



Систематический анализ экспериментальной и клинической фармакологии никотинамида и перспективы лечения атеросклероза*

Громова О. А., Торшин И. Ю.

ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, Москва, Россия, 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42.

Для цитирования: Громова О. А., Торшин И. Ю. Систематический анализ экспериментальной и клинической фармакологии никотинамида и перспективы лечения атеросклероза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;206(10): 111–125. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-111-125

✉ Для переписки:

Ольга

Алексеевна

Громова

[unesco.gromova@](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

[gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

Громова Ольга Алексеевна, д. м. н., профессор, в. н. с.

Торшин Иван Юрьевич, к. ф.-м. н., с. н. с.

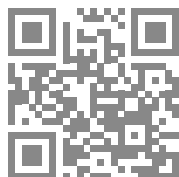
Резюме

Никотинамид (ниацин) — витамин PP (Pellagra-Preventive), необходимый для синтеза никотинамида аденин динуклеотида (НАД). Молекула НАД является кофактором белков, вовлечённых в синтез АТФ из жиров и углеводов. Более 50 лет никотинамид используется как антигиперлипидемическое средство и для улучшения микроциркуляции крови. Результаты систематического анализа 70417 публикаций по фармакологии никотинамида позволили уточнить молекулярные механизмы вазопротекторного действия никотинамида (в т.ч. противовоспалительного действия), суммировать результаты экспериментальных и клинических исследований антиатеросклеротических эффектов (включая лечение стеатогепатоза и противодействие ожирению) и кардиопротекторные свойства никотинамида. Показаны перспективы сочетанного применения статинов и никотинамида, которое позволяет снизить дозировки статинов.

EDN: GSBGFX

Ключевые слова: стеатогепатоз, ожирение, кардиопротекция, липидный профиль крови, Лактофлорене Холестерол, фармакоинформатика

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-111-125>

Systematic analysis of the experimental and clinical pharmacology of nicotinamide and prospects for the treatment of atherosclerosis*

O. A. Gromova, I. Yu. Torshin

Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences, 42, Vavilova str., Moscow, 119333, Russia

For citation: Gromova O. A., Torshin I. Yu. Systematic analysis of the experimental and clinical pharmacology of nicotinamide and prospects for the treatment of atherosclerosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;206(10): 111–125. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-111-125

✉ **Corresponding author:**

Olga A. Gromova
unesco.gromova@gmail.com

Olga A. Gromova, Dr. Med. Sci., Professor, Leading Researcher at the Department of Intellectual Systems; *ORCID*: 0000-0002-7663-710X

Ivan Yu. Torshin, PhD in Applied Mathematics, Senior Researcher at the Department of Intellectual Systems; *ORCID*: 0000-0002-2659-7998

Summary

Nicotinamide (niacin) is a PP (Pellagra-Preventive) vitamer necessary for the synthesis of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD). The NAD molecule is a coenzyme of proteins involved in the synthesis of ATP from fats and carbohydrates. For more than 50 years, nicotinamide has been used as an antihyperlipidemic agent and to improve blood microcirculation. The results of a systematic analysis of 70417 publications on the pharmacology of nicotinamide made it possible to clarify the molecular mechanisms of the vasoprotective action of nicotinamide (including anti-inflammatory action), to summarize the results of experimental and clinical studies of anti-atherosclerotic effects (including the treatment of steatohepatosis and counteraction to obesity) and the cardioprotective properties of nicotinamide. The prospects for the combined use of statins and nicotinamide are shown, which allows to reduce the dosage of statins.

Keywords: steatohepatosis, obesity, cardioprotection, blood lipid profile, Lactoflorene Cholesterol, pharmacoinformatics

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. IV–V).

Введение

Витамин РР (никотиновая кислота, никотинамид) предотвращает развитие пеллагры (диагноз Е52 Пеллагра по МКБ-10, от итал. *“pelle agra”* – шершавая кожа), возникающей, как правило, на рестрикционных диетах. Продукты со значительным содержанием витамина РР включают хлеб из муки грубого помола, крупы, бобовые, гречку, арахис, плоды лесного ореха, сушёные персики, миндаль, дрожжи, говядину, печень, цыплят, рыбу, молоко и сыр. Адекватный уровень суточного потребления витамина РР составляет 20 мг, верхний допустимый уровень суточного потребления – 60 мг [1]. Референсный интервал значений концентрации никотинамида в плазме крови составляет 5,2–72,1 нг/мл. Пониженные концентрации никотинамида и N-метилникотинамида в сыворотке крови могут использоваться как биохимические маркеры ожирения [2].

Трудность своевременной диагностики гиповитаминоза РР связана с тем, что этот гиповитаминоз может длительное время протекать латентно и, как правило, редко диагностируется. Даже при умеренном снижении обеспеченности витамином РР у пациента отмечаются вялость, повышенная утомляемость, подавленное настроение, эпизодические

головокружения и головная боль, раздражительность, нарушение сна, тахикардия с ощущениями сердцебиения, цианоз губ, лица, кистей, бледность и сухость кожи. Однако, врачи, к сожалению, редко соотносят эти симптомы с гиповитаминозами. Авитаминоз РР проявляется в виде классической пеллагры, язык становится «лакированным», алым, блестящим с жжением во рту, слюнотечением, выраженной гиперемией слизистой оболочки полости рта, отечностью губ, появлением на них трещин. На кистях, лице, шее, локтях появляется эритема с зудом и болью, отечностью кожи. Далее кожа начинает шелушиться, приобретает коричневую окраску, делается жесткой, шероховатой. Эти кожные проявления пеллагры, зачастую, провоцируются ультрафиолетовым облучением кожи. В особо тяжёлых случаях нарушается функция центральной и периферической нервной системы [3].

С фармакологической точки зрения никотинамид – антигиперлипидемическое средство, позволяющее снизить уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 20–40% и повысить уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на 20–35%. В качестве атеропротекторного средства никотинамид и его производные используются уже

более 50 лет и способствуют снижению уровней липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛПНП и липопротеина Lp(a), одновременно повышая уровень «полезных» ЛПВП. Следует учитывать, что при фармакологическом использовании мегадоз никотинамида (1–2 грамма, превышение суточной потребности в 100 раз) у пациентов могут наблюдаться гиперемия кожи и слизистых и повышение глюкозы в крови, что способствует снижению комплаентности пациентов [4].

Основной молекулярно-биологической ролью никотинамида является его участие в синтезе коферментов никотинамид аденин динуклеотида (НАД) и НАД-фосфата (НАДФ). Эти коферменты взаимодействуют с 362 из 21000 белков протеома человека, поддерживая широкий круг биологических активностей (прежде всего, процессы т.н. клеточного дыхания, синтеза АТФ из углеводов, жиров и белков). Никотинамид влияет на эритропоэз, замедляет свёртываемость крови и повышает её фибринолитическую активность, нормализует секреторную и моторную функции желудка и кишечника, повышает микроциркуляцию и оксигенацию

миокарда, усиливает его сократительную способность [5]. Недостаточность коферментов НАД/НАДФ приводит к гибели клеток (например, β -клеток поджелудочной железы, что стимулирует развитие сахарного диабета 2-го типа (СД2) [6]). Молекулярные механизмы антигиперлипидемического действия никотинамида и его производных не вполне исследованы.

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа научной литературы по фармакологии никотинамида с акцентом на его атеропротекторное действие. По запросу “(nicotinamide OR nicotinic acid OR Niacin)” в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED было найдено 70417 ссылок. Мы провели систематический компьютеризованный анализ этого массива публикаций с целью выявления основных направлений исследований никотинамида и его производных. Проведённый анализ литературы был осуществлён посредством современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [7].

Результаты систематического компьютеризованного анализа литературы

В ходе систематического анализа литературы был выделен 89 наиболее информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по никотинамиду от публикаций в контрольной выборке. В качестве контрольной выборки использовались 70000 случайно выбранных статей из 1699355 найденных по запросу “(Humans [MeSH Terms] OR Animals [MeSH Terms]) AND Adult [MeSH Terms] AND (treatment Outcome [MeSH Terms] OR Disease Models, Animal [MeSH Terms] OR Retrospective Studies [MeSH Terms] OR Drug Therapy [MeSH Terms])”. Выбор перечисленных выше ключевых слов для формирования контрольной выборки был сделан на основе наиболее часто встречающихся терминов в выборке публикаций по никотинамиду.

Аннотация полученных терминов посредством референсных таблиц “SNAP” [8] позволила рубрицировать тексты исследований по соответствующим молекулярно-биологическим процессам в соответствии с международной номенклатурой GO (Gene Ontology) [9]. Экспертный анализ полученного списка рубрик GO позволил выделить 40 наиболее информативных «молекулярных» рубрик, которые достоверно чаще встречались в выборке публикаций по никотинамиду, чем в контроле (в 2–15 раз чаще, $P < 0.05$ для каждого из 40 терминов). В результате, была получена диаграмма, представляющая «карту» молекулярно-физиологического действия никотинамида и включающая 40 молекулярных механизмов и 20 коморбидных дефициту витамина PP патологий (рис. 1). На рисунке 1 представлены диагнозы по МКБ-10 и отдельные симптомы и биологические процессы (коды в соответствии с международной номенклатурой Gene Ontology (GO) приведены в тексте статьи).

Полученный список наиболее информативных терминов покрывает 27560 из 70417 публикаций

(39%) по никотинамиду и по другим формам витамина PP. С использованием, данного списка терминов было найдено 697 релевантных публикаций и, на основании их экспертного анализа, была сформирована выборка из 65 репрезентативных публикаций, цитируемых в настоящей статье.

В центре диаграммы на рис. 1 расположена точка, соответствующая термину «дефицит витамина PP». Точки, соответствующие остальным информативным терминам, расположены ближе к периферии и соответствуют либо последствиям дефицита витамина PP, либо фармакологическим эффектам приёма препаратов витамина PP (которые, в частности, способствуют компенсации дефицита витамина). Анализ метрической диаграммы на Рис. 1 показал, что наиболее информативные ключевые слова, описывающие фармакологию никотинамида, сгруппированы в 5 кластеров: кластер 1 «Атеросклероз, дисфункция печени, воспаление», кластер 2 «Метаболические роли витамина PP», кластер 3 «Нарушения функции лейкоцитов», кластер 4 «Неврологические проявления» и кластер 5 «Функция тучных клеток».

