

УДК 616.13-004.6:616-002]-092-08  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-124-140>

## Атеросклероз и воспаление – путь от патогенеза к терапии: обзор современного состояния проблемы (часть 2)

**Авагимян А.А.<sup>1</sup>, Кактурский Л.В.<sup>2</sup>, Уразова О.И.<sup>3</sup>, Трофименко А.И.<sup>4</sup>,  
Сукиасян Л.М.<sup>1</sup>, Коган Е.А.<sup>5</sup>, Демура Т.А.<sup>5</sup>, Погосова Н.В.<sup>6,7</sup>**

<sup>1</sup> Ереванский государственный медицинский университет (ЕГМУ) им. Мхитара  
Республика Армения, 0025, г. Ереван, ул. Корюна, 2а

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека (НИИМЧ) им. академика А.П. Авцына  
Российского научного центра хирургии (РНЦХ) им. академика Б.В. Петровского  
Россия, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3

<sup>3</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>4</sup> Кубанский государственный медицинский университет (КубГМУ)  
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

<sup>5</sup> Первый Московский государственный медицинский университет (Первый МГМУ)  
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>6</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии (НМИЦК) им. академика Е.И. Чазова  
Россия, 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, 15а, стр. 6

<sup>7</sup> Российский университет дружбы народов (РУДН) им. Патриса Лумумбы  
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

### РЕЗЮМЕ

Достижения многочисленных исследований в изучении фундаментальных аспектов атеросклероза диктуют необходимость систематизации накопленных данных. Во второй части лекции представлен анализ роли ключевых механизмов реализации воспалительного процесса в развитии атеросклероза. Рассмотрена роль инфламмосомы, нарушений гемодинамики в сосудистой стенке, патологии *vasa vasorum*, дисфункции эндотелиоцитов, матриксных металлопротеиназ, сигнальных путей Notch и Wnt в атерогенезе, а также ассоциированные с атеросклерозом особенности патогенеза кальцификации сосудов.

Отдельным разделом представлен обзор современных фармакотерапевтических подходов к лечению атерогенной дислипидемии. Комплексный анализ современных представлений о патогенезе атеросклероза и перспективных методов лекарственной терапии позволит обозначить дальнейшие направления исследований в липидологии и вывести возможности профилактической кардиологии на потенциально новый уровень.

**Ключевые слова:** атеросклероз, воспаление, инфламмосома, атерома, ингибиторы PCSK9

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

**Для цитирования:** Авагимян А.А., Кактурский Л.В., Уразова О.И., Трофименко А.И., Сукиасян Л.М., Коган Е.А., Демура Т.А., Погосова Н.В. Атеросклероз и воспаление – путь от патогенеза к терапии: обзор современного состояния проблемы (часть 2). *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):124–140. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-124-140>.

## Atherosclerosis and inflammation – the path from pathogenesis to treatment: review of the current state of the issue (part 2)

**Avagimyan A.A.<sup>1\*</sup>, Kaktursky L.V.<sup>2</sup>, Urazova O.I.<sup>3</sup>, Trofimenko A.I.<sup>4</sup>, Sukiasyan L.M.<sup>1</sup>, Kogan E.A.<sup>5</sup>, Demura T.A.<sup>5</sup>, Pogosova N.V.<sup>6,7</sup>**

<sup>1</sup> Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi (YSMU after M. Heratsi)  
2a Koryuna St., 0025 Yerevan, Armenia.

<sup>2</sup> A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky” (Petrovskiy NRCS)  
3 Tsyurupy St., 117418 Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Siberian State Medical University  
2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

<sup>4</sup> Kuban State Medical University (KubSMU)  
4 Mitrofan Sedin St., 350063 Krasnodar, Russian Federation

<sup>5</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
2 Building, 8 Trubetskaya St., 119048 Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov  
(NMRCC after acad. E.I. Chazov)  
6 Building, 15A Academician Chazov St., 121552 Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University),  
6 Miklouho-Maclay St., 117198 Moscow, Russian Federation.

### ABSTRACT

Numerous studies addressing the fundamental aspects of atherosclerosis emphasize the importance of systematically organizing the accumulated data. The second part of this lecture provides an analysis of the critical mechanisms involved in the development of atherosclerosis. This analysis includes a discussion on the roles of inflammasomes, hemodynamic disorders within the vascular wall, vasa vasorum pathology, endothelial cell dysfunction, matrix metalloproteinases, and the Notch and Wnt signaling pathways in the process of atherogenesis. Additionally, it explores the specific characteristics of the pathogenesis of vascular calcification associated with atherosclerosis. A dedicated section thoroughly reviews contemporary pharmacotherapeutic strategies for managing atherogenic dyslipidemia. A comprehensive analysis of current concepts regarding the pathogenesis of atherosclerosis, along with promising approaches to drug therapy, will facilitate the identification of future research directions within the field of lipidology. This endeavor has the potential to elevate preventive cardiology to a new standard.

**Keywords:** atherosclerosis, inflammation, inflammasome, atheroma, PCSK9 inhibitors

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**For citation:** Avagimyan A.A., Kaktursky L.V., Urazova O.I., Trofimenko A.I., Sukiasyan L.M., Kogan E.A., Demura T.A., Pogosova N.V. Atherosclerosis and inflammation – the path from pathogenesis to treatment: a state-of-the-art review (part 2). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):124–140. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-124-140>.

## ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз – одна из главных проблем профилактической кардиологии, на которую традиционно обращено пристальное внимание при разработке национальных программ первичной и вторичной профилактики атеросклероз-ассоциированных заболеваний сердечно-сосудистой системы (аССЗ) и программ кардиореабилитации [1–4].

Согласно многоцентровому исследованию ЭССЕ-РФ, включающему данные респондентов 25–64 лет 13 регионов Российской Федерации (РФ), распространенность гиперхолестеремии (уровень общего холестерина (ОХС) в крови  $5,0$  ммоль/л и более) в среднем составила  $58,40 \pm 0,34\%$ , что указывает на крайне высокую частоту атерогенной дислипидемии в исследуемой популяции [5].

В Соединенных Штатах Америки, в рамках исследования «The National Health and Nutrition Examination Survey», установлено, что уровень ОХС более  $200$  мг/дл и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)  $130$  мг/дл и более встречается среди  $32,8$  и  $36,2\%$  обследованных лиц соответственно [6].

По данным многоцентрового, кросс-секционного, обсервационного исследования EURICA (European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice), включающего данные 12 стран (Австрия, Бельгия, Германия, Франция, Греция, Турция и другие, в том числе и Россия) с финальным размером выборки в  $7\,641$  пациента, доля лиц с атерогенной дислипидемией составила более  $20\%$  [7]. Популяция EURICA включала европейских пациентов в возрасте не младше  $50$  лет, с не менее чем одним фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но без истории ССЗ в анамнезе.

Согласно данным исследования STEPs 2021, доля лиц с атерогенной дислипидемией (по всем показателям липидограммы) среди населения Исламской Республики Иран составила  $81,0\%$  [8].

В кросс-секционном исследовании, выполненном на основе проекта China-PEACE, за  $2014$ – $2019$  гг. приняли участие  $2\,660\,666$  лиц в возрасте от  $35$  до  $75$  лет из всех провинций Китайской Народной Республики. Среди обследованных лиц доля пациентов с атерогенной дислипидемией составила  $33,8\%$  [9].

Таким образом, рассматривая показатели распространенности нарушений липидного обмена, полученные при анализе разных популяций, с различными национальными особенностями пищевого поведения, можно сделать вывод о том, что атерогенные дислипидемии являются проблемой глобального масштаба.

В связи с этим крайнюю актуальность имеют изучение патогенеза атеросклероза и разработка новых методов его терапии, направленных на нормализацию липидного обмена и стабилизацию воспалительного статуса, так как роль воспаления в развитии аССЗ не вызывает сомнений. В настоящее время атеросклероз воспринимается научным сообществом как воспалительное заболевание артерий, запускающее механизмы старения сосудов и поражения органов-мишеней [10, 11]. Учитывая данный факт, изучение проблем атерогенеза с позиции воспалительной теории – актуальное фундаментальное направление с прямым выходом в реальную клиническую практику [12–16].

В рамках второй части настоящей лекции мы продолжаем обсуждать роль клинически значимых аспектов патогенеза воспаления в развитии атеросклероза, а также приводим обзор терапевтических подходов, базирующихся на достижениях современной липидологии.

## РОЛЬ ИНФЛАММАСОМЫ В АТЕРОГЕНЕЗЕ

В контексте ведущей роли воспаления в патогенезе атеросклероза стоит подчеркнуть роль инфламмасомы, так как известно, что данный внутриклеточный мультибелковый комплекс играет важную роль в связи между липидным обменом и low-grade воспалением сосудистой стенки [17]. Кристаллы холестерина и окисленные липопротеины активируют моноциты и макрофаги, генерируя воспалительный ответ с последующей продукцией провоспалительных интерлейкинов (IL) IL-1 $\beta$  и IL-18. Окисленные ЛПНП распознаются рецепторами CD36 на рекрутированных моноцитах, что приводит к активации инфламмасомы NLRP3 [18].

В обработанных липополисахаридом (ЛПС) моноцитах насыщенные жирные кислоты могут вызывать высвобождение IL-1 $\beta$ , чего не наблюдается в отношении ненасыщенных жирных кислот [19]. Как и моноциты, эндотелиальные клетки также демонстрируют активацию NLRP1 после стимуляции плазмой крови с высоким уровнем триацилглицеролов и ЛПОНП [20]. При этом, помимо нарушений липидного метаболизма, в запуске атерогенез-ассоциированного воспаления задействованы и другие механизмы. Гипоксия и ассоциированный с гипоксией HIF-сигналинг (посредством гипоксия-индуцированного фактора (HIF)-1 $\alpha$ ) в атеросклеротических бляшках потенцируют экспрессию NLRP3 в макрофагах и замедляют деградацию проIL-1 $\beta$  [21].

Гемодинамически-индуцированное напряжение сдвига через механизм механотрансдукции повышает экспрессию SREBP2 (белок, связывающий

стерольные регуляторные элементы) и запускает новую волну атерогенеза. При этом важную роль в закреплении aberrантного липидного метаболизма играет рост экспрессии NLRP3 в эндотелиоцитах [22]. Большое значение в атерогенезе также имеет развитие дисфункциональной аутофагии в атеросклеротических бляшках, что подтверждается ростом экспрессии маркеров аутофагии ATG13 и LC3 в эндотелиоцитах аорты. При этом у мышей без белка ATG5 (необходимого для аутофагии) увеличивается активность воспаления и размер бляшки. Полученные данные указывают на важность аутофагии в патогенезе аССЗ [23].

