

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Можяева И.В.

Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Владикавказ, e-mail: dzugkoevaf@mail.ru

В обзоре приведён анализ данных литературы, свидетельствующих о патогенетических механизмах развития ишемической болезни сердца. Показано участие различных факторов риска и их комбинации в развитие ишемии миокарда. Ведущим из них является дислиппротеинемия, вызывающая атеросклероз коронарных артерий и, соответственно, ишемию кардиомиоцитов. Дефицит кислорода в миокарде, необходимый для сократительной способности сердечной мышцы, способствует образованию активных форм кислорода и развитию окислительного стресса. Метаболиты перекисного окисления липидов ингибируют экспрессию eNOS и снижают продукцию метаболитов оксида азота, что и является основным звеном развития дисфункции эндотелия сосудов. Анализируя данные, следует отметить, что дисфункция эндотелия является результатом дисбаланса между вазодилататорами и вазоконстрикторными реакциями. Поскольку основным патофизиологическим механизмом является гиперхолестеринемия, появилась необходимость применения гиполипидемической терапии. Такими препаратами оказались статины, которые получили широкое применение. Однако авторы отмечают индивидуальную непереносимость, а также развитие нежелательных реакций (НР): миопатий, рабдомиолиза, почечную и печеночную патологию и другие. Одной из причин НР является угнетение образования коэнзима Q₁₀ - как основного антиоксиданта и энергостимулятора. Более того, целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности достигается не у всех пациентов, поэтому приходится увеличивать дозу лекарства и длительность его применения, либо сочетать статины с другим лекарством, например эзитимибом. Современный период развития медицинской науки характеризуется созданием нового лекарственного препарата - эволюкумаба - многоклональных антител, способных защищать рецепторы липопротеинов низкой плотности от действия белка - сериновой протеиназы. Этот метод внедряется в клиническую медицину, но ещё широко не применяется.

Ключевые слова: ИБС, атеросклероз, ПОЛ, гиперхолестеринемия, статины, коэнзим Q₁₀.

PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO INCREASING THE EFFICIENCY OF TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Mozhaeva I.V.

Institute for Biomedical Research - a branch of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Federal Scientific Center "Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Vladikavkaz, e-mail: dzugkoevaf@mail.ru

The review provides an analysis of literature data indicating the pathogenetic mechanisms of the development of coronary heart disease. The participation of various risk factors and their combinations in the development of myocardial ischemia has been shown. The leading one is dyslipoproteinemia, which causes atherosclerosis of the coronary arteries and, accordingly, ischemia of cardiomyocytes. Oxygen deficiency in the myocardium, which is necessary for the contractile ability of the heart muscle, contributes to the formation of reactive oxygen species and the development of oxidative stress. Lipid peroxidation metabolites inhibit the expression of eNOS and reduce the production of nitric oxide metabolites, which is the main link in the development of vascular endothelial dysfunction. Analyzing the data, it should be noted that endothelial dysfunction is the result of an imbalance between vasodilators and vasoconstrictor responses. Since the main pathophysiological mechanism is hypercholesterolemia, it became necessary to use lipid-lowering therapy. These drugs turned out to be statins, which are widely used. However, the authors note individual intolerance, as well as the development of adverse reactions (AD): myopathies, rhabdomyolysis, renal and hepatic pathology, and others. One of the causes of HP is the inhibition of the formation of coenzyme Q₁₀ - as the main antioxidant and energy stimulant. Moreover, the target level of low-density lipoprotein cholesterol is not achieved in all patients, therefore it is necessary to increase the dose of the drug and the duration of its use, or to combine a statin with another drug, such as ezetimibe. The modern period of development of medical science is characterized by the creation of a new pharmaceutical preparation - evolocumab - multi-clonal antibodies capable of protecting low-density lipoprotein receptors from the action of a protein - serine proteinase. This method is being introduced into clinical medicine, but it is not yet widely used.

Keywords: ischemic heart disease, atherosclerosis, lipid peroxidation, hypercholesterolemia, statins, coenzyme Q₁₀.

