратов, основанные на ингибировании пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Часть 1 // Клиническая медицина. 2020. Т. 98, № 11–12. С. 739–744. EDN: JXHPIA doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-739-744
5. Бородулин В.И., Тополянский А.В. К научным итогам XX века: роль отечественных исследователей в разработке атеросклероза // Клиническая медицина. 2013. Т. 91, № 11. С. 70–73. EDN: RSHRUP
6. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*. 2010. Vol. 376, N 9753. P. 1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
7. Карпов Ю.А. Эффективность и безопасность терапии статинами // Атмосфера. Новости кардиологии. 2019. № 1. С. 3–12. EDN: GRIGYR
8. Чаулин А.М. Основные побочные эффекты статинов в клинической практике // Клиническая практика. 2022. Т. 13, № 2. С. 98–107. EDN: QHSXST doi: 10.17816/clinpract108076
9. Махатова А.Р., Тулеутаева Р.Е. Опасные и нежелательные межлекарственные взаимодействия статинов у больных кардиоваскулярной патологией // Наука и здравоохранение. 2019. Т. 21, № 2. С. 55–56. EDN: ZKVNBB
10. Сумароков А.Б., Кухарчук В.В. Гиполипидемические и плейотропные эффекты комбинации симвастатина и эзетимиба у больных различными видами гиперлипидемий // Терапевтический архив. 2014. Т. 86, № 12. С. 107–115. EDN: RNYIIS doi: 10.17116/terarkh20148612107-115
11. Lawitz E.J., Bhandari B.R., Ruane P.J., et al. Fenofibrate mitigates hypertriglyceridemia in nonalcoholic steatohepatitis patients treated with cilofexor/firsocostat // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023. Vol. 21, N 1. P. 143–152.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.044.
12. Шапошкин И.И., Генкель В.В. Плейотропные эффекты эзетимиба // Кардиология. 2019. Т. 59, № 12. С. 12–17. EDN: ZIIFEL doi: 10.18087/cardio.n875
13. Гуревич В.С., Солодовников А.Г., Манько К.С., и др. Эффективность комбинации эзетимиба и статинов по сравнению с монотерапией статинами: систематический обзор и метаанализ наблюдательных исследований // Атмосфера. Новости кардиологии. 2023. № 3. С. 33–46. EDN: PFTAPH doi: 10.24412/2076-4189-2023-13015
14. Robinson J.G., Rogers W.J., Nedergaard B.S., et al. Rationale and design of LAPLACE-2: a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and ezetimibe-controlled trial evaluating the efficacy and safety of evolocumab in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy // *Clin Cardiol*. 2014. Vol. 37, N 4. P. 195–203. doi: 10.1002/clc.22252
15. Шнайдер К.О., Максимов М.Л., Баранова В.А., и др. Терапия ингибиторами PCSK9 как альтернатива при непереносимости статинов. Безопасность и риск фармакотерапии. 2023. Т. 11, № 4. С. 442–449. EDN: OZZYFX doi: 10.30895/2312-7821-2023-366
16. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Ракитская И.В., и др. Гиполипидемическая терапия при недостаточной эффективности или непереносимости статинов (обзор литературы) // Вестник неотложной и восстановительной терапии. 2020. Т. 5, № 4. С. 29–39. EDN: VPAHIT
17. O'Donoghue M.L., Giugliano R.P., Wiviott S.D., et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease // *Circulation*. 2022. Vol. 146, N 15. P. 1109–1119. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620
18. Santos R.D., Ruzza A., Hovingh G.K., et al. Paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolocumab for 80 weeks (HAUSER-OLE): a single-arm, multicentre, open-label extension of HAUSER-RCT // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022. Vol. 10, N 10. P. 732–740. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00221-2
19. Ежов М.В., Кухарчук В.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 // Российский кардиологический журнал 2023. Т. 28, № 5. С. 54–71. EDN: YVZOWJ doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471
20. Воевода М.И., Гуревич В.С., Ежов М.В., и др. Инклисиран — новая эра в гиполипидемической терапии // Кардиология. 2022. Т. 62, № 6. С. 57–62. EDN: NEWLUX doi: 10.18087/cardio.2022.6.n2115
21. Jain P. Traditional and novel non-statin lipid-lowering drugs // *Indian Heart J*. 2024. Vol. 76, Suppl 1. P. S38–S43. doi: 10.1016/j.ihj.2023.11.003
22. Петросян А.С., Рудь Р.С., Поляков П.П., и др. Патогенетические основы эффектов бемпедоевой кислоты // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022. Т. 18, № 6. С. 734–741. EDN: HLENQU doi: 10.20996/1819-6446-2022-12
23. Tummala R., Gupta M., Devanabanda A.R., et al. Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis // *Annals of Medicine*. 2022. Vol. 54, N 1. P. 1287–1296. EDN: RAOOHE doi: 10.1080/07853890.2022.2059559
24. Banach M., Duell P.B., Gotto A.M., et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia // *JAMA Cardiol*. 2020. Vol. 5, N 10. P. 1124–1135. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2314
25. Ray K.K., Bays H.E., Catapano A.L., et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 380, N 11. P. 1022–1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917