У мышей, находящихся на диете с высоким содержанием холестерина, гемопоэтическая делеция NLRP3, ASC или IL-1 $\alpha$ /IL-1 $\beta$  приводила к уменьшению атерогенеза и уровня IL-18 [24]. Фармакологическое ингибирование NLRP3 на фоне применения колхицина увеличивает количество гладкомышечных клеток (ГМК) и коллагена в атеросклеротической бляшке, что обеспечивает ее переход в более стабильный фенотип [25].

## НАПРЯЖЕНИЕ СДВИГА СТЕНКИ СОСУДА И АТЕРОСКЛЕРОЗ

В нормальных условиях равномерный ламинарный ток крови, воздействуя на интиму артерий, индуцирует секрецию монооксида азота (NO). В свою очередь выделяющийся в физиологических условиях NO регулирует тонус сосудистой стенки и участвует в поддержании противовоспалительных и антитромботических свойств эндотелия. Как известно, образование и распространение атеромы происходит очагово, преимущественно в области бифуркации или отхождения боковых ветвей артерии, т.е. в зонах с неравномерным (турбулентным) током крови [26]. Такой характер тока крови создает низкое напряжение сдвига стенки (WSS), которое индуцирует воспаление сосудов и способствует развитию атеросклероза.

WSS – это тангенциальная сила механического трения текущей крови, действующая продольно на эндотелий стенки артерий [27]. Специфические эндотелиальные биомеханические рецепторы гликокаликса эндотелиоцитов воспринимают механические импульсы и различают ламинарный и турбулентный типы кровотока, переводя WSS в биохимические сигналы [28]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция, обусловленная WSS, тесно ассоциирована с воспалением и нарушением липидного обмена в сосудистой стенке, что способствует прогрессированию атеросклероза. Стоит отметить, что несмотря на исходную связь индукции атерогенеза с областями стенки артерий с низким WSS, формирующиеся

в области растущей атеросклеротической бляшки зоны высокого WSS связаны с формированием ее нестабильного фенотипа [29]. При увеличении WSS происходит уменьшение функционирования механорецептора KLK10, что опосредует преобразование нормальной транскриптомной сигнатуры артерий в аварийную [30]. Воспалительные изменения внутри бляшки приводят к ее гипоксии. Это дает начало неоваскуляризации, происходящей из адвентициальной *vasa vasorum*, что способствует росту уязвимости бляшек [31].

В контексте обсуждения *vasa vasorum* стоит отметить теорию запуска атеросклероза именно из данных микрососудов сосудистой стенки артерий [32]. Микрососудистая сеть *vasa vasorum* (включая артериальные, венозные и лимфатические сосуды разного калибра) является важнейшей анатомической и функциональной структурой, обеспечивающей метаболические потребности адвентиции и периваскулярной жировой ткани, а также внешней части медиального слоя крупных артерий [33]. Нарушение регуляции кровообращения в *vasa vasorum* принимает участие в патогенезе атеросклероза, что подтверждается наличием во внешних слоях пораженных атеросклерозом артерий множества нейроиммунных сердечно-сосудистых интерфейсов (NICIs), представленных окончаниями аксонов вблизи ГМК меди и макрофагов периваскулярной жировой ткани [34].

Многочисленные новообразованные *vasa vasorum* обнаруживаются в изобилии в богатых липидами бляшках и экспрессируют повышенные уровни молекул клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1, что обеспечивает избыточный приток иммунных клеток и связано с нестабильностью бляшек [35]. Несмотря на то, что концепция инициальной патологии *vasa vasorum* в запуске атерогенных изменений в настоящее время имеет ряд пробелов, их роль в атерогенезе крайне важна, причем как в рамках концепции «снаружи внутрь», так и при классическом подходе к изучению.

При воспалении сосудистой стенки в межклеточных соединениях эндотелия происходит фосфорилирование сосудистого эндотелиального (VE) кадгерина Src-киназой 3. При этом дефосфорилирование VE-кадгерина VE-протеинтирозинфосфатазой (VE-PTP) предотвращает его интернализацию и стабилизирует адгезионные соединения эндотелиоцитов [36, 37]. Кроме того, диссоциация VE-PTP от VE-кадгерина обуславливает лейкоцитарный диapedез и рост проницаемости сосудов *in vivo* в модели, вызванной фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и эндотоксином [38]. Известно, что связывание лимфоцитов с молекулой адгезии VCAM-1 и

стимуляция эндотелиоцитов VEGF запускают общий каскад сигналов, включающий связанный с Ras субстрат ботулинического токсина C3, NADPH-оксидазу, активные формы кислорода и богатую пролином тирозинкиназу 2 [39, 40]. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе регуляции кинетики взаимодействия VE-PTP и VE-кадгерина, остаются в значительной степени неопределенными.

Сигнальный белок 2, содержащий домен CUB-EGF (SCUBE2), обеспечивает целостность сосудистой стенки, привлекая VE-PTP для дефосфорилирования VE-кадгерина. Данный процесс способствует стабилизации эндотелиальных адгезивных соединений и поддерживает барьерную функцию интимы [41]. Исследования генетической сверхэкспрессии и фармакологической индукции SCUBE2 дополнительно свидетельствуют в пользу концепции, что терапевтическая регуляция SCUBE2 может быть полезна для стабилизации сосудистого русла [42].

Воспаление также стимулирует развитие дистрофического обызвествления в некротическом очаге атеросклеротической бляшки в качестве реакции заживления в ответ на воспалительную активацию макрофагов [43]. Гибель макрофагов и ГМК высвобождает везикулы, действующие как центры «зародышеобразования» для отложения кристаллов гидроксиапатита. Их агрегация формирует микрокальцинаты диаметром менее 50 мкм, внедряющиеся в фиброзную покрышку бляшки [44, 45]. Микрокальцинаты в значительной степени способствуют нестабильности атеросклеротических бляшек; кроме того, микрокальцинаты вызывают механическое напряжение внутри фиброзной капсулы, генерируя тем самым новые импульсы воспаления в бляшке [46].

Стоит также отметить, что эктопическое отложение солей гидроксиапатита кальция происходит задолго до стадии атерокальциноза. При атеросклеротическом воспалении различные типы клеток, такие как ГМК сосудов, резидентные перититы, циркулирующие стволовые клетки и клетки адвентиции, дифференцируются в остеобластные клетки, что приводит к кальцификации сосудов [47]. Например, ГМК теряют часть своего сократительного фенотипа, что подтверждается подавлением экспрессии  $\alpha$ -актина гладких мышц ( $\alpha$ -SMA) и SM-22, с последующим аномальным повышением экспрессии генов, участвующих в остеогенезе, в частности связанного с Runt фактора транскрипции 2 (Runx2), остеопонтина, остеокальцина и др. [48, 49].

Кальциноз сосудов инициируется матриксными везикулами, которые продуцируются остеобластоподобными клетками и действуют как места осаждения кристаллов гидроксиапатита [50]. Между тем из-

за сверхэкспрессии матриксной металлопротеиназы ММП-9 происходит разрушение эластина, что способствует переключению ГМК с сократительного на продуцирующий фенотип [51].

## РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ БЛЯШЕК

Атеросклеротические бляшки состоят в основном из внеклеточного матрикса (ВКМ), представленного коллагеном, эластином, а также протеогликанами и гликозаминогликанами, синтезируемыми ГМК стенки артерий [52]. В условиях атерогенного воспаления цитокины (IL-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )) индуцируют секрецию металлопротеиназ, особенно ММП-1, ММП-8, ММП-9, ММП-12 и ММП-13, макрофагами под контролем микроРНК [53–55].

ММП катализируют разрушение интерстициального коллагена, что приводит к истончению и ослаблению фиброзной капсулы. Это делает бляшку нестабильной [56]. Кроме того, стабильность фиброзной капсулы зависит от поперечного сшивания коллагеновых волокон, которое опосредовано ферментом лизилоксидазой (LOX), экспрессируемым эндотелиоцитами [57]. Эндотелиальная дисфункция и фенотипический переход ГМК сопровождаются снижением активности LOX и приводят к аномальному сшиванию коллагена, что ослабляет фиброзную капсулу и увеличивает количество растворимых форм коллагена, которые подвергаются ММП-опосредованной деградации [58].

В нестабильных атеросклеротических бляшках повышена активность ММП-7, ММП-9 и увеличивается тканевая экспрессия ММП-2 и ММП-9 наряду со снижением экспрессии коллагена 4-го типа [59]. Из трех типов нестабильных атером наибольшая тканевая экспрессия ММП-9 выявлена в бляшках липидного типа в сравнении с дистрофически-некротическим и воспалительно-эрозивным типами, в то время как экспрессия коллагена 4-го типа преобладала в дистрофически-некротических атеросклеротических бляшках. Помимо ММП, установлено 8-кратное значимое увеличение экспрессии гена *APOE* ( $p < 0,001$ ) в нестабильных атеросклеротических бляшках дистрофически-некротического вида, в то время как в стабильных атеросклеротических бляшках отмечалось 8-кратное статистически значимое увеличение экспрессии генов *LDLR* и *APOB* ( $p < 0,001$ ) [60].

Интересно отметить, что уровень адипонектина в атеросклеротической бляшке прямо, а секретина – обратно пропорционален сывороточному уровню ОХС ЛПВП. Более того, уровень глюкогона в условно интактной интимае в 2,1 раза ниже, чем во фрагментах со стабильной атеросклеротической

бляшкой; также установлено, что уровень секретина прямо ассоциирован со стабильностью бляшки [61].

В последние десятилетия все больше внимания исследователей уделяется такому явлению, как эрозия атеросклеротической бляшки. Бляшки, подвергшиеся поверхностной эрозии, демонстрируют меньшее накопление липидов, менее выраженное некротическое ядро, умеренную численность воспалительных клеток и целостную фиброзную капсулу [62]. Образующиеся в результате поверхностных эрозий тромбы имеют белый цвет и богаты тромбоцитами, в то время как связанные с разрывом бляшки тромбы красные (богаты фибрином и эритроцитами) [63].

### ПАРАЛЛЕЛЬ МЕЖДУ СИГНАЛЬНЫМИ ПУТЯМИ NOTCH И WNT И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Notch – клеточный сигнальный путь, который опосредует межклеточную коммуникацию и участвует в регуляции гомеостаза [64]. Notch-каскад защищает от эндотелиальной дисфункции, вызванной воздействием провоспалительных цитокинов, и регулирует фенотипический переход клеток [65]. Все больше исследований демонстрирует, что Notch играет важную роль в передаче сигналов, вызванных изменением WSS [66]. Активация Notch обеспечивает противовоспалительную, антиатерогенную среду, поддерживающую целостность эндотелия, в том числе за счет обеспечения целостности адгезивных соединений эндотелиоцитов [67]. Notch также является ключевым сигнальным каскадом для регуляции структуры и функции ГМК. Экспрессия рецепторов Notch 2 и 3, а также основного лиганда Jagged1 обнаружена в ГМК [68]. Мутации Notch 2 и 3 могут приводить к дефектам в развитии ГМК, что является убедительным доказательством участия сигнализации Notch в регуляции сосудистой дифференцировки во время ангиогенеза [69]. Сигнализация Jagged1-Notch3, опосредованная через нидоген-2, важна для поддержания сократительного фенотипа ГМК *in vitro* и *in vivo* [70].