На современном этапе медико-биологическая наука вплотную столкнулась с проблемами, вызванными атеросклерозом, а именно с сердечно-сосудистой патологией. Смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы занимает ведущее место среди других нозологий [1; 2]. Эпидемиологические исследования выявили факторы, связанные с образом жизни и генетическими характеристиками. Их влияние способствует возникновению и развитию болезней, обусловленных атеросклерозом, в частности это ишемическая болезнь сердца (ИБС), они широко известны и получили название факторов риска [3-5]. Научная идеология по изучению роли факторов, предрасполагающих к развитию сердечно-сосудистой патологии, играет несомненную роль для оптимизации лечения, а также для первичной и вторичной профилактики. Такие признаки, характерные для сердечно-сосудистых заболеваний, называются биохимическими маркерами и используются во всем мире для разработки и реализации мероприятий, направленных на предупреждение этой патологии [6].

Целью обзора является анализ данных о механизмах развития сердечно-сосудистых осложнений и возможных способах фармакологической коррекции.

Был проведен анализ российской и зарубежной научной литературы, размещенной в базах данных: eLibrary, Scopus, Pubmed, Web of science.

Более чем в 90% случаев основным патогенетическим звеном развития ИБС является эндотелиальная дисфункция, вследствие атеросклеротического повреждения коронарных артерий, зачастую приводящая к внутрисосудистому тромбозу и стенозу. Для разработки рекомендательных предложений с целью своевременной диагностики и назначения адекватного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы авторы уделяют внимание изучению факторов риска и их коррекции для предупреждения развития этой патологии. Эти факторы риска во многом универсальны и присущи большинству заболеваний сердечно-сосудистой системы [7; 8]. Изменение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛНП), превышающий физиологический показатель при гипертензии, ожирении и употреблении никотина (курение) относится к основным модифицируемым риск-факторам для формирования сердечно-сосудистых заболеваний. Что касается нескольких риск-факторов, следует отметить более высокий уровень возможности для развития сердечно-сосудистых осложнений. К такого рода факторам повышенного риска относятся ожирение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет и атерогенная дислипидемия. Наличие различных

факторов риска и их комбинация, несомненно, является предрасполагающим к клиническим проявлениям патологии [9].

Следовательно, по определению ВОЗ, ИБС обусловлена нарушением равновесия между коронарным кровообращением и метаболическими потребностями миокарда [10; 11]. Дислипидемия, сопровождающая атеросклероз коронарных артерий, является ведущей причиной ишемии миокарда у больных ИБС. В условиях гипоксии миокарда полезный для аэробных процессов кислород превращается в его активные формы (АФК), способные усиливать процессы свободнорадикального окисления (СРО) и повреждать полиеновые жирные кислоты фосфолипидного слоя ЛНП. В роли окислителей структуры ЛНП выступают присутствующие в крови стимуляторы: кислород, ионы железа и железосодержащие белки. Исследованиями авторов Wang Y., Nekimi S. (2016) установлено, что в этом процессе ингибитором СРО выступает убихинон (коэнзим Q₁₀), а именно его восстановленная форма [12]. Именно убифенол (QH₂) и защищает частицы ЛНП от свободнорадикального окисления. В процессе окислительной реакции продукты окисления липидов, а именно их пероксиды, подвергаются деструктивным, структурным процессам, результатом которых является образование α -оксоальдегидов, подобных альдегиду малоновой кислоты (МДА). Взаимодействие МДА с концевыми Σ -аминогруппами аргинина в апопротеине В-100 частиц ЛНП обеспечивает конформационные изменения белковой молекулы, нарушая при этом их реагирование с рецепторами ЛНП. Помимо этого, окислительный стресс сопровождается снижением содержания оксида азота, являющегося причиной эндотелиальной дисфункции и прогрессирования заболевания [13]. Таким образом, к важнейшим особенностям патофизиологии ИБС относится дисфункция эндотелия и перекисное окисление липидов (ПОЛ). Окислительно-модифицированные ЛНП нарушают метаболизм оксида азота (NO) [14]. Большое значение в развитии эндотелиальной дисфункции придается также ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, образованию простагландина H₂ и тромбоксана A₂ и B₂. Другими местными регуляторами являются цитокины, опосредующие влияние на функцию эндотелия в условиях воспалительных реакций. Данные литературы свидетельствуют о взаимосвязи между факторами риска развития атеросклероза и высокими концентрациями в крови Ил-6, Ил-8 [15]. Периферическая вазоконстрикция и повышенная канальцевая реабсорбция воды и электролитов являются факторами, повреждающими сердце у пациентов с нестабильной стенокардией и атеросклеротическим поражением сосудов [16]. Основная вазодилаторная роль в интактном эндотелии отведена NO, который образуется в органах, тканях и клетках с участием NO-синтаз (NOS): эндотелиальной NOS-3, нейрональной NOS-1 и индуцибельной NOS-2. Нейрональная и эндотелиальная NOS являются конститутивными,