В кластер 1 «Атеросклероз, дисфункция печени, воспаление» входят термины, описывающие взаимосвязь *избыточной массы тела и атеросклероза* (масса тела, жировая ткань, гиперлипидемия, атеросклероз, I25.1 Атеросклероз сердца, E78.0 Чистая гиперхолестеринемия, GO:0035336 Метаболизм длинноцепочечных жирных кислот), *дисфункцию печени, связанную с нарушениями жирового обмена* (отравление CCL4, GO:0070859 Биосинтез желчных кислот, K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени, GO:0042450 Биосинтез аргинина через орнитин, GO:0019240 Биосинтез цитруллинa), *механизмы воспаления* (GO:0035662 Связывание толл рецептора 4, GO:0035663 Связывание толл

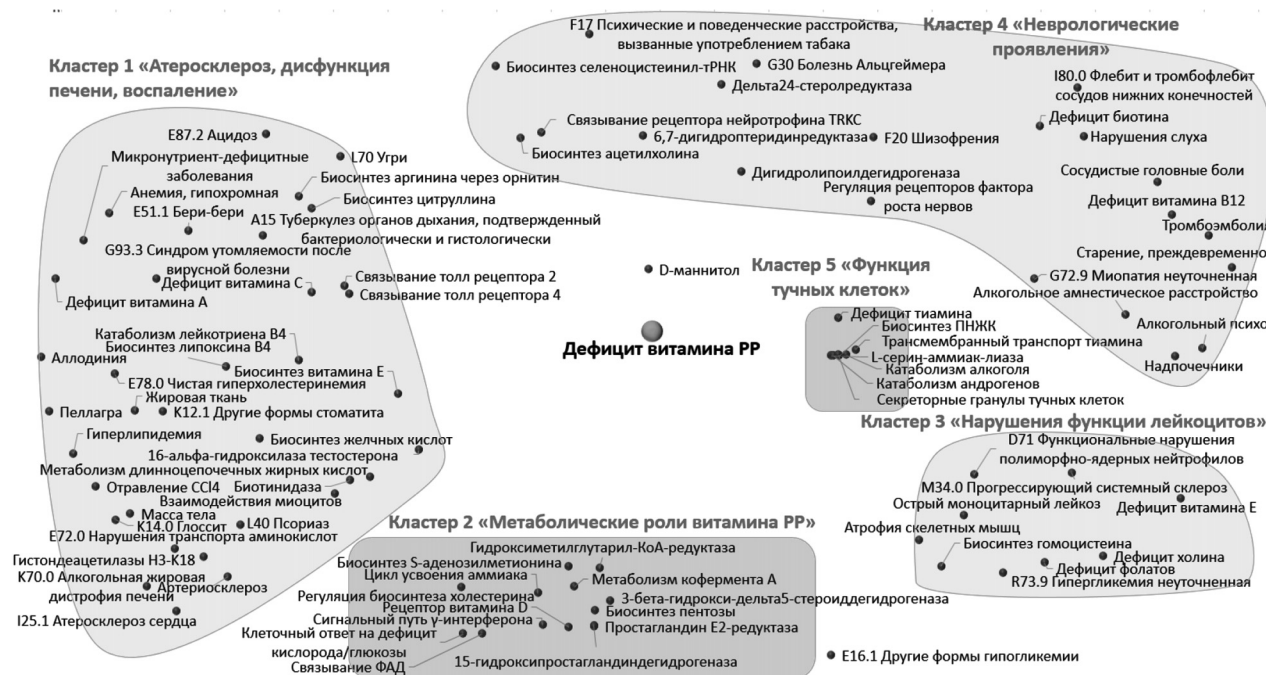


Рисунок 1.

Метрическая диаграмма, отражающая «карту» молекулярно-физиологического действия никотинамида как одной из форм витамина PP. Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов).

Figure 1.

Metric diagram reflecting the "map" of the molecular physiological action of nicotinamide as one of the forms of vitamin PP. The distance between the points corresponding to the terms is inversely proportional to the joint occurrence of terms in the studied sample of publications (the closer two arbitrary points are, the more often the joint use of the two corresponding terms occurs).

рецептора 2, GO:0036101 Катаболизм лейкотриена В4, GO:2001306 Биосинтез липоксина В4). Дисфункция печени и избыточное воспаление связаны с дефицитами витамина PP и других микронутриентов (микронутриент-дефицитные заболевания, анемия, гипохромная, дефицит витамина А, дефицит витамина С, GO:0010189 Биосинтез витамина Е, GO:0047708 Биотинидаза), с клиническими проявлениями этих микронутриентных дефицитов (Е51.1 Бери-бери, Пеллагра, L40 Псориаз, L70 Угри, K12.1 Другие формы стоматита, K14.0 Глоссит) и с другими заболеваниями (A15 Туберкулез органов дыхания, подтвержденный, E87.2 Ацидоз, G93.3 Синдром утомляемости после вирусной болезни, E72.0 Нарушения транспорта аминокислот, аллодиния).

Кластер 2 «Метаболические роли витамина PP» описывает молекулярно-биологические процессы, обусловленные взаимодействием производных никотинамида с белками протеома (GO:0071949 Связывание ФАД, GO:0015936 Метаболизм кофермента А). Эти процессы включают энергетический метаболизм (GO:0090650 Клеточный ответ на дефицит кислорода/глюкозы, GO:0019322 Биосинтез пентозы), метаболизм липидов (GO:0004420 Гидроксиметилглутарил-КоА-редуктаза, GO:0045540 Регуляция биосинтеза холестерина, GO:0003854 3-бета-гидроксидальта5-стероиддегидрогеназа, GO:0070562 Рецептор витамина D), простагландинов (GO:0047021 15-гидроксипростагландиндегидро-

геназа, GO:0050221 Простагландин Е2-редуктаза) и ряд других весьма разнородных процессов (GO:0006556 Биосинтез S-аденозилметионина, GO:0060335 Сигнальный путь γ-интерферона, GO:0019676 Цикл усвоения аммиака).

Термины в кластере 3 «Нарушения функции лейкоцитов» (D71 Функциональные нарушения полиморфно-ядерных нейтрофилов, Острый моноцитарный лейкоз, M34.0 Прогрессирующий системный склероз) ассоциированы не только с дефицитами витамина PP, но и с дефицитами других микронутриентов (дефициты холина, витамина Е, фолатов, GO:0071268 Биосинтез гомоцистеина) и гипергликемией (R73.9 Гипергликемия неуточненная).

Кластер 4 «Неврологические проявления» дефицита витамина PP включает нарушения активности нейротрофических факторов, нейростероидов и холинэргической нейротрансмиссии (GO:0004148 Дигидролипоилдегидрогеназа, GO:0004155 6,7-дигидроптеридинредуктаза, GO:0005170 Связывание рецептора нейротрофина TRKC, GO:0051394 Регуляция рецепторов фактора роста нервов, GO:0008292 Биосинтез ацетилхолина, GO:0050614 Дельта24-стеролредуктаза, GO:0097056 Биосинтез селеноцистеинил-тРНК) и связанные с этим патологии (G30 Болезнь Альцгеймера, F20 Шизофрения), расстройства, связанные с химической зависимостью (алкогольное амнестическое расстройство, алкогольный психоз, F17 Психические и поведенческие расстройства,

вызванные употреблением табака, надпочечники), *саркопению* (G72.9 Миопатия неуточнённая) и *варикоз* (I80.0 Флебит и тромбофлебит сосудов нижних конечностей). Сопутствующие дефициту витамина РР дефициты «неврологических» витаминов утяжеляют соответствующую неврологическую проявления (Дефицит биотина, Дефицит витамина В12, нарушения слуха, сосудистые головные боли, старение, преждевременное, Тромбоэмболия).

Действительно, приём никотинамида предотвращает потерю нейронов гиппокампа и когнитивные нарушения, вызванные экспериментальным диабетом у крыс, повышая уровни НАД+ и глутатиона в головном мозге, снижая уровни глутамата, предотвращая потерю нейронов в регионе гиппокампа СА1 и устраняя нарушения памяти [10]. Дотации никотинамида способствовали экспрессии «омолаживающих» и антиатерогенных микроРНК в аорте старых мышей [11]. Активация рецептора GPR109A никотинамидом приводит к уменьшению количества амилоидных бляшек и снижает дистрофию нейронов [12]. Дотации никотинамида, способствуя увеличению NO-опосредованной вазодилатации, восстанавливают микроциркуляцию крови головного мозга, снижая эндотелиальную дисфункцию и улучшая когнитивные функции у старых мышей [13]. Низкое потребление с пищей никотинамида, фолатов, омега-3 жирных кислот повышают риск шизофрении [14]. Более высокое потребление никотинамида, фолатов, витаминов В6 и В12 в молодом возрасте улучшает когнитивную функцию в среднем возрасте (n=3136) [15].

Молекулярные механизмы вазопротекторного действия никотинамида

Как было отмечено ранее, основным направлением реализации молекулярных биологических эффектов никотинамида является **взаимодействие коферментов НАД/НАДФ с 362 белками протеома человека**. Детальный анализ этих протеомных эффектов никотинамида лежит за рамками настоящей статьи. Однако, взаимодействие с определёнными белками в качестве кофермента – далеко не единственный молекулярный механизм реализации биологических эффектов никотинамида.

В частности, антилипидемические эффекты никотинамида зависят от активации **специфических рецепторов никотинамида типа GPR109** (также известны как «рецепторы гидроксикарбоновых кислот HCA2» и как «рецепторы никотинамида NIACR»). Активация G-белок-зависимых рецепторов GPR109 тормозит расщепление жиров и развитие атеросклероза, вызывает вазодилатацию [21]. Рецептор GPR109A характеризуется высоким сродством к никотинамиду и расположен на адипоцитах [22]. Активация GPR109A никотинамидом улучшает ангиогенную функцию микрососудистых эндотелия [23].