Wnt является мультитаргетным сигнальным каскадом, представленным тремя основными внутриклеточными сигнальными путями – канонический путь (Wnt/ $\beta$ -катенина), неканонический путь Wnt/PCP (регулирует динамику цитоскелета посредством активации JNK (C-Jun N-терминальная киназа) малыми G-белками) и Wnt/ $Ca^{2+}$ -зависимый путь [71]. Наряду с пролиферацией и дифференцировкой клеток, путь Wnt также принимает участие в регуляции липидного обмена [72]. Стабилизация  $\beta$ -катенина посредством передачи сигналов Wnt, активации синтеза жирных кислот через передачу сигналов

Akt/mTOR играет центральную роль в метаболизме липидов в стеатозной печени [73].

Показана обратная связь между активацией Wnt и тяжестью атеросклероза, так как активация пути Wnt после снижения уровня липидов усиливает реакцию IL-4 в макрофагах через ось PGE2/STAT3. Dickkopf-2 (DKK2) (отрицательный регулятор Wnt/ $\beta$ -катенина) участвует в активации макрофагов при атеросклерозе [74]. Нокдаун DKK2 значительно снижает уровень экспрессии генов, связанных с поляризацией дифференцировки макрофагов в провоспалительный тип M1, но повышает уровень маркеров поляризации макрофагов противовоспалительного типа M2 и значительно ослабляет образование пенных клеток [75].

### РОЛЬ микроРНК В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Роль микроРНК при атеросклерозе многогранна. Так, например, miR-520c-3p предотвращает повреждение эндотелиоцитов и стабилизирует функционирование эндотелия путем регуляторного воздействия на такие звенья патогенеза, как пролиферация, апоптоз и реакция адгезии эндотелиоцитов [76]. Более того, miR-181a-5h, miR-181a-3p и miR-250b, подавляя экспрессию ядерного фактора NF- $\kappa$ B, модулируют выраженность хронического вялотекущего (low-grade) воспаления сосудистой стенки, замедляя прогрессию стромально-сосудистых дистрофических изменений [77]. В то же время miR-488 [78] и miR-183-5p [79] проявляют проатерогенное воздействие, стимулируя функциональную перестройку ГМК и усиливая выраженность воспалительной инфильтрации сосудистой стенки.

Аналогичное двоякое воздействие микроРНК оказывают и на макрофаги. Так, miR-10a, miR-210 и miR-383 стабилизируют метаболизм митохондрий и окислительно-восстановительный статус клеток, что приводит к уменьшению явлений апоптоза и некроптоза [80]. Стоит отметить роль miR-181a-3p/5p и miR-155-5p в выраженном атерома-стабилизирующем воздействии [81]. В противовес положительным эффектам, высокие титры miR-155 коррелируют с активацией NLRP3 через киназу ERK1/2 [82]. Кроме того, проатерогенным потенциалом обладает miR-216a, которая потенцирует воспаление посредством Smad3/NF- $\kappa$ B каскада [83].

### ВЗГЛЯД НА ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕОРИИ АТЕРОГЕНЕЗА

Параллельно активному изучению молекулярных механизмов атерогенеза идет расширение лекарственного арсенала гиполипидемической

терапии, что повышает возможности современной кардиологии.

Базовыми препаратами гиполипидемической терапии традиционно считаются ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы – статины (в частности, розувастатин, питавастатин и аторвастатин) как без, так и в комбинации с эзетимибом – селективным ингибитором всасывания холестерина, нацеленного на переносчика стерина Neimann-Pick-like1 (NPC1L1) [84]. Такая комбинация считается общепринятой и соответствует рекомендациям как Российского, так и Европейского кардиологических обществ.

В контексте настоящей лекции стоит остановиться на противовоспалительном потенциале статинов. Анализируя механизм действия статинов, можно объяснить часть их плеiotропных эффектов тем, что блокада мевалонатного пути синтеза холестерина снижает уровень таких изопреноидных промежуточных продуктов, как фарнезилпирофосфат и геранил-геранилпирофосфат. Снижение их уровня меняет пренилирование ряда белков, что обуславливает влияние статинов на аутофагию и воспаление [85]. Более того, статины могут подавлять адгезию и миграцию клеток воспаления, уменьшая экспрессию интегрина CD11, белка суперсемейства иммуноглобулинов VCAM-1 и лейкоцитарно-функционального антигена-1 (LFA-1), а также снижать экспрессию моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и IL-8 [86].

Другим противовоспалительным механизмом статинов является их способность снижать уровни интерферона  $\gamma$  (INF $\gamma$ ), окисленных ЛПНП (oxLDL) и сывороточного apoA-I [87, 88]. Также открыты следующие потенциальные механизмы противовоспалительного эффекта статинов, опосредованные через сигнальные пути Toll-подобных рецепторов (TLR): ингибирование пренилирования регуляторных белков, прямое или косвенное ингибирование NF- $\kappa$ B и MyD88/NF- $\kappa$ B оси наряду с активацией элементов антиоксидантного ответа (ARE) [89]. Кроме того, статины способны снижать сигнал, опосредованный трансформирующим фактором роста TGF- $\beta$  в Т-лимфоцитах, подавлять созревание человеческих дендритных клеток, вызванное oxLDL, нарушать активацию Т-лимфоцитов и стимулировать пул регуляторных Т-лимфоцитов [90]. Для раскрытия полных молекулярных механизмов и многогранного противовоспалительного потенциала статинов необходимы дальнейшие исследования.

В то же время существует ряд проблем, к примеру побочные эффекты статинов, в частности статин-индуцированные миопатия и гипергликемия, частичная и полная резистентность к статинам, наличие

остаточного (резидуального) сердечно-сосудистого риска, а также высокие уровни триглицерид-богатых липопротеинов, несмотря на достижение целевых показателей общего холестерина, а также холестерина ЛПНП и триацилглицеролов [91–97]. В связи с вышеотмеченными проблемами на сегодняшний день активно разрабатываются и внедряются в практику новые препараты, направленные на нормализацию обмена холестерина. Из большого перечня гиполипидемических молекул наиболее перспективными являются:

*1. PCSK9-модифицирующие агенты.* Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), в частности эволокумаб и алирокумаб – активно применяемые в современной клинической практике инновационные препараты [98–100]. Якорными исследованиями гиполипидемического потенциала эволокумаба и алирокумаба являются FOURIER [101] и ODYSSEY-OUTCOMES [102]. Согласно данным метаанализа 41 рандомизированного клинического исследования (кумулятивная выборка 76 304 пациента, из которых 49 086 получали эволокумаб, а 27 218 – алирокумаб), PCSK9 ингибиторы достоверно снижают риск развития инфаркта миокарда, рестеноза коронарных артерий и ишемического инсульта. При этом они являются хорошо переносимыми и безопасными препаратами, значительно снижающими уровни холестерина-ЛПНП [103].

Помимо весомого благоприятного эффекта на липидный обмен и на риск развития тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (MACE) [104], PCSK9 ингибиторы также проявляют значительное противовоспалительное воздействие. Исследование Европейского совместного проекта по воспалению и ремоделированию сосудистой стенки при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании атеросклероза (ATHEROREMO-IVUS) показало, что уровни PCSK9 в сыворотке крови связаны с увеличенным абсолютным объемом воспалительной бляшки и размером некротического ядра бляшки [105]. Также отмечается четкая корреляционная связь между сывороточным уровнем PCSK9 с концентрацией провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) и высокочувствительного С-реактивного белка hs-CRP [106]. Установлено, что PCSK9 усиливает инфильтрацию воспалительных моноцитов в стенку сосуда за счет взаимодействия PCSK9-LDLR (менее выражено с LRP5) с бляшками. Это непосредственно способствует дестабилизации бляшек [107].

PCSK9 сам по себе напрямую вызывает воспаление и усугубляет атеросклероз, в том числе неза-

висимо от рецептора ЛПНП. Показано, что PCSK9 усугубляет атеросклероз у мышей с нокаутом гена рецептора ЛПНП. Белок 1, ассоциированный с аденлатциклазой (CAP1), является основным трансдуктором для реализации воспалительного действия PCSK9, включая индукцию цитокинов, Toll-подобного рецептора 4, сканенджер рецепторов и рецепторного белка лектинового типа LOX-1 (окисленный рецептор липопротеинов низкой плотности 1) [108]. Ключевыми медиаторами воспалительного каскада являются тирозинкиназа селезенки (Syk) и протеинкиназа C дельта (PKC $\delta$ ), активируемые после образования комплекса PCSK9-CAP1 [109]. Установлено, что в мононуклеарах периферической крови человека уровни PCSK9 положительно коррелируют с фосфорилированием Syk, PKC $\delta$  и p65 [110]. Таким образом, противовоспалительный эффект ингибирования PCSK9 очевиден и имеет весомую клиническую значимость.

В контексте обсуждения лекарственных подходов, базирующихся на PCSK9, стоит обсудить препарат на основе малой интерферирующей РНК (миРНК) – инклизирин [111, 112]. Инклизирин представляет собой двухцепочечную модифицированную миРНК, связанную с N-ацетилгалактозамином (GalNAc). GalNAc является лигандом асиалогликопротеинового рецептора, экспрессируемого гепатоцитами. Препарат специфически связывается с матричной РНК, транскрибирующей последовательность гена, кодирующего PCSK9 [113]. Таким образом, инклизирин, будучи миРНК, нарушает трансляцию PCSK9, расщепляя мРНК и тем самым снижая выработку PCSK9. Якорными, в отношении гиполипидемического потенциала, являются серии исследования ORION [114], которые наряду с метаанализами [115, 116] подтверждают клиническую эффективность данной стратегии как в отношении достижения целевых показателей липидограммы, так и снижения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Стоит отметить, что часть серий исследования ORION продолжают по сегодняшний день.

2. *Ингибиторы липопротеина (а).* Липопротеин (а), или ЛП(а), – независимый фактор общего и резидуального риска ССЗ [117, 118]. У лиц с высоким уровнем ЛП(а) (>125 нмоль/л; >50 мг/дл) наблюдается повышение активности воспаления стенки артерий, характеризующееся активацией эндотелия окисленными фосфолипидами, переносимыми ЛП(а), и привлечением циркулирующих моноцитов, что приводит к повышенной секреции хемоаттрактантов и провоспалительных цитокинов, росту экспрессии молекул адгезии и миграции лейкоцитов через сосудистую стенку [119]. К сожалению, здо-

ровый образ жизни слабо влияет на уровень ЛП(а), поэтому иногда единственным выходом из ситуации является экстракорпоральная терапия, а именно аферез липопротеидов, что также подтверждается в последнем консенсусе Американской ассоциации сердца от 2024 г. по проведению афереза ЛП [120].