кальцийзависимыми. Образование NO происходит в определённом режиме и небольшими порциями на фоне повышения концентрации Ca^{2+} . Образовавшийся NO диффундирует к гладкомышечной клетке, активирует цитосомальную гуанилатциклазу, которая вызывает миорелаксацию и вазодилатацию. NO проникает как в стенки сосудов, так и тормозит агрегацию тромбоцитов и оказывает антиоксидантное действие. Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что повышение локальных вазоактивных веществ при угнетении сосудорасширяющих факторов может приводить к повреждению структуры сосудистой стенки, адгезии моноцитов, фагоцитирующих перекисно-модифицированные ЛНП и реагирующих со «скавенджер»-рецепторами с образованием пенистых клеток и развитием атеросклероза [17].

В настоящее время изучение роли нарушенного обмена холестерина и его окислительно-модифицированных производных остается актуальным вопросом при изучении сердечно-сосудистой патологии; в этом плане продолжается поиск препаратов, влияющих на регресс атеросклероза [18; 19]. Данные литературы свидетельствуют, что ингибитор фермента ГМГ-КоАредуктазы в синтезе холестерина (ХС) – статины, обладают способностью повышать уровень экспрессии eNOS, несомненно, влекущий за собой увеличение продукции NO [20]. Снижение концентрации ХС может позитивно влиять на реологические свойства крови, ингибировать активность фагоцитов, обеспечивающих проникновение ХС в стенку сосуда и пролиферацию гладкомышечных клеток [21]. В эксперименте у крыс со спонтанной гипертензией на фоне статинов установлено увеличение активности сосудистой eNOS и улучшение NO-продуцирующей функции эндотелия [22]. Итак, современные стандарты лечения предусматривают назначение статинов для первичной профилактики сосудистых осложнений при высоком уровне ХС крови [23]. Статины принимают и с целью вторичной профилактики, а также для лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Причём при ОКС применяют относительно высокие дозы статинов или их сочетают с другими препаратами гиполипидемического действия [22; 24]. Однако следует отметить, что высокие дозы статинов и их длительное применение вызывает развитие нежелательных реакций (НР): миопатии с рабдомиолизом, нарушения почечных и печеночных функций, цефалгии и головокружение [25; 26]. Одной из причин появления НР является снижение содержания антиоксидантов, в частности коэнзима Q_{10} . Основным участием коэнзима Q_{10} в биохимических процессах является регуляция окислительно-восстановительных процессов в клетке. Коэнзим Q_{10} выполняет ряд функций, одна из них – участие в образовании энергии. Он переносит электроны в дыхательной цепи и обладает возможностью свободного перемещения в липидной фазе внутренней мембраны, акцептирует электроны из разных источников, передавая их в дыхательную цепь.

Способствует регенерации электрохимического градиента и сопряжению окисления с окислительным фосфорилированием [27]. Следовательно, коэнзим Q₁₀ выполняет функцию собирателя протонов от различных коферментов и простетических групп, входящих в дыхательную цепь, и подает электроны к цитохромоксидазе и кислороду. В сравнительном количественном отношении содержание убихинона в клетке превышает другие компоненты цепи переноса электрона (ЦПЭ) в 10-15 раз [28]. Более того, ионы водорода с электронами, собранные коэнзимом Q₁₀, через точки сопряжения внутренней мембраны митохондрий, выкачиваются на наружную ее поверхность и генерируют протонный градиент. Объединившись с током покоя, ионы водорода образуют электрохимический градиент. Таким образом, на наружной поверхности внутренней мембраны образуется положительный потенциал и отрицательный на внутренней поверхности. Электроны непрерывно транспортируются по дыхательной цепи и на уровне IV комплекса цитохромоксидазы обеспечивают, с одной стороны, полное восстановление кислорода до молекулы воды, и, с другой - активируют фермент АТФ-синтазу, которая из АДФ и P_n при участии электрохимического градиента синтезирует молекулу АТФ - энергетическую валюту клетки [29; 30]. Итак, сопряжение окисления и окислительного фосфорилирования генерируют АТФ - необходимую для клетки энергию.

