

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K696>

АТЕРОСКЛЕРОЗ И ВОСПАЛЕНИЕ: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ И ПУТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ

А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина, К.И. Огаркова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Дарья Юрьевна Андрияшкина andryashkina.darya@yandex.ru

Атеросклероз (АС) – это хроническое воспалительное заболевание сосудов, обусловленное различными факторами риска, в частности курением, ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией. Кроме того, в патогенез АС вовлечены такие сигнальные пути, как инфламасома NLRP3, Toll-подобные рецепторы, пропротеин конвертаза субтилизина/кексина 9-го типа, Notch и Wnt, которые связаны с воспалительной реакцией в организме человека. Терапевтическое воздействие на воспалительные пути, особенно на каскад реакций, регулируемый инфламмасомой NLRP3 и приводящий к продукции воспалительного интерлейкина-1 β , может представлять собой новый путь лечения АС-заболеваний. В статье обобщены знания о клеточных участниках и ключевых сигнальных путях воспаления при АС, обсуждаются доклинические исследования, нацеленные на эти ключевые пути развития АС, клинические испытания, которые будут направлены на некоторые из этих процессов и эффекты подавления воспаления и атерогенеза.

Ключевые слова: атеросклероз, липопротеины низкой плотности, холестерин, воспаление, сосудистые клетки, иммунная клетка, сигнальный путь, инфламасома NLRP3, пропротеин конвертаза субтилизина/кексина 9-го типа, Notch-путь, Wnt-путь, липидснижающий препарат

Для цитирования: Клименко А.А., Андрияшкина Д.Ю., Огаркова К.И. Атеросклероз и воспаление: терапевтические мишени и пути воздействия. Клиницист 2024;18(1):12–30. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K696>

Atherosclerosis and inflammation: therapeutic targets and ways of correction

A.A. Klimenko, D. Yu. Andriyashkina, K.I. Ogarkova

Acad. A. I. Nesterov Department of Faculty Therapy of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Daria Yurievna Andriyashkina andryashkina.darya@yandex.ru

Atherosclerosis is a chronic inflammatory vascular disease caused by various risk factors, in particular smoking, obesity, high blood pressure, and dyslipidemia. In addition, such signaling pathways as NLRP3 inflammasome, toll-like receptors, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, Notch and Wnt, which are associated with the inflammatory response in the human body, are involved in the pathogenesis of atherosclerosis. Therapeutic targeting of inflammatory pathways, especially the NLRP3 inflammasome pathway and the cascade of reactions regulated by it leading to the production of inflammatory interleukin-1 β , may represent a new avenue for the treatment of atherosclerotic diseases. This article summarizes knowledge of the cellular participants and key inflammatory signaling pathways in atherosclerosis, discusses preclinical studies targeting these key pathways in atherosclerosis, clinical trials that will target some of these processes, and the effects of suppressing inflammation and atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, low-density lipoproteins, cholesterol, inflammation, vascular cells, immune cells, signaling pathways, NLRP3 inflammasome, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, Notch pathway, Wnt pathway, lipid-lowering drugs

For citation: Klimenko A.A., Andriyashkina D. Yu., Ogarkova K.I. Atherosclerosis and inflammation: therapeutic targets and ways of correction. Klinitsist = The Clinician 2024;18(1):12–30. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K696>

Введение

Атеросклероз (АС) — это заболевание, ключевым механизмом развития которого является хронический воспалительный процесс, развивающийся в интиме сосудов с участием различных клеток и липидов и опосредованный комплексом факторов риска [1, 2]. Традиционно это заболевание рассматривают в связи с накоплением в интиме артерий холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые индуцируют непрерывную инфильтрацию атеросклеротической бляшки (АСБ) иммунными клетками [3, 4]. Гипотезу о том, что АС является воспалительным заболеванием, впервые предложил Рассел Росс в 1999 г. [5]. Он основывался на том, что циркулирующие моноциты проникают в формирующуюся «липидную прослойку». Недавно появились сведения об антигенах, которые участвуют в инициации воспалительного процесса при АС. В результатах клинических исследований показано, что механизмы врожденного и приобретенного иммунитета могут способствовать развитию АС или подавлять его [6]. Так, полученные данные свидетельствуют о том, что в развитии и прогрессировании АС могут участвовать антигены, которые включают неоэпитопы, генерируемые окисленными ЛПНП, а также нарушенный клиренс апоптотических клеток [7, 8]. В недавних исследованиях выявлено нарушение регуляции иммунных клеток в АСБ, где у пациентов как с симптомами АС, так и без них выделена отдельная субпопуляция CD4⁺ Т-клеток и макрофагов, которые были активированы, дифференцированы и повышали уровень интерлейкина 1β (ИЛ-1β) [9].

В целом взаимодействие между системным иммунным ответом и локальным процессом в бляшке приводит к ее прогрессированию и нестабильности. Новые данные свидетельствуют о том, что липопротеины (ЛП), богатые триглицеридами (ТГ), способствуют атерогенезу, на что указывают отрицательные плеiotропные эффекты аполипопротеина СIII (Apolipoprotein CIII, ApoCIII) [10].

Метаболически-иммунная гипотеза АС основана на тесной связи между липидами и воспалением, которые совместно влияют на патогенез АС [11]. Следовательно, воспаление само по себе может привести к осложнениям прогрессирующего АС без традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. Учитывая сказанное, можно предполагать, что лечение обусловленных АС заболеваний, направленное на уменьшение воспалительных процессов, может быть эффективным. И хотя прямых доказательств того, что избирательное вмешательство в воспалительный процесс может улучшить исходы у пациентов с АС, нет [12], клинические исследования показывают, что уменьшение воспалительного ответа предупреждает развитие АС и его осложнений и может быть применено не только в теории, но и на практике [13]. Таким образом, для лечения заболеваний атеросклеротического (АС-) генеза пред-

ложен ряд интересных терапевтических стратегий, уменьшающих воспалительный процесс, включая ингибирование провоспалительных цитокинов и блокирование ключевых сигнальных путей воспаления [2]. Помимо традиционного управления сердечно-сосудистыми факторами риска и использования стандартных гиполипидемических препаратов, новые иммунотерапевтические средства могут быть направлены на регуляцию специфического иммунитета в АСБ [9].