Показано влияние перорального приёма никотинамида (1000 мг/сут) на устранение дисфункции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца (n=107). Поток-опосредованную вазодилатацию плечевой артерии измеряли до и после

Кластер 5 «**Функция тучных клеток**» (GO:0033364 Секреторные гранулы тучных клеток) включает дополнительные факторы, влияющие на тучные клетки совместно с дефицитом никотинамида (GO:0003941 L-серин-аммиак-лиаза, GO:0006710 Катаболизм андрогенов, GO:0019368 Биосинтез ПНЖК, GO:0046164 Катаболизм алкоголя, Дефицит тиамина, GO:0071934 Трансмембранный транспорт тиамина). Уже более 40 лет известно ингибирующее действие никотинамида на эозинофилию, связанную с дегрануляцией тучных клеток, способствующей развитию бронхиальной астмы, атопического дерматита и др. [16]. Активация тучных клеток интенсифицируется под воздействием алкоголя [17], андрогенов [18] и ингибируется производными омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [19]. Сниженная активность тучных клеток ослабляет прогрессирование атеросклероза и стеатоза печени у мышей с делецией гена аполипопротеина Е [20].

Далее, подробно разбирается воздействие никотинамида на липидный профиль крови, функцию печени и маркёры воспаления. Последовательно рассмотрены молекулярные механизмы вазопротекторного и противовоспалительного действия никотинамида, систематизированы результаты экспериментальных и клинических исследований антиатеросклеротических эффектов никотинамида, эффекты никотинамида при стеатогепатозе и ожирении, поддержка никотинамидом функции миокарда и перспективы сочетанного приёма статинов и никотинамида.

Улучшение вазодилатации отмечено среди пациентов с низким уровнем ЛПВП (<45 мг/дл) на момент начала исследования ($+3.2 \pm 3.0\%$, плацебо: $+1.0 \pm 2.7\%$, $P=0.047$) [24].

Антигиперлипидемические эффекты никотинамида связаны с **ингибированием диацилглицеролацилтрансферазы 2 (DGAT2)** – ключевого фермента биосинтеза триглицеридов (ТГ). Приём никотинамида, во-первых, значительно снижал экспрессию гена DGAT2 печени и, во вторых, ингибировал активность фермента. В результате, никотинамид достоверно снижал накопление жира, вызванного диетой с избытком пальмитиновой кислоты у крыс [25].

Антиатеросклеротическое действие никотинамида также связано с повышением уровней **противовоспалительного адипонектина** – гормона белой жировой ткани, участвующего в регуляции уровня глюкозы и расщепления жирных кислот. Более высокие концентрации адипонектина в плазме крови соответствуют более низким значениям индекса атерогенности, уровней ТГ и аполипопротеина В и более высоким уровням ЛПВП и аполипопротеина А1. Снижение уровня адипонектина в крови соответствует развитию ожирения и СД2. Адипонектин противодействует формированию атеросклеротических бляшек. Делеция гена адипонектина снижает влияние никотинамида на воспаление жировой ткани [26].

Рисунок 2.

Мета-анализ влияния терапии никотиномидом на дилатацию, опосредованную потоком плечевой артерии. Figure 2.

Meta-analysis of the effect of nicotine-amide therapy on dilation mediated by brachial artery flow.



У мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, никотинамид повышал концентрацию адипонектина в сыворотке крови и уменьшал воспаление в жировой ткани. Лечение никотинамидом ослабляло вызванное диетой увеличение экспрессии генов MCP-1 и IL-1b в жировой ткани и снижало экспрессию провоспалительного маркера CD11c макрофагов типа M1 [27]. В клиническом исследовании было показано, что терапия никотинамидом влияет на уровни адипокинов, опосредующих взаимосвязи между атеросклерозом и ожирением. После приёма никотинамида у пациентов с гиперлипидемией (n=24) в течение 10 недель адипонектин повышался на 94%, резистин снижался лишь умеренно, а лептин значимо не менялся. Поскольку адипонектин отрицательно связан с риском атеросклероза, его повышение соответствует усилению атеропротекции никотинамидом [28].

Вазопротекторные эффекты никотинамида связаны с воздействием на вазодилатацию, осуществляемую посредством оксида азота NO. Молекулы NO синтезируются ферментами NO-синтазами, которые используют L-аргинин и молекулярный кислород в качестве субстратов и включают 4 кофактора: НАДФ, флавинадениндинуклеотид (ФАД), флавиномононуклеотид (ФМН; ФАД и ФМН – производные витамина B2) и тетрагидробиоптерин [29]. Дотации никотинамид мононуклеотида (НАМ) восстанавливали микроваскулярное кровообращение сосудов головного мозга, снижая эндотелиальную дисфункцию и улучшая когнитивные функции у старых мышей. В частности, НАМ способствовал увеличению эндотелиальной NO-опосредованной вазодилатации, улучшению пространственной памяти и координации походки животных [13].

Мета-анализ 7 рандомизированных исследований влияния никотинамида на функцию эндотелия (n=411) подтвердил, что терапия никотинамидом значительно улучшала вазодилатацию артерий, опосредованную током крови (1,98%, 95% ДИ: 0,91–3,05%, p=0.0003, рис. 2). Эффект был выше в подгруппе исследований первичной профилактики [30].

Никотинамид стимулирует экспрессию и транслокацию рецептора PPAR γ , транслоказы CD36 (импортирует жирные кислоты внутрь клеток) и АТФ-канала ABCA1 (усиливает опосредованный ЛПВП отток холестерина из клеток, что приводит к снижению внутриклеточного содержания холестерина). Эффект никотинамида на транслокацию CD36, но не на канал ABCA1, предотвращается ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ). Эффект никотинамида на канал ABCA1, но не на транслокацию CD36, предотвращается ингибированием протеинкиназы A (PKA), что свидетельствует о влиянии никотинамида на сигнальные пути 15d-PGJ2/PPAR γ и цАМФ/PKA, соответственно [31].

Никотинамид подавляет воспаление эндотелия сосудов посредством индукции гемоксигеназы-1 (НО-1) – цитопротекторного белка, повышение экспрессии которого ассоциировано с торможением прогрессии атеросклероза и хронического системного воспаления. В модели острого сосудистого воспаления у кроликов воспаление уменьшилось у животных, получавших никотинамид, а ингибиторы НО-1 ослабляли действие никотинамида. Повышение экспрессии НО-1 под воздействием никотинамида происходило при активации белка NFE2 сигнального пути MAPK и способствовало ингибированию воспаления эндотелия, индуцированного посредством ФНО α [32].

Противовоспалительные эффекты никотинамида

Важной составляющей антиатеросклеротического действия никотинамида является его многогранное противовоспалительное действие, включающее (1) снижение адгезии провоспалительных лейкоцитов к тканям, (2) модуляцию метаболизма простагландинов, (3) ингибирование провоспалительного каскада NF-kB.

Никотинамид приводит к снижению адгезии моноцитов у пациентов с СД2. Повышение экспрессии белковых молекул клеточной адгезии (САР)

при СД2 способствует атерогенезу. В образцах моноцитов от пациентов с СД2, принимавших никотинамид с пролонгированным высвобождением (1500 мг/сут, 12 недель), наблюдалось значительное снижение молекул PECAM-1 (–24,9%, 95% ДИ: 10,9–39,0; p<0.05), повышение уровня адипонектина (+30,5%, 95% ДИ: 14,1–47,0; p<0.05) и снижение адгезии моноцитов на 9,2% (95% ДИ: 0,7–17,7; p<0.05) [33].

В эксперименте у приматов производное никотинамида изосорбид-5-никотинат-2-аспиринат

* Иллюстрация к статье – на цветной вклейке в журнал (стр. ...-...).

Illustration to the article – on the colored inset of the Journal (p. ...-...).

подавляло синтез и секрецию **тромбоксана В2** и **простагландина D2** [34]. Никотинамид мононуклеотид (НАМ) снижал воспаление, вызванное бактериальными липополисахаридами (ЛПС) посредством снижения экспрессии циклооксигеназы ЦОГ-2 в макрофагах и ингибирования активации макрофагов. Хотя активация макрофагов необходима для уничтожения патогенных микроорганизмов, хроническая активация макрофагов приводит к хроническому воспалению и к соответствующим заболеваниям (прогрессии роста опухолей, резистентности к инсулину, атеросклерозу и др.). Уровни белков, связанных с воспалительной реакцией (RELL1, PTGS2, FGA, FGB и igkv12–44) были снижены в клетках макрофагов, обработанных ЛПС и НАМ, по сравнению с макрофагами, обработанными только ЛПС. Добавление НАМ к культурам клеток подавляло биосинтез

простаноидов, устраняло ингибирование ретиноидных рецепторов RXR, вызванное ЛПС, тормозило передачу сигналов ИЛ-6, в т.ч. через каскад NF-kB [35].

Никотинамид ингибирует воспаление сосудов посредством подавления сигнального пути NF-kB. В исследованиях морских свинок, получавших диету с высоким содержанием жиров, никотинамид (1) снижал уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНОα в плазме крови, (2) подавлял экспрессию белков CD68 и NF-kB в артериальной стенке (рис. 3*), (3) снижал окислительный стресс и апоптоз, (4) снижал концентрации ТГ, ЛПНП и повышал уровни ЛПВП, аполипопротеина А в плазме крови, (5) уменьшал отложение липидов на артериальной стенке. Установлено усиление экспрессии холинэстеразы в печени под воздействием никотинамида [36].

Антиатеросклеротическое действие никотинамида: экспериментальные и клинические исследования

Никотинамид подавляет прогрессирование атеросклероза, ингибируя воспаление эндотелия и апоптоз гладкомышечных клеток сосудов в модели атеросклеротического поражения у мышей ApoE^{-/-}. Использование никотинамида приводило к подавлению активности NF-kB, фосфорилированной киназы фокальной адгезии (FAK) и к снижению площади атеросклеротического поражения сосуда [37] (рис. 4*).

Никотинамид предотвращает окисление липопротеинов, воспаление и атеросклероз у мышей с делецией гена аполипопротеина Е, находившихся на «западной диете» в течение 4 недель. Развитие атеросклероза аорты было значительно снижено (низкая доза никотинамида – снижение на 45%; высокая доза – на 55%). Иммуногистохимическое окрашивание аорты показало повышение уровня ИЛ-10 на 30%, что сопровождалось значительным снижением экспрессии ФНОα (на -44...-57%) [38].