Следовательно, угнетение антиоксидантной функции коэнзима Q₁₀ может поддерживать развитие окислительного стресса и способствовать гиперхолестеринемии. С другой стороны, эффективность действия статинов и развитие НР при их применении может быть связано с генетическим полиморфизмом, оказывающим влияние на фармакокинетику и фармакодинамику. Такого плана исследования весьма актуальны и на сегодняшний день немногочисленны. Изучена ассоциация полиморфизма rs4149056 гена SLCO1B1 с явлениями миопатии и рабдомиолиза, при которой нарушается активность транспортера органических анионов 1B1(OATP1B1). В результате этого страдает поступление статинов из кровотока в печень и увеличивается их нахождение в системном кровотоке. С целью определения риска развития НР - миопатии в клиническую практику внедрено определение данного генетического полиморфизма, а также с целью оценки максимальных безопасных дозировок. В фармакокинетику статинов еще участвует Р-гликопротеин, АТФ-связывающий транспортер. Он кодируется геном ABCB1 и участвует в выведении препарата и энтероцита в просвет кишечника, также в желчь из гепатоцита. Существуют данные литературы, свидетельствующие о том, что генетический полиморфизм, определяющий сниженную активность транспортера, может способствовать более низкой эффективности статинов и развитию НР [31]. Несомненно также, что как нежелательные вещества статины подвергаются действию ферментов микросом, включая изоформу цитохрома P450.

Полиморфизм этих изоферментов может быть сопряжен с возможным развитием миопатий. При сопоставительном анализе результатов действия отдельных статинов - розувастатина и аторвастатина при тяжелых формах сердечно-сосудистой патологии эффективнее оказался розувастатин, так как реже вызывает НР [32]. Поэтому изучение эффективности и безопасности аторвастатина продолжается, несмотря на его широкое применение. Исследования Казакова Е.Р. и соавторов (2020) показали, что у пациентов с высокой эффективностью аторвастатина генотип ABCB1 встречался в 28% случаев, а при низкой эффективности в 17% [33]. Ведущая роль полиморфизма гена SLCO1B1, который программирует синтез транспортера органических анионов (В), была подтверждена данными литературы, посвященными масштабным полигеномным исследованиям ассоциаций [34]. Нарушение функциональной активности данного транспортера снижает поступление статинов в биохимическую лабораторию - печень, что создает условия для более длительного их присутствия в системном кровотоке и развития НР. Итак, гиполипидемическая терапия аторвастатином с применением относительно небольших доз достаточно безопасна. Однако нормативные уровни ХС ЛНП достигаются у небольшой части пациентов (7%) с очень высоким риском и до 30% у больных с более высоким уровнем риска [35-38]. Следует отметить высокие значения ХС ЛНП у пациентов с наследственными формами дислипидемии, какой является семейная гиперхолестеринемия (СГХС) [39]. Это наследственное аутосомно-доминантное нарушение метаболизма липопротеинов с высоким содержанием ЛНП, кожными проявлениями и ИБС. В России гетерозиготная форма СГХС, по данным четырех российских клиник ИБС, определяется в 58,4% случаев больных. Для достижения целевого уровня требуется снижение уровня ЛНП примерно на 80%, что бывает невозможно даже при сочетанном применении статина с эзетимибом [40].

Известно, что в регуляторном процессе липопротеинов плазмы крови участвует особый белок PCSK9, являющийся сериновой протеазой, присутствующий в системе кровообращения. Его нативное действие заключается в разрушении рецепторов липопротеинов очень низкой плотности (рЛНП) и аполипопротеина Е2 типа. При взаимодействии ЛНП с рЛНП образуется комплекс рЛНП и ЛНП, он поглощается путем эндоцитоза в клетку печени, соединяется с ферментами лизосомы, и комплекс распадается. Освободившиеся рЛНП вновь оказываются на поверхности гепатоцита. При этом содержимое эндосомы расщепляется. Это циклический процесс, который снова повторяется. Изучение структуры и функциональной способности сериновой протеиназы - PCSK9 продемонстрировало, что она способна к связыванию с комплексом рЛНП-ЛНП. При этом ее роль заключается в препятствии процессу распада рЛНП и, таким образом, способствует их разрушению ферментами лизосом. Возможно, повышенное содержание в крови PCSK9