В статье обобщены знания о клеточных участниках и ключевых сигнальных путях воспаления при АС, доклинических исследованиях, нацеленных на эти ключевые пути развития АС, и клинических испытаниях, которые направлены на некоторые из этих процессов. Большая часть понимания роли основных воспалительных сигнальных путей при АС основана на результатах самых последних экспериментальных и клинических исследований [2].

Клетки, участвующие в развитии атеросклероза

Атеросклеротические бляшки представляют собой сложные структуры, которые образуются в процессе отложения в сосудистой стенке (в субэндотелиальном пространстве) ХС с участием иммунных и сосудистых клеток. Обсудим, как определенные нарушения в структуре или функции различных типов клеток способствуют воспалению сосудистой стенки, а также рассмотрим основные типы клеток, участвующих в развитии АС, и их основную роль.

Сосудистые клетки

Сосудистые эндотелиальные клетки. Целостность эндотелиального барьера играет ключевую роль в поддержании баланса жидкости между системой кровообращения и тканями. Результаты исследований указывают на первоначальную дисфункцию эндотелия с последующим повышением уровня эндотелиальных факторов [14].

Являясь секреторными клетками, эндотелиальные клетки оказывают значительное паракринное и эндокринное действие посредством своего влияния на гладкомышечные клетки сосудов (ГМКС) или на циркулирующие элементы крови, такие как тромбоциты и лейкоциты. Они продуцируют и высвобождают различные вазоактивные вещества: эндотелин-1, оксид азота, простагландин, ангиотензин 2, молекулу адгезии клеток сосудов 1 (Vascular Cellular Adhesion Molecule-1, VCAM-1), молекулу межклеточной адгезии 1 (Intercellular Adhesion Molecule, ICAM-1), а также фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) и тромбоцитарный фактор роста (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF), которые регулируют расширение сосудов, агрегацию тромбоцитов и инфильтрацию моноцитов. Таким образом, регуляция целостности и функции эндотелия необходима для

поддержания сосудистого гомеостаза и предотвращения развития АС [15].

Гладкомышечные клетки сосудов. Являясь одними из основных типов клеток, представленных на всех стадиях развития АС, ГМКС играют как позитивную, так и негативную роль в развитии АСБ, что зависит от их фенотипа. Помимо синтетического есть и другие фенотипы – провоспалительный макрофагоподобный, остеогенный, адипоцитоподобный, а также фенотипы мезенхимальных стволовых и промежуточных клеток, фибромиоцитов. Поскольку ГМКС синтетического фенотипа могут стабилизировать фиброзную покрышку бляшки, они являются основными клетками, продуцирующими экстрацеллюлярный матрикс. Предполагают, что эти клетки могут играть позитивную роль при АС [16]. Однако комбинация одноклеточного секвенирования РНК выявила гораздо более разнообразные фенотипы ГМКС на различных стадиях АС. Показано, что нагрузка ГМКС липидами изменяет их фенотип на макрофагоподобный [17], и они уже обладают провоспалительными свойствами и способствуют уязвимости АСБ. Значительные различия фенотипов ГМКС в медиа, интима и бляшке влияют на конечную роль ГМКС в атерогенезе [17].

Фибробласты. В адвентиции они являются метаболически активными клетками и играют важную роль в развитии АС. Последние исследования показали, что адвентиция обеспечивает динамичную микросреду для регуляции как структурных, так и функциональных свойств всех 3 артериальных слоев. Важно отметить, что адвентициальные фибробласты могут быть первыми клетками в сосудистой стенке, которые отвечают на воспалительные и экологические раздражители [18]. Активированные фибробласты усиливают взаимодействие эндотелиальных клеток и ГМКС и регулируют их функции, а также вовлекают иммунные клетки в стенку сосуда [19].

Наиболее важные роли фибробластов при прогрессирующем АС заключаются в изменении воспалительной реакции, выработке белка экстрацеллюлярного матрикса, а также в поддержании баланса синтеза матриксных металлопротеиназ (ММП) и структурной целостности бляшки, что способствует ее стабильности. Регуляция активности фибробластов для стабилизации или обратного развития АС может быть привлекательной мишенью для лечения.

Тромбоциты. Играют центральную роль в связанных с воспалением проявлениях АС. Помимо воздействия на инфильтрацию иммунных клеток тромбоциты регулируют метаболизм ХС, осуществляя эндоцитоз ЛПНП через рецепторы, а также способствуют трансформации макрофагов в пенные клетки [20]. Фактор активации тромбоцитов, высвобождаемый из тромбоцитов, может индуцировать интегрины, которые опосредуют прочную адгезию между эндотелием и лейкоцитами или тромбоцитарными пластинками. Полу-

ченные из тромбоцитов внеклеточные везикулы, продуцируемые активированными тромбоцитами, могут спровоцировать развитие АС [21]. Результаты исследований на мышах показали, что подавление апоптоза тромбоцитов может замедлить прогрессирование АС у мышей с диабетом за счет предотвращения взаимодействия тромбоцитов с моноцитами [22]. Современные достижения в области противовоспалительной терапии выявили медиаторный эффект тромбоза, вторичный по отношению к активации тромбоцитов [23].

Иммунные клетки

Воздействие иммунной системы на клетки крови и сосудистую стенку инициирует и ускоряет развитие АС. Выявлены специфические характеристики нарушения регуляции иммунных клеток внутри бляшек, которые приводят к такому грозному клиническому проявлению АС, как ишемический инсульт или инфаркт миокарда [9].

Моноциты/макрофаги. Макрофаги в бляшках образуются не только из моноцитов, но и преимущественно за счет их собственной локальной пролиферации. Выделяют 2 подтипа макрофагов: М1 (классически активированные), которые способствуют разрушению тканей и выделяют провоспалительные факторы, и М2 (альтернативно активированные), которые вырабатывают противовоспалительные факторы.

Макрофаги как основной источник хемокинов, цитокинов и ферментов, разрушающих матриксный белок, играют, с одной стороны, решающую роль в воспалительных реакциях в АСБ [24], а с другой – оказывают протективное действие в гомеостатических условиях посредством клиренса ЛП и апоптотических клеток, тем самым устраняя воспалительные процессы, способствующие формированию бляшек [24]. Нуклеотиды, образующиеся из ДНК апоптотических клеток, активируют пролиферацию эффероцитозных макрофагов, необходимую для разрешения воспаления и регресса АС, и это можно рассматривать как новую точку приложения для терапевтического воздействия [25].

