



O'ZBEKISTON HARBIY TIBBIYOTI

2026-YIL, 1-SON (MART)



келадиган юрак дисфункцияси секинлаштириш учун этилметилгидроксипиридин сукцинат дори воситасини қўллаш лозим.

УДК:616.13-004.6:615.272.4

ЭВОЛЮЦИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЕЁ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Рахимова М.Э.¹, Рахимова Ю.А.², Имамов А.А.³

Ташкентский государственный медицинский университет, Узбекистан.

Аннотация. Целью статьи является комплексный анализ современного развития гиполипидемической терапии, включая эволюцию статинов, эзетимиба, фибратов, ниацина, омега-3 жирных кислот, ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9, или PCSK9 (англ. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), и антисмысловых олигонуклеотидов, а также факторов, определяющих эффективность и ограничения данных подходов. В работе обобщены результаты крупных клинических исследований, демонстрирующие вклад различных классов препаратов в снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и уменьшение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, атеросклероз, статины, эзетимиб, PCSK9-ингибиторы, инклизирин, липопротеин(а), антисмысловые олигонуклеотиды, сердечно-сосудистые заболевания.

ГИПОЛИПИДЕМИК ДАВОЛАШ ЭВОЛЮЦИЯСИ ВА УНИНГ САМАРАСИГА ТАЪСИР ЕТУВЧИ ОМИЛЛАР.

Рахимова М.Э.¹, Рахимова Ю.А.², Имамов А.А.³

Тошкент давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон.

Ушбу мақола липидлар алмашинувини мувозанатлашда қўлланиладиган дори воситалари, жумладан статинлар, эзетимиб, фибратлар, ниацин, омега-3 ёғ кислоталари, пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9- тури (ПССК9) ингибиторлари ва олигонуклеотидлар эволюциясини ҳамда уларнинг самарадорлигига таъсир этувчи омилларни мукамал таҳлил қилишга қаратилган. Мақолада атеросклероз билан оғриган беморларда турли синфдаги дори воситаларини паст зичликдаги липопротеинлар даражасини пасайтириш ва юрак-қон томир касалликлари хавфини камайтиришга қўшган ҳиссасини кўрсатадиган йирик клиник тадқиқотлар натижалари жамланган.

Калит сўзлар: юрак ишемик касаллиги, дислипидемия, атеросклероз, статинлар, эзетимиб, PCSK9-ингибиторлари, инклизирин, липопротеин(а), олигонуклеотидлар, юрак - қон томир тизими касалликлари.

EVOLUTION OF LIPID-LOWING THERAPY AND FACTORS AFFECTING ITS EFFECTIVENESS

Rakhimova M.E.¹, Rakhimova Yu.A.², Imamov A.A.³

Tashkent state medical university, Uzbekistan.

Annotation. The aim of this article is to comprehensively analyze the current development of lipid-lowering therapy, including the evolution of statins, ezetimibe, fibrates, niacin, omega-3 fatty acids, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, and antisense oligonucleotides, as well as the factors determining the effectiveness and limitations of these approaches. The paper summarizes the results of large clinical trials demonstrating the contribution of various classes of drugs to lowering low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and reducing the risk of cardiovascular events in patients with atherosclerotic diseases.

Key words: coronary heart disease, dyslipidemia, atherosclerosis, statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, inclisiran, lipoprotein(a), antisense oligonucleotides, cardiovascular diseases.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, что накладывает тяжелое бремя на систему здравоохранения и общество [36]. В мировом масштабе на долю ССЗ приходится примерно 31 процент всех смертей. Развитию ССЗ способствует множество факторов, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, курение, сахарный диабет (СД), нездоровое питание и недостаточная физическая активность [24]. Среди них ключевым фактором развития атеросклероза и последующих сердечно-сосудистых событий является дислипидемия, особенно повышенный уровень ХС-ЛПНП.

Избыток ХС-ЛПНП проникает в стенки артерий, накапливается и участвует в формировании атеросклеротических бляшек, что приводит к сужению и потере эластичности сосудов и значительно повышает риск ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта и периферической артериальной болезни. При разрыве бляшек образуются тромбы, способные полностью блокировать кровоток, а длительное воздействие умеренно повышенного ХС-ЛПНП усиливает риск сердечно-сосудистых событий (Framingham Offspring Study). Профилирование атерогенных частиц, особенно малых плотных и окисленных форм, улучшает прогностическую оценку риска ССЗ, подчеркивая, что не только количество, но и качество вышеуказанных липопротеинов влияет на патогенез атеросклероза и исходы заболеваний сердца и сосудов [38].

Комплексные стратегии здравоохранения направлены как на предотвращение возникновения ССЗ (первичная профилактика), так и на снижение риска повторных событий (вторичная профилактика) [25]. Снижение уровня ХС-ЛПНП считается ключевой терапевтической целью при первичной и вторичной профилактике ССЗ [37].

Европейские рекомендации теперь предписывают еще более низкие уровни ЛПНП в группах с очень высоким риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Руководства Европейского общества кардиологии (ESC) и Европейского общества по атеросклерозу рекомендуют целевой уровень ЛПНП < 55 мг/дл ($< 1,4$ ммоль/л) и снижение уровня ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного для пациентов с очень высоким риском. В то же время американские рекомендации предлагают высокоинтенсивную или максимальную терапию статинами с добавлением эзетимиба и/или ингибитора PCSK9, если уровень ЛПНП остается выше порогового значения ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) [20, 35].

