



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

5 (67) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

5 (67)

2024

Май

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 616.12-07

МЕНЯЮЩАЯ КАРТИНА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Алиева Р.Б. <https://orcid.org/0000-0003-3936-0815>

Шек А.Б. <https://orcid.org/44160974600>

Республиканский специализированный научный практический медицинский центр нейрохирургии (РСНПМЦН), Ташкент, Узбекистан 1000025, Город Ташкент, улица Хумоюн № 40 +998 (71) 264-96-10 <http://neuro.uz/>

✓ Резюме

Новые открытия в нашем представлении и понимании течения атеросклеротического процесса приводят ученых всего мира к пересмотру устаревших концепций его развития. Появляющиеся новейшие данные потенцируют значительную эволюцию концепций, касающихся атеросклероза, и ставят под сомнение многие предыдущие представления о его течении. Риск развития атеросклероза больше не сосредоточен в западных странах, и на данном этапе представляет собой причину большинства смертей во всем мире. Атеросклероз в настоящее время, в сравнении с недавним прошлым чаще стал поражать более молодых людей и больше женщин, а также людей самого разного этнического происхождения. Профиль факторов риска смещается от традиционных таких как уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), артериального давления и курения. Недавние исследования поставили под сомнение защитные эффекты липопротеинов высокой плотности и теперь фокусируются на липопротеинах, богатых триглицеридами, в дополнение к липопротеинам низкой плотности, как причинных факторах атеросклероза. Нетрадиционные причины атеросклероза, такие как нарушение сна, отсутствие физической активности, микробиом, загрязнение воздуха окружающей среды и стресс, также привлекают внимание исследователей. Пути воспаления и лейкоциты связывают как традиционные, так и новые факторы риска с меняющимся поведением клеток артериальной стенки. Открытия последних лет обращают внимание исследователей на роль костного мозга в исследовании патогенеза атеросклероза. Было выявлено, что соматические мутации в стволовых клетках могут вызывать клональный гемопоэз, который представляет собой ранее нераспознанный, но распространенный и мощный возрастной фактор, вносящий вклад в риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Характеристики механизмов, лежащих в основе тромботических осложнений атеросклероза, вышли за рамки концепции «уязвимых бляшек». Эти достижения в новом понимании биологии атеросклероза открыли возможности для терапевтических вмешательств, которые обещают улучшить как профилактику так и лечение распространенных атеросклеротических заболеваний.

Ключевые слова: атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, ишемическая болезнь сердца, липиды, статины.

АТЕРОСКЛЕРОЗНИНГ ЎЗГАРУВЧАН ТАСВИРИ

Алиева Р.Б., Шек А.Б.

Республика ихтисослаштирилган нейрохирургия илмий амалий тиббиёт маркази Ўзбекистон (RINIATM) 1000025, Тошкент шаҳри, Хумоюн кўчаси 40.
Тел: +998 (71) 264-96-10 <http://neuro.uz/>

✓ Резюме

Пайдо бўлаётган энг янги маълумотлар атеросклерозга тегишли концепциялар эволюциясини кучайтириб, касаллик кечилиши тўғрисидаги аввалги тасавурларни гумон остига қўймоқда. Атеросклероз ривожланиши хавфи эндиликда фақат зарб

мамлакатларидагина эмас, балки бутун дунёдаги кўпчилик ўлимларнинг сабаби бўлиб қолмоқда. Ҳозирги пайтда атеросклероз аввал эътироф этилганидан фарқли ўлароқ ёшироқ кишиларни ва кўпроқ аёлларни, келиб чиқиши турли этник гуруҳларга тегишли одамларни шикастламоқда. Паст зичликдаги липопротеинлар (ЛЗЛП) холестерини даражаси, артериал босим ва тамаки чекиш камайгани сари хавф омиллари профили ҳам ўзгариб боради. Яқинда ўтказилган тадқиқотлар юқори зичликдаги липопротеинларнинг ҳимоя таъсирини гумон остига қўйди, эндиликда атеросклероз сабаби омиллари сифатида паст зичликдаги липопротеинлар билан бир қаторда триглицеридларга бой липопротеинларга эътибор қаратди. Уйқунинг бузилиши, жисмоний фаолликнинг йўқлиги, микробиом, ҳавонинг ифлосланиши ва атроф-муҳит стресси каби атеросклерознинг ноанъанавий сабаблари шунингдек тадқиқотчилар эътиборини жалб қилмоқда. Яллигланиш йўллари ва лейкоцитлар ҳам анъанавий, ҳам янги хавф омилларини артериал девор ҳужайралари ҳаракатининг ўзгариши билан боғлайди. Атеросклероз патогенезини тадқиқ қилишда кўмик роли қуйидагиларни аниқлаб берди: ўзақ ҳужайралардаги соматик мутациялар аввал ноаниқ бўлган, бироқ кенг тарқалган ва кучли ёш омили ҳисобланган ва юрак-қон томир касалликлари ривожланиши хавфига улуш қўйган клонал гемопөзни чақириши мумкин. Атеросклерознинг тромботик асоратлари асосида ётган механизмлар тавсифномалари “заиф пиллакчалар” концепцияси доирасидан ташқарига чиқди. Атеросклероз биологиясини янги тасаввуридаги ушбу ютуқлар терапевтик аралашувлар учун янги имкониятларни очиб берди, улар кенг тарқалган атеросклеротик касалликларнинг ҳам профилактикасини, ҳам терапиясини яхшилашга ваъда беради.

Калит сўзлар: атеросклеротик юрак-қон томир касалликлари, хавф омиллари, коронар юрак касаллиги, липидлар, статинлар.

VARIABLE IMAGE OF ATHEROSCLEROSIS

Alieva R.B., Shek A.B.

Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Neurosurgery (RSSPMCN),
Tashkent, Uzbekistan 100025, Tashkent city,
Humoyun street N. 40 +998 (71) 264-96-10 <http://neuro.uz/>

✓ *Resume*

Emerging evidence has spurred a considerable evolution of concepts relating to atherosclerosis, and has called into question many previous notions. Here I review this evidence, and discuss its implications for understanding of atherosclerosis. The risk of developing atherosclerosis is no longer concentrated in Western countries, and it is instead involved in the majority of deaths worldwide. Atherosclerosis now affects younger people, and more women and individuals from a diverse range of ethnic backgrounds, than was formerly the case. The risk factor profile has shifted as levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, blood pressure and smoking have decreased. Recent research has challenged the protective effects of high-density lipoprotein, and now focuses on triglyceride-rich lipoproteins in addition to low-density lipoprotein as causal in atherosclerosis. Non-traditional drivers of atherosclerosis—such as disturbed sleep, physical inactivity, the microbiome, air pollution and environmental stress—have also gained attention. Inflammatory pathways and leukocytes link traditional and emerging risk factors alike to the altered behaviour of arterial wall cells. Probing the pathogenesis of atherosclerosis has highlighted the role of the bone marrow: somatic mutations in stem cells can cause clonal haematopoiesis, which represents a previously unrecognized but common and potent age-related contributor to the risk of developing cardiovascular disease. Characterizations of the mechanisms that underpin thrombotic complications of atherosclerosis have evolved beyond the ‘vulnerable plaque’ concept. These advances in our understanding of the biology of atherosclerosis have opened avenues to therapeutic interventions that promise to improve the prevention and treatment of now-ubiquitous atherosclerotic diseases.

Keywords: atherosclerotic cardiovascular diseases, risk factors, coronary heart disease, lipids, statins.

Актуальность

Фокус внимания на атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания считающейся в недавнем прошлом проблемой, сконцентрированной в промышленно развитых странах, теперь охватывают весь земной шар. Мы стали свидетелями «эпидемиологического перехода» (1,2). Улучшение санитарных условий, вакцинации и лечения острых инфекций снизило распространенность инфекционных заболеваний в развивающихся странах, и теперь больше людей выживают и страдают от хронических заболеваний, таких как атеросклероз (3). Принятие не здорового режима питания, возможно, также способствовало этой тенденции. Продолжительность жизни возросла только для того, чтобы человечество столкнулось с последствиями атеросклероза, такими как инфаркт миокарда, ишемическая кардиомиопатия (которая является наиболее распространенной причиной сердечной недостаточности), инсультами (которые часто лишают людей независимости, мобильности, познания или способности общаться) и периферическими заболеваниями артерий нижних конечностей, которые приводят к инвалидизации и ограничению активности, подвергая риску потери конечности.

Цель исследования: Эти условия способствуют «расширению заболеваемости» в развивающихся странах, предотвращая острые проявления так что, хотя многие люди избегают ранней смерти, им приходится нести бремя не только хронических ССЗ, но также артрита, депрессии и других препятствий на пути к здоровой активной полноценной жизни. Сегодня основной риск развития сердечно-сосудистых заболеваний приходится не на западные страны, а на более густо населенные развивающиеся страны. Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются основной причиной большей части стран мира. Глобальное распространение АССЗ создает острую необходимость понимания как патогенеза болезни, но так же диктует необходимость трансформации в подходах к лечению и разработки снижения бремени атеросклероза Мы рассматриваем актуальные концепции атерогенеза, возможности профилактики и лечения атеросклероза, открывающиеся благодаря новому пониманию патогенеза этого грозного состояния.

Материал и метод исследования

Еще недавно классическим кандидатом на сердечный приступ был мужчина средних лет с гипертонией и гиперхолестеринемией, который курил сигареты. За последние десятилетия портрет пациента существенно изменилась. Теперь у нас есть эффективные методы не только лечения артериальной гипертензии и дислипидемии, но и улучшились возможности контролирования этих состояний (4). Снижение курения, сопровождающееся уменьшением пассивного курения, прочно вошло во многие общества. Мы также стали свидетелями огромных изменений среди людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями особенно это касается контроля состояния оказания помощи пациентам с острым коронарным синдромом. ИБС в настоящее время поражает все больше молодых женщин, и – с учетом старения населения во многих странах – на долю пожилых людей теперь приходится все большая доля пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (4,5,6).