С учетом сложной роли макрофагов в патогенезе АС методы их визуализации на основе наночастиц (nanoparticle, NP) могут быть использованы в качестве новых диагностических и терапевтических стратегий [26]. Например, было показано, что небольшая интерферирующая РНК (siRNA), нацеленная на Ca^{2+} /кальмодулин-зависимую протеинкиназу макрофагов, повышает стабильность бляшек при прогрессирующем АС у мышей [27].

Лимфоциты. Известно, что как повышенное, так и сниженное количество лимфоцитов является независимым фактором риска развития АС, что свидетельствует о сложной роли иммунной системы в развитии этой патологии [28].

Т-клетки играют важнейшую роль в клеточном иммунитете, включая CD4^{+} , CD8^{+} , естественные

киллерные (Natural killer, NK) Т-клетки, Т-хелперные (Т-helper, Th) клетки и др. Большинство цитокинов секретируются Т-клетками. CD4⁺ Т-клетки, называемые Th-клетками, представляют собой гетерогенную группу и могут дифференцироваться в Th1, Th2, Th17, регуляторные (T_{reg}) и многие другие Th-клетки.

Клетки Th1 высвобождают фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor, TNF- α) и интерферон γ (IFN- γ), оказывая проатерогенное действие. Th2-клетки (производные CD4⁺ Т-клеток) в первую очередь взаимодействуют с В-клетками и продуцируют интерлейкины (ИЛ) 4, 5 и 13. Поскольку Th2-клетки обладают как про-, так и антиатерогенным действием, их влияние на АС представляется более сложным по сравнению с ролью Th1-клеток. Клетки Th17 выделяют ИЛ-17А, -17F и -22, которые являются провоспалительными. Однако роль клеток Th17 при АС-заболеваниях остается спорной, поскольку в публикациях сообщается как о проатерогенном [29, 30], так и о антиатерогенном их действии [31].

В АСБ очень низкое количество регуляторных Т-клеток (T_{reg}) по сравнению с другими тканями с хроническим воспалением, что свидетельствует об усиленном местном воспалительном процессе в бляшках. T_{reg}-клетки подавляют активность CD4⁺ Т-хелперов и цитотоксических CD8⁺ Т-клеток и способствуют образованию противовоспалительного фенотипа макрофагов и разрешению воспаления. Динамический баланс между различными подмножествами Т-клеток контролирует образование уязвимых и стабильных бляшек во время развития АС. М. Xia и соавт. установили, что выявление факта экспрессии генов *PTPRC*, *C3AR1*, *CD53*, *TLR2* и *CCR1*, связанных с T_{reg}-клетками, может быть использовано для проведения дифференциального диагноза между пациентами с инфарктом миокарда и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) [32].

В-клетки способны проявлять как защитные, так и негативные эффекты при АС. Клетки В1 и В2 — две основные подгруппы, идентифицированные в АСБ человека. Новые наблюдения за эффектами терапии, нацеленной на В-клетки при аутоиммунных заболеваниях, показывают, что такая терапия истощает подгруппу В-клеток и может оказывать благоприятный плеiotропный эффект при сопутствующем АС-заболевании [33].

Нейтрофилы. Это наиболее распространенные циркулирующие белые клетки крови у человека, на которые до недавнего времени обращалось гораздо меньше внимания. Нейтрофилы локализуются в местах эрозии АСБ, что отрицательно коррелирует с сохранностью эндотелия. Нейтрофильные факторы привлекают и активируют макрофаги для экспрессии предшественника ИЛ-1 β . В ответ на болезнетворные стимулы нейтрофилы подвергаются серии реакций, которые в итоге приводят к образованию внеклеточных ловушек ней-

трофилов (Neutrophil Extracellular Traps, NETs) — сложных структур, состоящих из ядерного хроматина и белков ядерно-цитоплазматического и гранулярного происхождения. NETs лежат в основе взаимодействия между нейтрофилами и моноцитами путем непосредственной стимуляции клеток в АСБ и усиления воспалительной реакции [34, 35].

Тучные клетки. Это мигрирующие клетки в соединительной ткани с множеством гранул, богатых гистамином и гепарином. В накопленных результатах исследований подтверждено, что тучные клетки также имеют решающее значение для развития АС [36]: у пациентов они присутствуют в АСБ аорты и их количество увеличивается с развитием АС. Эти клетки богаты трипсиноподобными ферментами, которые расщепляют ApoE и ApoA1, уменьшают отток внутриклеточного ХС, содействуют превращению макрофагов и ГМКС в пенистые клетки и в итоге способствуют развитию АС.

Естественные киллеры. NK-клетки играют иммунорегуляторную роль в патогенезе АС: CD160, уникальный активирующий рецептор NK-клеток, может опосредовать цитолитические реакции и выработку цитокинов. Недавно начали интересоваться влиянием NK-клеток на развитие АСБ, однако выводы кажутся противоречивыми, и необходимо его дальнейшее изучение [37].

Дендритные клетки (ДК). Играют множественную роль в развитии АС как прямым, так и косвенным образом. ДК поглощают липиды и образуют пенистые клетки, способствуя развитию АСБ на ранней стадии. Кроме того, зрелые ДК могут содействовать активации и пролиферации Т-клеток посредством презентации антигенов Т-клеткам и путем эффероцитоза очищать апоптотические клетки. ДК также регулируют активность других иммунных клеток путем выработки цитокинов [38]. Результаты недавних исследований расширяют наше понимание того, как ДК влияют на атерогенез, и открывают новые потенциальные подходы к профилактике заболеваний, связанных с АС [39, 40].

Сигнальные пути при атеросклерозе

Нарушения функционирования сигнальных путей, опосредуемые иммунными медиаторами воспаления, играют значимую роль в патогенезе АС. Понимание этих процессов способствует открытию новых биомаркеров АС и методов его лечения.

Toll-подобные рецепторы

Toll-подобные рецепторы (Toll-Like Receptor, TLR) представляют собой класс трансмембранных белков, которые включают погруженную в цитоплазму клетки область, гомологичную рецептору ИЛ-1, и внеклеточный домен, богатый лейцином. TLR широко экспрессируются в иммунных клетках, таких как моноциты,

макрофаги, ДК, нейтрофилы, лимфоциты, а также в фибробластах, эндотелиальных клетках, ГМКС, при этом в каждом типе клеток они играют уникальную роль в иммунном ответе.