Хотя терапия статинами является основным методом лечения повышенного уровня ЛПНП, она не позволяет некоторым пациентам достичь значений ЛПНП < 55 мг/дл [20], некоторые пациенты могут плохо переносить статины в высоких дозах, а небольшое меньшинство, как сообщается, вообще не переносят их, хотя недавние данные подчеркнули важную роль эффекта ноцебо у пациентов с предполагаемыми побочными эффектами после терапии статинами [22]. У некоторых пациентов применение даже высокоинтенсивных статинов может быть недостаточно. При необходимости статины можно дополнить нестатиновыми препаратами, такими как эзетимиб и/или ингибиторы PCSK9, для дальнейшей оптимизации снижения уровня ЛПНП [35]. Результаты исследований последних лет в Европе свидетельствуют о том, что целевые уровни ЛПНП редко достигаются среди пациентов с очень высоким риском; только 18% (≈ 1 из 6) пациентов данной группы достигли целевого уровня ЛПНП < 55 мг/дл ($< 1,4$ ммоль/л) согласно европейским рекомендациям, тогда как 39% достигли цели предыдущей версии рекомендаций < 70 мг/дл ($< 1,8$ ммоль/л) [13]. Проспективное наблюдательное исследование в Соединенных Штатах, изучавшее схемы лечения статинами, эзетимибом и PCSK9 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, выявило, что через 2 года наблюдения у 31,7% пациентов в целом уровень ХС-ЛПНП составлял < 70 мг/дл ($< 1,8$ ммоль/л) [10]. Более широкое использование нестатиновых препаратов в сочетании со статинами может помочь пациентам с более высоким риском достичь уровней ХС-ЛПНП, рекомендованных действующими руководствами.

Материалы и методы

В рамках данной работы проведён тематический обзор современных научных публикаций, посвящённых эволюции гиполипидемических препаратов и факторам, влияющим на её эффективность. Поиск и отбор источников осуществлялись в международных базах данных PubMed, Cochrane Library, Web of Science и Scopus с использованием ключевых слов, связанных с гиполипидемической терапией, дислипидемией, инновационными липидснижающими препаратами и клиническими исследованиями соответствующих групп лекарственных средств. В анализ включались оригинальные исследования, рандомизированные клинические испытания, систематические обзоры, мета-анализы, а также данные регистров и крупные многоцентровые проекты. Особое внимание уделялось публикациям, изучающим эффективность и безопасность статинов, эзетимиба, фибратов, ниацина, омега-3 жирных кислот, ингибиторов PCSK9, а также препаратов, основанных на технологиях РНК-интерференции и антисмысловых олигонуклеотидах. При интерпретации сведений учитывались механизмы действия препаратов, их влияние на показатели липидного спектра, частота встречаемости побочных эффектов и данные о долгосрочных сердечно-сосудистых исходах. Итоговый массив информации был обобщён и систематизирован для отражения ключевых тенденций в развитии гиполипидемической терапии и определения наиболее перспективных направлений её совершенствования.

Наследственная предрасположенность к атеросклерозу реализуется преимущественно через семейный анамнез преждевременных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и генетически детерминированные дислипидемии, включая моногенные формы (семейная гиперхолестеринемия) и полигенный риск, при которых пожизненно повышенная экспозиция атерогенных ApoB-содержащих липопротеинов (ЛПНП, Lp(a)) ускоряет формирование атеросклеротических бляшек [16, 24]. Патогенез включает проникновение и ретенцию ЛПНП в интиму артерий, их модификацию с активацией воспалительного ответа, рост липидного ядра и формирование уязвимой бляшки, разрыв которой приводит к тромбозу и клиническим событиям; при эффективном снижении ХС-ЛПНП возможно «заживление» бляшки за счёт утолщения фиброзной покрышки и стабилизации атеромы. В современных рекомендациях ESC/EAS и АНА/ACC семейный анамнез преждевременных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний отнесён к факторам, усиливающим риск, а измерение липопротеина(a), обладающего выраженной наследуемостью, рекомендовано как минимум один раз в жизни для уточнения индивидуального сердечно-сосудистого риска и интенсификации терапии [20, 35]. Доказательная база подтверждает, что снижение ХС-ЛПНП приводит к пропорциональному уменьшению сердечно-сосудистых событий (примерно на 20% на каждый 1 ммоль/л снижения), что обосновывает более раннее и агрессивное липидснижающее лечение у пациентов с наследственной предрасположенностью к атеросклерозу [16].

Результаты

Статины. Хорошо установленная связь между уровнем холестерина и атеросклеротической болезнью сердца подчеркивает критическую роль повышения уровня ЛПНП и снижения уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Статистически снижение уровня ЛПНП на 1 мг/дл связано с уменьшением риска сердечно-сосудистых событий на 1%, в то время как повышение уровня ЛПВП на 1 мг/дл соответствует снижению риска на 2%-3% [28]. На протяжении 3 десятилетий исследования последовательно подтверждали эффективность статинов, демонстрируя не только их способность замедлять прогрессирование коронарного атеросклероза, но и их значительное влияние на снижение уровня ЛПНП и риска сердечно-сосудистых событий [39]. Исследования, проведенные Ayada I., Li Z. и соавт., показали, что применение статинов эффективно снижает распространенность неалкогольного стеатогепатита и фиброза у пациентов с метаболическими нарушениями, помогая предотвратить неалкогольную

жировую болезнь печени [7, 34]. Это указывает на то, что статины также могут оказывать гепатопротекторное действие. Их эффекты, вероятно, связаны со способностью ингибировать редуктазу гидроксиз-3-метилглутарил коэнзима А (ГМГ-КоА), снижать уровень ЛПНП и триглицеридов, подавлять пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов, регулировать активность тромбоцитов, уменьшать синтез липидов и подавлять продукцию провоспалительных цитокинов [7].