Эпидемия ожирения охватила весь мир (7,8). Избыточный вес (особенно абдоминальное ожирение) и жировой гепатоз печени (неалкогольная жировая болезнь печени) вызывают резистентность к инсулину, что создает основу для диабета и неразрывно связана с гипертонией. С метаболической точки зрения люди некоторых этнических групп особенно плохо переносят накопление висцеральной жировой ткани (9). Так для жителей Азии и Южной Азии, учитывая их большую численность, рост благосостояния, с отказом от традиционных пищевых привычек, продолжающееся употребление табака, а также растущее бремя ожирения и диабета (часто сопровождающегося гипертонией) представляют собой огромную проблему для общественного здравоохранения и вносит непоправимый вклад в региональный рост риска АССЗ.

Вместо повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) повышение уровня липопротеинов, богатых триглицеридами (нЛВП) и низких липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), теперь составляет профиль липидных нарушений у многих пациентов, получающих лечение по поводу АССЗ (10). Высокоэффективные и в настоящее время недорогие методы снижения ЛПНП способствовали общему снижению ЛПНП. Тогда как

ожирение, и сопровождающая его резистентность к инсулину, а так же диета с высоким содержанием углеводов потенцирует рост «метаболического синдрома», характеризующимся повышением Хс-нЛВП. Распространенность этого кластера, который также включает увеличенную окружность талии, низкий уровень холестерина ЛПВП, артериальную гипертензию и повышенный уровень глюкозы в крови натошак, выросла на 35% с 1988–1994 по 2007–2012 годы в США(11). Таким образом, женщины в развивающихся странах несут все большее бремя АССЗ. Во многих странах с высоким уровнем дохода благодаря успехам в контроле факторов риска довелось снизить АССЗ, в то же время в регионах с низким уровнем дохода АССЗ в настоящее время преобладают. Исследование «Глобальное бремя болезней» показывает, что распространенность ИБС в мире выросла с примерно 100 миллионов в 1990 году до более чем 180 миллионов случаев в 2019 году (8). В некоторых регионах США и Великобритании снижение распространенности ИБС, в результате контроля факторов риска, замедлилось или остановилось в период с 2014 по 2019 год (8). АССЗ стали глобальной проблемой, и мы, возможно, теряем позиции в профилактике даже в странах с более высокими доходами.

Переоценка липидных факторов риска: ЛПНП частица, окруженная своим характерным компонентом апополипротеином В, вызывает атеросклероз (12,13). Если бы концентрация ЛПНП во всей популяции сохранялась на уровне новорожденного, атеросклероз вполне мог бы быть орфанным заболеванием (14). Длительное продолжительное воздействие повышенных концентраций ЛПНП определенно связаны с атеросклеротическим заболеванием (13,15). Однако, выявление гиперхолестеринемии и лечение детей и подростков гиполипидемическими препаратами, представляет множество проблем. При этом экспозиция повышенной концентрации Хс- ЛПНП на протяжении всей жизни уже посеяли семена атеросклероза у миллионов людей и увеличивая риск ССЗ. Все же сохраняется значительный остаточный риск АССЗ несмотря на эффективные вмешательства по контролю Хс-ЛПНП, АД и других традиционных факторов риска (16). Недавние клинические испытания новых сердечно-сосудистых препаратов, у пациентов, получавших оптимальное медикаментозную терапию, показали, что примерно у 1 из 20 будет рецидив ишемического события в течение года после ОКС (17,18). Каждому десятому человеку, пережившему ОИМ в США, потребуется повторная госпитализация в течение одного месяца, что требует значительных личных и социальных затрат (19). Более того, помимо ожирения и связанной с ним резистентности к инсулину, рост загрязнения воздуха, переход от традиционных диет к диетам, которые могут усугубить ССР, а также другие воздействия, находящиеся под интенсивным исследованием (от шума окружающей среды до нарушения сна), могут свести на нет достижения, проведенные в целях профилактики АССЗ (20,21,22). Главный из модифицируемых факторов это регуляция нездорового питания — потребление подслащенных напитков, часто с высоким содержанием фруктозы, способствующих ожирению и его неблагоприятным метаболическим последствиям (23, 24). Действительно, модифицируемые факторы риска вносят огромный вклад в глобальное бремя ИБС (2).

Крупномасштабные когортные исследования, например, Фремингемское, выявили факторы риска атеросклероза, которые мы теперь считаем «традиционными» (25). Однако долгосрочные тенденции изменили факторы риска, и эти традиционные факторы больше не отражают современную реальность атеросклероза. Оценки генетического риска постоянно совершенствуются и включают все большее количество наследственных вариантов, влияющих на атеросклеротические события. Поскольку эти генетические панели могут прогнозировать риск с рождения, они могут служить основой для раннего целевого проведения профилактических мер и лечения у более молодых людей, которые имеют повышенную генетическую предрасположенность к развитию атеросклеротических заболеваний (26). Действительно, изменение образа жизни, по-видимому, снижает риск ССЗ по всему спектру предполагаемого генетического риска. Тем не менее, остается спорной позиция относительно способности даже последнего поколения оценок генетического риска улучшать прогнозирование атеросклеротических событий по сравнению с более традиционными алгоритмами (27,28).

Проведенные исследования привели к пересмотру традиционные факторов риска и расширили их. Учитывая глобальные тенденции к снижению уровня Хс-ЛПНП и внедрению высокоэффективных методов лечения снижения ЛПНП, а также недорогих и эффективных

антигипертензивных методов лечения, эти факторы хронического риска сегодня вносят меньший вклад, чем в предыдущие годы. Это продемонстрировано на прочно закрепившемся мнении, что ЛПВП защищают от атеросклероза. Недавние генетические исследования поставили под сомнение защитный эффект ЛПВП (29). Однако исследования с менделевской рандомизацией, в которых была сделана поправка на плейотропию, предоставили некоторую поддержку защитного эффекта ЛПВП (30). Более того, функциональные свойства фракций ЛПВП, которые не фиксируются измерениями в равновесном состоянии общего холестерина ЛПВП (такие как способность опосредовать отток холестерина или противовоспалительное действие), тем не менее, могут оказывать антиатеросклеротическое действие (31,32).

Риски связанные с повышением концентрации триглицеридов в плазме (биомаркер класса липопротеинов, включающий ХСне ЛПВП) игнорировался в течение многих лет, поскольку вера в защитный эффект ЛПВП делала логичным корректировать уровень триглицеридов в зависимости от ЛПВП (33). Триглицериды и ЛПВП имеют тенденцию изменяться обратно пропорционально, и недавнее ранжирование (34,35) соответствующих факторов риска снижает роль ЛПВП как защитного фактора и указывает на ХСне ЛПВП как мощный предиктор сердечно-сосудистого риска. Более того, в отличие от ситуации с ЛПВП, современные и согласованные генетические исследования человека убедительно подтверждают причинную роль ХСнеЛПВП в атеросклерозе и его осложнениях (36). Разнообразие наследственных вариаций последовательностей, которые влияют на липопротеинлипазу или факторы, модулирующие активность этого фермента, меняют скорость развития атеросклеротических событий. Именно эти данные предоставляют убедительные генетические доказательства причинной роли ХСнеЛПВП в патогенезе АССЗ. Аполипопротеин СIII, ANGPTL3 и ANGPTL4 ингибируют способность липопротеинлипазы гидролизовать триглицериды в TGRL и, таким образом, вызывают накопление этих частиц. Напротив, аполипопротеин V увеличивает активность липопротеинлипазы усиливает клиренс ТГ (37,38). Таким образом, активность липопротеинлипазы регулирует концентрацию триглицеридов в плазме. Варианты усиления или потери функции в этом пути, которые повышают уровень частиц богатых ТГ с увеличением числа атеросклеротических событий, а варианты, которые снижают TGRL, коррелируют с улучшенными результатами. Триглицеридный компонент TGRL, по-видимому, не объясняет их атерогенность (10). TGRL, как и ЛПНП, несет аполипопротеин В; они также содержат холестерин и могут эффективно доставлять его к макрофагам в атероме. TGRL провоцируют воспаление, отчасти из-за содержания в них аполипопротеина СIII. Концентрации TGRL лучше коррелируют с воспалительным статусом, чем сам ЛПНП(39,40). Эта перiorientация на TGRL как причинный фактор риска и отсутствие возможности изменить ЛПВП до сих пор имеют заметные терапевтические последствия.

Наблюдательные эпидемиологические исследования уже давно связывают особую форму ЛПНП, липопротеин(а), с риском атеротромбоза (41). Липопротеин(а) состоит из частиц ЛПНП, характерный аполипопротеин (аполипопротеин В) которого ковалентно связан с аполипопротеином(а). Липопротеин(а) из-за структурного сходства с плазминогеном переносит окисленные липиды и может ингибировать фибринолиз. Генетические исследования предоставляют убедительные доказательства причинной связи повышенного уровня липопротеина(а) не только при атеросклерозе, но и при кальцинированном заболевании аортального клапана (42,43,44,45).