Классификация и функция Toll-подобных рецепторов. Передача сигналов TLR индуцирует выработку анти-микробных пептидов, провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, активных форм азота и кислорода. У млекопитающих на сегодняшний день идентифицировано в общей сложности 13 TLR, и каждый в определенной степени обладает специфичностью к различным лигандам.

Роль Toll-подобных рецепторов в атеросклеротическом процессе. Нарушение регуляции TLR является одним из механизмов развития воспаления и, следовательно, АС. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что хронические инфекционные заболевания и связанные с ними биологические патогены вовлечены в процесс прогрессирования АС [41–45]. К таким патогенам относятся *S. pneumoniae*, *P. gingivalis*, *H. pylori*, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр и др. TLR являются основными представителями врожденного иммунитета человека, и активация TLR2 и TLR4 играет важную роль в развитии связанного с инфекцией АС [46]. Вместе с тем гипотезу о том, что опосредованная патогенами активация TLR способствует развитию АС, еще предстоит подтвердить в ходе дополнительных исследований.

Потенциальные терапевтические цели. С учетом роли TLR в воспалении влияние на данные рецепторы может быть одним из возможных путей воздействия на АС. Тем не менее в опубликованных работах указывают, что этот вопрос требует дальнейшего изучения, поскольку полученные данные противоречивы. С одной стороны, в экспериментах на животных продемонстрировано, что ингибирование сигналов TLR может быть использовано для лечения или профилактики АС [47, 48], с другой стороны, N.V. K. Pothineni и соавт. показали, что терапия, направленная против инфекции, не эффективна в борьбе с АС-процессом [49].

Интерес представляют данные, что ежегодная вакцинация против гриппа снижает смертность от всех причин у пациентов с АС без какого-либо негативного воздействия на вакцинированных [50]. Иммунизация окисленными ЛПНП или природными гомологичными ЛПНП-вакцинными препаратами, обеспечивает защиту животных от АС [51]. Таким образом, вакцины против экзогенных и эндогенных антигенов могут представлять собой способ контроля АС.

Инфламмасома NLRP3

Инфламмасы, комплексы многомерных цитозольных белков, могут собираться, реагируя на связанные с повреждением молекулярные паттерны, представляющие собой воспалительный ответ. Хорошо известная инфламмасома NLRP3 (белок 3, содержащий

домены LRR, NACHT и PYD) распознает эндогенный сигнал опасности, активируемый кристаллами ХС, и активирует каспазу-1 для расщепления предшественников ИЛ-1 β (pro-ИЛ-1 β) и pro-ИЛ-18 на зрелые и биологически активные ИЛ-1 β и ИЛ-18 [52]. Инфламмасома NLRP3 высоко экспрессируется в различных типах клеток, включая клетки врожденного иммунитета и неиммунные клетки, участвующие в патогенезе АС-опосредованных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Активация инфламмасы NLRP3 строго регулируется несколькими молекулами врожденного иммунитета во время инфекции и воспаления.

Роль инфламмасы NLRP3 в развитии атеросклероза. Результаты клинических и экспериментальных исследований показали, что ИЛ-1 β как проатерогенный цитокин участвует в прогрессировании АС, что позволяет полагать, что инфламмасома NLRP3 является важным элементом в патогенезе АС. Действительно, экспрессия инфламмасы NLRP3 повышена в бляшках и мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с АС, что, по сути, отражает тяжесть АС. Исследования F. Burger и соавт. показали, что моноциты способствуют фенотипическому переключению ГМКС посредством активации инфламмасы NLRP3, которая, вероятно, играет негативную роль в стабильности бляшек [53].

Потенциальные терапевтические цели. Учитывая важную роль инфламмасы NLRP3 в развитии АС, можно полагать, что снижение ее активации непосредственно или через фармакологические ингибиторы, нацеленные на компоненты инфламмасы NLRP3 (антагонист рецепторов P2X7, каспаза-1 и анти-ИЛ-1), может защищать от воспалительного повреждения при АС. На сегодняшний день в доклинических исследованиях, посвященных воспалению при ССЗ, используется несколько низкомолекулярных препаратов, нацеленных на инфламмасы NLRP3. Синтетические малые молекулы MCC950, CY-09 и OLT1177 связываются непосредственно с доменом NACHT NLRP3 и блокируют его АТФазную активность (АТФ – аденозинтрифосфорная кислота) [54].

Ингибиторы малых молекул VX-765 (пролекарство ингибитора каспазы-1, активируемое внутриклеточными эстеразами) могут замедлять АС-процесс у мышей [55]. Для терапевтических целей специфичность потенциальных мишеней может быть предпосылкой для разработки новых ингибиторов, нацеленных на компоненты инфламмасы NLRP3. В последние годы сообщается о применении полимерных наночастиц (Polymer Nanoparticles, NPs) для специфической доставки противовоспалительных средств, пептидов, антител или малой РНК непосредственно к АС-поражениям [26]. Например, было показано, что системная доставка метотрексата к макрофагам с помощью наноконструкций представляет собой эффективную стратегию ограничения прогрессирования АС [56].

Хотя результаты свидетельствуют о том, что использование NPs для доставки противовоспалительных веществ является многообещающим, необходимы дальнейшие фундаментальные исследования, чтобы лучше понять функциональные механизмы, лежащие в основе действия NPs. Другие терапевтические стратегии и текущие клинические испытания, нацеленные на инфламмасому NLRP3 для лечения АС, будут описаны в разделе «Терапия атеросклероза» этого обзора.

Пропропротеинконвертаза субтилизина/кексина 9-го типа

Роль этого растворимого белка в патогенезе АС определена в 2003 г. [57]. Пропропротеинконвертаза субтилизина/кексина 9-го типа (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9, PCSK9) активируется путем аутокаталитического процессинга в эндоплазматическом ретикулуме и разрушает рецепторы к ЛПНП, повышая уровень ХС ЛПНП в крови. В основном синтезируется и секретируется печенью, а также экспрессируется в центральной нервной системе, легких, почках, кишечнике и клетках кровеносных сосудов. В сосудистых клетках, таких как эндотелиальные клетки, ГМКС и макрофаги, PCSK9 может быть активирована провоспалительными цитокинами и липополисахаридами.