Статинов клинически рассматривают по «интенсивности» (высокая/умеренная) и по препаратам (наиболее мощные — аторвастатин и розувастатин, остальные — симвастатин, правастатин, флувастатин, ловастатин и др.) [20, 35]. В рекомендациях для пациентов высокого/очень высокого риска приоритетна высокоинтенсивная терапия, типичные (рекомендованные) дозы которой составляют аторвастатин 40–80 мг/сут или розувастатин 20–40 мг/сут (ожидаемое снижение ХС-ЛПНП $\geq 50\%$); к умеренной интенсивности относят, например, аторвастатин 10–20 мг/сут, розувастатин 5–10 мг/сут, симвастатин 20–40 мг/сут (ожидаемое снижение $\sim 30\text{--}49\%$) [20, 35], при остром коронарном синдроме также подчёркивается целесообразность именно интенсивного статинового режима [33]. Эффективность статинов имеет прочную доказательную базу: в крупном мета-анализе 14 рандомизированных клинических исследований снижение ХС-ЛПНП на ~ 1 ммоль/л сопровождалось пропорциональным снижением риска основных сосудистых событий примерно на одну пятую, что поддерживает стратегию «чем ниже ХС-ЛПНП — тем лучше» у пациентов с высоким риском [39], а систематический обзор подтверждает связь большей редукции ХС-ЛПНП с выигрышем по общей и сердечно-сосудистой смертности [16]; при этом данные реальной практики и исследований безопасности показывают приемлемый профиль переносимости высоких доз аторвастатина 40–80 мг и розувастатина 20–40 мг при клиническом контроле, а феномен «ноцебо» может влиять на субъективные жалобы при открытом приёме статинов [22].

Несмотря на то, что статины были основным объектом ранних исследований липидоснижающей терапии, их ограничения становятся очевидными по мере прогрессирования заболевания. Низкие дозы могут не достигать терапевтических целей, а увеличение доз часто приводит к неблагоприятным последствиям, таким как мышечная боль, когнитивные проблемы, а также токсическое воздействие на печень и почки, что снижает эффективность лечения [33]. Кроме того, некоторые исследования показали, что у беременных женщин, принимавших статины, повышен риск преждевременных родов, что может влиять на сердечно-сосудистое здоровье их потомства в более позднем возрасте []. Поэтому разработка более эффективных и безопасных липидоснижающих препаратов и методов лечения может улучшить результаты лечения пациентов.

Сочетание статинов и эзетимиба. Эзетимиб был разработан компаниями MSD и Schering-Plough в США в 2002 году. Он действует путем избирательной блокировки белка NPC1L1 (Niemann–Pick C1-Like 1) в кишечном тракте, тем самым подавляя всасывание холестерина и уменьшая его транспорт в печень. Это эффективно снижает уровень ЛПНП и общего холестерина в крови. Было показано, что этот инновационный селективный ингибитор абсорбции холестерина обеспечивает снижение уровня ЛПНП на 20% [30].

Двойной механизм действия эзетимиба препятствует усвоению пищевого холестерина и стимулирует эндогенную продукцию холестерина в печени, не оказывая отрицательного влияния на уровень триглицеридов [27]. В сочетании со статинами эзетимиб улучшает лечение резистентной гиперлипидемии или дислипидемии, значительно снижая уровень ЛПНП и повышая эффективность липидоснижающей терапии [8]. Yasmeen и соавторы показали, что сочетание 10 мг эзетимиба с 40 или 80 мг статина приводило к снижению уровня ЛПНП на 20,7%. Благодаря минимальному взаимодействию с другими препаратами, эзетимиб подходит для пациентов с низкой переносимостью статинов [5]. Этот прорыв привел к разработке других новых методов лечения пациентов, испытывающих побочные эффекты от терапии статинами. В обзорах Bruckert E. и соавт. подчёркивается, что добавление эзетимиба к статинам позволяет достичь целевых уровней

ХС-ЛПНП у значительной доли пациентов высокого риска без увеличения частоты нежелательных явлений [30], а анализы рекомендаций ESC/EAS и АНА/ACC указывают на целесообразность раннего применения комбинации «статины + эзетимиб» при недостижении целевых значений ЛПНП на фоне монотерапии статином [20, 35]. Реальные клинические данные и мета-аналитические обзоры также показывают, что дополнительное снижение ХС-ЛПНП при использовании эзетимиба ассоциировано с дальнейшим уменьшением сердечно-сосудистого риска, что делает его важным компонентом современной пошаговой гиполипидемической терапии [39, 16].

Сочетание статинов и фибратов. Хотя статины были краеугольным камнем липидснижающей терапии, особенно у пациентов с гиперлипидемией и ИБС, их эффективность в замедлении прогрессирования атеросклероза со временем снижается у пациентов с высоким риском. Исследования показывают, что удвоение дозы статина приводит к снижению уровня ЛПНП всего на 6% и снижению риска сердечно-сосудистых событий на 22%, при этом высокий уровень ТГ остается остаточным фактором риска [33]. Еще в конце 1960-х годов американская фармацевтическая компания Pfizer разработала первый фибрат - гемфиброзил, предназначенный для лечения чистой гипертриглицеридемии. Фибраты, производные феноксиароматической кислоты, эффективно снижают уровень ТГ в сыворотке крови и повышают уровень ЛПВП за счет активации альфа-рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами, и липопротеинлипазы; они также обладают противовоспалительными и антитромботическими свойствами [19]. Клинические испытания показали значимость фибратов в лечении атеросклеротической дислипидемии, подтверждая их роль как эффективного варианта для пациентов с повышенным уровнем ТГ [15]. В течение следующих 15 лет немецкая фармацевтическая компания Bayer и французская фармацевтическая компания Sanofi разработали свои собственные фибраты, фенофибрат и безафибрат соответственно. Фенофибрат продолжает оставаться препаратом первой линии для лечения пациентов с высоким уровнем ТГ и ЛПНП. В крупных рандомизированных исследованиях и последующих анализах показано, что добавление фибратов к статинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и атерогенной дислипидемией ассоциируется со снижением частоты сердечно-сосудистых событий, особенно в подгруппах с выраженной гипертриглицеридемией и низким уровнем ЛПВП [15, 19]. Мета-аналитические данные также указывают, что коррекция остаточного риска, связанного с ТГ-богатыми липопротеинами, может способствовать дополнительному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости, что обосновывает использование фибратов в составе комбинированной гиполипидемической терапии у тщательно отобранных пациентов высокого риска [16, 23].