Никотинамид ингибирует высвобождение неэтерифицированных жирных кислот из адипоцитов, что не только способствует нормализации липидного профиля, но и приводит к **увеличению синтеза омега-3 ПНЖК в жировой ткани.** Мыши линии APOE*3-Leiden.CETP получали никотинамид в течение 15 недель. Профиль экспрессии генов белой жировой ткани показал усиление активности ферментов биохимического пути биосинтеза

ПНЖК и более высокое содержание докозагексаеновой кислоты в адипоцитах [39].

В целом, высокие дозы никотинамида (1–3 г/сут) можно использовать для лечения пациентов с избыточным весом и с повышенным уровнем триглицеридов [40]. Например, исследована эффективность никотинамида пролонгированного действия у россиян с гиперхолестеринемией (n=135). Значительное улучшение исходных показателей общего холестерина сыворотки (-14%) и ЛПНП (-18%) наблюдалось после приема 1500 мг/сут никотинамида (P<0.001) [41]. Однако, терапия высокими дозами никотинамида, даже если она проводится посредством т.н. «препаратов с пролонгированным высвобождением», может вызывать побочные эффекты (см. далее).

Важным аспектом терапии мегадозами никотинамида является **зависимость снижения уровня аполипопротеина Lp(a) от типа Lp(a).** Пациенты с дислипидемией (n=30, мужчины, 46,2±7,5 лет, Lp(a) > 20 мг/дл) были разделены на две группы с низкомолекулярными (НМ) и высокомолекулярными (ВМ) изоформами Lp(a). Установлено достоверная разница в исходных концентрациях Lp(a): 92±29 мг/дл в группе НМ по сравнению с 54±46 мг/дл в группе ВМ (p<0.01). После терапии никотинамидом Lp(a) снизился на 28% (p<0.003) и С-реактивный белок на 24% (p=0.07) только в группе НМ Lp(a); в группе ВМ Lp(a) не отмечено достоверных изменений этого аполипопротеина [42].

Никотинамид и стеатогепатоз

У мышей на диете с высоким содержанием жиров приём L-карнитина и никотинамидрибозиды улучшал жировой метаболизм печени, снижал скорость накопления жировой ткани (на -17%) и стеатоз печени (на -22%) [43]. Никотинамид тормозил развитие атеросклероза у мышей APOE*3Leiden.CETP, снижая уровень ЛПНП и ЛПОНП. Мышей кормили диетой «западного типа» с высоким содержанием холестерина в со-

четании с никотинамидом (120 мг/кг/сут), симвастатином (36 мг/кг/сут) или их комбинацией в течение 18 недель. Никотинамид снижал холестерин на -39% и ТГ на -50% (P<0.001). Симвастатин проявил сопоставимые эффекты (-30% и -55% соответственно, p<0.001). Никотинамид снижал общий холестерин и триглицериды за счёт увеличения клиренса ЛПОНП, а также увеличения уровней ЛПВП (+28%, P<0.01), снижения адгезии

моноцитов к эндотелию (–46%, $P<0.001$) и количества Т-клеток в корне аорты (никотинамид: –71%, $P<0.01$; комбинация: –81%, $P<0.001$). При этом, площадь атеросклеротического поражения снижалась на –78% ($P<0.01$) [44].

Клиническое исследование с жировой нагрузкой подтвердило эти экспериментальные результаты и показало, что никотинамид действительно может существенно уменьшать постпрандиальную триглицеридемию. Здоровые добровольцы ($n=22$) принимали 2 г никотинамида пролонгированного действия или плацебо за 1 час до приёма жирных

сливок. Постпрандиальная площадь под кривой ТГ составила $+312\pm 200$ мг/дл*ч в группе плацебо и только $+199\pm 200$ мг/дл*ч в группе принимавших никотинамид (–33%, $P=0.02$) [45].

Никотинамид может применяться для лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В исследовании эффектов никотинамида (6 мес.) у пациентов с НАЖБП и гипертриглицеридемией ($n=39$) показано снижение содержания жира в печени на 47% и снижение уровней печёночных ферментов (АЛТ, АСТ) и С-реактивного белка по сравнению с исходным уровнем [25].

Никотинамид и ожирение

В эксперименте у мышей никотинамид мононуклеотид (НАМ) защищал от увеличения массы тела, вызванного диетой, и увеличения расхода энергии у мышей. Примечательно, что в результате лечения никотинамидом также наблюдалось значительное уменьшение стеатоза печени, воспаления и толерантности к глюкозе [46].

Микробиота кишечника, обработанная никотинамид-рибозидом, характеризуется повышенным содержанием бактерий-продуцентов масляной кислоты (фирмикуты и др.). В эксперименте, приём никотинамидрибозида тормозил увеличение веса у мышей, вызванное диетой с высоким содержанием жиров [47].

Внутривенное введение никотинамида (2,8 мг/мин) резко повышало эффективность усвоения пищевого жира как у худых, так и у тучных добровольцев ($n=11$). Общие концентрации свободных жирных кислот были ниже во время инфузии никотинамида у более худых участников (50 ± 4 против 102 ± 7 мкмоль/л; $P<0.002$), так и у лиц с ожирением (75 ± 6 против 143 ± 13 мкмоль/л; $P<0.01$). Другими

словами, результаты показывают, что во время всасывания пищи никотинамид вызывает дополнительное подавление липолиза по сравнению с физиологическим раствором как у худых, так и у людей с ожирением [48].

Дети с ожирением характеризуются сниженной спонтанной секрецией гормона роста (ГР). В клиническом исследовании дети в возрасте 6–12 лет с избыточным весом без СД2 получали никотинамид в дозе 250–500 мг/сут, что приводило к дозозависимому снижению концентраций свободных жирных кислот в крови ($p=0.01$). Никотинамид в дозе 500 мг/сут не только подавлял свободные жирные кислоты, но и значительно повышал уровень ГР ($p=0.04$). Побочными эффектами были покраснение/повышение температуры (100%), покалывания (60%) и желудочно-кишечные жалобы (20–40%) [49]. Важно отметить, что избыточная секреция простагландина D2 макрофагами, которая и приводит к упоминаемым выше побочным эффектам, может быть полностью заблокирована ацетилсалициловой кислотой [50].

Поддержка никотинамидом функции миокарда

Поскольку никотинамид необходим для ферментов биосинтеза АТФ и, соответственно, способствует усилению митохондриальной биоэнергетики миокарда, он может применяться для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН). В эксперименте никотинамид способствовал улучшению патологических состояний в моделях, ишемически-реперфузионного повреждения миокарда, ХСН, диабета, болезни Альцгеймера и дегенерации сетчатки глаза [51].

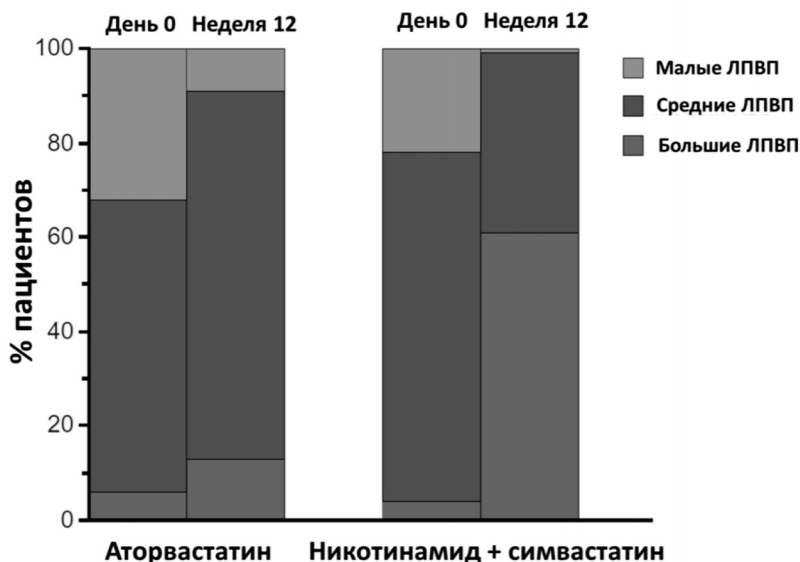
В модели ишемии-реперфузии у мышей диета, богатая никотинамидом, проявляла кардиопротекцию посредством регуляции белка SUR2A – регуляторной субъединицы кардиопротекторных АТФ-чувствительных калиевых каналов. Повышенная обеспеченность никотинамидом значительно уменьшала размер инфаркта миокарда, вызванного ишемией-реперфузией (никотинамид: $26,8\pm 1,8\%$, плацебо: $42,5\pm 4,6\%$, $P=0.031$), одновременно увеличивая экспрессию SUR2A в миокарде. Селективный ингибитор открытия канала SUR2A снижал кардиопротекторный эффект никотинамида, что подтверждает предлагаемый молекулярный механизм [52].

Никотинамидмононуклеотид (НАМ) защищает миокард от ишемического повреждения. Ферменты никотинамидфосфорибозил трансфераза (Nampt, регулирует скорость синтеза НАД) и Sirt1 (НАД-зависимая гистоновая деацетилаза) защищают сердце от ишемии. НАМ значительно повышал уровень НАД+ в сердце в начале исследования и предотвращал снижение НАД+ при воспроизведении модели ишемии у мышей [53]. Никотинамид защищал клетки миокарда в условиях хронической гипоксии также посредством ингибирования экспрессии каспазы-3, ингибирующей путь mTOR, и индукции экспрессии белков, связанных с аутофагией (ATG5 и др.) [54].

В когортном исследовании высокое потребление витамина PP с пищей было ассоциировано с более низким артериальным давлением, снижением риска ХСН и сердечнососудистой смертности [55].

Важно отметить, что никотинамид способствует улучшению функции и других видов мышечной ткани. Положительное воздействие никотинамида на гладкую мускулатуру сосудов было упомянуто ранее. Приём никотинамид рибозида

Рисунок 5.
Figure 5.