Частицы ЛП(а) могут пересекать эндотелиальный барьер, задерживаться в артериальной стенке и способствовать росту атеросклеротических бляшек [121]. Окисленные фосфолипиды, переносимые ЛП(а), запускают апоптоз макрофагов и способствуют «нестабильности» атером [122]. Липопротеин (а) содействует воспалению стенки артерий, повышая экстравазацию моноцитов и активацию эндотелия [123]. Установлено, что эти эффекты реализуются посредством молекул адгезии ICAM-1, а также за счет роста активности фермента 6-фосфофрукто-2-киназы/фруктозо-2,6-бисфосфатазы (PFKFB)-3, индуцированной ЛП(а) [124].

Данная группа препаратов является инновационным подходом в гиполипидемической терапии, так как высокий уровень ЛП(а) – сильный и независимый фактор риска ССЗ. С 2024 г. известны следующие препараты: пелакарсен [125], олпасиран [126], зерласиран [127], леподисиран [128] и мувалаплин [129]. Стоит отметить, клинические исследования препаратов данной группы вызвали большой интерес в научном мире, в частности OCEAN(a)-DOSE [130], KRAKEN [131], ALPACAR [132] и другие.

3. *Антисмысловые олигонуклеотиды.* Воланесорсен и олезарсен являются антисмысловыми олигонуклеотидами против мРНК аполипопротеина С3 (АПОС3); данные препараты активно изучаются в качестве средства лечения синдрома семейной хиломикронемии [133]. Воланесорсен блокирует синтез аполипопротеина С3 в ядре гепатоцитов путем ингибирования мРНК АПОС3; существует два основных клинических исследования с воланесорсеном: APPROACH [134] и его открытая расширенная часть (OLE) [135], а также COMPASS [136]. Олезарсен является усовершенствованной формой воланесорсена, поскольку конъюгирован с N-ацетилгалактозамином, аминоксахаридом с сильным сродством связывания с рецептором асиалогликопротеина типа 1, что улучшает его адресную доставку в гепатоциты [137]. Доказательная база эффективности данного препарата представлена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [138], где установлено, что олезарсен понижает уровни аполипопротеина С3, триацилглицеролов и атерогенных липопротеинов у пациентов с умеренной гипертриацилглицеролиемией и высоким риском или с установленным сердечно-сосудистым заболеванием.



4. *Бемпедоевая кислота*. Бемпедоевая кислота – длинноцепочечная тетраметилзамещенная кетодикислота, представленная линейной молекулой. Принадлежит к семейству «мошеннических» жирных кислот [139]. Бемпедоевая кислота – гипOLIпидемический препарат, представляющий собой ингибитор фермента АТФ-цитратлиазы, катализирующей одну из реакций синтеза холестерина [140]. Это первый в своем классе лекарственный препарат, который действует путем ингибирования аденозинтрифосфат-цитрат-лиазы [141]. Выявлено, что главным отличием механизма действия бемпедоевой кислоты является образование ее активного метаболита только в печени, поэтому она не вызывает мышечных нежелательных реакций [142].

Безопасность и эффективность длительного применения бемпедоевой кислоты рассматривалась в программе CLEAR (Cholesterol Lowering via BEmpedoic Acid, an ACL-inhibiting Regimen), включающей следующие четыре исследования фазы 3: CLEAR Tranquility [143], CLEAR Harmony [144], CLEAR Wisdom [145] и CLEAR Serenity [146].

Бемпедоевая кислота приводит к активации экспрессии рецепторов ЛПНП, снижению уровня холестерина ЛПНП, ослаблению атерогенеза, снижению уровня липидов в гепатоцитах и массы тела, а также к улучшению гликемического контроля [147, 148]. В этом отношении как генетическое ингибирование ACLY (АТФ цитратлиазы) в гепатоцитах, так и фармакологическое ингибирование ACLY с помощью бемпедоевой кислоты подавляет синтез жирных кислот и холестерина и увеличивает окисление жирных кислот без увеличения уровня циркулирующих триацилглицеролов. Более того, исследования на мышечных звездчатых клетках печени и человека показали, что бемпедоевая кислота также тормозит развитие фиброза печени за счет подавления путей, участвующих в образовании коллагена [149].

5. *Эвинакумаб*. Эвинакумаб – моноклональное антитело против ангиопотен-ассоциированного пептида 3 (ANGPTL3), циркулирующего белка, секретируемого печенью, который регулирует гидролиз триглицеридов липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП); данный препарат применяется, как правило, при рефрактерной гомозиготной семейной гиперхолестеролемии [150].

6. *Ломитапид*. Ломитапид снижает уровень холестерина путем ингибирования микросомального белка-переносчика триацилглицеролов (МТР) [151]. МТР участвует в загрузке триацилглицеролов на апо-липопротеин В100, который является частью сборки ЛПОНП. После секреции гепатоцитами ЛПОНП преобразуются в ЛПНП. Блокируя сборку ЛПОНП,

ломитапид снижает высвобождение ЛПОНП и опосредованную ЛПОНП секрецию триацилглицеролов, что приводит к снижению концентрации ЛПНП в плазме крови [152]. Ломитапид одобрен FDA и ЕМА для лечения взрослых пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеролемией в качестве дополнения к диете с низким содержанием жиров и другим липид-снижающим методам лечения с ЛПНП-аферезом и без него [151].

Несмотря на столь внушительный терапевтический потенциал новых лекарственных препаратов, в силу отсутствия крупномасштабных двойных слепых рандомизированных исследований, а также отсутствия большего клинического опыта применения и высокой стоимости, они являются терапией запаса (резерва) и назначаются в случаях, если при максимально допустимой (переносимой) дозе статина с эзетимибом не достигаются целевые показатели липидограммы и (или) отмечается полная непереносимость статинов [153, 154].

7. *Колхицин*. В контексте тенденций в современной кардиологии отдельно стоит остановиться на роли колхицина в терапии атеросклероза. Колхицин является важным лекарственным препаратом, механизм действия которого связан с влиянием на структуру и функцию клетки. Данный препарат оказывает двухфазное действие на микротрубочки, так как в низких концентрациях останавливает рост микротрубочек, а в высоких – способствует их деполяризации [155]. Колхицин ингибирует полимеризацию тубулина, разрушая клеточный цитоскелет, что приводит к нарушению ряда внутриклеточных процессов, включая митоз, внутриклеточный транспорт и фагоцитоз [156]. Кроме того, колхицин ингибирует хемотаксис и адгезию нейтрофилов к воспаленному эндотелию, в том числе опосредованно за счет изменения экспрессии VE-селектина на эндотелиоцитах [157]. Колхицин также тормозит экспрессию L-селектина, предотвращая рекрутирование нейтрофилов, и влияет на функцию нейтрофилов, ограничивая их экстравазацию, а также нормализует макрофагальную активность и функционирование инфлам-массы [158].

Помимо влияния на нейтрофилы, колхицин демонстрирует антитромботическую активность, снижает лейкоцитарно-тромбоцитарную агрегацию (как моноцитарную, так и нейтрофильную), а также уровень поверхностных маркеров активности тромбоцитов, таких как P-селектин и PAC-1 (активированный GP IIb/IIIa) [159].

Таким образом, разнообразные эффекты колхицина, включающие модуляцию цитоскелета клетки, противовоспалительную и антитромботическую ак-

тивность, обуславливают его высокую клиническую значимость в понижении общего и резидуального сердечно-сосудистого риска при атеросклерозе [160]. Имеется обширная доказательная база использования колхицина при атеросклерозе, в частности стоит упомянуть следующие исследования: COLCOT (COLchicine Cardiovascular Outcomes) [161], LoDoCo (Low Dose Colchicine) [162], COVERT-MI (Colchicine for Left Ventricular Infarct Size Reduction in Acute Myocardial Infarction) [163], CONVINCENCE (Colchicine for prevention of Vascular Inflammation in Non-CardioEmbolic Stroke) [164].

8. *Биологически активные добавки в липидологии.* Параллельно конвенциональной медикаментозной терапии активно изучается роль различных биологически активных веществ с гипوليцидемической активностью, в частности хитозана, урсоловой кислоты, наттокиназы, спермидина, таурина, экстрактов косточек винограда и граната, а также множества других соединений природного происхождения, позиционируемых в качестве атеропротективных и гипوليцидемических веществ [165, 166]. Традиционно данная тема считается дискуссионной. К сожалению, имеющиеся данные касательно эффективности и безопасности указанных соединений ограничены, трудно сопоставимы, а иногда и вовсе противоречивы.

В то же время это не исключает их возможной пользы, что подтверждается в ходе крупных плацебо-контролируемых двойных слепых рандомизированных исследований. Так, например, в ходе исследования COSMOS (COcoa Supplements and Multivitamin Outcomes Study) получена доказательная база по благоприятному воздействию флавоноидов какао на уровень сердечно-сосудистой смертности – снижение на 27% [167]. Также в рамках сетевого метаанализа (131 исследование, общая выборка 13 062 пациента) проведено сравнительное исследование эффективности различных диетических добавок, таких как артишок, берберин, бергамот, чеснок, экстракт зеленого чая, растительные стеролы/станолы, поликозанола, красный дрожжевой рис, силимарин, спирулина. Установлено, что наибольшим атеропротективным эффектом обладают экстракты бергамота и красного дрожжевого риса [168].

Необходимо помнить, что в подавляющем большинстве случаев положительный эффект вышеотмеченных соединений, хотя и является статистически значимым по отношению к группе плацебо, но не сопоставим со статинами. Интерпретация данных имеющихся исследований сильно осложняется высокой вариабельностью биологических свойств сырья природного происхождения, зависящей как от условий жизненного цикла организмов продуцентов, так и

условий его получения, обработки и хранения. Таким образом, полученные данные стоит трактовать с осторожностью. Однако ценность полученных результатов нельзя недооценивать и их стоит учитывать в клинической практике, например, при составлении персонализированного рациона питания, с учетом грамотно поставленной цели проводимого вмешательства.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представление об атеросклерозе вышло далеко за пределы концепции «простого» нарушения липидного обмена. Современные данные подчеркивают центральную роль воспаления на всех стадиях атеросклеротического континуума. Стоит отметить, что при атеросклерозе активируется как врожденный, так и приобретенный иммунитет, запуская воспалительную реакцию как локально, так и системно в виде системного вялотекущего воспаления.