Сочетание статинов, ниацина и омега-3 жирных кислот. Ниацин, или никотиновая кислота, подобно фибратам, снижает уровень триглицеридов и повышает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. Ganji и соавторы доказали, что ниацин активирует сиртуин-1, усиливая окисление жирных кислот в митохондриях и снижая синтез триглицеридов [18]. Хотя сочетание ниацина со статинами влияет на уровни триглицеридов и ХС-ЛПВП, значительное снижение риска сердечно-сосудистых событий в результате такой комбинации еще предстоит доказать.

Омега-3 жирные кислоты, включая эйкозапентаеновую кислоту, докозагексаеновую кислоту и докозапентаеновую кислоту, известны своей полиненасыщенностью и фармакологической значимостью [9]. Первый препарат на их основе был разработан компанией Pronova BioPharma и одобрен к применению в Соединенных Штатах в 2004 году. Омега-3 жирные кислоты снижают уровень липопротеинов, богатых триглицеридами (ТРЛ), и способствуют выработке противовоспалительных и антикоагулянтных медиаторов, что приводит к повышению устойчивости к тромбозам и стабилизации атеросклеротических бляшек [38]. Хотя было показано, что омега-3 жирные кислоты снижают смертность от ишемической болезни сердца у пациентов с высоким риском [23],

убедительных доказательств их связи со значительным снижением частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (СНССС) в этой популяции до сих пор нет [6]. Таким образом, дальнейшие исследования синергетических эффектов ниацина и омега-3 жирных кислот на СНССС, наряду с оптимизацией стратегий дозирования, открывают новые перспективы для изучения в этой области.

Комбинация статинов и ингибиторов PCSK9. Препараты группы иPCSK9, созданные исследовательскими коллективами Канады и Франции, представлены полностью человеческими моноклональными антителами. Первым представителем класса стал эволокумаб, зарегистрированный FDA в 2015 году, что ознаменовало начало нового этапа в гиполипидемической терапии [3]. Их действие основано на ингибировании фермента PCSK9, предотвращающем деградацию рецепторов ЛПНП и обеспечивающем усиленную элиминацию атерогенных липопротеинов [2].

Эффективность и безопасность иPCSK9 подтверждена рядом рандомизированных клинических исследований. В крупном исследовании ODYSSEY OUTCOMES применение алирокумаба у пациентов после ОКС приводило к снижению ХС-ЛПНП на 57–59% вне зависимости от предшествующей терапии статинами и уменьшению сердечно-сосудистого риска на 15% [14, 29].

В исследовании PASCAN-AMI, включившем пациентов с ИБС, алирокумаб приводил к уменьшению процентного объема коронарных бляшек (–2,13% против –0,92% в группе плацебо) и выраженному снижению ХС-ЛПНП (–131 мг/дл против –76 мг/дл) [42]. Аналогично, в исследовании ARCHITECT у пациентов с семейной гиперхолестеринемией на фоне алирокумаба наблюдали регресс глобального коронарного атеросклероза на 4,6% и снижение ХС-ЛПНП в среднем на 67,6% [40]. В исследовании ODYSSEY APPRISE у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией снижение ХС-ЛПНП достигало 68,5%, однако частота нежелательных явлений составила 15,8% [26].

Инклизиран — новый представитель группы иPCSK9, отличающийся механизмом РНК-интерференции, приводящим к подавлению синтеза PCSK9 в гепатоцитах и усилению клиренса атерогенных липопротеинов [2, 4]. Он эффективен при семейной гиперхолестеринемии, характеризующейся гиперактивностью PCSK9 и ранним развитием атеросклероза [5, 16, 41]. У пациентов с гомозиготной формой снижение ХС-ЛПНП достигает 30–40%, при гетерозиготной форме — значительно больше [5].

В клинической практике инклизиран демонстрирует выраженное снижение уровня ХС-ЛПНП — более 50% в течение 3 месяцев в исследовании белорусской группы, без значимых побочных эффектов [2]. Долгосрочные данные исследования ORION 3 показывают устойчивое снижение ХС-ЛПНП на 44–47% в течение четырёх лет и подавление концентрации PCSK9 на 62–78%, при низкой частоте нежелательных реакций (1% случаев повышения печёночных ферментов). В исследованиях ORION 9 и ORION 11 у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией снижение ХС-ЛПНП составляло около 40%; дополнительно снижался уровень аполипопротеина В, хотя отмечались местные реакции в месте инъекции [41]. В исследованиях ORION 13 и ORION 16, посвящённых подросткам, снижение ХС-ЛПНП достигало 20% при гомозиготной форме и 50% при гетерозиготной.

Бокосизумаб, другой препарат группы иPCSK9, представляющий собой химерное антитело, продемонстрировал значительное снижение эффективности из-за формирования нейтрализующих антител. В исследовании SPIRE снижение ХС-ЛПНП составляло 56 % к 14-й неделе, но уменьшалось до 38 % к 104-й неделе, что привело к прекращению разработки препарата [1, 21].