REFERENCES

1. Oksenoit GK, Nikitin SY, editors. *Health care in Russia. Statistical collection*. Moscow: Rosstat; 2017. 170 p. (In Russ.)
2. Sergienko IV, Nedogoda CV, Vertkin AL, et al. Actual issues of increasing the availability of innovative therapy and organization of medical care for patients with atherosclerotic cardiovascular diseases in the Russian Federation. Council of experts. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2022;(49):54–61. (In Russ.) EDN: CVUPPX doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0006
3. Golan DE, Armstrong EJ, Armstrong AW, editors. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy: fourth Edition. Elsevier: 2017. P. 1042.
4. Chaulin AM. New groups of hypolipidemic medications based on inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (pcsk9). Part 1. *Clinical Medicine*. 2020;98(11–12):739–744. EDN: JXHPIA doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-12-739-744

5. Borodulin VI, Topoliansky AV. To the scientific results of the twentieth century: the role of domestic researchers in the development of atherosclerosis. *Clinical Medicine*. 2013;91(11):70–73. (In Russ.) EDN: RSHRUP
6. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
7. Karpov YuA. The efficacy and safety of statin therapy. *Atmosphere. Cardiology News*. 2019;(1):3–12. EDN: GRIGYR
8. Chaubin AM. The main side effects of statins in clinical practice. *Clinical Practice*. 2022;13(2):98–107. EDN: QHSXST doi: 10.17816/clinpract108076
9. Makhatova AR, Tuleutaeva RE. Dangerous and undesirable drug interactions of statins in patients with cardiovascular disease. *Science & Health Care*. 2019;21(2):55–56. EDN: ZKVNBB
10. Sumarov AB, Kukharchuk VV. Hypolipidemic and pleiotropic effects of a combination of simvastatin and ezetimibe in patients with different types of hyperlipidemia. *Therapeutic Archive*. 2014;86(12):107–115. EDN: RNYIIS doi: 10.17116/terarkh20148612107-115
11. Lawitz EJ, Bhandari BR, Ruane PJ, et al. Fenofibrate mitigates hypertriglyceridemia in nonalcoholic steatohepatitis patients treated with cilofexor/firsocostat. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(1):143–152.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.044
12. Shaposhkin AI, Genkel VV. Pleiotropic effects of ezetimibe. *Cardiology*. 2019;59(12):12–17. EDN: ZIIFEL doi: 10.18087/cardio.n875
13. Gurevich VS, Solodovnikov AG, Manko KS, et al. The efficacy of ezetimibe and statin combination therapy compared to statin monotherapy: a systematic review and meta-analysis of observational trials. *Atmosphere. Cardiology News*. 2023;(3):33–46. EDN: PFTAPH doi: 10.24412/2076-4189-2023-13015
14. Robinson JG, Rogers WJ, Nedergaard BS, et al. Rationale and design of LAPLACE-2: a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and ezetimibe-controlled trial evaluating the efficacy and safety of evolocumab in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. *Clin Cardiol*. 2014;37(4):195–203. doi: 10.1002/clc.22252
15. Schneider KO, Maksimov ML, Baranova VA, et al. PCSK9 inhibitor therapy as an alternative for statin intolerance. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):442–449. EDN: OZZYFX doi: 10.30895/2312-7821-2023-366
16. Vatutin NT, Taradin GG, Rakitskaya IV, et al. Hypolipidemic therapy in insufficient efficacy or intolerance of statins (literature review). *Bulletin of Emergency and Restorative Therapy*. 2020;5(4):29–39. EDN: VPAHIT
17. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation*. 2022;146(15):1109–1119. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620
18. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, et al. Paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolocumab for 80 weeks (HAUSER-OLE): a single-arm, multicentre, open-label extension of HAUSER-RCT. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(10):732–740. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00221-2
19. Ezhov MV, Kukharchuk VV. Disorders of lipid metabolism. Clinical guidelines 2023. *Russian Cardiology Journal*. 2023;28(5):54–119. EDN: YVZOWJ doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471
20. Voyevoda MI, Gurevich VS, Ezhov MV, et al. Inclisiran — a new era in lipid-lowering therapy. *Cardiology*. 2022;62(6):57–62. EDN: NEWLUX doi: 10.18087/cardio.2022.6.n2115
21. Jain P. Traditional and novel non-statin lipid-lowering drugs. *Indian Heart J*. 2024;76(Suppl 1):S38–S43. doi: 10.1016/j.ihj.2023.11.003
22. Petrosyan AS, Rud RS, Polyakov PP, et al. The pathogenetic basis of the action of bempedoic acid. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(6):734–741. EDN: HLENQU doi: 10.20996/1819-6446-2022-12
23. Tummala R, Gupta M, Devanabanda AR, et al. Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis. *Annals of Medicine*. 2022;54(1):1287–1296. EDN: RAOOHE doi: 10.1080/07853890.2022.2059559
24. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5(10):1124–1135. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2314
25. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022–1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Олеговна Селизарова**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А;
ORCID: 0000-0003-4826-2416; eLibrary SPIN: 6415-5003;
e-mail: natalia.selizarova@pharminnotech.com

Светлана Михайловна Напалкова, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-9216-8673; eLibrary SPIN: 7311-2841;
e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Наталья Аскольдовна Анисимова, канд. биол. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-2620-2976; eLibrary SPIN: 8747-6166;
e-mail: natalia.anisimova@pharminnotech.com

AUTHORS' INFO

***Natalia O. Selizarova**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 14, litera A Professora Popova st., Saint Petersburg,
197376, Russia; ORCID: 0000-0003-4826-2416;
eLibrary SPIN: 6415-5003;
e-mail: natalia.selizarova@pharminnotech.com

Svetlana M. Napalkova, Dr. Sci. (Biology), Professor;
ORCID: 0000-0002-9216-8673; eLibrary SPIN: 7311-2841;
e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Natalia A. Anisimova, Cand. Sci. (Biology), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-2620-2976; eLibrary SPIN: 8747-6166;
e-mail: natalia.anisimova@pharminnotech.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Ольга Владимировна Буюклинская, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-4453-1079; eLibrary SPIN: 9691-6490;
e-mail: olga.buyklinskaya@pharminnotech.com

Вера Цезаревна Болотова, канд. фармацевт. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-7559-186X; eLibrary SPIN: 5035-2066;
e-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com

Сергей Владимирович Оковитый, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-4294-5531; eLibrary SPIN: 7922-6882;
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

AUTHORS' INFO

Olga V. Buyuklinskaya, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-4453-1079; eLibrary SPIN: 9691-6490;
e-mail: olga.buyklinskaya@pharminnotech.com

Vera Ts. Bolotova, Cand. Sci. (Pharmacy), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-7559-186X; eLibrary SPIN: 5035-2066;
e-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-4294-5531; eLibrary SPIN: 7922-6882;
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com