Распределение частиц ЛПВП в группах, получавших никотинамид (2000 мг/сут) и симвастатин (40 мг/сут) или монотерапию аторвастатином (40 мг/сут). Заметна существенная разница в распределении частиц ЛПВП по размерам на 12-й неделе между группами после поправки на исходный размер частиц ЛПВП ($P=0.0001$). Диапазоны размеров частиц ЛПВП определяли как большие частицы (8,8–13 нм), средние (8,2–8,8 нм) и малые (7,3–8,2 нм).

Distribution of HDL particles in groups treated with nicotinamide (2000 mg/day) and simvastatin (40 mg/day) or atorvastatin monotherapy (40 mg/day). There was a significant difference in HDL particle size distribution at week 12 between groups after adjusting for baseline HDL particle size ($P=0.0001$). HDL particle size ranges were defined as large (8.8–13 nm), medium (8.2–8.8 nm) and small (7.3–8.2 nm) particles.

добровольцами с избыточным весом увеличивал уровни НАД и ацетилкарнитина в скелетных мышцах [56], улучшая работу мышц при митохондриальной миопатии у взрослых [57]. НАМ повышает чувствительность мышц к инсулину у женщин

с субклиническим СД2, что сопровождается усилением экспрессии рецептора тромбоцитарного фактора роста [58]. Это воздействие никотинамида на функцию мышц важно для профилактики статин-индуцированной миопатии.

Сочетанный приём статинов и никотинамида в клинической практике

Совместное применение никотинамида со статинами препаратами – один из наиболее перспективных путей клинического применения антиатеросклеротических свойств никотинамида. Комбинация «статин + никотинамид» позволяет снизить дозы обоих компонентов, устранить побочные эффекты и повысить эффективность статинотерапии. В эксперименте, комбинация аторвастатина и никотинамида снижает резистентность к инсулину и диастолическую дисфункцию левого желудочка в модели ожирения у мышей C57BL/6J, находившихся на диете с высоким содержанием жиров [59].

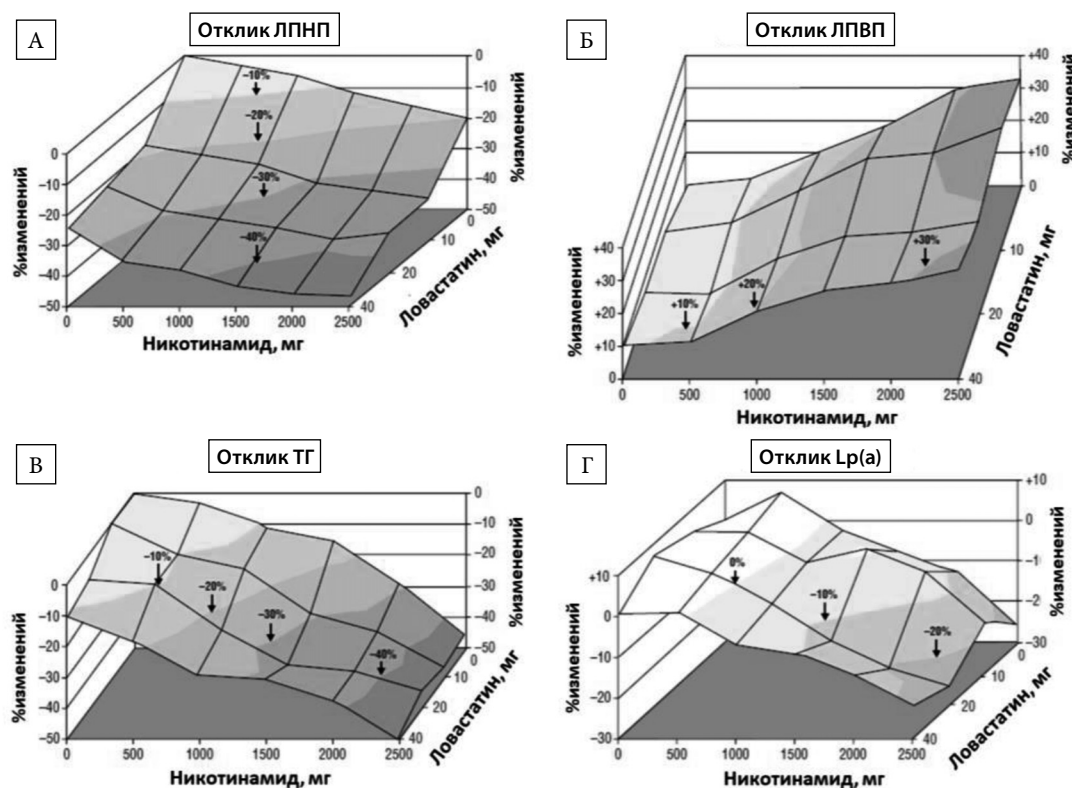
Никотинамид в относительно низких дозах (100 мг/сут) влияет на ЛПВП у пациентов, получающих длительную терапию статинами в течение 3 месяцев. Никотинамид, добавленный к терапии статинами, увеличивал ЛПВП, в среднем, на $2,1 \pm 0,76$ мг/дл по сравнению с $-0,56 \pm 0,82$ мг/дл в группе плацебо ($P=0.025$) без каких-либо побочных эффектов [60].

Применение статинов в сочетании с никотинамидом снижает риск статин-индуцированной периферической нейропатии. В систематическом анализе были проанализированы данные из

англоязычных ресурсов “MedWatch”, “FDA Safety Information” и “Adverse Event Reporting Program”. Ассоциация приёма статинов с невропатией была наиболее выражена для аторвастатина и флувастатина и было достоверно слабее для ловастатина и симвастатина. Применение статинов в сочетании с никотинамидом не приводило к повышению риска статин-индуцированной нейропатии [61].

Комбинированная терапия никотинамидом и симвастатином вызывает более выраженные благоприятные изменения в ЛПВП, чем монотерапия аторвастатином у пациентов с дислипидемией ($n=137$). В частности, при комбинированной терапии наблюдалось значительно большее процентное увеличение размера частиц ЛПВП (6,0%) по сравнению с аторвастатином (1,3%, $P < 0.001$) [62] (рис. 5).

Приём никотинамида и аторвастатина пациентами с гиперлипидемией ($n=42$, ЛПНП >130 мг/дл, ЛПВП <45 мг/сут для мужчин и <55 мг/дл для женщин) в течение 3 месяцев нормализовал уровень липопротеинов. Монотерапия никотинамидом (1500 мг/сут) снижала ТГ на 15%, ЛПНП на 12% и повышала ЛПВП на 8%. Аторвастатин (10 мг/сут) снижал ТГ на 26%, ЛПНП на 36% и повышал ЛПВП на 6%. Комбинированная терапия снизила средний

Рисунок 6.
Figure 6.

Поверхность доза-реакция для ЛПНП (а); ЛПВП (б); триглицеридов (в) и липопротеина Lp(a) (г). Каждая поверхность очерчена 4 краями: (1) задний край показывает ответы только на пролонгированное высвобождение никотинамида; (2) левый край показывает ответы только на ловастатин; (3) передний край показывает ответы на комбинации максимальной дозы ловастатина (40 мг) с возрастающими дозами никотинамида и (4) правый край показывает ответы на комбинации максимальной дозы никотинамида (2500 мг) с возрастающими дозами ловастатина. На поверхностях отклика также указаны контурные границы одинакового отклика, очерчивающие прогрессивные изменения уровня липидов на каждые 10%.

Dose-response surface for LDL (a); HDL (b); triglycerides (c) and lipoprotein Lp(a) (d). Each surface is delineated by 4 edges: (1) the trailing edge shows responses to sustained release nicotinamide only; (2) left margin shows responses to lovastatin only; (3) leading edge shows responses to combinations of the highest dose of lovastatin (40 mg) with increasing doses of nicotinamide and (4) right edge shows responses to combinations of the highest dose of nicotinamide (2500 mg) with increasing doses of lovastatin. The response surfaces also show contour boundaries of the same response, outlining progressive changes in lipid levels per 10%.

уровень ТГ на 33%, ЛПНП на 43% и ЛПВП повысила на 10% ($p < 0.001$) [63].

Рандомизированное исследование показало влияние лечения никотинамидом и ловастатином (статины природного происхождения, также известен как «монаколин К») по сравнению с симвастатином как на липидный профиль, так и на параметры гемостаза. В обеих группах установлено значительное снижение ЛПНП и общего холестерина. Однако, только в группе, получавшей никотинамид и ловастатин, концентрация фибриногена значительно снизилась после курса терапии (от $2,48 \pm 0,65$ до $1,99 \pm 0,62$ г/л, $p = 0.008$) [64].

Комбинированная терапия ловастатином в низких дозах и никотинамидом столь же эффективна, как и ловастатин в более высоких дозах ($n = 28$): не установлено существенных различий в липидных профилях пациентов, получавших 40 мг/сут ловастатина или 20 мг/сут ловастатина плюс никотинамид [65].

В клиническом исследовании эффективность совместного приёма никотинамида и ловастатина при гиперхолестеринемии ($n = 164$) снижение

уровня ЛПНП была более выраженным при приёме комбинации «1500 мг/сут никотинамида + 20 мг/сут ловастатина» (-35%), чем при приёме 20 мг/сут ловастатина (-22% , $P < 0.001$). Увеличение дозы никотинамида на каждые 500 мг снижало уровень ЛПНП на 4% и повышало уровень ЛПВП на 8%. Максимальная рекомендуемая доза (2000/40 мг/сут) повышала уровень ЛПВП на 29% и снижала уровень ЛПНП на 46%, уровень ТГ на 38% и уровень липопротеина Lp(a) на 14% [66] (рис 6).

Антигиперлипидемические эффекты никотинамида и статинов могут быть усилены синергидными нутрицевтиками. Например, коэнзим Q10, также как и никотинамид, необходим для поддержания энергетического метаболизма митохондрий и метаболизации жиров. В сочетании с ловастатином и никотинамидом коэнзим Q10 способствует устранению нарушений биосинтеза холестерина, аутофагии и дисфункции митохондрий, которые сопровождают атеросклероз [67].

Важным синергистом никотинамида и природных статинов является пробиотическая бифидобактерия *B.longum* BB536, в геноме которой

заложена программа интенсификации обмена жиров. Нутрицевтическая комбинация *B.longum BB536* и ловастатина (монаколина К) улучшала липидный профиль у пациентов с умеренной гиперхолестеринемией (n=33; 18–70 лет) [68].