Антисмысловые олигонуклеотиды. Холестерин Лп(а) представляет собой липопротеиновый комплекс, структурно сходный с ХС-ЛПНП, однако отличающийся наличием аполипопротеина В-100, ковалентно связанного посредством дисульфидной связи с аполипопротеином(а), что придает ему уникальные свойства [50]. Лп(а) обладает выраженными атерогенными, протромботическими, провоспалительными и

прооксидантными эффектами благодаря особенностям своей структуры [32]. Отличительной характеристикой липопротеина(а) является тот факт, что его уровень в сыворотке крови более чем на 90 % определяется генетическими факторами — прежде всего размером изоформ аполипопротеина(а): меньшие изоформы ассоциируются с более высокой скоростью синтеза Лп(а). При этом модификация образа жизни (диета, физическая активность и др.) практически не влияет на снижение концентрации Лп(а) [32]. Уровень Лп(а) зависит преимущественно от скорости синтеза аполипопротеина(а), что и привлекло внимание исследователей [32]. Гиперлипопротеинемия(а) диагностируют при уровне Лп(а) >50 мг/дл в Европе и >30 мг/дл в США [32].

Одним из наиболее перспективных направлений гиполипидемической терапии является использование антисмысловых олигонуклеотидов — синтетических одноцепочечных коротких ДНК длиной 15–20 нуклеотидов, которые взаимодействуют с мРНК по принципу комплементарности, приводя к её расщеплению эндорибонуклеазой РНКазой H1 и блокаде синтеза целевого белка [12, 32]. При этом антисмысловая ДНК, обладая устойчивостью к деградации, способна продолжать связывание с мРНК и обеспечивать длительный терапевтический эффект [12].

Пелакарсен (АСКЕА-Аро(а)-LRx), ранее известный как ISIS 681257 или IONIS-Аро(а)-LRx, является антисмысловым олигонуклеотидом второго поколения длиной до 30 нуклеотидов, содержащим трифункциональную молекулу N-ацетилгалактозамина. Благодаря этому пелакарсен быстро захватывается рецептором азиалгликопротеина на мембране гепатоцитов — клеток, синтезирующих аполипопротеин(а) [32]. Ингибирующий эффект в отношении синтеза аполипопротеина(а) приводит к снижению уровня Лп(а) и уменьшению риска заболеваний, ассоциированных с гиперлипопротеинемией(а), включая ишемическую болезнь сердца, заболевания периферических артерий, инсульт, кальцификацию клапанов сердца и аневризму брюшной аорты [31]. Высокая специфичность терапии обусловлена направленным воздействием на мРНК Лп(а), хотя сама молекула-пролекарство не обладает столь же высокой селективностью.

Пелакарсен является наиболее изученным представителем данного класса. По результатам клинических исследований установлено, что ежемесячное подкожное введение препарата обеспечивает снижение уровня Лп(а) более чем на 95 %. Препарат характеризуется длительным периодом полураспада (3–4 недели), а максимальная схема дозирования составляет 60 мг каждые 4 недели [12].

В исследовании фазы 2 Nicholas J. Viney и соавт. оценивали эффективность пелакарсена у 58 пациентов с гиперлипопротеинемией(а). Использование IONIS-Аро(а)-Rx и IONIS-Аро(а)-LRx в дозах 10, 20 и 40 мг приводило к дозозависимому снижению уровня Лп(а) на 66–92 % к 36-му дню. При этом пелакарсен продемонстрировал благоприятный профиль безопасности [32].

В рандомизированном исследовании Sotirios Tsimikas и коллег участвовали 286 пациентов с исходно повышенным уровнем Лп(а) и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Пелакарсен назначался в дозах 20–60 мг каждые 4 недели, 20 мг каждые 2 недели или 20 мг еженедельно. К шестому месяцу лечения снижение уровня Лп(а) составило 35%, 56%, 58%, 72% и 80% соответственно. Наиболее частыми побочными реакциями были эритема в месте инъекции, миалгия, гриппоподобный синдром и инфекции мочевыводящих путей, причём частота нежелательных явлений не зависела от дозы.

Особый интерес вызывает продолжающееся исследование III фазы HORIZON, включающее 8323 участников, направленное на оценку клинической пользы снижения Лп(а) в профилактике основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Применяется ежемесячное подкожное введение пелакарсена 80 мг в течение 4–5 лет; завершение исследования ожидается в 2025 году [32].

Другим представителем антисмысловых олигонуклеотидов является мипомерсен — препарат второго поколения длиной около 20 нуклеотидов, направленный на подавление мРНК аполипопротеина В-100, что приводит к ингибированию его трансляции и снижению

уровня ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП и Лп(а) [11]. В клинических исследованиях мипомерсен обеспечивал снижение уровня ЛПНП в среднем на 26 %. Хотя FDA одобрило его в 2013 году, Европейское агентство по лекарственным средствам не поддержало его применение из-за профиля безопасности, в Республике Узбекистан он также не зарегистрирован.

Заключение

Эволюция гиполипидемической терапии демонстрирует значительный прогресс от применения статинов как базового инструмента коррекции дислипидемии к внедрению многокомпонентных и высокоселективных методов лечения. Несмотря на доказанную эффективность статинов, значительная часть пациентов не достигает целевых уровней ХС-ЛПНП или имеет ограничения в переносимости терапии, что определяет потребность в расширении терапевтического арсенала.

Комбинация статинов с эзетимибом, фибратами, омега-3 жирными кислотами и ниацином обеспечивает дополнительное снижение атерогенных липидов, однако роль этих подходов остаётся ограниченной клиническими показаниями и неоднозначностью влияния на исходы.