Таким образом, циркулирующие цитокины не только отражают повышенный сердечно-сосудистый риск, но и могут непосредственно способствовать развитию и дестабилизации атеросклеротической бляшки. Понимание роли воспаления в патогенезе атеросклероза открывает важные клинически значимые перспективы. Поиск молекулярной сигнатуры воспалительного каскада аССЗ в перспективе позволит разработать специфическую противовоспалительную стратегию, что в комплексе с подходами персонализированной медицины выведет возможности профилактической кардиологии на качественно новый уровень.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452.
2. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А. и др. Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2739.
3. Погосова Н.В., Бойцов С.А. Профилактическая кардиология 2024: состояние проблемы и перспективы развития. *Кардиология*. 2024;64(1):4–13. DOI: 10.18087/cardio.2024.1.n2636.
4. Погосова Н.В. Значимость кардиореабилитации в эпоху современного лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*. 2022;62(4):3–11. DOI: 10.18087/cardio.2022.4.n2015.
5. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А. и др. Анализ

- распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):15–23. DOI: 10.17116/profmed201619115-23.
6. Zheutlin A.R., Harris B.R.E., Stulberg E.L. Hyperlipidemia-Attributed Deaths in the U.S. in 2018–2021. *Am. J. Prev. Med.* 2024;66(6):1075–1077. DOI: 10.1016/j.amepre.2024.02.014.
7. Halcox J.P., Banegas J.R., Roy C., Dallongeville J., De Backer G., Guallar E. et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017;17(1):160. DOI: 10.1186/s12872-017-0591-5.
8. Khanali J., Ghasemi E., Rashidi M.M., Ahmadi N., Ghamari S.H., Azangou-Khyavy M. et al. Prevalence of plasma lipid abnormalities and associated risk factors among Iranian adults based on the findings from STEPs survey 2021. *Sci. Rep.* 2023;13(1):15499. DOI: 10.1038/s41598-023-42341-5.
9. Lu Y., Zhang H., Lu J., Ding Q., Li X., Wang X. et al. China patient-centered evaluative assessment of cardiac events million persons project collaborative group. Prevalence of dyslipidemia and availability of lipid-lowering medications among primary health care settings in China. *JAMA Netw. Open.* 2021;4(9):e2127573. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.27573.
10. Majee S., Banerjee A. Suppression of inflammatory macrophages reduces atherosclerosis. *J. Physiol.* 2024;602(16):3867–3869. DOI: 10.1113/JP287013.
11. Ali I., Zhang H., Zaidi S.A.A., Zhou G. Understanding the intricacies of cellular senescence in atherosclerosis: Mechanisms and therapeutic implications. *Ageing Res. Rev.* 2024;96:102273. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102273.
12. Aldana-Bitar J., Golub I.S., Moore J., Krishnan S., Verghese D., Manubolu V.S. et al. Colchicine and plaque: A focus on atherosclerosis imaging. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2024;84:68–75. DOI: 10.1016/j.pcad.2024.02.010.
13. Avagimyan A., Fogacci F., Pogoseva N., Kakturskiy L., Jndoyan Z., Faggiano A. et al. Methotrexate & rheumatoid arthritis associated atherosclerosis: A narrative review of multidisciplinary approach for risk modification by the international board of experts. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(2):102230. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102230.
14. Abdelmaseih R., Alsamman M.M., Faluk M., Hasan S.M. Cardiovascular Outcomes With Anti-Inflammatory Therapies: Review of Literature. *Curr. Probl. Cardiol.* 2022;47(6):100840. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100840.
15. Poznyak A.V., Bharadwaj D., Prasad G., Grechko A.V., Sazonova M.A., Orekhov A.N. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: focusing on cytokines. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(13):7061. DOI: 10.3390/ijms22137061.
16. Ridker P.M. The time to initiate anti-inflammatory therapy for patients with chronic coronary atherosclerosis has arrived. *Circulation.* 2023;148(14):1071–1073. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066510.
17. Theofilis P., Oikonomou E., Chasikidis C., Tsioufis K., Tousoulis D. Inflammasomes in atherosclerosis-from pathophysiology to treatment. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(9):1211. DOI: 10.3390/ph16091211.
18. Ionov A.Yu., Kuznetsova E.A., Kindalyova O.G., Kryuchkova I.V., Poplavskaya E.E., Avagimyan A.A. Clinical significance of endocrine disorders in the development of early vascular aging in males with abdominal obesity and concomitant arterial hypertension: An observational cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2024;31(1):74–87. DOI: 10.25207/1608-6228-2024-31-1-74-87.
19. L'homme L., Esser N., Riva L., Scheen A., Paquot N., Piette J. et al. Unsaturated fatty acids prevent activation of NLRP3 inflammasome in human monocytes/macrophages. *J. Lipid. Res.* 2013;54(11):2998–3008. DOI: 10.1194/jlr.M037861.
20. Bleda S., de Haro J., Varela C., Ferruelo A., Acin F. Elevated levels of triglycerides and vldl-cholesterol provoke activation of nlrp1 inflammasome in endothelial cells. *International Journal of Cardiology.* 2016;220:52–55. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.193.
21. Folco E.J., Sukhova G.K., Quillard T., Libby P. Moderate hypoxia potentiates interleukin-1 $\beta$  production in activated human macrophages. *Circ. Res.* 2014;115(10):875–883. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304437.
22. Xiao H., Lu M., Lin T.Y., Chen Z., Chen G., Wang W.C. et al. Sterol regulatory element binding protein 2 activation of NLRP3 inflammasome in endothelium mediates hemodynamic-induced atherosclerosis susceptibility. *Circulation.* 2013;128(6):632–642. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002714.
23. Lin L., Zhang M.X., Zhang L., Zhang D., Li C., Li Y.L. Autophagy, pyroptosis, and ferroptosis: new regulatory mechanisms for atherosclerosis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;9:809955. DOI: 10.3389/fcell.2021.809955.
24. Silvis M.J.M., Demkes E.J., Fiolet A.T.L., Dekker M., Bosch L., van Hout G.P.J. et al. Immunomodulation of the NLRP3 inflammasome in atherosclerosis, coronary artery disease, and acute myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2021;14(1):23–34. DOI: 10.1007/s12265-020-10049-w.
25. Martínez G.J., Celermajer D.S., Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis.* 2018;269:262–271. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027.
26. Wang X., Shen Y., Shang M., Liu X., Munn L.L. Endothelial mechanobiology in atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2023;119(8):1656–1675. DOI: 10.1093/cvr/cvad076.
27. Qaisar S., Brodsky L.D., Barth R.F., Leier C., Buja L.M., Yildiz V. et al. An unexpected paradox: wall shear stress in the aorta is less in patients with severe atherosclerosis regardless of obesity. *Cardiovasc. Pathol.* 2021;51:107313. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107313.
28. Roux E., Bougaran P., Dufourcq P., Couffignal T. Fluid shear stress sensing by the endothelial layer. *Front. Physiol.* 2020;11:861. DOI: 10.3389/fphys.2020.00861.
29. Sergin I., Evans T.D., Bhattacharya S., Razani B. Hypoxia in plaque macrophages: a new danger signal for interleukin-1 $\beta$  activation? *Circ. Res.* 2014;115(10):817–820. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.305197.
30. Zhou Z., Korteland S., Tardajos-Ayllon B., Wu J., Chambers E., Weninck J. et al. Shear stress is uncoupled from atheroprotective KLK10 in atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis.* 2024;398:118622. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.118622.

31. Shirai K., Hitsumoto T., Sato S., Takahashi M., Saiki A., Nagayama D. et al. The Process of Plaque Rupture: The role of vasa vasorum and medial smooth muscle contraction monitored by the cardio-ankle vascular index. *J. Clin. Med.* 2023;12(23):7436. DOI: 10.3390/jcm12237436.
32. Tinajero M.G., Gotlieb A.I. Recent developments in vascular adventitial pathobiology: the dynamic adventitia as a complex regulator of vascular disease. *Am. J. Pathol.* 2020;190(3):520–534. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.10.021.
33. Elmarasi M., Elmakaty I., Elsayed B., Elsayed A., Zein J., Boudaka A., Eid A. Phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis, hypertension, and aortic dissection. *J. Cell Physiol.* 2024;239(4):e31200. DOI: 10.1002/jcp.31200.
34. Mohanta S.K., Peng L., Li Y., Lu S., Sun T., Carnevale L. et al. Neuroimmune cardiovascular interfaces control atherosclerosis. *Nature.* 2022;605(7908):152–159. DOI: 10.1038/s41586-022-04673-6.
35. Sluiter T.J., Buul J.D., Huveneers S., Quax P.H., de Vries M.R. Endothelial barrier function and leukocyte transmigration in atherosclerosis. *Biomedicines.* 2021;9(4):328. DOI: 10.3390/biomedicines9040328.
36. Juettner V.V., Kruse K., Dan A., Vu V.H., Khan Y., Le J. et al. VE-PTP stabilizes VE-cadherin junctions and the endothelial barrier via a phosphatase-independent mechanism. *J. Cell Biol.* 2019;218(5):1725–1742. DOI: 10.1083/jcb.201807210.
37. Nawroth R., Poell G., Ranft A., Klop S., Samulowitz U., Fachinger G. et al. VE-PTP and VE-cadherin ectodomains interact to facilitate regulation of phosphorylation and cell contacts. *EMBO J.* 2002;21(18):4885–4895. DOI: 10.1093/emboj/cdf497.
38. Broermann A., Winderlich M., Block H., Frye M., Rossaint J., Zarbock A. et al. Dissociation of VE-PTP from VE-cadherin is required for leukocyte extravasation and for VEGF-induced vascular permeability *in vivo*. *J. Exp. Med.* 2011;208(12):2393–2401. DOI: 10.1084/jem.20110525.
39. Zhang S., Zhang Q., Lu Y., Chen J., Liu J., Li Z. et al. Roles of Integrin in Cardiovascular Diseases: From Basic Research to Clinical Implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(7):4096. DOI: 10.3390/ijms25074096.
40. Bonowicz K., Mikołajczyk K., Faisal I., Qamar M., Steinbrink K., Kleszczyński K. et al. Mechanism of extracellular vesicle secretion associated with TGF- $\beta$ -dependent inflammatory response in the tumor microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(23):15335. DOI: 10.3390/ijms232315335.
41. Lin Y.C., Sahoo B.K., Gau S.S., Yang R.B. The biology of SCUBE. *J. Biomed Sci.* 2023;30(1):33. DOI: 10.1186/s12929-023-00925-3.
42. Lin Y.C., Chang Y.J., Gau S.S., Lo C.M., Yang R.B. et al. SCUBE2 regulates adherens junction dynamics and vascular barrier function during inflammation. *Cardiovasc. Res.* 2024;120(13):1636–1649. DOI: 10.1093/cvr/cvae132.
43. Benz K., Varga I., Neureiter D., Campean V., Daniel C., Heim C. et al. Vascular inflammation and media calcification are already present in early stages of chronic kidney disease. *Cardiovasc. Pathol.* 2017;27:57–67. DOI: 10.1016/j.carpath.2017.01.004.
44. Jansen I., Cahalane R., Hengst R., Akyildiz A., Farrell E., Gijssen F. et al. The interplay of collagen, macrophages, and microcalcification in atherosclerotic plaque cap rupture mechanisms. *Basic Res. Cardiol.* 2024;119(2):193–213. DOI: 10.1007/s00395-024-01033-5.
45. Akers E.J., Nicholls S.J., Di Bartolo B.A. Plaque calcification: do lipoproteins have a role? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019;39(10):1902–1910. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.311574.
46. Shioi A., Ikari Y. Plaque calcification during atherosclerosis progression and regression. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018;25(4):294–303. DOI: 10.5551/jat.RV17020.
47. Woo S.H., Kim D.Y., Choi J.H. Roles of vascular smooth muscle cells in atherosclerotic calcification. *J. Lipid. Atheroscler.* 2023;12(2):106–118. DOI: 10.12997/jla.2023.12.2.106.
48. Zhang F., Guo X., Xia Y., Mao L. An update on the phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell Mol. Life Sci.* 2021;79(1):6. DOI: 10.1007/s00018-021-04079-z.
49. Speer M.Y., Li X., Hiremath P.G., Giachelli C.M. Runx2/Cbfa1, but not loss of myocardium, is required for smooth muscle cell lineage reprogramming toward osteochondrogenesis. *J. Cell Biochem.* 2010;110(4):935–947. DOI: 10.1002/jcb.22607.
50. Segura A.M., Radovancevic R., Connelly J.H., Loyalka P., Gregoric I.D., Buja L.M. et al. Endomyocardial nodular calcification as a cause of heart failure. *Cardiovasc. Pathol.* 2011;20(5):e185–e188. DOI: 10.1016/j.carpath.2010.08.003.
51. Zazzeroni L., Faggioli G., Pasquinelli G. Mechanisms of arterial calcification: the role of matrix vesicles. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2018;55(3):425–432. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.12.009.
52. Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнёва Е.М., Ледовских С.П., Гарбузова Е.В., Шрамко В.С. и др. Уровни металлопротеиназ и гормонов жировой ткани у мужчин с коронарным атеросклерозом. *Бюллетень сибирской медицины.* 2023;22(4):73–78. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-4-73-78.
53. Полонская Я.В., Рагино Ю.И. Металлопротеиназы и атеросклероз. *Атеросклероз.* 2017;13(3):50–55.
54. Волков А.М., Мурашов И.С., Полонская Я.В., Савченко С.В., Казанская Г.М., Кливер Е.Э., Чернявский А.М. Изменение содержания матричных металлопротеиназ и их тканевая экспрессия в атеросклеротических бляшках разных типов. *Кардиология.* 2018;58(10):12–18. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10180.
55. Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнёва Е.М., Садовский Е.В., Рагино Ю.И. Роль металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ в развитии коронарного атеросклероза. *Атеросклероз.* 2021;17(3):76–78. DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-3-76-78.
56. Olejarsz W., Łacheta D., Kubiak-Tomaszewska G. Matrix metalloproteinases as biomarkers of atherosclerotic plaque instability. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11):3946. DOI: 10.3390/ijms21113946.
57. Samah N., Ugusman A., Hamid A.A., Sulaiman N., Aminuddin A. Role of matrix metalloproteinase-2 in the development of atherosclerosis among patients with coronary artery disease. *Mediators Inflamm.* 2023;2023:9715114. DOI: 10.1155/2023/9715114.