Комбинированный приём никотинамида, коэнзима Q10, природных статинов и бифидобактерии *B.longum BB536* можно рекомендовать для долговременной коррекции липидного профиля крови с целью снижения сердечнососудистого риска. Каждый из этих компонент, входящих в нутрицевтический комплекс Лактофлорене Холестерол, по-разному модулируют гомеостаз холестерина и триглицеридов, что соответствует выраженному синергизму

антигиперхолестеринемического действия [69]. Пациенты с низким сердечнососудистым риском (ЛПНП в диапазоне 3.4–5.2 ммоль/л, n=33) получали нутрицевтик Лактофлорене Холестерол или плацебо в течение 12 недель. По сравнению с плацебо нутрицевтический комплекс достоверно ($p<0.003$) снижал общий холестерин (–17%), ЛПНП (–26%) и аполипопротеин В (–17%). Отношение концентраций латостерол/холестерин в крови было значительно снижено в результате приёма нутрицевтика, в то время как соотношения кампестерин/холестерин и ситостерин/холестерин не изменялись. Данный результат предполагает снижение синтеза эндогенного холестерина без увеличения его абсорбции [70].

Заключение

За последние десятилетия переизбыток и отсутствие физической активности привели к неблагоприятным последствиям для здоровья населения (ожирению, диабету, метаболическому синдрому и связанной с ними сердечнососудистой патологии). Одним из наиболее распространённых последствий частого и обильного приёма пищи с высоким содержанием насыщенных жиров является выраженная постпрандиальная гиперлипидемия. Стандартная гиполлипидемическая терапия (например, статины, фибраты, никотинамид) благоприятно влияет на постпрандиальный профиль липидов.

Антигиперлипидемический эффект при монотерапии никотинамидом достигается при очень высоких дозах (до 2000 мг/сут). В результате приёма таких мегадоз никотинамида практически у каждого пациента отмечается гиперемия, покраснение лица, чувство жара в верхней половине тела – преходящий, но достаточно неприятный побочный эффект никотинамида приводящий к снижению приверженности пациентов к лечению. При столь выраженных побочных эффектах монотерапия мегадозами никотинамида не может быть рекомендована для длительной коррекции гипер-

холестеринемии, даже при условии регулярного наблюдения у врача, тщательном титровании доз, и при использовании дополнительных лечебных средств (например, ацетилсалициловой кислоты).

Поскольку гиперхолестеринемия – хроническое состояние, она требует длительных курсов коррекции, в т.ч. посредством специфических микронутриентов, направленных на нормализацию липидного обмена. Важным направлением безопасной и эффективной коррекции гиперлипидемии является сочетанный приём никотинамида, природных статинов и других синергидных нутрицевтиков. В России представлен нутрицевтик «Лактофлорене Холестерол», содержащий никотинамид (19,4 мг), стандартизированный ферментированный экстракт красного риса (350,9 мг, 10 мг монаколина К), коэнзим Q10 (21 мг), пробиотические бактерии *Bifidobacterium longum BB536* (37,5 мг лиофилизата), пребиотики сорбитол (1253 мг) и мальтодекстрин (1575,5 мг). Эти нутрицевтики поддерживают метаболизм жиров, снижают избыточное всасывание липидов из жирной пищи и, тем самым, способствуют улучшению липидного профиля при гиперлипидемии.

Вклад авторов:

Громова О.А., Торшин И.Ю. – сбор и обработка материала, написание и редактирование текста. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Финансирование:

В части набора данных исследование выполнено по гранту Российского научного фонда (проект № 20–12–00175), ИГХТУ. В части математической обработки данных работа выполнена по государственному заданию № 0063–2019–0003 «Математические методы анализа данных и прогнозирования» с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» ФИЦ «Информатика и управление» РАН.

Contribution of the authors:

O. A. Gromova, I. Yu. Torshin – collection and processing of material, writing and text editing. All authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Funding As part of the data set, the study was carried out under a grant from the Russian Science Foundation (project no. 20–12–00175), IGKhTU.

In terms of mathematical data processing, the work was carried out according to the state task No. 0063–2019–0003 “Mathematical methods for data analysis and forecasting” using the infrastructure of the Center for Collective Use “High-Performance Computing and Big Data” of the Federal Research Center “Informatics and Control” of the Russian Academy of Sciences.

Литература | References

1. Методические рекомендации МР № 2.3.1. 1915–04. МЗСР РФ, Москва 2004, 34 с.
2. Chu J, Liu M, Dai G, Li C, Wu T, Zou J, Ju W, Xu M. Simultaneous determination of nicotinamide and N(1)-methylnicotinamide in human serum by LC-MS/MS to associate their serum concentrations with obesity. *Biomed Chromatogr.* 2022 Feb;36(2): e5261. doi: 10.1002/bmc.5261. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34716608
3. Громова О. А., Ребров В. Г. Витамины, макро- и микроэлементы. ISBN: 978–5–9704–0814–8. Издательство: Гэотар-Медиа Год издания: 2008. Страниц: 954. [Gromova O. A., Rebrov V. G. Vitamins, macro- and microelements. ISBN: 978–5–9704–0814–8. Publisher: Geotar-Media Year of publication: 2008. Pages: 954.]
4. la Paz SM, Bermudez B, Naranjo MC, Lopez S, Abia R, Muriana FJ. Pharmacological Effects of Niacin on Acute Hyperlipemia. *Curr Med Chem.* 2016;23(25):2826–2835. doi: 10.2174/0929867323666160411142909. PMID: 27063258
5. Д. А. Харкевич. Фармакология, 13-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021, 752 с, ISBN: 978–5–9704–5883–9. [D. A. Kharkevich. Pharmacology, 13th ed., revised. Moscow: GEOTAR-Media, 2021, 752 p., ISBN: 978–5–9704–5883–9.]
6. Горелышева В. А., Смирнова О. М., Дедов И. И. Использование никотинамида при лечении инсулин-зависимого сахарного диабета в дебюте заболевания. *Проблемы Эндокринологии.* 1996;42(6):26–30. doi: 10.14341/probl12057 [Gorelysheva V. A., Smirnova O. M., Dedov I. I. The use of nicotinamide in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus at the onset of the disease. *Problems of Endocrinology.* 1996;42(6):26–30. doi: 10.14341/probl12057]
7. Торшин И. Ю., Громова О. А., Стаховская Л. В., Ванчакова Н. П., Галустян А. Н., Кобалава Ж. Д., Гришина Т. Р., Громов А. Н., Иловайская И. А., Коденцова В. М., Калачева А. Г., Лиманова О. А., Максимов В. А., Малявская С. И., Мозговая Е. В., Тапильская Н. И., Рудаков К. В., Семенов В. А. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен “fake news”. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020; 13(2): 146–63. [Torshin I. Yu., Gromova O. A., Stakhovskaya L. V., Vanchakova N. P., Galustyan A. N., Kobalava Zh. D., Grishina T. R., Gromov A. N., Ilovaiskaya I. A., Kodentsova V. M., Kalacheva A. G., Limanova O. A., Maksimov V. A., Malyavskaya S. I., Mozgovaya E. V., Tapilskaya N. I., Rudakov K. V., Semenov V. A. Analysis of 19.9 million publications of the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to summarizing the accumulated data and the “fake news” phenomenon. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology.* 2020; 13(2): 146–63. (in Russian)]. doi: 10.17749/2070–4909/farmakoekonomika.2020.021.
8. Zitnik M., Agrawal M., Leskovec J. Modeling polypharmacy side effects with graph convolutional networks. *Bioinformatics.* 2018; 34(13): i457–466. doi: 10.1093/bioinformatics/bty294.
9. Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology resource: enriching a Gold mine. *Nucleic Acids Res.* 2021; 49(D1): D325–D334. <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkaa1113>.
10. Chandrasekaran K, Choi J, Arvas MI, Salimian M, Singh S, Xu S, Gullapalli RP, Kristian T, Russell JW. Nicotinamide Mononucleotide Administration Prevents Experimental Diabetes-Induced Cognitive Impairment and Loss of Hippocampal Neurons. *Int J Mol Sci.* 2020 May 26;21(11):3756. doi: 10.3390/ijms21113756. PMID: 32466541
11. Kiss T, Giles CB, Tarantini S, Yabluchanskiy A, Balasubramanian P, Gautam T, Csipo T, Nyúl-Tóth Á, Lipecz A, Szabo C, Farkas E, Wren JD, Csiszar A, Ungvari Z. Nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation promotes anti-aging miRNA expression profile in the aorta of aged mice, predicting epigenetic rejuvenation and anti-atherogenic effects. *Geroscience.* 2019 Aug;41(4):419–439. doi: 10.1007/s11357–019–00095-x. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31463647
12. Moutinho M, Puntambekar SS, Tsai AP, Coronel I, Lin PB, Casali BT, Martinez P, Oblak AL, Lasagna-Reeves CA, Lamb BT, Landreth GE. Theniacin receptor HCAR2 modulates microglial response and limits disease progression in a mouse model of Alzheimer’s disease. *Sci. Transl. Med.* 2022 Mar 23;14(637): eabl7634. doi: 10.1126/scitranslmed.abl7634. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35320002.
13. Tarantini S, Valcarcel-Ares MN, Toth P, Yabluchanskiy A, Tucsek Z, Kiss T, Hertelendy P, Kinter M, Ballabh P, Süle Z, Farkas E, Baur JA, Sinclair DA, Csiszar A, Ungvari Z. Nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation rescues cerebrovascular endothelial function and neurovascular coupling responses and improves cognitive function in aged mice. *Redox Biol.* 2019 Jun;24:101192. doi: 10.1016/j.redox.2019.101192. Epub 2019 Apr 10. PMID: 31015147
14. Kim EJ, Lim SY, Lee HJ, Lee JY, Choi S, Kim SY, Kim JM, Shin IS, Yoon JS, Yang SJ, Kim SW. Low dietary intake of n-3 fatty acids, niacin, folate, and vitamin C in Korean patients with schizophrenia and the development of dietary guidelines for schizophrenia. *Nutr Res.* 2017 Sep;45:10–18. doi: 10.1016/j.nutres.2017.07.001. Epub 2017 Jul 19. PMID: 29037327
15. Qin B, Xun P, Jacobs DR Jr, Zhu N, Daviglus ML, Reis JP, Steffen LM, Van Horn L, Sidney S, He K. Intake of niacin, folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 through young adulthood and cognitive function in midlife: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Am J Clin Nutr.* 2017 Oct;106(4):1032–1040. doi: 10.3945/ajcn.117.157834. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28768650
16. Bekier E, Wyczółkowska J, Szyc H, Maśliński C. The inhibitory effect of nicotinamide on asthma-like symptoms and eosinophilia in guinea pigs, anaphylactic mast cell degranulation in mice, and histamine release from rat isolated peritoneal mast cells by compound 48–80. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1974;47(5):737–48. doi: 10.1159/000231265. PMID: 4139130.
17. Dotto P, Vianello F, Laino G, Basso D, Battistel M, Del Bianco T, Del Giudice G, Plebani M, Di Mario F. Attivazione delle mastcellule alcol-dipendente nella malattia ulcerosa [Alcohol-dependent mast cell activation in ulcer]. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 1993 Mar;39(1):7–10. Italian. PMID: 8357886.
18. Mayo JC, Sáinz RM, Antolín I, Uría H, Menéndez-Peláez A, Rodríguez C. Androgen-dependent mast cell degranulation in the Harderian gland of female Syrian hamsters: in vivo and organ culture evidence. *Anat Embryol (Berl).* 1997 Aug;196(2):133–40. doi: 10.1007/s004290050086. PMID: 9278158.