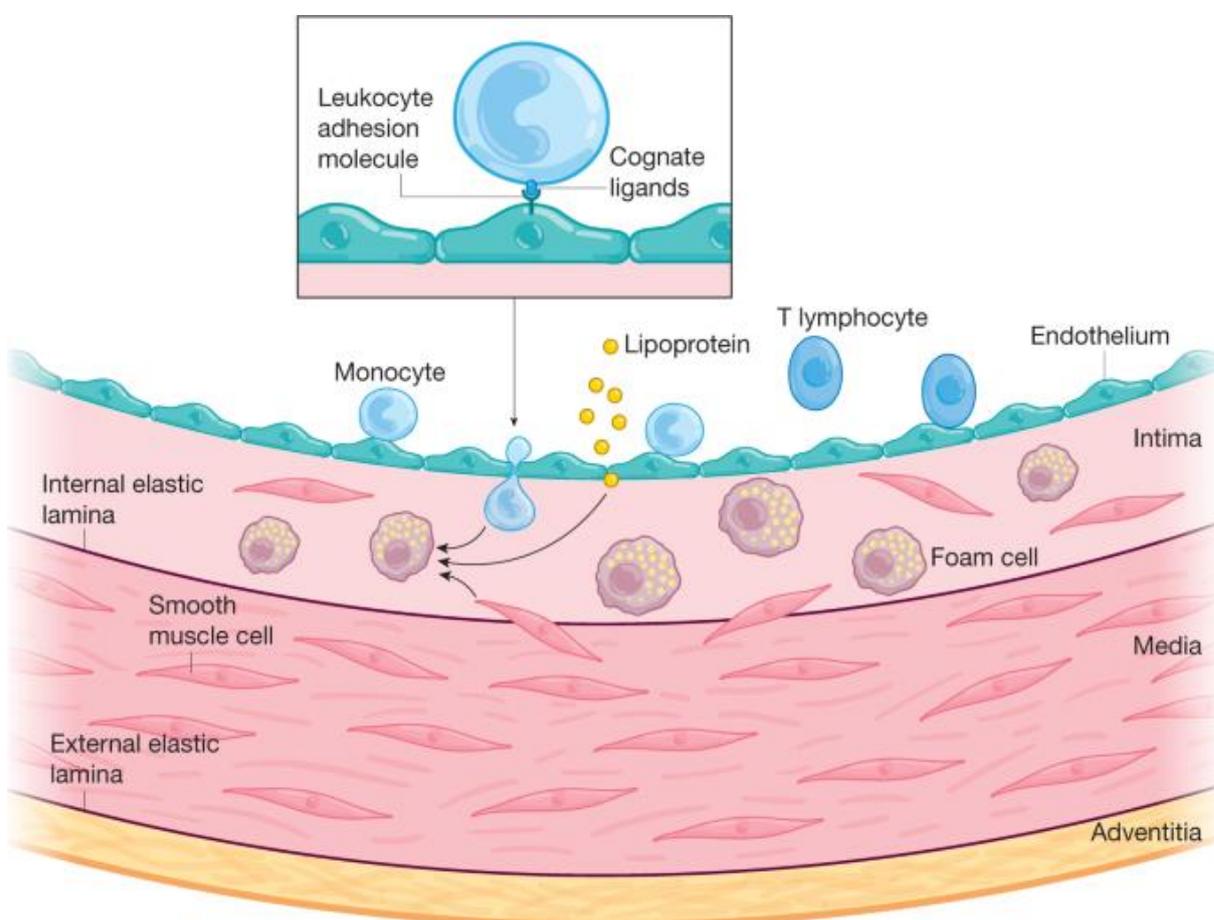
Связь воспаления и атеросклероза: Помимо дислипидемии, убедительный массив экспериментальных и клинических данных теперь указывает на то, что воспаление фундаментально участвует в атерогенезе и патофизиологии ишемических событий (46). Воспаление не заменяет и не снижает роли липидов; скорее, воспалительные реакции обеспечивают ряд механизмов объединяющих вклад липидов и других традиционных факторов риска с атеросклерозом. Например, концентрации остаточных липопротеинов демонстрируют связь с уровнями С-реактивного белка, биомаркера воспаления (40). Большой объем данных указывает на причастность воспаления к гипертонии (47). Экспериментальные исследования выявили участие врожденного и приобретенного иммунитета в развитии атеросклероза (рис. 1, 2). Исследования биомаркеров выявили, что показатели воспаления определяют риск сердечно-сосудистых заболеваний в когорте пациентов как с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и без них, независимо от всех традиционных факторов

риска (48). Высокочувствительный С-реактивный белок острой фазы воспаления (С-реактивный белок), который можно измерить с помощью высокочувствительного анализа (известного как вч-СРБ), является проверенным и клинически полезным показателем общего врожденного иммунного статуса человека в отношении риска атеросклеротического поражения (49).

Нормальная артерия состоит из трех слоев: самой внутренней интимы (находящейся в тесном контакте с кровотоком), средней оболочки, наружного слоя и адвентиции. В гомеостатических условиях эндотелиальный монослой, выстилающий интиму, не собирает лейкоциты крови. При активации провоспалительными цитокинами или другими раздражающими стимулами, связанными с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, эндотелиальные клетки могут экспрессировать молекулу адгезии лейкоцитов (такую как VCAM-1), которая взаимодействует со своими родственными лигандами (VLA4), способствуя свертыванию и, в конечном итоге, прилипанию крови- моноцитов и лимфоцитов в эндотелиальный слой. Хемоаттрактантные цитокины могут направлять миграцию этих связанных лейкоцитов в интиму.

Рис. 1

Начало атеросклероза

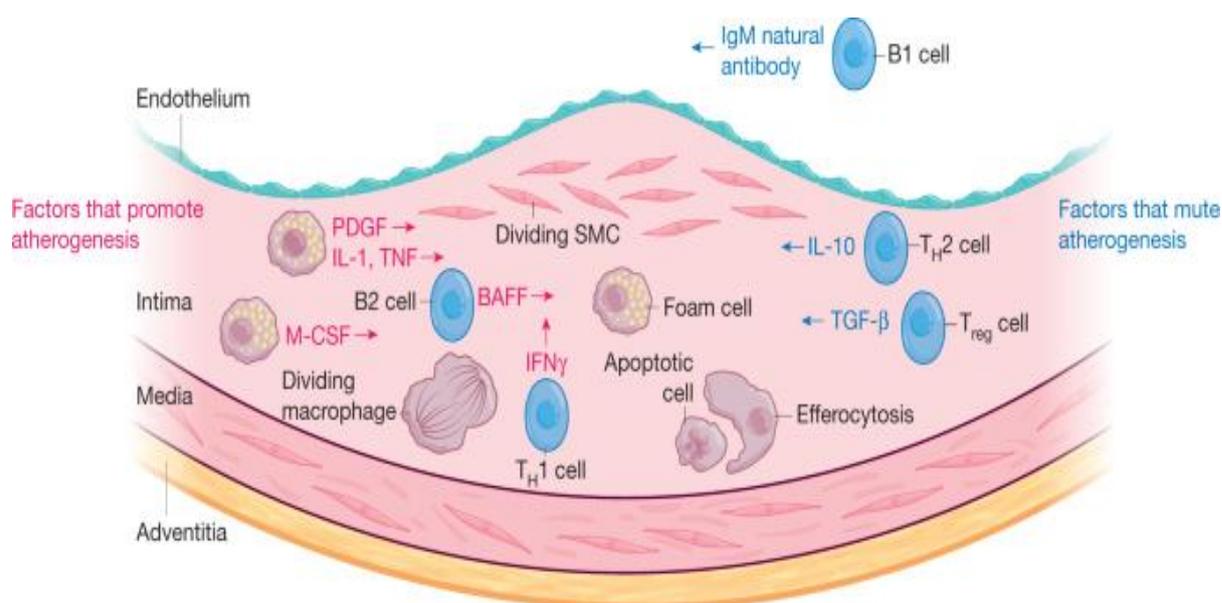


Внутри интимы пенистые клетки образуются за счет поглощения липидов. Некоторые из этих насыщенных липидами пенистых клеток возникают из моноцитов крови, созревших в макрофаги. Недавние данные на мышах указывают на то, что гладкомышечные клетки могут подвергаться метаморфозу и давать начало пенистым клеткам, которые несут общие маркеры с маркерами макрофагов. Т-лимфоциты, хотя и в меньшем количестве, чем пенистые клетки, производят медиаторы, которые управляют многими функциями этих врожденных иммунных клеток. У людей интима содержит резидентные гладкомышечные клетки. Другие гладкомышечные клетки могут проникать в интиму, где они присоединяются к резидентным гладкомышечным клеткам, способствуя накоплению внеклеточного матрикса, который эти клетки синтезируют в расширяющейся интиме.

На этой диаграмме обобщены результаты экспериментальных исследований на мышах и наблюдений за атеросклеротическими бляшками человека. Пути, которые, как считается, способствуют образованию поражений (факторы, отмеченные красным), показаны слева, а механизмы, которые могут замедлять атерогенез (факторы, отмеченные синим), показаны справа. Гладкомышечные клетки и макрофаги могут пролиферировать по мере роста поражения интимы. PDGF способствует миграции и репликации гладкомышечных клеток, а затем производству внеклеточного матрикса. Все клетки атероматозной бляшки могут секретировать цитокины, примеры которых включают IL-1, TNF и M-CSF (также известный как CSF1). Активированные Т-хелперы 1 (T_H1) лимфоциты продуцируют IFN γ , который может стимулировать мононуклеарные фагоциты и усугублять атеросклероз. Другие типы клеток вырабатывают уравнивающие медиаторы. Лимфоциты B1 могут секретировать естественные антитела IgM; Т-хелперы 2 (T_H2) лимфоциты продуцируют противовоспалительный цитокин IL-10; и регуляторные Т-клетки (T_{reg}) могут секретировать TGF β . Эти медиаторы могут противодействовать клеточной пролиферации, способствовать синтезу внеклеточного матрикса и подавлять воспаление. Мононуклеарные фагоциты могут поглощать умирающие или мертвые клетки, возникающие в результате апоптоза, посредством процесса, известного как эффероцитоз.

Рис. 2

Прогрессирование атеросклероза отражает взаимодействие факторов, которые способствуют или ослабляют атерогенез



Неэффективный эффероцитоз способствует накоплению остатков мертвых или умирающих клеток и способствует формированию центрального липидного ядра атеросклеротической бляшки. В2-лимфоциты секретируют медиаторы (такие как BAFF, член семейства TNF), которые могут усугублять атерогенез. На этой диаграмме показана только часть медиаторов, которые участвуют в стимулировании или противодействии аспектам атерогенеза. Текущие исследования предполагают продолжающуюся борьбу между пролиферацией и смертью, в которой участвуют провоспалительные, противовоспалительные и провоспалительные медиаторы - обычно в течение длительного, многолетнего периода эволюции атеросклеротической бляшки человека.