58. Yang C., Qiao S., Song Y., Liu Y., Tang Y., Deng L. et al. Procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP) and MMP-2 are potential biomarkers of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Pathol.* 2019;43:107150. DOI: 10.1016/j.carpath.2019.107150.
59. Bräuninger H., Krüger S., Bacmeister L., Nyström A., Eyerich K., Westermann D. et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol.* 2023;118(1):18. DOI: 10.1007/s00395-023-00987-2.
60. Shakhshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Ragino Yu.I., Fishman V.S., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V. et al. Analysis of differential expression of lipid metabolism genes in atherosclerotic plaques in patients with coronary atherosclerosis. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021;36(4):156–163. DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-156-163.
61. Garbuzova E.V., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Murashov I.S. et al. Biomolecules of adipose tissue in atherosclerotic plaques of men with coronary atherosclerosis. *Kardiologiya.* 2024;64(8):39–47. DOI: 10.18087/cardio.2024.8.n2634.
62. Luo X., Lv Y., Bai X., Qi J., Weng X., Liu S. et al. Plaque erosion: A distinctive pathological mechanism of acute coronary syndrome. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:711453. DOI: 10.3389/fcvm.2021.711453.
63. Fahed A.C., Jang I.K. Plaque erosion and acute coronary syndromes: phenotype, molecular characteristics and future directions. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;18:724–734. DOI: 10.1038/s41569-021-00542-3.
64. Lv Y., Pang X., Cao Z., Song C., Liu B., Wu W. et al. Evolution and function of the notch signaling pathway: an invertebrate perspective. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(6):3322. DOI: 10.3390/ijms25063322.
65. Rizzo P., Ferrari R. The Notch pathway: a new therapeutic target in atherosclerosis? *Eur. Heart J. Suppl.* 2015;17 (Suppl. A):A74–A76. DOI: 10.1093/eurheartj/suv011.
66. Suarez Rodriguez F., Sanlidag S., Sahlgren C. Mechanical regulation of the notch signaling pathway. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2023;85:102244. DOI: 10.1016/j.ccb.2023.102244.
67. Vieceli Dalla Sega F., Fortini F., Aquila G., Campo G., Vaccarezza M., Rizzo P. Notch signaling regulates immune responses in atherosclerosis. *Front. Immunol.* 2019;10:1130. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01130.
68. Souilhol C., Tardajos Ayllon B., Li X. JAG1-NOTCH4 mechanosensing drives atherosclerosis. *Sci. Adv.* 2022;8(35):eabo7958. DOI: 10.1126/sciadv.abo7958.
69. Harrison O.J., Visan A.C., Moorjani N. Defective NOTCH signaling drives increased vascular smooth muscle cell apoptosis and contractile differentiation in bicuspid aortic valve aortopathy: A review of the evidence and future directions. *Trends Cardiovasc. Med.* 2019;29(2):61–68. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.06.008.
70. Mao C., Ma Z., Jia Y., Li W., Xie N., Zhao G. et al. Nidogen-2 maintains the contractile phenotype of vascular smooth muscle cells and prevents neointima formation via bridging jagged1-notch3 signaling. *Circulation.* 2021;144(15):1244–1261. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053361.
71. Kocelak P., Puzianowska-Kuźnicka M., Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J. Wnt signaling pathway and sclerostin in the development of atherosclerosis and vascular calcification. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2024;33(5):519–532. DOI: 10.17219/acem/169567.
72. Abou Azar F., Lim G.E. Metabolic contributions of wnt signaling: more than controlling flight. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:709823. DOI: 10.3389/fcell.2021.709823.
73. Wang K., Zhang R., Lehwald N., Tao G.Z., Liu B., Liu B. et al. Wnt/β-catenin signaling activation promotes lipogenesis in the steatotic liver via physical mTOR interaction. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023;14:1289004. DOI: 10.3389/fendo.2023.1289004.
74. Weinstock A., Rahman K., Yaacov O., Nishi H., Menon P., Nikain C.A. et al. Wnt signaling enhances macrophage responses to IL-4 and promotes resolution of atherosclerosis. *Elife.* 2021;10:e67932. DOI: 10.7554/eLife.67932.
75. Zhang Y., Wu H., He R., Ye C., Chen H., Wang J. et al. Dickkopf-2 knockdown protects against classic macrophage polarization and lipid loading by activation of Wnt/β-catenin signaling. *J. Cardiol.* 2021;78(4):328–333. DOI: 10.1016/j.jjcc.2021.04.010.
76. Hassanabad A.F., Zarzycki A.N., Patel V.B., Fedak P.W.M. Current concepts in the epigenetic regulation of cardiac fibrosis. *Cardiovasc. Pathol.* DOI: 10.1016/j.carpath.2024.107673.
77. Wang J., Hu X., Hu X., Gao F., Li M., Cui Y. et al. MicroRNA-520c-3p targeting of RelA/p65 suppresses atherosclerotic plaque formation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2021;131:105873. DOI: 10.1016/j.biocel.2020.105873.
78. Li Z., Xu C., Sun D. MicroRNA-488 serves as a diagnostic marker for atherosclerosis and regulates the biological behavior of vascular smooth muscle cells. *Bioengineered.* 2021;12(1):4092–4099. DOI: 10.1080/21655979.2021.1953212.
79. Lv D., Guo Y., Zhang L., Li X., Li G. Circulating miR-183-5p levels are positively associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1196348. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1196348.
80. Kim M., Zhang X. The profiling and role of miRNAs in diabetes mellitus. *J. Diabetes Clin. Res.* 2019;1(1):5–23. DOI: 10.33696/diabetes.1.003.
81. Jiang Q., Li Y., Wu Q., Huang L., Xu J., Zeng Q. Pathogenic role of microRNAs in atherosclerotic ischemic stroke: implications for diagnosis and therapy. *Genes Dis.* 2021;9(3):682–696. DOI: 10.1016/j.gendis.2021.01.001.
82. Mahjoubin-Tehran M., Aghaee-Bakhtiari S.H., Sahebkar A., Butler A.E., Oskuee R.K. *In silico* and *in vitro* analysis of microRNAs with therapeutic potential in atherosclerosis. *Sci. Rep.* 2022;12(1):20334. DOI: 10.1038/s41598-022-24260-z.
83. Peng Q., Yin R., Zhu X., Jin L., Wang J., Pan X. et al. miR-155 activates the NLRP3 inflammasome by regulating the MEK/ERK/NF-κB pathway in carotid atherosclerotic plaques in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *J. Physiol. Biochem.* 2022;78(2):365–375. DOI: 10.1007/s13105-022-00871-y.
84. Vavlukis M., Vavlukis A. Adding ezetimibe to statin therapy: latest evidence and clinical implications. *Drugs Context.* 2018;7:212534. DOI: 10.7573/dic.212534.
85. Tricarico P.M., Crovella S., Celsi F. Mevalonate pathway blockade, mitochondrial dysfunction and autophagy: a pos-