Роль пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа в развитии атеросклероза. В гомеостазе ХС лизосомальная деградация ЛПНП в печени играет ключевую роль. PCSK9, секретируемая ГМКС и эндотелиальными клетками, снижает экспрессию рецепторов ЛПНП на поверхности макрофагов паракринным образом и ингибирует образование пенных клеток [58, 59]. Z. Ding и соавт. показали, что низкое напряжение сдвига усиливает экспрессию PCSK9 в эндотелиальных клетках и преимущественно в ГМКС одновременно с образованием активных форм кислорода (АФК). По-видимому, АФК регулируют экспрессию PCSK9. Авторы предполагают, что взаимодействие PCSK9 и АФК может иметь важное значение в развитии АС в артериях с низким напряжением сдвига. Данные N. Ferri и соавт. свидетельствуют о том, что PCSK9, секретируемая ГМКС, функционально активна и способна снижать экспрессию рецепторов ЛПНП в макрофагах. Авторы предполагают, что возможна прямая роль этого белка в формировании пенных клеток и атерогенезе. Помимо метаболизма ХС PCSK9 также регулирует другие физиологические процессы, такие как модуляция адипогенеза, иммунный ответ и взаимодействие со многими другими клеточными рецепторами, включая рецептор окисленных ЛПНП-1 (LOX-1), рецептор ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП – VLDLR, Very Low Density Lipoprotein Receptor), рецептор ApoE2 (ApoER2), интегральный мембранный белок CD36 и ЛПНП-рецептор-подобный белок-1 (Receptor-Related Protein-1, LRP-1) [60]. Некоторые из них, включая CD36 и LRP-1, являются мощными сигнальными рецепторами, экс-

прессирующимися на сосудистых и кроветворных клетках, и поэтому PCSK9 вполне может регулировать важные системы, включая воспаление, гемостаз и восстановление тканей.

В ряде исследований показано, что дефицит PCSK9 сопряжен со значительным снижением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α и моноцитарного хемотаксического белка-1 в плазме крови [61]. K. R. Walley и соавт. выдвинули и подтвердили гипотезу о том, что снижение функции PCSK9 увеличивает клиренс патогенных липидов через рецепторы ЛПНП и тем самым уменьшает воспалительный ответ, что сопровождается улучшением исходов при сепсисе как у мышей, так и у людей [61]. Кроме того, в нескольких эпидемиологических исследованиях оценивалось взаимодействие между PCSK9 и некоторыми ключевыми маркерами воспаления, включая фибриноген, высокочувствительный С-реактивный белок и лейкоциты [60]. Важно отметить, что были выявлены нелипидемические эффекты PCSK9, такие как активация тромбоцитов и влияние на метаболизм ЛП, богатых ТГ. Это подтверждается наблюдениями, что ингибирующие PCSK9 антитела обеспечивают снижение риска развития ИБС даже при наличии нормального или низкого уровня ЛПНП, и свидетельствует о том, что благоприятные эффекты анти-PCSK9 терапии могут быть связаны с другими рецепторными системами [62].

Исследования Z. Qi и соавт. из Фуданьского университета (КНР) убедительно демонстрируют роль PCSK9 в регуляции функции тромбоцитов через рецептор-мусорщик (scavenger receptor) CD36 2-го типа [63]. Авторы показали, что рекомбинантный PCSK9 при добавлении к отмытым тромбоцитам в концентрации, соответствующей концентрации в нормальной человеческой плазме, усиливал активацию тромбоцитов *ex vivo* в ответ на низкие дозы «классических» агонистов, что оценивалось по множеству параметров, включая агрегацию, активацию интегринов $\alpha 2\beta 3$, секрецию гранул и разрастание клеток. Это выразилось в увеличении внутрисосудистого тромбообразования *in vivo* в модели индуцированного хлористым железом (III) повреждения артериол, в которой рекомбинантный PCSK9 вводили мышам (в т. ч. с дефицитом рецепторов ЛПНП, у которых уровень PCSK9 в плазме повышен).

Протромботическая роль CD36 подчеркивает важное недавнее признание того, что система гемостаза ведет себя совершенно иначе в условиях хронических воспалительных заболеваний по сравнению с «нормальными» условиями. Изучение функции тромбоцитов и ферментов свертывания крови у здоровых людей позволило получить представление о физиологии человека и привело к созданию жизненно важных фармакологических подходов к профилактике и лечению атеротромбоза и венозного тромбоза. Вместе с тем исследования тромбоцитарной и коагуляционной

систем в условиях хронического воспаления при раке, диабете, гиперлипидемии, АС и ожирении показали, что рецепторы и ферменты, ранее не считавшиеся значимыми для нормального гемостаза, на самом деле могут быть весьма значимы для тромбоза. CD36 попадает в эту категорию как фактор, способствующий артериальному тромбозу в условиях гиперлипидемии, хронического системного воспаления и диабета.

Вклад CD36 в опосредованное тромбообразование обусловлен его способностью передавать сигналы от внеклеточных сигналов в цитоплазму тромбоцитов. К соответствующим внеклеточным лигандам CD36 относятся окси-ЛПНП, белки с повышенным гликированием (Advanced Glycation End-products, AGE-белки), воспалительные пептиды семейства S100A и нейропатические амилоидные пептиды. Эти молекулы относятся к общей категории «молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением» (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs). Данные эндогенные структуры, которые способны инициировать неинфекционный воспалительный ответ, взаимодействуют со специфическими рецепторами-мусорщиками и TLR, вызывая провоспалительные и протромботические реакции со стороны врожденной иммунной системы.

Опубликованные исследования на мышиных моделях показывают, что экспериментальные условия, имитирующие сахарный диабет 1-го и 2-го типа, ожирение, гиперлипидемию и хроническое воспаление сосудов, вызывают образование лигандов CD36 *in vivo* и способствуют гиперреактивности тромбоцитов и артериальному тромбозу. Исследования Z. Qi и соавт. убедительно подтверждают включение PCSK9 в семейство лигандов CD36, что делает возможным считать PCSK9 DAMPs [63]. Исследование Z. Qi и соавт. дополняет имеющийся на сегодняшний день объем литературы, подтверждающий важную роль CD36 в развитии гиперреактивности тромбоцитов и атеротромбоза при заболеваниях, и определяет ингибирование PCSK9 как потенциально безопасную терапевтическую цель для профилактики артериального тромбоза у людей, которые могут быть подвержены риску из-за повышенного уровня PCSK9, связанного с генетическими или приобретенными причинами, такими как воспаление.