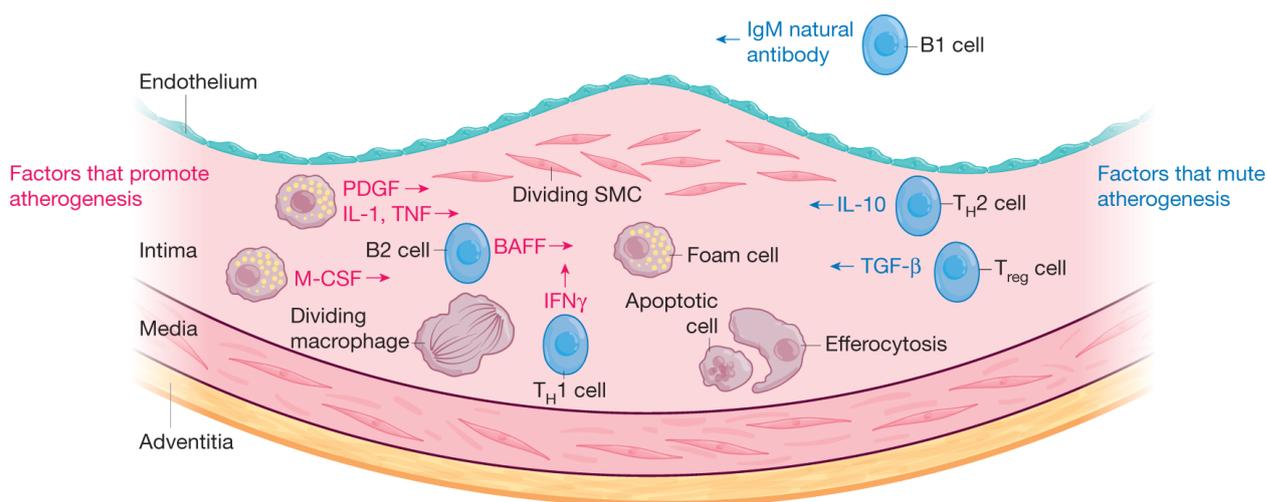


Рис. 2

Прогрессирование атеросклероза отражает взаимодействие факторов, которые способствуют или ослабляют атерогенез

На этой диаграмме обобщены результаты экспериментальных исследований на мышах и наблюдений за атеросклеротическими бляшками человека. Пути, которые, как считается, способствуют образованию поражений (факторы, отмеченные красным), показаны слева, а механизмы, которые могут замедлять атерогенез (факторы, отмеченные синим), показаны справа. Гладкомышечные клетки и макрофаги могут пролиферировать по мере роста поражения интимы. PDGF способствует миграции и репликации гладкомышечных клеток, а затем производству внеклеточного матрикса. Все клетки атероматозной бляшки могут секретировать цитокины, примеры которых включают IL-1, TNF и M-CSF (также известный как CSF1). Активированные Т-хелперы 1 (ТН 1) лимфоциты продуцируют IFN γ , который может стимулировать мононуклеарные фагоциты и усугублять атеросклероз. Другие типы клеток вырабатывают уравнивающие медиаторы. Лимфоциты В1 могут секретировать естественные антитела IgM; Т-хелперы 2 (ТН 2) лимфоциты продуцируют противовоспалительный цитокин IL-10; и регуляторные Т-клетки (Т reg) могут секретировать TGF β . Эти медиаторы могут противодействовать клеточной пролиферации, способствовать синтезу внеклеточного матрикса и подавлять воспаление. Мононуклеарные фагоциты могут поглощать умирающие или мертвые клетки, возникающие в результате апоптоза, посредством процесса, известного как эффероцитоз. Неэффективный эффероцитоз способствует накоплению остатков мертвых или умирающих клеток и способствует формированию центрального липидного ядра атеросклеротической бляшки. В2-лимфоциты секретируют медиаторы (такие как BAFF, член семейства TNF), которые могут усугублять атерогенез. На этой диаграмме показана только часть медиаторов, которые участвуют в стимулировании или противодействии аспектам атерогенеза. Текущие исследования предполагают продолжающуюся борьбу между пролиферацией и смертью, в которой участвуют провоспалительные, противовоспалительные и провоспалительные медиаторы - обычно в течение длительного, многолетнего периода эволюции атеросклеротической бляшки человека.

Применимость к людям экспериментальных доказательств того, что воспаление причастно к атеросклерозу, вызвало значительные споры (46,48). Однако, недавние клинические испытания показали, что воздействие на воспаление может уменьшить сердечно-сосудистые события даже у людей, которые уже прошли полный набор эффективных стандартных методов лечения. В ходе «Исследования результатов противовоспалительного тромбоза канакинумаба» (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study CANTOS) случайным образом были выделены антитела, которые нейтрализуют провоспалительный цитокин IL-1 β , пациентам со стабильной ИБС, по крайней мере, через один месяц после индексного ИМ (62). После нескольких неудачных попыток исследование результатов противовоспалительного тромбоза канакинумаба (CANTOS) предоставило убедительные доказательства того, что интерлейкин-1 бета (IL-1 β)

является терапевтической мишенью. Нейтрализация $\text{IL-1}\beta$ селективным антителом снижает основные сердечно-сосудистые события, не влияя на уровень холестерина ЛПНП. Это дает убедительные доказательства в поддержку гипотезы воспаления и, безусловно, будет стимулировать исследования в этой области, открывая путь новой терапии у пациентов с высоким риском после ИМ. Несмотря на стандартную медикаментозную терапию у них выявлены повышенные воспалительные маркеры, как того требуют действующие рекомендации (определяемые по vcCRP выше 2 мг/л). У участников исходный уровень ЛПНП составлял примерно 2 мМ (81 мг/дл). Противовоспалительная терапия привела к относительному снижению риска MACE на 15%. Анализа лечения пациентов ответчиков на нейтрализацию $\text{IL-1}\beta$ снижением vcCRP , который до лечения превышал медианное значение, выявило снижение первичной конечной точки и снижение смертности от всех причин на 26% (63).

Натуральный продукт колхицин на протяжении многих лет служил противовоспалительным средством, а его использование стало стандартом лечения перикардита. Совсем недавно колхицин также продемонстрировал терапевтическую эффективность в облегчении сердечно-сосудистых осложнений COVID-19. COLCOT и LoDoCo2 — два важных клинических исследования, которые подтверждают лечебный эффект длительного приема колхицина в снижении частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС. В последнее время внимание ученых приковано к изучению противовоспалительных свойств колхицина. На клеточном уровне колхицин ингибирует следующие процессы: 1) дисфункцию и воспаление эндотелиальных клеток; 2) пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток; 3) хемотаксис, миграцию и адгезию макрофагов; 4) активацию тромбоцитов. Два исследования показали эффективность колхицина в снижении повторных сердечно-сосудистых событий после развития ОКС. «Исследование сердечно-сосудистых исходов колхицина» (COLchicine Cardiovascular Outcomes Trial -COLCOT) показало снижение комбинированной первичной конечной точки на 23%, что обусловлено, главным образом, меньшим количеством реваскуляризаций у пациентов, получавших лечение колхицином на ранней стадии ОКС (4–30 дней) (50).

Результаты этих крупномасштабных клинических исследований неопровержимо доказали клиническую значимость многолетних фундаментальных исследований воспалительных путей и их роль в патогенезе атеросклероза. Применении канакиумаба и колхицина при лечении инфекционных процессах, указывает на возможность совершенствования противовоспалительной терапии атеросклероза. Но не все противовоспалительные вмешательства принесли клиническую пользу (52). Так, исследование с еженедельным применением низких доз метотрексата не улучшило сердечно-сосудистые исходы и не оказало противовоспалительного эффекта в исследуемой популяции (53).

Ожирение и сопутствующие ему нарушения обмена веществ, часто проявляющиеся резистентностью к инсулину и диабетом, в настоящее время являются причиной увеличения доли риска ССЗ во всем мире. Жировая ткань изобилует воспалительными клетками продуцируя провоспалительные медиаторы, а воспаление механически способствует связи между ожирением, резистентностью к инсулину и риском атеросклероза (54). Кроме того, факторы окружающей среды, такие как загрязнение воздуха, шум, нарушения сна и другие стрессовые агенты, получили все большее признание как причины, способствующие риску атеросклеротических событий, отчасти за счет активации воспалительных путей (20,21).

Недавно появился дополнительный аспект риска, связанный с воспалением. С возрастом мы накапливаем соматические мутации в гемопоэтических стволовых клетках костного мозга в генах, которые приводят к развитию острого лейкоза (55,56). Исследователи, ищущие причины лейкемии, обнаружили, что люди, которые внешне здоровы и не имеют гематологических злокачественных новообразований, могут генерировать клоны лейкоцитов, циркулирующих в периферической крови и несущих мутации в нескольких известных генах-возбудителях лейкемии. Распространенность этого состояния у лиц в возрасте 70 лет превышает 10%, и это бремя будет увеличиваться в дальнейшем со старением населения. По мере старения населения число людей, являющихся носителями этих клонов, будет увеличиваться. Как и ожидалось, те, у кого есть это состояние, известное как клональный гемопоэз неопределенного потенциала (КГНП- CNIP), имеют риск развития острого лейкоза, в десятки раз превышающий риск у нескромментированных носителей. Однако рост общей смертности у лиц с КГНП значительно превышает показатель, обусловленный трансформацией в острый лейкоз.

В целом, мы стали свидетелями значительных изменений в рейтинге факторов риска атеросклероза: некоторые факторы потеряли свою значимость и актуальность с учетом современных методов лечения, а другие быстро расширились, отчасти из-за трансформации социально-экономических и поведенческих факторов 2 (таблица 1).

Большинство обзоров рассматривающих атеросклероз отводят ключевую роль окисленным ЛПНП как первопричине этого заболевания (рис. 1). Хотя ЛПНП играют основополагающую роль в атерогенезе, которое подтверждено большим количеством исследований на животных, на самом деле скудные, немногочисленные данные исследований подтверждают причинную роль окисленных ЛПНП у людей.