- sible link. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(7):16067–16084. DOI: 10.3390/ijms160716067.
86. Kim S.W., Kang H.J., Jhon M., Kim J.W., Lee J.Y., Walker A.J. et al. Statins and inflammation: new therapeutic opportunities in psychiatry. *Front. Psychiatry.* 2019;10:103. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00103.
  87. Koushki K., Shahbaz S.K., Mashayekhi K., Sadeghi M., Zayeri Z.D., Taba M.Y. et al. Anti-inflammatory action of statins in cardiovascular disease: the role of inflammasome and toll-like receptor pathways. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2021;60(2):175–199. DOI: 10.1007/s12016-020-08791-9.
  88. Zivkovic S., Maric G., Cvetinovic N., Lepojevic-Stefanovic D., Bozic Cvijan B. Anti-Inflammatory Effects of Lipid-Lowering Drugs and Supplements-A Narrative Review. *Nutrients.* 2023;15(6):1517. DOI: 10.3390/nu15061517.
  89. Frostegård J., Zhang Y., Sun J., Yan K., Liu A. Oxidized low-density lipoprotein (OxLDL)-treated dendritic cells promote activation of T cells in human atherosclerotic plaque and blood, which is repressed by statins: microRNA let-7c is integral to the effect. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(9):e003976. DOI: 10.1161/JAHA.116.003976.
  90. Fogacci F., Giovannini M., Tocci G., Imbalzano E., Borghi C., Cicero A.F.G. Effect of Coenzyme Q10 on Physical Performance in Older Adults with Statin-Associated Asthenia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J. Clin. Med.* 2024;13(13):3741. DOI: 10.3390/jcm13133741.
  91. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Виллевальде С.В. Сахарный диабет, ассоциированный с терапией статинами: статус проблемы 2018 год. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(9):89–99. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-89-99.
  92. Cicero A.F.G., Morbini M., Bove M., D'Addato S., Fogacci F., Rosticci M. et al. Additional therapy for cholesterol lowering in ezetimibe-treated, statin-intolerant patients in clinical practice: results from an internal audit of a university lipid clinic. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016;32(10):1633–1638. DOI: 10.1080/03007995.2016.1190326.
  93. Strilchuk L., Tocci G., Fogacci F., Cicero A.F.G. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Expert Opin. Pharmacother.* 2020;21(5):531–539. DOI: 10.1080/14656566.2020.1714028.
  94. Fogacci F., Borghi C., Cicero A.F.G. Misinterpreting data in lipidology in the era of COVID-19. *J. Clin. Lipidol.* 2020;14(4):543–544. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.07.004.
  95. Mohseni M., Mohammadifard N., Hassannejad R., Aghabozorgi M., Shirani F., Sadeghi M. et al. Longitudinal association of dietary habits and the risk of cardiovascular disease among Iranian population between 2001 and 2013: the Isfahan Cohort Study. *Sci. Rep.* 2023;13(1):5364. DOI: 10.1038/s41598-023-32387-w.
  96. Pauley M.E., Vinovskis C., MacDonald A., Baca M., Pyle L., Wadwa R.P. et al. Triglyceride content of lipoprotein subclasses and kidney hemodynamic function and injury in adolescents with type 1 diabetes. *J. Diabetes Complications.* 2023;37(2):108384. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108384.
  97. Liu H.H., Li S., Cao Y.X., Guo Y.L., Zhu C.G., Wu N.Q. et al. Association of triglyceride-rich lipoprotein-cholesterol with recurrent cardiovascular events in statin-treated patients according to different inflammatory status. *Atherosclerosis.* 2021;330:29–35. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.907.
  98. Fogacci F., Yerlitaş S.İ., Giovannini M., Zararsız G., Lido P., Borghi C. et al. Sex X time interactions in Lp(a) and LDL-C response to evolocumab. *Biomedicines.* 2023;11(12):3271. DOI: 10.3390/biomedicines11123271.
  99. Cicero A.F.G., Toth P.P., Fogacci F., Virdis A., Borghi C. Improvement in arterial stiffness after short-term treatment with PCSK9 inhibitors. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2019;29(5):527–529. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.01.010.
  100. Cicero A.F.G., Fogacci F., Bragagni A., Borghi C. Short-term evolocumab-induced tendon xanthomas regression in an elderly patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Intern. Emerg. Med.* 2023;18(1):307–310. DOI: 10.1007/s11739-022-03106-6.
  101. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(18):1713–1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
  102. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R. et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(22):2097–2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
  103. Bodapati A.P., Hanif A., Okafor D.K., Katyal G., Kaur G., Ashraf H. et al. PCSK-9 Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Cureus.* 2023;15(10):e46605. DOI: 10.7759/cureus.46605.
  104. Khan S.U., Talluri S., Riaz H., Rahman H., Nasir F., Bin Riaz I. et al. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2018;25(8):844–853. DOI: 10.1177/2047487318766612.
  105. Намитоков А.М., Зафираки В.К., Карабахчиева К.В. Перспективы применения PCSK-9-модифицирующих агентов при остром коронарном синдроме. *Инновационная медицина Кубани.* 2024;(2):124–128. DOI: 10.35401/2541-9897-2024-9-2-124-128.
  106. Cheng J.M., Oemrawsingh R.M., Garcia-Garcia H.M. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis.* 2016;248:117–122. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.010.
  107. Almontashiri N.A., Vilmundarson R.O., Ghasemzadeh N., Dandona S., Roberts R., Quyyumi A.A. et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies. *PLoS One.* 2014;9(9):e106294. DOI: 10.1371/journal.pone.0106294.
  108. Badimon L., Luquero A., Crespo J., Peña E., Borrell-Pages M. PCSK9 and LRP5 in macrophage lipid internalization and inflammation. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(9):2054–2068. DOI: 10.1093/cvr/cvaa254.
  109. Wu N.Q., Shi H.W., Li J.J. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 and Inflammation: An Updated Review. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:763516. DOI: 10.3389/fcvm.2022.763516.
  110. Fruchart Gaillard C., Ouadda A.B.D., Ciccone L., Girard E., Mikaeli S., Evagelidis A. et al. Molecular interactions of

- PCSK9 with an inhibitory nanobody, CAP1 and HLA-C: functional regulation of LDLR levels. *Mol. Metab.* 2023;67:101662. DOI: 10.1016/j.molmet.2022.101662.
111. Shin D., Kim S., Lee H., Lee J., Park H.W. PCSK9 stimulates Syk, PKC $\delta$ , and NF- $\kappa$ B, leading to atherosclerosis progression independently of LDL receptor. *Nat. Commun.* 2024;15(1):2789. DOI: 10.1038/s41467-024-46336-2.
112. Banerjee Y., Pantea Stoian A., Cicero A.F.G., Fogacci F., Nikolic D., Sachinidis A. et al. Inclisiran: a small interfering RNA strategy targeting PCSK9 to treat hypercholesterolemia. *Expert Opin. Drug Saf.* 2022;21(1):9–20. DOI: 10.1080/14740338.2022.1988568.
113. Cicero A.F.G., Fogacci F., Zambon A., Toth P.P., Borghi C. Efficacy and safety of inclisiran a newly approved FDA drug: a systematic review and pooled analysis of available clinical studies. *Am. Heart J. Plus.* 2022;13:100127. DOI: 10.1016/j.ahjo.2022.100127.
114. Strilchuk L., Fogacci F., Cicero A.F. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: an update of clinical data. *Expert Opin. Drug Saf.* 2019;18(7):611–621. DOI: 10.1080/14740338.2019.1620730.
115. Воевода М.И., Гуревич В.С., Ежов М.В., Сергиенко И.В. Инклисиран – новая эра в гиполлипидемической терапии. *Кардиология.* 2022;62(6):57–62. DOI: 10.18087/cardio.2022.6.n2115.
116. Khan S.A., Naz A., Qamar Masood M., Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2020;134:69–73. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.08.018.
117. Fogacci F., Di Micoli V., Sabouret P., Giovannini M., Cicero A.F.G. Lifestyle and lipoprotein(a) levels: does a specific counseling make sense? *J. Clin. Med.* 2024;13(3):751. DOI: 10.3390/jcm13030751.
118. Fogacci F., Di Micoli V., Avagimyan A., Giovannini M., Imbalzano E., Cicero A.F.G. Assessment of apolipoprotein(a) isoform size using phenotypic and genotypic methods. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(18):13886. DOI: 10.3390/ijms241813886.
119. Dzobo K.E., Kraaijenhof J.M., Stroes E.S.G., Nurmohamed N.S., Kroon J. Lipoprotein(a): an underestimated inflammatory mastermind. *Atherosclerosis.* 2022;349:101–109. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.004.
120. Gianos E., Duell P.B., Toth P.P., Moriarty P.M., Thompson G.R., Brinton E.A. et al. American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; and Council on Peripheral Vascular Disease. Lipoprotein Apheresis: Utility, Outcomes, and Implementation in Clinical Practice: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2024. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000177.
121. Di Fusco S.A., Maggioni A.P., Scicchitano P., Zuin M., D'Elia E., Colivicchi F. Lipoprotein (a), inflammation, and atherosclerosis. *J. Clin. Med.* 2023;12(7):2529. DOI: 10.3390/jcm12072529.
122. Lampsas S., Xenou M., Oikonomou E., Pantelidis P., Lysandrou A., Sarantos S. et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic diseases: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Molecules.* 2023;28(3):969. DOI: 10.3390/molecules28030969.
123. Afzal Z., Cao H., Chaudhary M., Chigurupati H.D., Nepal S., Alruwaili W. et al. Elevated lipoprotein(a) levels: A crucial determinant of cardiovascular disease risk and target for emerging therapies. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(8):102586. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102586.
124. Schnitzler J.G., Hoogeveen R.M., Ali L., Prange K.H.M., Waissi F., van Weeghel M. et al. Atherogenic lipoprotein(a) increases vascular glycolysis, thereby facilitating inflammation and leukocyte extravasation. *Circ. Res.* 2020;126(10):1346–1359. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.119.316206.
125. Karwatowska-Prokopczuk E., Lesogor A., Yan J.H., Hurh E., Hoenlinger A., Margolskee A. et al. Efficacy and safety of pelacarsen in lowering Lp(a) in healthy Japanese subjects. *J. Clin. Lipidol.* 2023;17(1):181–188. DOI: 10.1016/j.jacl.2022.12.001.
126. O'Donoghue M.L., Rosenson R.S., Gencer B., López J.A.G., Lepor N.E., Baum S.J. et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2022;387(20):1855–1864. DOI: 10.1056/NEJMoa2211023.
127. Nissen S.E., Wolski K., Watts G.F., Koren M.J., Fok H., Nicholls S.J., Rider D.A. et al. Single Ascending and Multiple-Dose Trial of Zetlasiran, a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024;331(18):1534–1543. DOI: 10.1001/jama.2024.4504.
128. Nissen S.E., Linnebjerg H., Shen X., Wolski K., Ma X., Lim S. et al. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(21):2075–2083. DOI: 10.1001/jama.2023.21835.
129. Nicholls S.J., Nissen S.E., Fleming C., Urva S., Suico J., Berg P.H. et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(11):1042–1053. DOI: 10.1001/jama.2023.16503.
130. O'Donoghue M.L., Rosenson R.S., López J.A.G., Lepor N.E., Baum S.J., Stout E. et al. The off-treatment effects of olpasiran on lipoprotein(a) lowering: OCEAN(a)-dose extension period results. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2024;84(9):790–797. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.05.058.
131. Nicholls S.J., Ni W., Rhodes G.M., Nissen S.E., Navar A.M., Michael L.F. et al. Oral Muvalaplin for Lowering of Lipoprotein(a): A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024:e2424017. DOI: 10.1001/jama.2024.24017.
132. Nissen S.E., Wang Q., Nicholls S.J., Navar A.M., Ray K.K., Schwartz G.G. et al. Zetlasiran-A Small-Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024:e2421957. DOI: 10.1001/jama.2024.21957.
133. Kolovou G., Kolovou V., Katsiki N. Volanesorsen: A new era in the treatment of severe hypertriglyceridemia. *J. Clin. Med.* 2022;11(4):982. DOI: 10.3390/jcm11040982.
134. Stroes E.S.G., Alexander V.J., Karwatowska-Prokopczuk E. Olezarsen, acute pancreatitis, and familial chylomicronemia syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2024;390(19):1781–1792. DOI: 10.1056/NEJMoa2400201.
135. Witztum J.L., Gaudet D., Freedman S.D., Alexander V.J., Digenio A., Williams K.R. et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N.*