Ингибиторы PCSK9 и препараты на основе РНК-интерференции, такие как инклисиран, открывают новые возможности для достижения глубокого и устойчивого снижения ЛПНП, особенно у пациентов очень высокого риска и лиц с семейной гиперхолестеринемией. Антисмысловые олигонуклеотиды, включая пелакарсен, демонстрируют значимый потенциал в коррекции уровня липопротеина(а), что важно ввиду его независимого вклада в сердечно-сосудистый риск.

Современные данные подчёркивают необходимость индивидуализации гиполипидемической терапии, активного применения комбинированных стратегий и внедрения инновационных препаратов для достижения оптимального контроля липидного профиля и снижения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Эффективная реализация этих подходов требует строгого следования международным клиническим рекомендациям и оценки факторов, влияющих на результативность лечения.

Использованная литература

1. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Новые возможности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности: сравнительные характеристики PCSK9 таргетной терапии // Российский кардиологический журнал. 2022. Vol. 27. № 11. P. 5271. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5271
2. Медведева Е.А., Григоренко Е.А., Митьковская Н.П. Инновационная гиполипидемическая терапия: опыт применения инклисирана в Республике Беларусь // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28. № 4. С. 5417. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5417
3. Объедкова Н.Ю., Маль Г.С., Селихова Е.М., Объедков Е.Г. Прогрессирование гиперлипидемии как результат перенесенной новой коронавирусной инфекции у больных ишемической болезнью сердца // Innova. 2023. № . 31. С. 59–62
4. Сопенко И.В., Расова С.А., Семенихина П.А., Уланова Т.В. Современные аспекты гиполипидемической терапии: безопасность и эффективность // Актуальные научные исследования в современном мире. 2021. № (6–3(74)). С. 102–110. EDN: IVAHTT
5. Шикалева А.А., Максимов М.Л., Киселева Н.М. Ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) в лечении дислипидемии // Медицинский совет. 2020. № 21. С. 12–18. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-12-18
6. Aung, T., Halsey, J., Kromhout, D., Gerstein, H. C., Marchioli, R., Tavazzi, L., et al. (2018). Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol.* 3 (3), 225–234. doi:10.1001/jamacardio.2017.5205
7. Ayada, I., van Kleef, L. A., Zhang, H., Liu, K., Li, P., Abozaid, Y. J., et al. (2023). Dissecting the multifaceted impact of statin use on fatty liver disease: a multidimensional study. *EBioMedicine* 87, 104392. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104392
8. Banach M, Jaiswal V, Ang SP, Sawhney A, Deb N, Amarenco P, Gaita D, Reiner Z, Pećin I, Lavie

- CJ, Penson PE, Toth PP; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Impact of Lipid-Lowering Combination Therapy With Statins and Ezetimibe vs Statin Monotherapy on the Reduction of Cardiovascular Outcomes: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2025 Dec;100(12):2152-2171. doi: 10.1016/j.mayocp.2025.01.018. Epub 2025 Mar 23. Erratum in: *Mayo Clin Proc.* 2025 Dec;100(12):2279. doi: 10.1016/j.mayocp.2025.10.011. PMID: 40126455.
9. Calder, P. C. (2018). Very long-chain n-3 fatty acids and human health: fact, fiction and the future. *Proc. Nutr. Soc.* 77 (1), 52–72. doi:10.1017/s0029665117003950
 10. Cannon CP, de Lemos JA, Rosenson RS, Ballantyne CM, Liu Y, Gao Q, Palagashvilli T, Alam S, Mues KE, Bhatt DL, et al. Use of lipidlowering therapies over 2years in GOULD, a registry of patients with atherosclerotic cardiovascular disease in the US. *JAMA Cardiol.* 2021;6:1060–1068. doi: 10.1001/jamacardio.2021.1810
 11. Chambergo-Michilot D., Alur A., Kulkarni S., Agarwala A. Mipomersen in Familial Hypercholesterolemia: An Update on Health-Related Quality of Life and Patient-Reported Outcomes// *Vasc. Health Risk Manag.* 2022. V. 18. P. 73–80. doi: 10.2147/VHRM.S191965
 12. Chan D.C., Watts G.F. The Promise of PCSK9 and Lipoprotein(a) as Targets for Gene Silencing Therapies // *Clin. Ther.* 2023. V. S0149–2918(23)00258–8. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.07.008
 13. Chang, J. C., Chen, Y. J., Chen, I. C., Lin, W. S., Chen, Y. M., and Lin, C. H. (2021). Perinatal outcomes after statin exposure during pregnancy. *JAMA Netw. Open* 4 (12), e2141321. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.41321
 14. Diaz R., Li QH, Bhatt D.L., Bittner V.A., Baccara-Dinet M.T., Goodman S.G., Jukema J.W., Kimura T., Parkhomenko A., Pordy R., Reiner Ž., Roe M.T., Szarek M., Tse H.F., White H.D., Zahger D., Zeiher A.M., Schwartz G.G., Steg P.G.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2021. V. 28. № 1. P. 33–43. doi: 10.1177/2047487320941987
 15. Elam, M. B., Ginsberg, H. N., Lovato, L. C., Corson, M., Largay, J., Leiter, L. A., et al. (2017). Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statintreated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiol.* 2 (4), 370–380. doi:10.1001/ jamacardio.2016.4828
 16. Ennezat P.V., Guerbaai R.A., Maréchaux S., Le Jemtel T.H., François P. Extent of Low-density Lipoprotein Cholesterol Reduction and All-cause and Cardiovascular Mortality Benefit: A Systematic Review and Meta-analysis // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2023. V. 81. N 1. P. 35–44. doi: 10.1097/FJC.0000000000001345
 17. Feingold KR. Cholesterol Lowering Drugs. [Updated 2024 Feb 12]. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395573/>
 18. Ganji S, Kamanna S, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin increases human aortic endothelial Sirt1 activity and nitric oxide: effect on endothelial function and vascular aging. *Am J Transl Res.* 2023 Dec 15;15(12):6771-6778. PMID: 38186996; PMCID: PMC10767546.
 19. Gross, B., Pawlak, M., Lefebvre, P., and Staels, B. (2017). PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. *Nat. Rev. Endocrinol.* 13 (1), 36–49. doi:10.1038/ nrendo.2016.135
 20. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2019;139:e1082–e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625
 21. Grześk G., Dorota B., Wołowicz Ł., Wołowicz A., Osiak J., Kozakiewicz M., Banach J. Safety of PCSK9 inhibitors // *Biomed Pharmacother.* 2022. V. 156. P. 113957. doi: 10.1016/j.biopha.2022
 22. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, Collins R, Sever P; ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOTLLA): a randomised