Различные клинические исследования с витаминами-антиоксидантами или одним из высокоэффективных липофильных антиоксидантных препаратов не привели к уменьшению атеросклеротических событий. Нативный, а не окисленный, ЛПНП, по-видимому, управляет адаптивным иммунным ответом у мышей (57). ЛПНП сами по себе являются относительно слабым раздражителем активации врожденного иммунитета. Недавняя работа подтверждает участие кавелолин-1-зависимого трансцитоза ЛПНП через эндотелий в экспериментальном атеросклерозе (58).

Хотя эти результаты подчеркивают причинную роль ЛПНП в атерогенезе, они не указывают на участие окисленных ЛПНП в этом процессе. Как ЛПНП вызывают атеросклероз, до конца не понятно, и нам следует искать объяснения, выходящие за рамки гипотезы окисления. Когда окисленные липиды связываются с плазминогеном, они могут активировать фибринолиз (61).

Таким образом, окисленные липиды способствуют атерогенезу, но усиливают тромболизис – противоположный эффект (62). ЛПНП, которые агрегируют в интима в сочетании с протеогликанами, обеспечивают альтернативные механизмы, посредством которых этот липопротеин приводит к атерогенезу. Макрофаги в бляшках поглощают агрегированные ЛПНП (63), а белок, родственник рецептору ЛПНП, может опосредовать обновление агрегированных ЛПНП клетками гладкой мускулатуры интимы (64).

Атеросклероз преимущественно поражает развитые страны.	Развивающиеся страны в настоящее время несут наибольшее бремя атеросклероза
Коронарный тромбоз поражает преимущественно белых мужчин среднего возраста	Женщины, молодые люди, люди разных этнических групп и пожилые люди все чаще страдают от острого коронарного синдрома.
Атеросклероз – болезнь накопления липидов	Воспаление связывает дислипидемию и другие факторы риска с атерогенезом
Окисленный ЛПНП приводит к атеросклерозу	Нативные или агрегированные ЛПНП стимулируют атерогенез
Холестерин ЛПВП защищает от атеросклероза	TGRL причинно участвуют в атеросклерозе
Фиброатеромы с тонкими крышками представляют собой уязвимые бляшки.	Термин «уязвимая бляшка» является неправильным; поверхностные эрозии являются растущей причиной артериальных тромбозов
Атеросклероз является неизбежным, устойчивым и дегенеративным спутником старения.	Атеросклероз развивается эпизодически, может регрессировать, а образ жизни и медицинские меры могут модулировать этот процесс.

Пересмотренные концепции атерогенеза. Окисленные ЛПНП и начало поражений. Независимо от первоначального триггера или триггеров, экспериментальные исследования и исследования на людях подтверждают, что рекрутирование лейкоцитов крови, опосредованное активацией эндотелиальных клеток, выстилающих просвет артерии, происходит на ранних стадиях поражения (Рис. 1). Выстилающий эндотелий сопротивляется адгезии лейкоцитов крови. В атерогенной среде эндотелиальные клетки могут экспрессировать молекулы адгезии лейкоцитов, которые обеспечивают скатывание и прочное прикрепление лейкоцитов к поверхности интимы (рис. 1). Хемокины осуществляют миграцию прикрепившихся лейкоцитов в интиму артерий. Мононуклеарные фагоциты пролиферируют в интимальном слое (где и происходит начало поражения) (65). Эти клетки поглощают липиды и становятся пенистыми клетками, что является признаком атеросклеротического поражения. Т-лимфоциты, которые управляют адаптивным иммунным ответом, взаимодействуют с клетками врожденного иммунитета в интимае (66,67). Провоспалительная субпопуляция моноцитов дает начало поврежденным макрофагам (68,69). Недавние эксперименты по отслеживанию клонов подтверждают гладкомышечное происхождение многих пенистых клеток в атеромах у мышей (70). Взаимодействие между этими клеточными компонентами врожденного и адаптивного иммунитета стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, которые поддерживают и усиливают местную воспалительную реакцию. Этапность прогрессирования атеромы.

Многие считают атеросклероз неизбежным «дегенеративным» процессом, который непрерывно прогрессирует с течением времени (рис. 2), но имеющиеся данные подтверждают гораздо более динамичную и прерывистую эволюцию атером (71,72,73). Эпизоды системного воспаления или регионального воспаления, удаленного от самой атеросклеротической бляшки, провоцируют «кризисы» в развитии и росте бляшки и стимулируют воспалительную активацию, который способствует миграции клеток, пролиферации, прогрессированию поражения и осложнениям (рис. 2). Концепция «тренированного иммунитета» повышает вероятность того, что последовательные встречи с раздражающими стимулами вызывают гиперреакции (74,75). Артериальные гладкомышечные клетки - которые обычно находятся в состоянии покоя в среднем слое артерии (tunica media) - проникают в интимальный слой, где они могут пролиферировать и подвергаться метаплазии, становясь макрофагоподобными клетками (70). Применение передовых методов сортировки клеток и секвенирования одноклеточной РНК выявило высокую степень гетерогенности клеточных факторов, ответственных за атеросклероз (76,77,78). Выяснение функциональных последствий недавно идентифицированных типов клеток, которые участвуют в атерогенезе, потребует дальнейшего изучения с целью определения новых терапевтических мишеней.

Атеросклероз протекает фазово: когда период относительного покоя, сменяющихся периодами быстрого роста. Новые данные указывают на то, что гемопоэз является ключевым фактором повреждения и связующим звеном между регионарным воспалением, внешними раздражителями и атерогенезом (79). Психологический стресс, нарушение сна и отдаленные травмы или инфекции могут стимулировать гемопоэз в костном мозге, продуцируя лейкоциты, заселяющие бляшки (79,80). Экстрамедуллярное кроветворение, а также мобилизация предварительно сформированных пулов лейкоцитов в селезенке обеспечивают дополнительные лейкоциты, которые погружаются в атеромы в стрессовых ситуациях. Действительно, работа, которая определила КГНП как фактор риска атеросклероза, подчеркивает связь между атеросклерозом и кроветворением. Эти наблюдения открыли окно в патогенез атеросклероза и установили связь между онкогенезом и атерогенезом, о котором и не предполагали в недавнем прошлом. Гибель мононуклеарных фагоцитов в очаге поражения и их неэффективный клиренс (дефектный эффероцитоз) способствуют образованию липидного или некротического ядра атеросклеротического поражения (81). Прогрессирование поражения может происходить незаметно в течение многих десятилетий. Так у многих людей молодого и среднего возраста с бессимптомным и субклиническим атеросклеротическим поражением было подтверждено на аутопсии, а так же визуализирующими исследованиями (82,83,84).

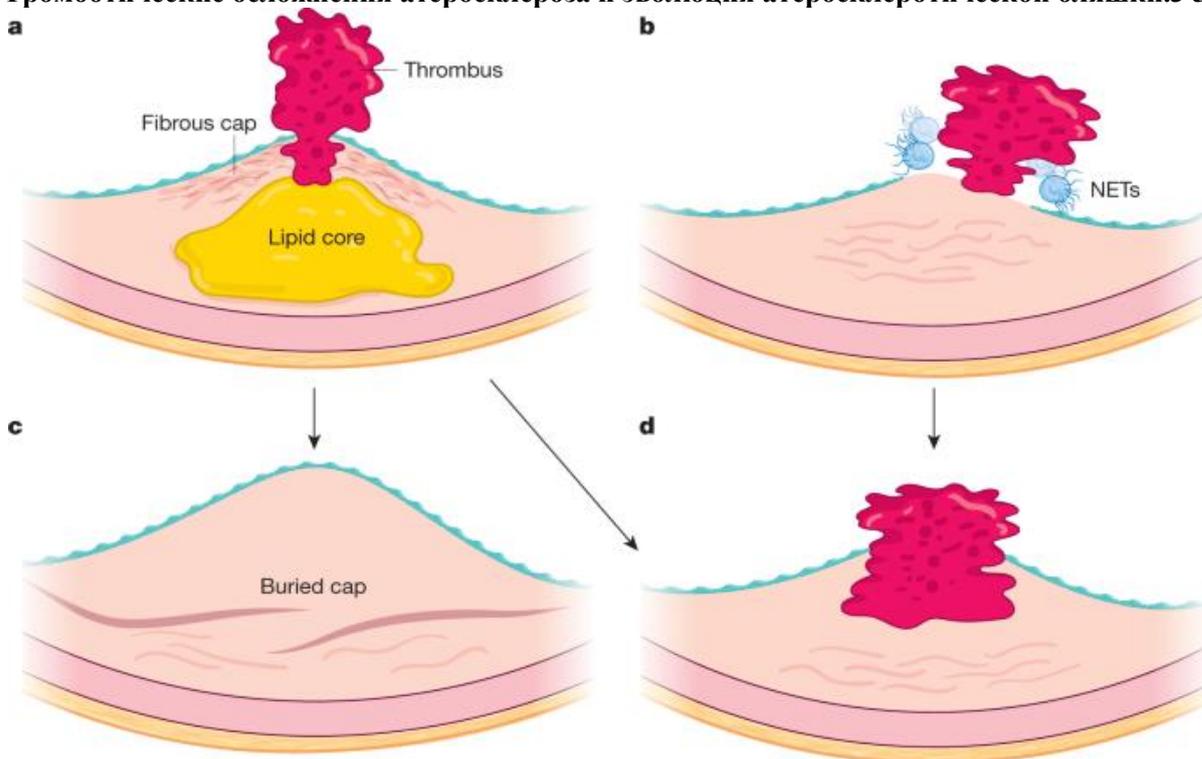
«Уязвимые бляшки»

Острые явления, такие как инфаркты миокарда и ишемические инсульты, осложняющие атеросклероз, возникают в результате тромбообразования (рис. 3). Наиболее часто тромбообразование связывают с нарушением целостности атеросклеротических