- Engl. J. Med.* 2019;381(6):531–542. DOI: 10.1056/NEJMoa1715944.
136. Witztum J.L., Gaudet D., Arca M., Jones A., Soran H., Gouni-Berthold I. et al. Corrigendum to Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome: Long-term efficacy and safety data from patients in an open-label extension trial. *J. Clin. Lipidol.* 2024;18(3):e482–e483. DOI: 10.1016/j.jacl.2023.09.010.
  137. Gouni-Berthold I., Alexander V.J., Yang Q., Hurh E., Steinhagen-Thiessen E., Moriarty P.M. et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(5):264–275. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00046-2.
  138. Hegele R.A. Apolipoprotein C-III inhibition to lower triglycerides: one ring to rule them all? *Eur. Heart J.* 2022;43(14):1413–1415. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab890.
  139. Tardif J.C., Karwatowska-Prokopeczuk E., Amour E.S., Ballantyne C.M., Shapiro M.D., Moriarty P.M. et al. Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2022;43(14):1401–1412. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab820.
  140. Петросян А.С., Рудь Р.С., Поляков П.П., Каде А.Х., Занин С.А. Патогенетические основы эффектов бемпедоевой кислоты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2022;18(6):734–741. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-12-11.
  141. Ruscica M., Sirtori C.R., Carugo S., Banach M., Corsini A. Bempedoic acid: for whom and when. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2022;24(10):791–801. DOI: 10.1007/s11883-022-01054-2.
  142. Мазеркина И.А., Букатина Т.М., Александрова Т.В. Эффективность бемпедоевой кислоты как гиполипидемического средства. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2023;11(3):292–302. DOI: 10.30895/2312-7821-2023-11-3-292-302.
  143. Ballantyne C.M., Banach M., Mancini G.B.J., Lepor N.E., Hanselman J.C., Zhao X. et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018;277:195–203. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002.
  144. Ray K.K., Bays H.E., Catapano A.L., Lalwani N.D., Bloedon L.T., Sterling L.R. et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(11):1022–1032. DOI: 10.1056/NEJMoa1803917.
  145. Goldberg A.C., Leiter L.A., Stroes E.S.G., Baum S.J., Hanselman J.C., Bloedon L.T. et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(18):1780–1788. DOI: 10.1001/jama.2019.16585.
  146. Laufs U., Banach M., Mancini G.B.J., Gaudet D., Bloedon L.T., Sterling L.R. et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(7):e011662. DOI: 10.1161/JAHA.118.011662.
  147. Pinkosky S.L., Filippov S., Srivastava R.A., Hanselman J.C., Bradshaw C.D., Hurley T.R. et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J. Lipid Res.* 2013;54(1):134–151. DOI: 10.1194/jlr.M030528.
  148. Pinkosky S.L., Newton R.S., Day E.A., Ford R.J., Lhotak S., Austin R.C., Birch C.M. et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat. Commun.* 2016;7:13457. DOI: 10.1038/ncomms13457.
  149. Morrow M.R., Batchuluun B., Wu J., Ahmadi E., Leroux J.M., Mohammadi-Shemirani P. et al. Inhibition of ATP-citrate lyase improves NASH, liver fibrosis, and dyslipidemia. *Cell Metab.* 2022;34(6):919–936.e8. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.05.004.
  150. Raal F.J., Rosenson R.S., Reeskamp L.F., Hovingh G.K., Kastelein J.J.P., Rubba P. et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(8):711–720. DOI: 10.1056/NEJMoa2004215.
  151. Gill P.K., Hegele R.A. New biological therapies for low-density lipoprotein cholesterol. *Can. J. Cardiol.* 2023;39(12):1913–1930. DOI: 10.1016/j.cjca.2023.08.003.
  152. Esba L.C.A., Alharbi H. Lomitapide: a medication usage evaluation and a formulary perspective. *Glob. J. Qual. Saf. Healthc.* 2024;7(2):59–62. DOI: 10.36401/JQSH-23-32.
  153. Dybiec J., Baran W., Dąbek B., Fularski P., Młynarska E., Radziach E. et al. Advances in treatment of dyslipidemia. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(17):13288. DOI: 10.3390/ijms241713288.
  154. Soppert J., Lehrke M., Marx N., Jankowski J., Noels H. Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2020;159:4–33. DOI: 10.1016/j.addr.2020.07.019.
  155. Bagheri Kholenjani F., Shahidi S., Vaseghi G., Ashoorion V., Sarrafzadegan N., Siavash M. et al. First Iranian guidelines for the diagnosis, management, and treatment of hyperlipidemia in adults. *J. Res. Med. Sci.* 2024;29:18. DOI: 10.4103/jrms.jrms\_318\_23.
  156. Leung Y.Y., Yao Hui L.L., Kraus V.B. Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin. Arthritis Rheum.* 2015;45(3):341–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013.
  157. Zhou H., Khan D., Gerdes N., Hagenbeck C., Rana M., Cornelius J.F. et al. Colchicine protects against ethanol-induced senescence and senescence-associated secretory phenotype in endothelial cells. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(4):960. DOI: 10.3390/antiox12040960.
  158. Aldana-Bitar J., Golub I.S., Moore J., Krishnan S., Verghese D., Manubolu V.S. et al. Colchicine and plaque: a focus on atherosclerosis imaging. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2024;84:68–75. DOI: 10.1016/j.pcad.2024.02.010.
  159. Tucker B., Goonetilleke N., Patel S., Keech A. Colchicine in atherosclerotic cardiovascular disease. *Heart.* 2024;110(9):618–625. DOI: 10.1136/heartjnl-2023-323177.
  160. Zhang F.S., He Q.Z., Qin C.H., Little P.J., Weng J.P., Xu S.W. Therapeutic potential of colchicine in cardiovascular medicine: a pharmacological review. *Acta Pharmacol. Sin.* 2022;43(9):2173–2190. DOI: 10.1038/s41401-021-00835-w.



161. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P. et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(26):2497–2505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388.
162. Nidorf S.M., Fiolet A.T.L., Mosterd A., Eikelboom J.W., Schut A., Opstal T.S.J. et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(19):1838–1847. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372.
163. Bresson D., Roubille F., Prieur C., Biere L., Ivanov F., Bouleti C. et al. Colchicine for Left Ventricular Infarct Size Reduction in Acute Myocardial Infarction: A Phase II, Multi-center, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study Protocol – The COVERT-MI Study. *Cardiology.* 2021;146(2):151–160. DOI: 10.1159/000512772.
164. Kelly P., Lemmens R., Weimar C., Walsh C., Purroy F., Barber M. et al. Long-term colchicine for the prevention of vascular recurrent events in non-cardioembolic stroke (CONVINCE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2024;404(10448):125–133. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00968-1.
165. Fogacci F., Al Ghasab N.S., Di Micoli V., Giovannini M., Cicero A.F.G. Cholesterol-lowering bioactive foods and nutraceuticals in pediatrics: clinical evidence of efficacy and safety. *Nutrients.* 2024;16(10):1526. DOI: 10.3390/nu16101526.
166. Cicero A.F.G., Fogacci F. The year in nutrition medicine 2023. *Arch. Med. Sci.* 2023;19(6):1599–1601. DOI: 10.5114/aoms/174787.
167. Sesso H.D., Manson J.E., Aragaki A.K., Rist P.M., Johnson L.G., Friedenberg G. et al. Effect of cocoa flavanol supplementation for the prevention of cardiovascular disease events: the Cocoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS) randomized clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022;115(6):1490–1500. DOI: 10.1093/ajcn/nqac055.
168. Osadnik T., Goławski M., Lewandowski P., Morze J., Osadnik K., Pawlas N. et al. A network meta-analysis on the comparative effect of nutraceuticals on lipid profile in adults. *Pharmacol. Res.* 2022;183:106402. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106402.

## Вклад авторов

Авагимян А.А., Кактурский Л.В., Уразова О.И., Трофименко А.И., Сукиасян Л.М., Коган Е.А., Демура Т.А., Погосова Н.В. – сбор, обобщение и анализ данных литературы, написание текста и оформление рукописи. Погосова Н.В., Уразова О.И., Кактурский Л.В., Демура Т.А., Коган Е.А. – редактирование, критический анализ текста и утверждение окончательного варианта рукописи.

## Информация об авторах

**Авагимян Ашот Арманович** – канд. мед. наук, преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, ЕГМУ им. М. Гераци, г. Ереван, avagimyan.cardiology@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5383-835>

**Кактурский Лев Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, науч. руководитель НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, г. Москва, levkaktur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7896-2080>

**Уразова Ольга Ивановна** – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, urazova.oi@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

**Трофименко Артем Иванович** – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии, КубГМУ, г. Краснодар, artemtrofimenko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

**Сукиасян Лилит Магаковна** – канд. мед. наук, науч. сотрудник, Центральная научная исследовательская лаборатория, ЕГМУ им. М. Гераци, г. Ереван, lilit.sukiasyan@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7696-0639>

**Коган Евгения Алтаровна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова, зав. референс-центром патоморфологических и иммуногистохимических методов исследований, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, kogan\_e\_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

**Демура Татьяна Александровна** – д-р мед. наук, профессор, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии, проректор по научной деятельности, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, demura\_t\_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

**Погосова Нана Вачиковна** – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зам. генерального директора по науке и профилактической кардиологии, НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова; зав. кафедрой доказательной медицины, РУДН им. Патриса Лумумбы, г. Москва, nanapogosova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

(✉) **Авагимян Ашот Арманович**, avagimyan.cardiology@mail.ru

Поступила в редакцию 05.12.2024;  
одобрена после рецензирования 19.12.2024;  
принята к публикации 20.12.2024