Потенциальные терапевтические цели. За последнее десятилетие иммунотерапия с использованием моноклональных антител PCSK9 стала важным прорывом в гиполлипидемической терапии. Кроме препаратов на основе моноклональных антител исследуют и другие подходы для снижения уровней PCSK9 в плазме крови:

- малую интерферирующую РНК, которая специфически нацелена на индуцирование деградации матричных РНК PCSK9;
- антитела, нацеленные на С-концевой домен PCSK9 и тем самым ингибирующие транспортировку

в лизосомы PCSK9, связанной с рецептором ЛПНП;

- малые молекулы, которые предотвращают либо связывание PCSK9 с рецептором ЛПНП, либо его транспортировку в лизосомы или секрецию из клеток;
- полное подавление PCSK9 с помощью стратегий CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats)-Cas9;
- вакцины, подавляющие активность циркулирующей PCSK9 [64].

Вакцинация — новая активно применяемая стратегия ингибирования PCSK9. Вакцины, направленные на ингибирование PCSK9, снижают уровень ХС в сыворотке крови, уменьшают сосудистое и системное воспаление и ограничивают развитие АС. Специфическим свойством вакцины PCSK9 выступает ее способность индуцировать у человека выработку аутоантител против PCSK9, которые могут нарушать взаимодействие между PCSK9 и рецепторами ЛПНП. С этой целью была недавно разработана новая вакцина L-IFPTA (липосомальный иммуногенный конъюгированный PCSK9-столбнячный пептид плюс адъювант из квасцов). Эта вакцина содержит последовательность PCSK9 в качестве эпитопа В-клеток и эпитоп Т-хелперных клеток, относящийся к белкам столбнячного токсина. В настоящее время показано, что вакцина L-IFPTA вызывает длительный профилактический и терапевтический эффекты в отношении развития и прогрессирования АС у мышей [65]. Вакцина L-IFPTA также снижает повышенные уровни IFN- γ -индуцирующих Т-клеток и, очевидно, повышает уровни Th2-клеток и экспрессию ИЛ-4 и ИЛ-10 у мышей с гиперхолестеринемией. В целом, эти исследования выявляют потенциал вакцины L-IFPTA в качестве кандидата для лечения дислипидемии и АС-заболеваний.

Другая вакцина против PCSK9 под названием AT04A состоит из гомологичных мышиных и зрелых человеческих пептидов N-концевого эпитопа белка PCSK9 из аминокислотных остатков 153–692, которые способны снижать уровень липидов в плазме крови и препятствовать развитию АС. Клиническое испытание I фазы продемонстрировало, что AT04A безопасен и проявляет значительную активность в отношении снижения уровня ЛПНП, что оправдывает дальнейшие исследования [66, 67].

Применение вакцин гораздо дешевле в производстве, чем антител против PCSK9 или малых интерферирующих РНК. Эти терапевтические стратегии и текущие клинические испытания, нацеленные на PCSK9 для лечения АС, будут описаны в разделе «Новые направления терапии атеросклероза» этого обзора.

Путь Notch

Notch — это клеточный сигнальный путь, который опосредует межклеточную коммуникацию и участвует в регуляции развития большинства тканей и гомеостаза.

Роль Notch в развитии атеросклероза. Накопленные данные демонстрируют, что Notch защищает эндотелий от дисфункции, вызванной воспалительными цитокинами [68], а рецепторы Notch опосредуют связь между эндотелиальными клетками и ГМКС [69, 70] и регулируют клеточный фенотип [71]. Рост числа исследований показывает, что Notch, индуцируемый напряжением сдвига, играет решающую роль в передаче сигналов эндотелиальным клеткам. Активированный Notch обеспечивает противовоспалительную и антиатерогенную среду, а также поддерживает целостность эндотелия, опосредуя образование комплекса плотных соединений в эндоплазматическом ретикулуле.

Notch также является ключевым сигналом для регулирования структуры и функции ГМКС. Хотя многочисленные исследования показали, что Notch играет центральную роль в контроле развития и функции ГМКС в целом, а также в восстановлении интимы, гораздо меньше известно о его роли в судьбе ГМКС при развитии и прогрессировании АС [72]. В целом, исследования предполагают, что передача сигналов Notch может выступать в качестве мишени в различных типах клеток, препятствуя прогрессированию АС. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания разнообразия действия Notch-сигналикации, что может помочь в лечении или предотвращении развития АС.

Потенциальные терапевтические мишени. Все больше данных свидетельствует об aberrантной регуляции передачи сигналов Notch при воспалительных заболеваниях, и, таким образом, ожидается, что лиганды и рецепторы Notch будут выступать в качестве терапевтических мишеней. Теоретически потенциал нацеливания на передачу сигналов Notch для изменения воспаления как нового подхода привлекателен, но разработка и внедрение сложны, по крайней мере частично, из-за широкого участия передачи сигналов Notch в *гомеостатических и регенеративных процессах*. Предложены 2 основные стратегии, нацеленные на Notch, включая ингибиторы γ -секретазы (γ -secretase inhibitors, GSI) и моноклональные антитела. Использование моноклональных антител считается более перспективным направлением, поскольку моноклональные антитела имеют преимущества перед обычными лекарственными средствами с точки зрения специфичности к мишени, эффективности и частоты дозирования. Поскольку сигнальный путь Notch является потенциальной мишенью для уменьшения прогрессирования или регресса АС, необходимы дальнейшие исследования для выяснения различных биологических ролей рецепторов и лигандов Notch в прогрессировании АСБ [73].

Путь Wnt

Путь Wnt участвует в самых различных стадиях АС — от дисфункции эндотелия до отложения липидов и от начального воспаления до образования АСБ.

Семейство белков Wnt. Белки Wnt представляют собой семейство секретируемых липид-модифицированных гликопротеинов. У людей идентифицированы 19 различных белков Wnt. Путь Wnt создает сложную сигнальную регуляторную сеть. Определены 3 внутриклеточных типа передачи сигналов Wnt:

- канонический (Wnt/ β -катенин), который активирует транскрипцию генов посредством β -катенина;
- неканонический (Wnt/PCP, Planar Cell Polarity — полярность планарных клеток), который регулирует динамику цитоскелета посредством активации C-Jun N-концевой киназы (JNK) небольшими G-белками;
- Ca^{2+} -зависимые (Wnt/ Ca^{2+}), которые влияют на клеточную адгезию и связанную с ней экспрессию генов посредством высвобождения внутриклеточного Ca^{2+} [74].