бляшек. Предположение об «уязвимой бляшке» привлекает значительное внимание исследователей (85,86). Надрыв и повреждение фиброзной покрывки бляшки (покрывающей некротическое ядро) приводит к активации тромбогенных веществ (таких как тканевой фактор) внутри бляшки, вызывая острый тромбоз (87) (Рис. 3а). Прочность и эластичность фиброзной покрывки в основном обеспечивается интерстициальным коллагеном. Истончение фиброзной капсулы возникает из-за воспаления, снижения синтеза коллагена, усиленной деградацией коллагена вследствие сверхэкспрессии коллагеназ воспалительными клетками (88). Аутопсийные исследования (85) показали, что разрыв фиброзной капсулы является причиной большинства фатальных острых коронарных синдромов, тем самым стимулируя внимание к фиброатероме с тонкой покрывкой как к возможной причине сосудистой катастрофы. Недавние исследования изображений *in vivo* на людях продемонстрировали эту недостающую информацию и показали, что бляшки с тонкими покрывками редко вызывают клинические явления (89,90,91). Таким образом, имеющиеся данные показывают, что термин «уязвимые бляшки» является не всегда правильным термином (92,93). **а), Разрыв бляшки.** Это включает в себя перелом или трещину фиброзной оболочки, покрывающей липидное ядро бляшки. Это физическое разрушение обеспечивает контакт факторов свертывания крови с тромбогенным материалом (главным образом, мощным прокоагулянтным тканевым фактором) внутри бляшки. Возникающий тромбоз может препятствовать кровотоку и привести к ишемии миокарда. На этот механизм приходится около двух третей острого инфаркта миокарда, но, по-видимому, он ослабевает; современные профилактические методы лечения приводят к уменьшению накопления липидов в бляшках и укреплению фиброзной оболочки. **б) Поверхностная эрозия.** Эта причина образования тромба в коронарной артерии включает отслаивание или десквамацию эндотелиального монослоя. Гранулоциты, попавшие в бляшку или прикрепившиеся к базальной мембране интимы, могут образовывать нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET). Они представляют собой раскрученные нити ядерной ДНК, представляющие собой различные гранулярные белки нейтрофилов и несущие другие белки, которые они связывают из крови, образуя твердотельный реактор на поверхности интимы. NET могут способствовать распространению воспаления и тромбоза. **в, г. Бляшки могут заживать,** что увеличивает объем бляшки и способствует формированию стеноза, ограничивающего кровоток, в ранее разрушенных артериях. Во время тромбоза тромбоциты высвобождают PDGF и TGF β , которые способствуют синтезу белков внеклеточного матрикса, которые способствуют фиброзу и росту бляшек.

Рис.3

Тромботические осложнения атеросклероза и эволюция атеросклеротической бляшки. 3 3:



b) *Разорвавшиеся бляшки*, которые зажили, часто имеют морфологические признаки разрыва под слоем недавно отложившегося внеклеточного матрикса («похороненная» фиброзная капсула). d. *Бляшки также могут расти* за счет включения тромба. Поражения также могут кальцифицироваться (не показано), отчасти из-за микровезикул клеточного происхождения, которые могут запускать этот процесс. Области пятнистой кальцификации, визуализированные с помощью компьютерной томографии, коррелируют с повышенным риском тромботических событий. В отличие от более мелких отложений кальция, макроскопические пластинки кальция могут стабилизировать бляшки от механического разрушения (вместо того, чтобы создавать неоднородность при нагрузках, которая способствует тромботическим осложнениям из-за разрушения бляшек).

В эпоху интенсивного снижения уровня липидов количество бляшек классической уязвимой морфологии сокращается (94). Другой механизм разрушения бляшек (известный как поверхностная эрозия), в настоящее время находится в фокусе внимания исследователей и имеет отчетливую стадийность патофизиологии (95,96,97) (Рис. 3b). Этот триггер стеноза коронарной артерии связан не с трещиной или разрывом фиброзной капсулы бляшки, а скорее с нарушением целостности эндотелиальной выстилки интимы. Применение метода внутрисосудистой визуализации, известного как оптическая когерентная томография, позволяет идентифицировать разрыв бляшки и привело к разработке у лиц с ОКС критериев диагностики вероятной или определенной эрозии (98). Механизмы эрозии включают повреждение эндотелия, участие полиморфно-ядерных лейкоцитов и нейтрофильных внеклеточных ловушек в качестве местных факторов, способствующих образованию и распространению тромбов (95,99,100).

Результат и обсуждение

С терапевтической точки зрения у нас есть основания для оптимизма в отношении растущего бремени атеросклеротического риска. Во-первых, мы стоим перед необходимостью стимулировать приверженность к здоровому образу жизни и общественную среду, которая поддерживает его, поощряя физическую активность, препятствуя употреблению подслащенных напитков, приводящих к ожирению, и продолжая сокращать употребление никотина. Действительно, здоровый образ жизни может частично снизить генетический риск атеросклеротических событий (101). Такие меры общественного здравоохранения включают создание пешеходных зон, велосипедных дорожек и игровых площадок, а также обеспечение здоровой пищи в школах. Во-вторых, медикаментозная терапия атеросклероза продвинулась не только благодаря доступности лекарственных препаратов, но и за счет использования новых диагностических биомаркеров и генетической информации для персонализированной терапии (48,102). Применение мер основывающихся на научных данных, направленных на модифицируемые факторы риска, обеспечивает прочную основу для будущих достижений в снижении АССЗ.

Внедрение статинов (высокоэффективных препаратов в снижении ЛПНП и которые также подавляют воспаление независимо от воздействия на липиды) произвело революцию в профилактике и лечении атеросклероза (103). Доступность ингибитора кишечной абсорбции холестерина воздействующий на S 1-подобный белок 1 Нимана Пика, приводит к дальнейшему снижению ЛПНП и снижению частоты сердечно-сосудистых событий (104). Идентификация мутаций в *PCSK9* как причины аутосомно-доминантной гиперхолестеринемии быстро привела к разработке лекарственных молекул, улучшающие сердечно-сосудистые исходы у пациентов, которые уже лечились статинами (17,18,105). *PCSK9* проводит рецептор ЛПНП в лизосому, где он подвергается протеолитической деградации. Ингибирование *PCSK9* благоприятствует возврату недеградированных рецепторов ЛПНП на клеточную поверхность гепатоцита, где они могут повторно захватывать и интернализировать ЛПНП, снижая концентрацию этого высоко атерогенного липопротеина в плазме (105). Появление и недавнее одобрение в США бемпедоевой кислоты (ингибитора АТФ-цитрат-лиазы, действующего выше гидроксиметилглутарил-коэнзима А (мишени статинов)) пополнило ряд нестатиновых препаратов, снижающих уровень ЛПНП (106,107). Доступность инклизирана (микроинтерферирующей РНК, ограничивающей синтез *PCSK9*) обеспечивает заметно большую длительность действия и его можно назначать два раза в год или даже ежегодно (108). В настоящее время проводятся крупномасштабные клинические испытания, которые позволят

оценить способность этих новых препаратов улучшать сердечно-сосудистые исходы. Антисмысловый РНК-агент вступил в клинические исследования, нацеленный на липопротеин(a), высокоатерогенный родственник ЛПНП (109). Лечение повышенного уровня липопротеина(a) (который часто носит наследственный характер) оказалось постоянной проблемой в профилактической кардиологии (110).

Помимо ЛПНП, исследование сердечно-сосудистых конечных точек оценивает селективный агонист PPAR α у лиц с высоким уровнем триглицеридов и низким уровнем ЛПВП (111). Исследование «Снижение сердечно-сосудистых событий с помощью икозапентаеново-этил-интервенционного исследования» показало, что эйкозапентаеновая кислота рецептурного класса может существенно снизить риск осложнений сердечно-сосудистых событий у людей с гипертриглицеридемией (112,113). Частично эти эффекты обусловлены снижением уровня триглицеридов в крови; а так же и с их противовоспалительным действием (114).

Исследование CANTOS и испытания колхицина (COLCOT и LoDoCO2) продемонстрировали способность противовоспалительной терапии, которая не снижает атерогенные липиды, снижать сердечно-сосудистые события у пациентов, которые уже получают полный стандарт лечения, в том числе и высокие дозы статинов (48). Помимо подтверждения гипотезы воспаления при атеросклерозе, эти исследования идентифицируют колхицин как легко действующий противовоспалительный препарат при атеросклерозе.

В настоящее время происходит революция взглядов на течение сердечно-сосудистых заболеваний и диабета. «Глюкоцентрический» взгляд на диабетические осложнения уже давно вышел на первые страницы научных дискуссий (115). Хотя микрососудистые осложнения (такие как ретинопатия, нефропатия и невропатия) действительно реагируют на снижение уровня глюкозы, повышенный риск атеросклеротического поражения у людей с диабетом, до недавнего времени, не поддавался традиционным гипогликемическим вмешательствам. Исследования ингибиторов SGLT2 и агонистов рецепторов GLP1 показывают, что макрососудистые осложнения диабета включают механизмы, выходящие за рамки снижения уровня глюкозы (116,117,118,119,120,121,122). Эти агенты последнего поколения обещают внести вклад в профилактику сердечно-сосудистых осложнений диабета (включая инфаркт миокарда, инсульт, сердечную недостаточность, заболевания почек и преждевременную смерть). Успех этих препаратов в предотвращении сердечно-сосудистых событий подчеркивает защитные механизмы, выходящие за рамки снижения уровня глюкозы. Исследование этих механизмов обещает открыть новые грани понимания и лечения атеросклероза и сердечной недостаточности, частых осложнений ИБС.