19. Wang X, Kulka M. n-3 Polyunsaturated fatty acids and mast cell activation. *J Leukoc Biol*. 2015 May;97(5):859–871. doi: 10.1189/jlb.2RU0814–388R. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25765678.
20. Smith DD, Tan X, Raveendran VV, Tawfik O, Stechschulte DJ, Dileepan KN. Mast cell deficiency attenuates progression of atherosclerosis and hepatic steatosis in apolipoprotein E-null mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Jun 15;302(12):H2612–21. doi: 10.1152/ajpheart.00879.2011. Epub 2012 Apr 13. PMID: 22505639;
21. Offermanns S, Colletti SL, Lovenberg TW, Semple G, Wise A, IJzerman AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXII: Nomenclature and Classification of Hydroxy-carboxylic Acid Receptors (GPR81, GPR109A, and GPR109B). *Pharmacol Rev*. 2011 Jun;63(2):269–90. doi: 10.1124/pr.110.003301. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21454438
22. Kothawade PB, Thomas AB, Chitlange SS. Novel Niacin Receptor Agonists: A Promising Strategy for the Treatment of Dyslipidemia. *Mini Rev Med Chem*. 2021;21(17):2481–2496. doi: 10.2174/1389557521666210125144921. PMID: 33550969
23. Hughes-Large JM, Pang DK, Robson DL, Chan P, Toma J, Borradaile NM. Niacin receptor activation improves human microvascular endothelial cell angiogenic function during lipotoxicity. *Atherosclerosis*. 2014 Dec;237(2):696–704. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.090. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25463108
24. Warnholtz A, Wild P, Ostad MA, Elsner V, Stieber F, Schinzel R, Walter U, Peetz D, Lackner K, Blankenberg S, Munzel T. Effects of oral niacin on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled INEF study. *Atherosclerosis*. 2009 May;204(1):216–21. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.003. Epub 2008 Aug 12. PMID: 18822413
25. Kashyap ML, Ganji S, Nakra NK, Kamanna VS. Niacin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): novel use for an old drug? *J Clin Lipidol*. 2019 Nov-Dec;13(6):873–879. doi: 10.1016/j.jacl.2019.10.006. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31706905
26. Graff EC, Fang H, Wanders D, Judd RL. The Absence of Adiponectin Alters Niacin's Effects on Adipose Tissue Inflammation in Mice. *Nutrients*. 2020 Aug 13;12(8):2427. doi: 10.3390/nut12082427. PMID: 32823541
27. Wanders D, Graff EC, White BD, Judd RL. Niacin increases adiponectin and decreases adipose tissue inflammation in high fat diet-fed mice. *PLoS One*. 2013 Aug 13;8(8):e71285. doi: 10.1371/journal.pone.0071285. eCollection 2013. PMID: 23967184
28. Westphal S, Borucki K, Taneva E, Makarova R, Luley C. Adipokines and treatment with niacin. *Metabolism*. 2006 Oct;55(10):1283–5. doi: 10.1016/j.metabol.2006.07.002. PMID: 16979396
29. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012 Apr;33(7):829–37, 837a–837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304. PMID: 21890489
30. Sahebkar A. Effect of niacin on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Med*. 2014 Feb;19(1):54–66. doi: 10.1177/1358863X13515766. Epub 2014 Jan 3. PMID: 24391126
31. Rubic T, Trottmann M, Lorenz RL. Stimulation of CD36 and the key effector of reverse cholesterol transport ATP-binding cassette A1 in monocytoic cells by niacin. *Biochem Pharmacol*. 2004 Feb 1;67(3):411–9. doi: 10.1016/j.bcp.2003.09.014. PMID: 15037193
32. Wu BJ, Chen K, Barter PJ, Rye KA. Niacin inhibits vascular inflammation via the induction of heme oxygenase-1. *Circulation*. 2012 Jan 3;125(1):150–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.053108. Epub 2011 Nov 17. PMID: 22095827
33. Tavintharan S, Woon K, Pek LT, Jauhar N, Dong X, Lim SC, Sum CF. Niacin results in reduced monocyte adhesion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2011 Mar;215(1):176–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.020. Epub 2010 Dec 25. PMID: 21241985
34. Ledwidge MT, Ryan F, Kerins DM, O'Connell D, Cefali G, Harmon S, Jones M, Gilmer JF. In vivo impact of prodrug isosorbide-5-nicotinate-2-aspirinate on lipids and prostaglandin D2: is this a new immediate-release therapeutic option for niacin? *Atherosclerosis*. 2012 Apr;221(2):478–83. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.016. Epub 2012 Jan 13. PMID: 22326030
35. Liu J, Zong Z, Zhang W, Chen Y, Wang X, Shen J, Yang C, Liu X, Deng H. Nicotinamide Mononucleotide Alleviates LPS-Induced Inflammation and Oxidative Stress via Decreasing COX-2 Expression in Macrophages. *Front Mol Biosci*. 2021 Jul 6;8:702107. doi: 10.3389/fmolb.2021.702107. eCollection 2021. PMID: 34295923
36. Si Y, Zhang Y, Zhao J, Guo S, Zhai L, Yao S, Sang H, Yang N, Song G, Gu J, Qin S. Niacin inhibits vascular inflammation via downregulating nuclear transcription factor- κ B signaling pathway. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:263786. doi: 10.1155/2014/263786. PMID: 24991087
37. Su G, Sun G, Liu H, Shu L, Zhang J, Guo L, Huang C, Xu J. Niacin Suppresses Progression of Atherosclerosis by Inhibiting Vascular Inflammation and Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells. *Med Sci Monit*. 2015 Dec 29;21:4081–9. doi: 10.12659/msm.895547. PMID: 26712802
38. Méndez-Lara KA, Letelier N, Farré N, Diarte-Añazco EMG, Nieto-Nicolau N, Rodríguez-Millán E, Santos D, Pallarès V, Escolà-Gil JC, Vázquez Del Olmo T, Lerma E, Camacho M, Casaroli-Marano RP, Valledor AF, Blanco-Vaca F, Julve J. Nicotinamide Prevents Apolipoprotein B-Containing Lipoprotein Oxidation, Inflammation and Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Nov 21;9(11):1162. doi: 10.3390/antiox9111162. PMID: 33233455
39. Heemskerk MM, Dharuri HK, van den Berg SA, Jónasdóttir HS, Kloos DP, Giera M, van Dijk KW, van Harmelen V. Prolonged niacin treatment leads to increased adipose tissue PUFA synthesis and anti-inflammatory lipid and oxylipin plasma profile. *J Lipid Res*. 2014 Dec;55(12):2532–40. doi: 10.1194/jlr.M051938. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25320342
40. Savinova OV, Fillaus K, Harris WS, Shearer GC. Effects of niacin and omega-3 fatty acids on the apolipoproteins in overweight patients with elevated triglycerides and reduced HDL cholesterol. *Atherosclerosis*. 2015 Jun;240(2):520–5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.793. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25932792
41. Aronov DM, Keenan JM, Akhmedzhanov NM, Perova NV, Oganov RY, Kiseleva NY. Clinical trial of wax-matrix sustained-release niacin in a Russian population with hypercholesterolemia. *Arch Fam Med*. 1996 Nov-Dec;5(10):567–75. doi: 10.1001/archfam.5.10.567. PMID: 8930228
42. Artemeva NV, Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI, Dmitrieva OA, Pokrovsky SN. Lowering of lipoprotein(a)