- double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017;389:2473–2481. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31075-9
23. Gurleen Kaur, R Preston Mason, Ph Gabriel Steg, Deepak L Bhatt, Omega-3 fatty acids for cardiovascular event lowering, *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 31, Issue 8, June 2024, Pages 1005–1014, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae003>
 24. Hajar R. Framingham contribution to cardiovascular disease. *Heart Views* 2016;17 (2):78–81. <https://doi.org/10.4103/1995-705X.185130>
 25. Heath, L., Stevens, R., Nicholson, B.D. et al. Strategies to improve the implementation of preventive care in primary care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 22, 412 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03588-5>
 26. Henry P., Cariou B., Farnier M., Lakhdari S.L., Detournay B. Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in a real-life setting in France: Insights from the ODYSSEY APPRISE study // *Arch Cardiovasc Dis*. 2023. V. 116. № 1. P. 3–8. doi: 10.1016/j.acvd.2022.10.004
 27. Jie Luo, Jin-Kai Wang, Bao-Liang Song, Lowering low-density lipoprotein cholesterol: from mechanisms to therapies, *Life Metabolism*, Volume 1, Issue 1, August 2022, Pages 25–38, <https://doi.org/10.1093/lifemeta/loac004>
 28. Jones, J.E.; Tang, K.S.; Barseghian, A.; Wong, N.D. Evolution of More Aggressive LDL-Cholesterol Targets and Therapies for Cardiovascular Disease Prevention. *J. Clin. Med*. 2023, 12, 7432. <https://doi.org/10.3390/jcm12237432>
 29. Jukema J.W., Szarek M., Zijlstra L.E., de Silva H.A., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R., Edelberg J.M., Goodman S.G., Hanotin C., Harrington R.A., Karpov Y., Moryusef A., Pordy R., Prieto J.C., Roe M.T., White H.D., Zeiher A.M., Schwartz G.G., Steg P.G.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2019. V. 74. № 9. P. 1167–1176. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.013
 30. Kamanu, C., Karalis, D.G. The Role of Non-Statin Lipid Lowering Therapies to Reduce ASCVD Events in Primary Prevention. *Curr Atheroscler Rep* 27, 46 (2025). <https://doi.org/10.1007/s11883-025-01283-1>
 31. Korneva V.A., Kuznetsova T.Y., Julius U. Modern Approaches to Lower Lipoprotein(a) Concentrations and Consequences for Cardiovascular Diseases // *Biomedicines*. 2021. V. 9. № 9. P. 1271. doi: 10.3390/biomedicines9091271
 32. Kosmas C.E., Bousvarou M.D., Papakonstantinou E.J., Tsamoulis D., Koulopoulos A., Echavarria Uceta R., Guzman E., Rallidis L.S. Novel Pharmacological Therapies for the Management of Hyperlipoproteinemia(a) // *Int. J. Mol.Sci*. 2023. V. 24. № 17. P. 13622. doi: 10.3390/ijms241713622
 33. Li W, Wang D, Lin C, Cai T, Zhao M, Liang L, Zhao X, He X, Liang X, Zheng J. A Meta-Analysis of the Incidence of Adverse Reactions of Statins in Various Diseases. *Cardiovasc Ther*. 2025 Jun 10;2025:6684099. doi: 10.1155/cdr/6684099. PMID: 40529509; PMCID: PMC12173554.
 34. Li, Z., Zhang, B., Liu, Q., Tao, Z., Ding, L., Guo, B., et al. (2023). Genetic association of lipids and lipid-lowering drug target genes with non-alcoholic fatty liver disease. *EBioMedicine* 90, 104543. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104543
 35. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
 36. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CA, Arora P, Avery CL, et al. Heart disease and stroke statistics: a report of us and global data from the American heart association. *Circulation* 2024;149(8):e347–913. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001209>
 37. Mhaimed O, Burney ZA, Schott SL, Kohli P, Marvel FA, Martin SS. The importance of LDL-C lowering in atherosclerotic cardiovascular disease prevention: Lower for longer is better. *Am J Prev Cardiol*. 2024 Mar 18;18:100649. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100649. PMID: 38576462; PMCID: PMC10992711.