Атеросклероз – движущаяся мишень: Сочетание фундаментальных исследований и клинических исследований заметно изменило традиционные представления об атеросклерозе и способствовало увеличению возможностям управлять рисками атеросклероза (таблица 1). В то же время клинический профиль пациентов с атеросклерозом значительно изменился по сравнению с классическими исследованиями, которые долгое время составляли основу наших представлений об этом заболевании. Генетические исследования человека совершили прорыв в понимании атеросклероза. Все это стало возможным благодаря разработке секвенирования нового поколения и другим технологическим инновациям (включая массовое и одноклеточное секвенирование РНК), а также постоянно развивающемуся набору инструментов для генетических манипуляций с мышами, включая редактирование генов и индуцирование плюрипотентного ствола. (123,124). Помимо анализа ДНК и мРНК, улучшилось понимание функций некодирующих РНК при атеросклерозе. МикроРНК и длинные некодирующие РНК изменяют транскрипцию генов, вовлеченных в атеросклероз (125,126). Эти достижения, несомненно, приведут к разработке методов лечения, направленных на снижение неприемлемо высокого бремени риска, которое сохраняется, несмотря на текущие вмешательства.

Таблица 1. Изменение взглядов на атеросклероз: Преобразование научных достижений в терапии потребовало крупномасштабных клинических исследований, которые из-за успеха стандартных методов лечения потребовали большей изобретательности и инвестиций. Плацебо-контролируемые рандомизированные клинические исследования остаются наиболее надежным инструментом для проверки гипотез методов лечения применимых для людей, основанных на лабораторных открытиях. Однако нам также необходимо охватить сегменты более широкой популяции пациентов, чтобы обогатить тех, кто участвует в клинических исследованиях, с целью повышения риска и реагирования на конкретные вмешательства. Этот подход зарекомендовал себя и произвел

революцию в лечении рака, но еще не широко начал применяться в сердечно-сосудистой сфере. Применение полигенной шкалы риска может выявить молодых людей, которым особенно полезно раннее профилактическое лечение.

С одной стороны, мы являемся свидетелями глобализации риска сердечно-сосудистых заболеваний, которая увеличила общее бремя атеросклеротических заболеваний. С другой стороны, прогресс лабораторных и клинических исследований обещает предоставить нам инструменты для борьбы с этой глобальной эпидемией. В конечном счете, для достижения успеха в борьбе с атеросклерозом потребуется междисциплинарное партнерство в области общественного здравоохранения, прикладной поведенческой психологии, контроля факторов риска, последовательного применения существующих методов лечения, а также разработки и проверки новых терапевтических подходов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА:

1. Gaziano, T. A., Prabhakaran, D. Gaziano, J. M. in Braunwald's Heart Disease (eds Zipes, D. P. et al.) 1–18 (Saunders, 2018).
2. Dai, H. et al. Global, regional, and national burden of ischemic heart disease and its attributable risk factors, 1990-2017: results from the global Burden of Disease Study 2017. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes*, <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa076> (2020).
3. Libby, P. et al. Atherosclerosis. *Nat. Rev. Dis. Primers* 5, 56 (2019).
4. Virani, S. S. et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 143, e254–e743 (2021).
5. Arora, S. et al. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation* 139, 1047–1056 (2019).
6. Towfighi, A., Markovic, D. & Ovbiagele, B. National gender-specific trends in myocardial infarction hospitalization rates among patients aged 35 to 64 years. *Am. J. Cardiol.* 108, 1102–1107 (2011).
7. Blüher, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 15, 288–298 (2019).
8. Roth, G. A. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 76, 2982–3021 (2020). This compilation provides recent data regarding cardiovascular risk factors in various regions of the world, and their import for cardiovascular diseases
9. Després, J.-P. Lemieux, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 444, 881–887 (2006).
10. Nordestgaard, B. G. Varbo, A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 384, 626–635 (2014).
11. Moore, J. X., Chaudhary, N. & Akinyemiju, T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, national health and nutrition examination survey, 1988–2012. *Prev. Chronic Dis.* 14, E24 (2017).
12. Ference, B. A. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 38, 2459–2472 (2017).
13. Borén, J. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 41, 2313–2330 (2020).
14. Goldstein, J. L. & Brown, M. S. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* 161, 161–172 (2015). A review of the involvement of LDL in atherosclerosis, which represents one of the major advances in cardiovascular science in the past century.
15. Domanski, M. J. et al. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 76, 1507–1516 (2020).
16. Ridker, P. M. How common is residual inflammatory risk? *Circ. Res.* 120, 617–619 (2017).
17. Sabatine, M. S. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 376, 1713–1722 (2017).
18. Schwartz, G. G. et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 379, 2097–2107 (2018).
19. Kwok, C. S. et al. Unplanned hospital readmissions after acute myocardial infarction: a nationwide analysis of rates, trends, predictors and causes in the United States between 2010 and 2014. *Coron. Artery Dis.* 31, 354–364 (2020).
20. Brook, R. D., Newby, D. E. Rajagopalan, S. Air pollution and cardiometabolic disease: an update and call for clinical trials. *Am. J. Hypertens.* 31, 1–10 (2018).

21. Münzel, T. Up in the air: links between the environment and cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 115, e144–e146 (2019).
22. Drager, L. F., McEvoy, R. D., Barbe, F., Lorenzi-Filho, G. & Redline, S. Sleep apnea and cardiovascular disease: lessons from recent trials and need for team science. *Circulation* 136, 1840–1850 (2017).
23. Mozaffarian, D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 133, 187–225 (2016).
24. Malik, V. S. & Hu, F. B. Sugar-sweetened beverages and cardiometabolic health: an update of the evidence. *Nutrients* 11, 1840 (2019). Google Scholar
25. Andersson, C., Johnson, A. D., Benjamin, E. J., Levy, D. & Vasan, R. S. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nat. Rev. Cardiol.* 16, 687–698 (2019).
26. Aragam, K. G. & Natarajan, P. Polygenic scores to assess atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Circ. Res.* 126, 1159–1177 (2020). A recent review of the generation and use of polygenic risk scores for atherosclerosis.
27. Elliott, J. et al. Predictive accuracy of a polygenic risk score-enhanced prediction model vs a clinical risk score for coronary artery disease. *J. Am. Med. Assoc.* 323, 636–645 (2020).
28. Mosley, J. D. et al. Predictive accuracy of a polygenic risk score compared with a clinical risk score for incident coronary heart disease. *J. Am. Med. Assoc.* 323, 627–635 (2020).
29. Siddiqi, H. K., Kiss, D. & Rader, D. HDL-cholesterol and cardiovascular disease: rethinking our approach. *Curr. Opin. Cardiol.* 30, 536–542 (2015).
30. Thomas, D. G., Wei, Y. & Tall, A. R. Lipid and metabolic syndrome traits in coronary artery disease: a Mendelian randomization study. *J. Lipid Res.*, <https://doi.org/10.1194/jlr.P120001000> (2020).
31. Nazir, S. et al. Interaction between high-density lipoproteins and inflammation: function matters more than concentration! *Adv. Drug Deliv. Rev.* 159, 94–119 (2020).
32. Shea, S. et al. Cholesterol mass efflux capacity, incident cardiovascular disease, and progression of carotid plaque. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 39, 89–96 (2019).
33. Libby, P. Triglycerides on the rise: should we swap seats on the seesaw? *Eur. Heart J.* 36, 774–776 (2015).
34. Musunuru, K. & Kathiresan, S. Surprises from genetic analyses of lipid risk factors for atherosclerosis. *Circ. Res.* 118, 579–585 (2016).
35. Voight, B. F. et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 380, 572–580 (2012).
36. Do, R. et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat. Genet.* 45, 1345–1352 (2013).
37. Khera, A. V. et al. Association of rare and common variation in the lipoprotein lipase gene with coronary artery disease. *J. Am. Med. Assoc.* 317, 937–946 (2017).
38. Lewis, G. F., Xiao, C. & Hegele, R. A. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr. Rev.* 36, 131–147 (2015).
39. Varbo, A., Benn, M., Tybjaerg-Hansen, A. & Nordestgaard, B. G. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation* 128, 1298–1309 (2013). This contribution from the Copenhagen group presents evidence that remnant TGRL produce a greater inflammatory response than does LDL.
40. Hansen, S. E. J., Madsen, C. M., Varbo, A. & Nordestgaard, B. G. Low-grade inflammation in the association between mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis: a study of more than 115000 individuals from the general population. *Clin. Chem.* 65, 321–332 (2019).
41. Tsimikas, S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 69, 692–711 (2017).
42. Tsimikas, S. & Hall, J. L. Lipoprotein(a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, 716–721 (2012).
43. Thanassoulis, G. et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 368, 503–512 (2013). This genome-wide association study pointed to lipoprotein(a) as causal for aortic stenosis, which is a common concomitant of atherosclerosis.
44. Lee, S.-R. et al. LPA gene, ethnicity, and cardiovascular events. *Circulation* 135, 251–263 (2017).
45. Tsimikas, S. Potential causality and emerging medical therapies for lipoprotein(a) and its associated oxidized phospholipids in calcific aortic valve stenosis. *Circ. Res.* 124, 405–415 (2019).