Помимо регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки путь Wnt также контролирует гомеостаз и накопление липидов. Активация передачи сигналов Wnt отрицательно коррелирует с тяжестью АС. Сниженные уровни лигандов Wnt в сыворотке непосредственно участвуют в развитии АС-заболевания.

Потенциальные терапевтические мишени. Идентифицировано, что склеростин (ингибитор канонического пути Wnt) обладает антиатерогенным эффектом. Кроме того, показана способность пути Wnt повышать гибкость эритроцитов, обеспечивая ему лучшее прохождение через закупоренные и воспаленные сосуды и капилляры и уменьшая тем самым гипоксию. Возможно, увеличение доставки кислорода за счет улучшения состояния эритроцитов может замедлить образование нестабильных бляшек или тромбов и снизить риск инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с прогрессирующим АС [75].

Новые направления терапии атеросклероза

Учитывая, что ССЗ, в основе которых лежит АС, являются ведущей причиной смерти во всем мире, проспективная профилактика и замедление прогрессирования АС снижают риск развития его клинических проявлений. Одной из критических причин АС является дислипидемия. Однако, даже когда дислипидемия хорошо контролируется, сохраняется влияние других факторов, которые необходимо учитывать. Обсудим наиболее интересные и перспективные, с нашей точки зрения, клинические исследования, направленные на изучение возможностей замедления прогрессирования АС (табл. 1).

Липидснижающие препараты

Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа. Представляя собой сериновую протеазу, белок PCSK9 связывается с рецептором ЛПНП и нацеливает его на лизосомальную деградацию, что обеспечивает дополнительный путь контроля

Таблица 1. Новые разрабатываемые липидснижающие вещества для терапии атеросклероза

Table 1. New lipid-reducing substances being developed for the treatment of atherosclerosis

Вещество Agent	Механизм Mechanism	Фаза Phase
Алирокумаб, эволокумаб Alirokumab, evolokumab	Моноклональное антитело к PCSK9 Monoclonal antibody to PCSK9	III
Леродальцибеп Lerodalcibep	Анти-PCSK9-связывающий белок Anti-PCSK9 small binding protein	III
Инклизирин Inclisiran	Стратегия интерферирующей РНК, нацеленной на PCSK9 Interfering RNA strategy targeting PCSK9	III
АТ04А (AFF012)	Моноклональное антитело к PCSK9 Monoclonal antibody to PCSK9	I
Эвинакумаб Evinacumab	Моноклональное антитело к ANGPTL3 Monoclonal antibody to angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3)	III
ANGPTL3 АСО	Антисмысловый олигонуклеотид, нацеленный на ANGPTL3 Antisense oligonucleotide targeting ANGPTL3	I
Бемпедоевая кислота (ETC-1002) Bempedoic acid (ETC-1002)	Ингибитор АТФ-цитрат-лиазы Inhibitor of ATP citrate lyase	III
Ломитапид Lomitapid	Ингибитор микросомального белка — переносчика триглицеридов An inhibitor of microsomal triglyceride transfer protein	III
Прадигагат (LCQ908) Pradigastat (LCQ908)	Селективный молекулярный ингибитор диацилглицеролацилтрансферазы 1 A selective small-molecule diacylglycerol acyltransferase 1 inhibitor	II
Пелакарсен (TQJ230) Pelacarsen (TQJ230)	Антисмысловый олигонуклеотид, нацеленный на липопротеин (а) Antisense oligonucleotides targeting lipoprotein (a)	III
Мипомерсен Mipomersen	Антисмысловый олигонуклеотид, нацеленный на аполипопротеин В100 Antisense oligonucleotide targeting apolipoprotein B100	III
Воланесорсен Volanesorsen	Антисмысловый олигонуклеотид, нацеленный на аполипопротеин СIII Antisense oligonucleotide targeting apolipoprotein CIII	III
Пемафибрат Pemafibrate	Селективный модулятор рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами A selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator	III
АСР-501	Рекомбинантная человеческая лецитинхолестеринацилтрансфераза A recombinant human lecithin cholesterol acyltransferase	II
Гемкабен Gemcabene	Ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы Inhibitor of acetyl-CoA carboxylase	II
Эйкозапент-этил Icosapent ethyl	Рецептурная форма этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты высокой чистоты A high-purity prescription form of eicosapentaenoic acid ethyl ester	IV

Примечание. PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизина/кексина 9-го типа, РНК — рибонуклеиновая кислота, ANGPTL3 — ангиопоэтиноподобный белок 3, АТФ — аденозинтрифосфорная кислота, АСО — антисмысловые олигонуклеотиды.
Note. PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, RNA — ribonucleic acid, ANGPTL3 — angiopoietin-related protein 3, ATP — adenosine triphosphate, ASO — antisense oligonucleotide.

уровня ХС ЛПНП в плазме крови. Таким образом, ингибиторы PCSK9 являются новыми и высокоэффективными средствами для снижения уровня липидов. Несмотря на широкое применение статинов, ингибиторы PCSK9 необходимы для лечения пациентов с высоким уровнем ХС ЛПНП, потому что терапия статинами или комбинацией статинов с эзетимибом у части пациентов все еще не достигает своих терапевтических

целей. Кроме того, лечение дислипидемии на самом деле усугубляется растущими требованиями к уровню ХС ЛПНП у пациентов с ССЗ [76].

Особенно актуально применение ингибиторов PCSK9, если пациенты не переносят статины из-за неблагоприятных побочных эффектов. Кроме того, подтверждено, что ингибиторы PCSK9 эффективны и безопасны при лечении семейной гиперхолестеринемии [77].

В недавних метаанализах 2 полностью человеческих моноклональных антитела против PCSK9 (алирокумаб, эволокумаб) показали значительное снижение сердечно-сосудистых осложнений, таких как коронарная реваскуляризация, инфаркт миокарда и ишемический инсульт, но не продемонстрировали положительного влияния на сердечно-сосудистую смертность [78].