38. Nordestgaard, B. G. (2016). Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circulation Res.* 118 (4), 547–563. doi:10.1161/circresaha.115.306249
39. Paparodis RD, Bantouna D, Livadas S, Angelopoulos N. Statin therapy in primary and secondary cardiovascular disease prevention. *Curr Atheroscler Rep.* 2024 Dec 30;27(1):21. doi: 10.1007/s11883-024-01265-9. PMID: 39738779.
40. Pérez de Isla L., Díaz-Díaz J.L., Romero M.J., MuñozGrijalvo O., Mediavilla J.D., Argüeso R., Sánchez Muñoz-Torrero J.F., Rubio P., Álvarez-Baños P., Ponte P., Mañas D., Suárez Gutierrez L., Cepeda J.M., Casañas M., Fuentes F., Guijarro C., Ángel Barba M., Saltijeral Cerezo A., Padró T., Mata P.; SAFEHEART Study Group. Alirocumab and Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Patients with Familial Hypercholesterolemia: The ARCHITECT Study // *Circulation.* 2023. V. 147. № 19. P. 1436–1443. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.122.062557
41. Raal F.J., Kallend D., Ray K.K., Turner T., Koenig W., Wright R.S., Wijngaard P.L.J., Curcio D., Jaros M.J., Leiter L.A., Kastelein J.J.P.; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. № 16. P. 1520–1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805
42. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner JD, Lonborg J, Fahrni G, Iglesias JF, van Geuns RJ, Ondracek AS, Radu Juul Jensen MD, Zanchin C, Stortecky S, Spirk D, Siontis GCM, Saleh L, Matter CM, Daemen J, Mach F, Heg D, Windecker S, Engstrøm T, Lang IM, Koskinas KC; PACMAN-AMI collaborators. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;10;327(18):1771–1781. doi: 10.1001/jama.2022.5218

РОЛЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ НЕФРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Нигмонов Б.Б.

Ташкентский государственный медицинский университет

Аннотация: Кардиоренальный синдром является одной из ключевых проблем современной нефрологии, отражающей тесную патофизиологическую взаимосвязь между нарушением функции почек и сердечно-сосудистой системой. У пациентов нефрологического профиля, прежде всего с хронической болезнью почек (ХБП), сердечно-сосудистые осложнения остаются ведущей причиной неблагоприятного прогноза и смертности.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, хроническая болезнь почек, пациенты нефрологического профиля, клинико-лабораторные биомаркеры, NT-proBNP, тропонин, ранняя диагностика

THE ROLE OF CLINICAL AND LABORATORY BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF CARDIORENAL SYNDROME IN PATIENTS OF NEPHROLOGICAL PROFILE

Nigmonov B.B.

Tashkent State Medical University¹

Abstract: Cardiorenal syndrome represents one of the key challenges in modern nephrology, reflecting a close pathophysiological interaction between impaired renal function and the cardiovascular system. In patients of nephrological profile, particularly those with chronic kidney disease (CKD), cardiovascular complications remain the leading cause of adverse outcomes and mortality.

Keywords: cardiorenal syndrome, chronic kidney disease, nephrological patients, clinical and laboratory biomarkers, NT-proBNP, troponin, early diagnosis.

193.	Sabirjanova Z.T., Nigmonov B.B., Abduqayumova M.B. TASDIQLANGAN ATEROSKLEROZ FONIDA KONTRAST INDUSERLANGAN NEFROPATIYA RIVOJLANISHINI BELGILOVCHI XAVF OMILLARI	1044
194.	Valiyev A.A., Valiyev A.R GEMODIALIZ OLUVCHILARDA DERMATOLOGIK O'ZGARISHLARNI DAVOLASHDA MULTIDISIPLINAR YONDASHUV	1045
195.	Даминов Б.Т., Юлдашова Ю.Х. ИНТРАДИАЛИЗНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ КАК МНОГОФАКТОРНОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗА: ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ	1048
196.	Мухамедова М.Г., Амлаев К.Р., Атоева М.А. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИЗЫВА НА ВОЕННУЮ СЛУЖБУ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН В КОНТЕКСТЕ ЗАРУБЕЖНОГО ОПЫТА	1054
197.	Dusmurodova Dilnura Alisherovna SERIYALI JINOYATCHILARNI PROFILLASH: PSIXOLOGIK PROFILNI TUZISHDA SUD-PSIXIATRIK EKSPERTIZANING ROLI	1060
198.	Raximova M.K., Nuraliyeva D.M. YOSH HARBIYLARDA ENDOTELIAL DISFUNKSIYANING ERTA DIAGNOSTIKASI	1064
199.	Муминов Даврон Кадинович, Жалилов Шухрат Хомидович, Мунавваров Бурхон Абдужалилович ЮРАК ДИСФУНКЦИЯСИНИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ БЕМОРЛАРИДА ЎТКАЗИЛАЁТГАН ИММУНОСУПРЕССИВ ТЕРАПИЯ НЕГИЗИДА ЎЗГАРИШЛАРИ	1069
200.	Рахимова М.Э., Рахимова Ю.А., Имамов А.А. ЭВОЛЮЦИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЕЁ ЭФФЕКТИВНОСТЬ	1070
201.	Нигмонов Б.Б. РОЛЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ НЕФРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ	1080
202.	Бахадирова М.А., Назарова Ж.А., Абдужамилова Р.М., Артиков Н.К. ПРЕДИКТОРЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ У ПОДРОСТКОВ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ПРИАРАЛЬЯ	1084
203.	Valiyev A.A., Madaminov M. DASTURLI GEMODIALIZNI BOSHlash JARAYONIDA YUZAGA KELADIGAN GEMODINAMIK BUZILISHLAR VA ULARNI TUZATISHNING ASOSIY TAMOYILLARI	1089
204.	Даминов Б.Т., Абдувахитова А.Н. ОСОБЕННОСТИ ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ АРТЕРИОВЕНОЗНОГО ШУНТА У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ	1091
205.	Abdullayeva O'g'iloy Yakubovna YENGIL ATLETIKA BILAN SHUG'ULLANADIGAN 7-11 YOSHLI QIZLAR KUN TARTIBI VA SALOMATLIK HOLATIGA NUTRITIV STATUS TA'SIRINING GIGIYENIK VAHOSI	1097
206.	Б.М. Мирзаева РОЛЬ ФОСФАТБИНДЕРОВ В ФОРМИРОВАНИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ВНЕКОСТНОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ.	1101