46. 46.Hansson, G. K. Inflammation and atherosclerosis: the end of a controversy. *Circulation* 136, 1875–1877 (2017).
47. 47. Baylis, R. A., Gomez, D., Mallat, Z., Pasterkamp, G. & Owens, G. K. The CANTOS trial: one important step for clinical cardiology but a giant leap for vascular biology. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 37, e174–e177 (2017).
48. 48. Ridker, P. M. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 377, 1119–1131 (2017). Results of the clinical trial that first established the role of inflammation in human atherosclerosis by showing improved cardiovascular and other outcomes by targeted neutralization of IL-1 β .
49. 49. Ridker, P. M. et al. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 390, 1833–1842 (2017).
50. 50.ardif, J. C. et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 381, 2497–2505 (2019).
51. 51.idorf, S. M. et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 383, 1838–1847 (2020). Two studies^{64,65} that report the results of large-scale clinical trials, showing that treatment with colchicine can reduce recurrent events in patients with recent myocardial infarction or stable coronary artery disease.
52. 52.ibby, P. & Everett, B. M. Novel antiatherosclerotic therapies. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 39, 538–545 (2019).
53. 53. Ridker, P. M. et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N. Engl. J. Med.* 380, 752–762 (2019).
54. 54. Ross, R. et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a consensus statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 16, 177–189 (2020).
55. 55. Jaiswal, S. et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N. Engl. J. Med.* 371, 2488–2498 (2014).
56. 56. Genovese, G. et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N. Engl. J. Med.* 371, 2477–2487 (2014).
57. 57. Gisterå, A. et al. Low-density lipoprotein-reactive T cells regulate plasma cholesterol levels and development of atherosclerosis in humanized hypercholesterolemic mice. *Circulation* 138, 2513–2526 (2018).
58. 58.Ramírez, C. M. et al. Caveolin-1 regulates atherogenesis by attenuating low-density lipoprotein transcytosis and vascular inflammation independently of endothelial nitric oxide synthase activation. *Circulation* 140, 225–239 (2019).
59. 59. Kraehling, J. R. et al. Genome-wide RNAi screen reveals ALK1 mediates LDL uptake and transcytosis in endothelial cells. *Nat. Commun.* 7, 13516 (2016).
60. 60. Huang, L. et al. SR-B1 drives endothelial cell LDL transcytosis via DOCK4 to promote atherosclerosis. *Nature* 569, 565–569 (2019).
61. 61. Leibundgut, G. et al. Oxidized phospholipids are present on plasminogen, affect fibrinolysis, and increase following acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 59, 1426–1437 (2012).
62. 62. Libby, P. Counterregulation rules in atherothrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 59, 1438–1440 (2012).
63. Kruth, H. S. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. *Curr. Opin. Lipidol.* 13, 483–488 (2002).
64. Llorente-Cortes, V., Martinez-Gonzalez, J. & Badimon, L. LDL receptor-related protein mediates uptake of aggregated LDL in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20, 1572–1579 (2000).
65. Robbins, C. S. et al. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat. Med.* 19, 1166–1172 (2013).
66. Lichtman, A. H., Binder, C. J., Tsimikas, S. & Witztum, J. L. Adaptive immunity in atherogenesis: new insights and therapeutic approaches. *J. Clin. Invest.* 123, 27–36, (2013).
67. Gisterå, A. & Hansson, G. K. The immunology of atherosclerosis. *Nat. Rev. Nephrol.* 13, 368–380 (2017).
68. Swirski, F. K. et al. Ly-6Chi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata. *J. Clin. Invest.* 117, 195–205 (2007).
69. Tacke, F. et al. Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *J. Clin. Invest.* 117, 185–194 (2007).

70. Bennett, M. R., Sinha, S. & Owens, G. K. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ. Res.* 118, 692–702 (2016).
71. Kubo, T. et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 1590–1597 (2010).
72. Deliargyris, E. N. Intravascular ultrasound virtual histology derived thin cap fibroatheroma now you see it, now you don't. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 1598–1599 (2010).
73. Vergallo, R. & Crea, F. Atherosclerotic plaque healing. *N. Engl. J. Med.* 383, 846–857 (2020).
74. Netea, M. G. et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science* 352, aaf1098 (2016).
75. Christ, A. et al. Western diet triggers NLRP3-dependent innate immune reprogramming. *Cell* 172, 162–175 (2018).
76. Williams, J. W. et al. Single cell RNA sequencing in atherosclerosis research. *Circ. Res.* 126, 1112–1126 (2020).
77. Kalluri, A. S. et al. Single-cell analysis of the normal mouse aorta reveals functionally distinct endothelial cell populations. *Circulation* 140, 147–163 (2019).
78. Kalucka, J. et al. Single-cell transcriptome atlas of murine endothelial cells. *Cell* 180, 764–779 (2020).
79. Schloss, M. J., Swirski, F. K. & Nahrendorf, M. Modifiable cardiovascular risk, hematopoiesis, and innate immunity. *Circ. Res.* 126, 1242–1259 (2020). This paper summarizes work that links lifestyle and behavioural variables with alterations in the bone marrow that modify cardiovascular diseases.
80. Libby, P., Nahrendorf, M. & Swirski, F. K. Leukocytes link local and systemic inflammation in ischemic cardiovascular disease: an expanded “cardiovascular continuum”. *J. Am. Coll. Cardiol.* 67, 1091–1103 (2016). This paper summarizes recent data that add the central nervous system and bone marrow to traditional cardiovascular risk schemes.
81. Yurdagul, A., Jr, Doran, A. C., Cai, B., Fredman, G. & Tabas, I. A. Mechanisms and consequences of defective efferocytosis in atherosclerosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 4, 86 (2018).
82. Virmani, R. et al. Coronary artery atherosclerosis revisited in Korean war combat casualties. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 111, 972–976 (1987).
83. Tuzcu, E. M. et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 103, 2705–2710 (2001).
84. Fernández-Friera, L. et al. Vascular inflammation in subclinical atherosclerosis detected by hybrid PET/MRI. *J. Am. Coll. Cardiol.* 73, 1371–1382 (2019).
85. Davies, M. J. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 94, 2013–2020 (1996).
86. Waksman, R. et al. The lipid-rich plaque study of vulnerable plaques and vulnerable patients: study design and rationale. *Am. Heart J.* 192, 98–104 (2017).
87. Libby, P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N. Engl. J. Med.* 368, 2004–2013 (2013).
88. Libby, P. Collagenases and cracks in the plaque. *J. Clin. Invest.* 123, 3201–3203 (2013).
89. Stone, G. W. et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 364, 226–235 (2011).
90. The SCOT-HEART Investigators. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 379, 924–933 (2018).
91. Douglas, P. S. et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 372, 1291–1300 (2015).
92. Libby, P. & Pasterkamp, G. Requiem for the ‘vulnerable plaque’. *Eur. Heart J.* 36, 2984–2987 (2015).
93. Arbab-Zadeh, A. & Fuster, V. The myth of the “vulnerable plaque”: transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 65, 846–855 (2015).
94. Pasterkamp, G., den Ruijter, H. M. & Libby, P. Temporal shifts in clinical presentation and underlying mechanisms of atherosclerotic disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 14, 21–29 (2017).
95. Franck, G. et al. Haemodynamic stress-induced breaches of the arterial intima trigger inflammation and drive atherogenesis. *Eur. Heart J.* 40, 928–937 (2019).
96. Crea, F. & Libby, P. Acute coronary syndromes. *Circulation* 136, 1155–1166 (2017). Libby, P., Pasterkamp, G., Crea, F. & Jang, I. K. Reassessing the mechanisms of acute coronary syndromes. *Circ. Res.* 124, 150–160 (2019).
97. Kolte, D., Libby, P. & Jang, I-K. New insights into plaque erosion as a mechanism of acute coronary syndromes. *J. Am. Med. Assoc.*, (2021).

98. Libby, P. Once more unto the breach: endothelial permeability and atherogenesis. *Eur. Heart J.* 40, 938–940 (2019).
99. Molinaro, R. et al. Targeted delivery of protein arginine deiminase-4 inhibitors to limit arterial intimal NETosis and preserve endothelial integrity. *Cardiovasc. Res.*, (2012).
100. Khera, A. V. et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 375, 2349–2358 (2016). This paper presents data that show that healthy behaviours can modify coronary disease risk that is conferred by inherited factors.
101. Ridker, P. M. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 359, 2195–2207 (2008).
102. Collins, R. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 388, 2532–2561 (2016).
103. Cannon, C. P. et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 372, 2387–2397 (2015).
104. Abifadel, M. et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat. Genet.* 34, 154–156 (2003). This paper reports a molecular mechanism that regulates LDL concentrations, and that led to the rapid development of a class of lipid-lowering drugs that lower cardiovascular risk.
105. Preiss, D., Tobert, J. A., Hovingh, G. K. & Reith, C. Lipid-modifying agents, from statins to PCSK9 inhibitors: JACC focus seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 75, 1945–1955 (2020).
106. Ray, K. K. et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 380, 1022–1032 (2019).
107. Ray, K. K. et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 376, 1430–1440 (2017).
108. Tsimikas, S. et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 382, 244–255 (2020).
109. Libby, P. Lipoprotein (a): a frustrating final frontier in lipid management? *JACC Basic Transl. Sci.* 1, 428–431 (2016).
110. Pradhan, A. D. et al. Rationale and design of the pemafibrate to reduce cardiovascular outcomes by reducing triglycerides in patients with diabetes (PROMINENT) study. *Am. Heart J.* 206, 80–93 (2018).
111. Bhatt, D. L. et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.* 380, 11–22 (2019).
112. Bhatt, D. L. et al. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. *J. Am. Coll. Cardiol.* 73, 2791–2802 (2019).
113. Mason, R. P., Libby, P. & Bhatt, D. L. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 40, 1135–1147 (2020).
114. Libby, P. & Plutzky, J. Diabetic macrovascular disease: the glucose paradox? *Circulation* 106, 2760–2763 (2002).
115. Zinman, B. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 373, 2117–2128 (2015).
116. Perkovic, V. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 380, 2295–2306 (2019).
117. Neuen, B. L. et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function. *Circulation* 138, 1537–1550 (2018).
118. Wiviott, S. D. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 380, 347–357 (2019).
119. Marso, S. P. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 375, 311–322 (2016).
120. Marso, S. P. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 375, 1834–1844 (2016).
121. Gerstein, H. C. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 394, 121–130 (2019).
122. Seeger, T., Porteus, M. & Wu, J. C. Genome editing in cardiovascular biology. *Circ. Res.* 120, 778–780 (2017).
123. Karakikes, I., Ameen, M., Termglinchan, V. & Wu, J. C. Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Circ. Res.* 117, 80–88 (2015).
124. Feinberg, M. W. & Moore, K. J. MicroRNA regulation of atherosclerosis. *Circ. Res.* 118, 703–720 (2016).
125. Jaé, N. & Dimmeler, S. Noncoding RNAs in vascular diseases. *Circ. Res.* 126, 1127–1145 (2020).
126. Owsiany, K. M., Alencar, G. F. & Owens, G. K. Revealing the origins of foam cells in atherosclerotic lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 39, 836–838 (2019).

Поступила 20.04.2024