может приводить к нарушению транспорта ХС в клетку. Уровень этого фермента - PCSK9 в крови определяется генетическими особенностями пациента. Однако существуют данные, свидетельствующие о повышении уровня белка с 14-47% при лечении статинами [41]. Именно этот негативный фактор является причиной недостаточной эффективности статинов при длительном приеме. Угнетение PCSK9 способствует увеличению количества рЛНП и, соответственно, снижению уровня ХС ЛНП в крови. Оказалось, что в эпидемиологических исследованиях было установлено, что низкие уровни белка PCSK9, как правило, с более низким уровнем риска развития заболеваний атеросклеротического генеза. Поэтому создан лекарственный препарат эволокумаб, являющийся человеческим моноклональным иммуноглобулином G2, способный подавлять активность протеазы - PCSK9 [35]. Этот препарат препятствует действию PCSK9 на рЛНП поверхности гепатоцитов, способствуя увеличению экспонирования рЛНП на печеночных клетках и снижению сывороточной концентрации ХС ЛНП. Эффект развивается довольно быстро - к 14-му и 21-му дню лечения. Более того, действие препарата обратимо и не присутствует синдром рикошета. Определенные дозы - 140 мг эволокумаба в течение 2 недель или 420 мг 1 раз в месяц. Такое лечение способствует снижению ХС ЛНП от -57 до -72% сравнительно с исходными цифрами и по данным плацебо. Препарат эволокумаб оказывается эффективно снижающим уровень ХС ЛНП как в монотерапии, так и в комбинации с другой гиполипидемической терапией. Для изучения эволокумаба была разработана специальная программа - PROFICIO, которая предполагала обследование более 35 тыс. пациентов. Была установлена эффективность препарата как с первичной гиперлипидемией, так и при смешанной дислипидемии, а также его способность обеспечивать регресс атеросклеротического процесса венечных артерий, при этом снижая возможность развития конечных точек сердечно-сосудистых осложнений: несвоевременная смерть, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт, потребность в стационарном лечении тяжелых форм [35; 42].

Заключение. На основании анализа данных литературы показано участие различных факторов риска и их комбинации в генезе ишемии миокарда. Основным патогенетическим звеном является дислипипропротеинемия, атерогенное повреждение эндотелия коронарных сосудов. Способствующую роль играет процесс ПОЛ, окислительная модификация ХС ЛНП, включая apo B-100. Окислительный стресс и метаболиты ПОЛ ингибируют экспрессию NO-синтазы и снижают продукцию NO. Широко применяемые в медицине статины оказывают гиполипидемическое действие, но снижают содержание антиоксидантов, в том числе коэнзима Q₁₀. В связи с этим на их фоне часто развиваются нежелательные реакции у пациентов. В современной фармакологической науке разработаны новые препараты, такие как эволокумаб - моноклональные антитела, защищающие рецепторы ЛНП от действия

сериновой протеазы. На основании данных следует отметить, что современная медико-биологическая наука добилась новых результатов в изучении происхождения болезней сердечно-сосудистой системы, вызванных нарушением обмена ХС, а также в разработке современных фармакологических препаратов с целью повышения эффективности лечения пациентов. Вместе с тем исследования в таком аспекте для разработки новых эффективных фармакологических препаратов и для более широкого их применения в практической медицине продолжаются.

Список литературы

1. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности о сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах российской федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Российский кардиологический журнал. 2012. Т. 17. № 5. С. 6-11.
2. Буланова Е.Ю. Статины и печень // Атеросклероз и дислипидемии. 2013. № 3 (12). С. 11-16.
3. Гаранин А.А., Рябов А.Е., Фатенкова О.В. Биомеханика сердца и малого круга кровообращения на фоне факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний // Российский журнал биомеханики. 2012. Т. 16. № 3. С. 65-74.
4. Михин В.П., Небиеридзе Д.В., Ахмеджанов Н.М., Жилиева Ю.А. Эффективность розувастатина у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска в реальной амбулаторной клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14. № 6. С. 18-21. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-6-18-28.
5. Lechner K., von Schacky C., McKenzie A.L., Worm N., Nixdorff U., Lechner B., Kränkel N., Halle M., Krauss R.M., Scherr J. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. Eur J. Prev Cardiol. 2020 vol. 27. no. 4. P. 394-406. DOI: 10.1177/2047487319869400.
6. Оганов Р.Г. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (российские рекомендации IV пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 8 (6). Приложение 3. С. 58.
7. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А., Фомичева М.Л., Соколова Г.Г., Казызаева А.С., Батанина И.А. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции // Acta Biologica Sibirica. 2016. Т. 2. № 1. С. 21-40.

8. Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., Сергиенко И.В., Драпкина О.М., Семенова А.Е., Уразалина С.Ж. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11. № 3. С. 82-86. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-3-82-86.
9. Csige I., Ujvárosy D., Szabó Z., Lőrincz I., Paragh G., Harangi M., Somodi S. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. J. Diabetes Res. 2018 no. 3. P. 1-12. DOI: 10.1155/2018/3407306.
10. Дзугкоева Ф.С., Гармаш О.Ю. Биохимические и функциональные показатели сыворотки крови у больных с ишемической болезнью сердца II ФК // Владикавказский медико-биологический вестник. 2012. Т. 14. № 22. С. 109-112.
11. Бовтюшко П.В., Гришаев С.Л., Филлипов А.Е., Обрезан А.Г. Маркеры субклеточного атеросклероза в оценке десятилетнего риска развития сердечнососудистых событий // Кардиосоматика. 2015. Т. 6. № 4. С. 12-16.
12. Wang Y., Nekimi S. Understanding Ubiquinone. Trends Cell Biol. 2016 vol. 26. no. 5. P. 367-378. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.12.007.
13. Бакулин И.С., Танащян М.М., Раскуражев А.А. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс при церебральном атеросклерозе и возможности их патогенетической коррекции // Нервные болезни. 2018. № 2. С. 3-10. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12016.
14. Парахонский А.П. Сосудистые эффекты липопротеинов и оксида азота // Фундаментальные исследования. 2008. № 8. С. 120-122.
15. Москаленко С.А., Шувалова Ю.А., Каминный А.И. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии. 2020. № 2 (39). С. 5-11. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0001.
16. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Kumskova E.M. Macrophages actively accumulate malonyldialdehyde-modified but not enzymatically oxidized low density lipoprotein. Mol Cell Biochem. 2012. no. 365 (1-2). P. 93-98. DOI: 10.1007/s11010-012-1247-5.
17. Давлятшина Н.З., Маянская С.Д., Мухаметгалиева А.Р., Майкова Е.В., Кравцова О.А. Особенности экспрессии генов сквенджер-рецепторов моноцитов и макрофагов при разных клинических формах атеросклероза // Вестник современной клинической медицины. 2017. № 2. С. 13-18. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).13-18.
18. Garattini L., Padula A. Cholesterol-lowering drugs: science and marketing. J. R Soc Med. 2017. no. 110 (2). P. 57-64. DOI: 10.1177/0141076816681951.
19. Карпова И.С., Манак Н.А., Соловей С.П., Кошлатая О.В. Преимущества статинотерапии при лечении постменопаузального остеопороза у пациенток с ишемической болезнью сердца // III европейский конгресс кардиологов. 2013. С.80-81.

20. Schwartz R.S., Henry T.D. Pathophysiology of coronary artery restenosis. *Rev Cardiovasc Med.* 2002. no. 3. P. 4-9.
21. Reiss A.B., Vernice N.A., Siegart N.M., De Leon J., Kasselmann L.J. Exosomes in Cholesterol Metabolism and Atherosclerosis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2017. no. 17 (3). P. 185-194. DOI: 10.2174/1871529X18666180103124443.
22. Андреева Л.А., Накипова О.В., Сергеев А.И., Аверин А.С., Лобанов А.В. Рыков В.А., Чемерис Н.К., Гришина Е.В., Мурашев А.Н., Дынник В.В. Дисрегуляция NO/CGMP/CADPR/Ca²⁺-сигнального пути в сосудах и миокарде спонтанно гипертензивных крыс // *Фундаментальные исследования.* 2013. № 6-6. С. 1397-1401.
23. Ежов М.В., Близнюк С.А., Алексеева И.А., Выгодин В.А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в РФ. Исследование АЙСБЕРГ — диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017. № 4. С. 5-17.
24. Franssen R., Vergeer M., Stroes E.S., Kastelein J.J. Combination statin–fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab.* 2009. no. 11 (2). P. 89-94. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00917.x.
25. Parker B.A., Capizzi J.A., Grimaldi A.S., Clarkson P.M., Cole S.M., Keadle J., Chipkin S., Pescatello L.S., Simpson K., White C.M., Thompson P.D. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation.* 2013. no. 127(1). P. 96-103. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101.
26. Bays H., Cohen D.E., Chalasani N., Harrison S.A., The National Lipid Association’s Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J. Clin. Lipidol.* 2014. no. 8(3). P. 47-57. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.02.011.
27. Дзугкоева Ф.С., Гармаш О.Ю., Можаяева И.В., Такоева Е.А. Влияние комплексного лечения аторисом и коэнзимом Q10 на метаболические показатели крови у больных ИБС 2 ФК // *Материалы 22 съезда физиологического общества им. И.П. Павлова.* 2013. С. 149.
28. Горошко О.А., Красных Л.М., Кукес В.Г., Зозина В.И. Значение редокс-статуса коэнзима Q10 как биомаркера окислительного стресса // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2019. № 3. С. 146-152. DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-3-146-152.
29. Кравцова Л.А., Березницкая В.В., Школьникова М.А. Применение коэнзима Q10 в кардиологической практике // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2007. № 6. Т. 52. С. 51-58.

30. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Роль митохондрий в энергетике клетки и характеризующие ее молекулярные маркеры // Оренбургский медицинский вестник. 2019. Том VII. № 1 (25). С. 47-52.
31. Hoenig M.R., Walker P.J., Gurnsey C., Beadle K., Johnson L. The C3435T polymorphism in ABCB1 influences atorvastatin efficacy and muscle symptoms in a high-risk vascular cohort. *J. Clin. Lipidol.* 2011. no. 5 (2). P. 91–6. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.01.001.
32. Pitt B., Loscalzo J., Monyak J., Miller E., Raichlen J. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). *Am J. Cardiol.* 2012. no. 109 (9). P. 1239-1246. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.12.015.
33. Казаков Р.Е., Чеча О.А., Муслимова О.В., Демченкова Е.Ю., Александрова Т.В., Евтеев В.А., Белков С.А., Прокофьев А.Б. Фармакогенетические подходы к повышению эффективности и безопасности применения статинов на примере аторвастатина // Безопасность и риск фармакотерапии. 2020. № 8 (1). С. 43-51. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-43-51.
34. Johnson A.D., Kavousi M., Smith A.V., Chen M.H., Dehghan A., Aspelund T., Lin J.P., van Duijn C.M., Harris T.B., Cupples L.A., Uitterlinden A.G., Launer L., Hofman A., Rivadeneira F., Stricker B., Yang Q., O'Donnell C., Gudnason V., Witteman J. Genome-wide association metaanalysis for total serum bilirubin levels. *Hum. Mol. Genet.* 2009. vol. 18. no. 14. P. 2700-2710. DOI: 10.1093/hmg/ddp202.
35. Мешков А.Н. Эволокумаб - новый препарат для лечения гиперхолестеринемии // Терапия. 2017. № 6 (16). С. 57-63.
36. Бойцов С.А., Хомицкая Ю.В. Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России (SERPHEUS) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. № 12 (4). С. 67-74. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-4-67-74.
37. Сметнев С.А., Ершова А.И., Богданова Р.С., Мешков А.Н., Бойцов С.А. Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном и госпитальном этапах у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска за период 2011-2015 годы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. № 12 (6). С. 622-30. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-622-630.
38. Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С., Лукьянов М.М., Мосейчук К.А., Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Козминский А.Н., Бойцов С.А. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. № 10 (6). С. 612-616. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-6-612-616.

39. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., Hoes A.W., Jennings C.S., Landmesser U., Pedersen T.R., Reiner Ž., Riccardi G., Taskinen M.R., Tokgozoglul., Verschuren W.M., Vlachopoulos C., Wood D.A., Zamorano J.L. 2016 ESC/ EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Russian Journal of Cardiology. 2017. no. 5. P. 7-77. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-5-7-77.
40. Susekov A., Meshkov A., Korneva V., Ershova A., Konstantinov V., Kuznetsova T., Rozkova T. Clinical characteristics and LDL-C achievement rates in 506 FH patients from 4 Russian lipid clinics. J. Clin. Lipidol. 2016. no. 10 (3). P. 698.
41. Мешков А.Н., Калинина М.В., Ершова А.И., Косенков Е.И., Щербакова Н.В., Рожкова Т.А., Масенко В.П., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Уровень PCSK9 в семьях больных семейной гиперхолестеринемией // Атеросклероз и дислипидемии. 2012. № 1 (6). С. 12-15.
42. Никогосян А.Р., Тейхриб С.С., Григорян Д.В. Препарат XXI века - эволокумаб. Механизм действия и эффекты // Моя профессиональная карьера. 2019. Т. 2. № 5. С. 246-251.