- level under niacin treatment is dependent on apolipoprotein(a) phenotype. *Atheroscler Suppl*. 2015 May;18:53–8. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup. 2015.02.008. PMID: 25936305
43. Salic K, Gart E, Seidel F, Verschuren L, Caspers M, van Duyvenvoorde W, Wong KE, Keijer J, Bobeldijk-Pastorova I, Wielinga PY, Kleemann R. Combined Treatment with L-Carnitine and Nicotinamide Riboside Improves Hepatic Metabolism and Attenuates Obesity and Liver Steatosis. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 5;20(18):4359. doi: 10.3390/ijms20184359. PMID: 31491949
 44. Kühnast S, Louwe MC, Heemskerk MM, Pieterman EJ, van Klinken JB, van den Berg SA, Smit JW, Havekes LM, Rensen PC, van der Hoorn JW, Princen HM, Jukema JW. Niacin Reduces Atherosclerosis Development in APOE*3Leiden.CETP Mice Mainly by Reducing NonHDL-Cholesterol. *PLoS One*. 2013 Jun 19;8(6):e66467. doi: 10.1371/journal.pone.0066467. Print 2013. PMID: 23840481
 45. Usman MH, Qamar A, Gadi R, Lilly S, Goel H, Hampson J, Mucksavage ML, Nathanson GA, Rader DJ, Dunbar RL. Extended-release niacin acutely suppresses postprandial triglyceridemia. *Am J Med*. 2012 Oct;125(10):1026–35. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.03.017. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22840917
 46. Méndez-Lara KA, Rodríguez-Millán E, Sebastián D, Blanco-Soto R, Camacho M, Nan MN, Diarte-Añazco EMG, Mato E, Lope-Piedrafita S, Roglans N, Laguna JC, Alonso N, Mauricio D, Zorzano A, Villarroja F, Villena JA, Blanco-Vaca F, Julve J. Nicotinamide Protects Against Diet-Induced Body Weight Gain, Increases Energy Expenditure, and Induces White Adipose Tissue Beiging. *Mol Nutr Food Res*. 2021 Jun;65(11):e2100111. doi: 10.1002/mnfr.202100111. Epub 2021 May 5. PMID: 33870623
 47. Lozada-Fernández VV, deLeon O, Kellogg SL, Saravia FL, Hadiono MA, Atkinson SN, Grobe JL, Kirby JR. Nicotinamide Riboside-Conditioned Microbiota Deflects High-Fat Diet-Induced Weight Gain in Mice. *mSystems*. 2022 Feb 22;7(1):e0023021. doi: 10.1128/mSystems.00230–21. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35076278
 48. Nelson RH, Vlazny D, Smailovic A, Miles JM. Intravenous niacin acutely improves the efficiency of dietary fat storage in lean and obese humans. *Diabetes*. 2012 Dec;61(12):3172–5. doi: 10.2337/db12–0236. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22923472
 49. Galescu OA, Crocker MK, Altschul AM, Marwitz SE, Brady SM, Yanovski JA. A pilot study of the effects of niacin administration on free fatty acid and growth hormone concentrations in children with obesity. *Pediatr Obes*. 2018 Jan;13(1):30–37. doi: 10.1111/ijpo.12184. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27654882
 50. Meyers CD, Liu P, Kamanna VS, Kashyap ML. Nicotinic acid induces secretion of prostaglandin D2 in human macrophages: an in vitro model of the niacin flush. *Atherosclerosis*. 2007 Jun;192(2):253–8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.07.014. PMID: 16945375
 51. Hong W, Mo F, Zhang Z, Huang M, Wei X. Nicotinamide Mononucleotide: A Promising Molecule for Therapy of Diverse Diseases by Targeting NAD⁺ Metabolism. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Apr 28;8:246. doi: 10.3389/fcell.2020.00246. eCollection 2020. PMID: 32411700
 52. Sukhodub A, Du Q, Jovanović S, Jovanović A. Nicotinamide-rich diet protects the heart against ischaemia-reperfusion in mice: a crucial role for cardiac SUR2A. *Pharmacol Res*. 2010 Jun;61(6):564–70. doi: 10.1016/j.phrs.2010.01.008. Epub 2010 Jan 18. PMID: 20083200
 53. Yamamoto T, Byun J, Zhai P, Ikeda Y, Oka S, Sadoshima J. Nicotinamide mononucleotide, an intermediate of NAD⁺ synthesis, protects the heart from ischemia and reperfusion. *PLoS One*. 2014 Jun 6;9(6):e98972. doi: 10.1371/journal.pone.0098972. PMID: 24905194
 54. Li W, Zhu L, Ruan ZB, Wang MX, Ren Y, Lu W. Nicotinamide protects chronic hypoxic myocardial cells through regulating mTOR pathway and inducing autophagy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Jun;23(12):5503–5511. doi: 10.26355/eurrev_201906_18220. PMID: 31298404
 55. Abdellatif M, Trummer-Herbst V, Koser F, Durand S, Adão R, Vasques-Nóvoa F, Freundt JK, Voglhuber J, Pricolo MR, Kasa M, Türk C, Aprahamian F, Linke WA, Kroemer G, Sedej S. Nicotinamide for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Transl Med*. 2021 Feb 10;13(580):eabd7064. doi: 10.1126/scitranslmed.abd7064. PMID: 33568522
 56. Remie CME, Roumans KHM, Moonen MPB, Connell NJ, Havekes B, Mevenkamp J, Lindeboom L, de Wit VHW, van de Weijer T, Aarts SABM, Lutgens E, Schomakers BV, Elfrink HL, Zapata-Pérez R, Houtkooper RH, Auwerx J, Hoeks J, Schrauwen-Hinderling VB, Phielix E, Schrauwen P. Nicotinamide riboside supplementation alters body composition and skeletal muscle acetylcar-nitine concentrations in healthy obese humans. *Am J Clin Nutr*. 2020 Aug 1;112(2):413–426. doi: 10.1093/ajcn/nqaa072. PMID: 32320006
 57. Pirinen E, Auranen M, Khan NA, Brilhante V, Urho N, Pessia A, Hakkarainen A, Kuula J, Heinonen U, Schmidt MS, Haimilahti K, Piirilä P, Lundbom N, Taskinen MR, Brenner C, Velagapudi V, Pietiläinen KH, Suomalainen A. Niacin Cures Systemic NAD(+) Deficiency and Improves Muscle Performance in Adult-Onset Mitochondrial Myopathy. *Cell Metab*. 2020 Jun 2;31(6):1078–1090.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.008. Epub 2020 May 7. PMID: 32386566
 58. Yoshino M, Yoshino J, Kayser BD, Patti GJ, Franczyk MP, Mills KF, Sindelar M, Pietka T, Patterson BW, Imai SI, Klein S. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women. *Science*. 2021 Jun 11;372(6547):1224–1229. doi: 10.1126/science.abe9985. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33888596
 59. Yang X, Xiong T, Ning D, Wang T, Zhong H, Tang S, Mao Y, Zhu G, Wang D. Long-term atorvastatin or the combination of atorvastatin and nicotinamide ameliorate insulin resistance and left ventricular diastolic dysfunction in a murine model of obesity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2020 Sep 1;402:115132. doi: 10.1016/j.taap.2020.115132. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32659285
 60. Wink J, Giacoppe G, King J. Effect of very-low-dose niacin on high-density lipoprotein in patients undergoing long-term statin therapy. *Am Heart J*. 2002 Mar;143(3):514–8. doi: 10.1067/mhj.2002.120158. PMID: 11868059
 61. Lehrer S, Rheinstein PH. Statins combined with niacin reduce the risk of peripheral neuropathy. *Int J Funct Nutr*. 2020 Sep-Oct;1(1):3. doi: 10.3892/ijfn.2020.3. Epub 2020 Jun 9. PMID: 33330853
 62. Toth PP, Thakker KM, Jiang P, Padley RJ. Niacin extended-release/simvastatin combination therapy produces larger favorable changes in high-density lipoprotein particles than atorvastatin monotherapy. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:39–44. doi: 10.2147/VHRM.S22601. PMID: 22323895
 63. Knopp RH, Retzlaff BM, Fish B, Dowdy A, Twaddell B, Nguyen T, Paramsothy P. The SLIM Study: Slo-Niacin® and Atorvastatin Treatment of Lipoproteins

- and Inflammatory Markers in Combined Hyperlipidemia. *J Clin Lipidol*. 2009;3(3):167–178. doi: 10.1016/j.jacl.2009.04.052. PMID: 20046930
64. Lin TH, Voon WC, Yen HW, Huang CH, Su HM, Lai WT, Sheu SH. Randomized comparative study of the effects of treatment with once-daily, niacin extended-release/lovastatin and with simvastatin on lipid profile and fibrinolytic parameters in Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci*. 2006 Jun;22(6):257–65. doi: 10.1016/S1607–551X(09)70309–2. PMID: 16793562
 65. Gardner SF, Schneider EF, Granberry MC, Carter IR. Combination therapy with low-dose lovastatin and niacin is as effective as higher-dose lovastatin. *Pharmacotherapy*. 1996 May-Jun;16(3):419–23. PMID: 8726600
 66. Insull W Jr, McGovern ME, Schrott H, Thompson P, Crouse JR, Zieve F, Corbelli J. Efficacy of extended-release niacin with lovastatin for hypercholesterolemia: assessing all reasonable doses with innovative surface graph analysis. *Arch Intern Med*. 2004 May 24;164(10):1121–7. doi: 10.1001/archinte.164.10.1121. PMID: 15159270
 67. Suárez-Rivero JM, Pastor-Maldonado CJ, de la Mata M, Villanueva-Paz M, Povea-Cabello S, Álvarez-Córdoba M, Villalón-García I, Suárez-Carrillo A, Talaverón-Rey M, Munuera M, Sánchez-Alcázar JA. Atherosclerosis and Coenzyme Q10. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 20;20(20):5195. doi: 10.3390/ijms20205195. PMID: 31635164
 68. Cicolari S, Pavanello C, Olmastroni E, Puppo MD, Bertolotti M, Mombelli G, Catapano AL, Calabresi L, Magni P. Interactions of Oxysterols with Atherosclerosis Biomarkers in Subjects with Moderate Hypercholesterolemia and Effects of a Nutraceutical Combination (Bifidobacterium longum BB536, Red Yeast Rice Extract) (Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study). *Nutrients*. 2021 Jan 28;13(2):427. doi: 10.3390/nu13020427. PMID: 33525601
 69. Торшин ИЮ., Громова ОА. Альтернативные подходы к коррекции гиперхолестеринемии: эффекты стандартизированных экстрактов красного риса и его синергистов. *Лечебное дело*, № 1, 2021, с. 89–98, DOI: 10.24412/2071–5315–2021–12283 [Torshin IY., Gromova OA. Alternative approaches to correcting hypercholesterolemia: the effects of standardized red rice extracts and its synergists. *General Medicine*, No. 1, 2021, pp. 89–98, DOI: 10.24412 / 2071–5315–2021–12283]
 70. Ruscica M, Pavanello C, Gandini S, Macchi C, Botta M, Dall’Orto D, Del Puppo M, Bertolotti M, Bosisio R, Mombelli G, Sirtori CR, Calabresi L, Magni P. Nutraceutical approach for the management of cardiovascular risk – a combination containing the probiotic Bifidobacterium longum BB536 and red yeast rice extract: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2019 Feb 22;18(1):13. doi: 10.1186/s12937–019–0438–2. PMID: 30795775