В настоящее время леродальцибеп, состоящий из PCSK9-связывающего домена (аднектин) и человеческого сывороточного альбумина, образующего рекомбинантный слитый белок, показал хорошую эффективность в ходе исследования III фазы.

В последние годы новые подходы к блокированию синтеза PCSK9 включают препарат длительного действия для лечения гиперхолестеринемии инклисиран — малую двухцепочечную интерферирующую РНК, которая специфически нацелена на индуцирование деградации матричной РНК PCSK9, ингибирует трансляцию, синтез белка и снижает уровни PCSK9 в плазме, что в итоге приводит к понижению уровня ХС ЛПНП плазме примерно на 50 %, о чем свидетельствуют данные клинических испытаний [79].

Ингибиторы ангиопоэтиноподобных белков. Семейство секреторных белков, названных ангиопоэтиноподобными белками (ANGiopoietin-Like ProTeins, ANGPTLs), имеют структурное сходство с ангиопоэтинами, ключевыми звеньями ангиогенеза, которые также оказывают влияние на метаболизм липидов. По результатам исследований ANGPTL3 играет важную роль в регуляции липидного обмена, ингибируя активность липопротеиновой и эндотелиальной липаз [80]. Уровень специфического секреторного белка ANGPTL3 значительно снижается при атеросклеротических ССЗ (АС-ССЗ). Потеря функции ANGPTL3, связанная с преимуществами снижения уровня липидов, делает их очень привлекательной фармакологической мишенью [81]. ANGPTL3 ингибирует активность эндотелиальной и липопротеиновой липаз, что приводит к повышению уровня ХС ЛПОНП и ТГ.

В настоящее время существуют 2 группы препаратов, влияющих на ANGPTL3. Первая группа — это препараты на основе моноклональных антител, нацеленных на ANGPTL3. Препарат эвинакумаб был разработан для снижения уровня ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП (нелипопротеины высокой плотности) и ТГ путем повышения активности липопротеиновой липазы и других связанных с ней метаболических ферментов независимо от механизмов, обеспечивающих функционирование рецепторов ЛПНП. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией эвинакумаб снижает уровни ХС ЛПНП в плазме крови с 20 до 90 % и ТГ примерно на 50 % [82]. Вторая группа — это ANGPTL3-специфичные препараты на основе антисмысловых олигонуклеотидов (АСО), которые подавляют синтез ANGPTL3. В исследованиях на здоровых добровольцах подкожные инъекции АСО

в разовых дозах от 20 до 80 мг или в нескольких дозах от 10 до 60 мг/нед в течение 6 нед приводили к дозозависимому снижению уровня ANGPTL3 до 85 %, ТГ — до 63 %, ХС ЛПНП — до 33 % и ХС ЛПОНП — до 60 %, АроВ100 — до 25,7 % и АроСНП — до 58,8 % [80]. За время исследования не отмечено никаких серьезных побочных реакций. Вместе с тем пока необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки воздействия ингибиторов ANGPTL3 на АС-ССЗ.

Ингибитор аденозинтрифосфат-цитрат-лиазы. Экспрессируемая в тканях с активным липогенезом (печень, адипоциты, β -клетки поджелудочной железы, мозг, молочные железы), аденозинтрифосфат-цитрат-лиаза (АТФ-цитрат-лиаза) катализирует превращение цитрата, образующегося в цикле Кребса и транспортируемого из митохондрий цитратным переносчиком (Citrate Carrier, CiC) в оксалоацетат и ацетилкоэнзим А (ацетил-КоА), которые участвуют в биосинтезе жирных кислот, ХС, ацетилхолина [83]. АТФ-цитрат-лиаза относится к типу цитозольных ферментов, которые действуют в каскаде синтеза ХС выше ГМГ (3-гидрокси-3-метил-глутарил) — КоА-редуктазы.

Бемпедоевая кислота — это недавно одобренный лекарственный препарат, который снижает синтез ХС за счет ингибирования АТФ-цитрат-лиазы. В крупном исследовании III фазы бемпедоевая кислота оказывала значительное влияние на снижение уровня ХС ЛПНП без увеличения побочных эффектов по сравнению с плацебо [84, 85]. Тем не менее до сих пор отсутствуют дальнейшие клинические исследования по важным конечным точкам, таким как смертность от ССЗ и ишемические события.

Ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов (Microsomal Triglyceride transfer Protein, MTP). Этот внутриклеточный липид-переносящий белок, обнаруженный в эндоплазматическом ретикулуме, отвечает за перенос липидных молекул (в частности, эфиров ХС, ТГ и фосфолипидов) из цитозоля и/или мембраны эндоплазматического ретикулума к насcentным АроВ для образования АроВ-содержащих ЛП. Этот перенос — часть сборки ЛП, богатых ТГ, таких как хиломикроны в кишечнике и ЛПОНП в печени. У пациентов с генетическим нарушением (абетапопротеинемией) вследствие мутаций с утратой функции белка в гене *MTP* отмечаются экстремально низкие концентрации ХС и ТГ в плазме и отсутствие хиломикронов, ЛПОНП и ЛПНП.

Ломитапид, ингибитор МТР, который блокирует сборку метаболических предшественников ЛПНП, одобрен для лечения семейной гиперхолестеринемии. Поскольку ЛПОНП под действием ферментов липаз постепенно преобразуются в ЛПНП, снижение выработки ЛПОНП приводит к снижению уровня ХС ЛПНП. В предварительных клинических испытаниях ломитапид снижал уровень ХС ЛПНП на 50 %, ТГ — на 60 % и повышал уровень ХС ЛПВП на 12 %. Вместе

с тем отмечалась высокая частота желудочно-кишечных расстройств, нарушений уровней трансаминаз и жировой дистрофии печени, что компенсировалось снижением риска АС-ССЗ и улучшением качества жизни [86]. Последующие исследования показали, что ломитапид не только снижает уровень ХС ЛПНП, но и приводит к снижению уровня ХС ЛПВП в плазме крови и ApoAI [87]. Из-за того что препарат имеет кроме преимуществ и много неблагоприятных рисков, в настоящее время он доступен только в качестве дополнительной орфанной терапии для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии.

Ингибитор диацилглицеролацилтрансферазы 1 (DGAT1). Играет ключевую роль в метаболизме липидов, катализируя заключительную стадию синтеза ТГ. Прадигастат, пероральный ингибитор DGAT1, — еще один препарат для воздействия на прогрессирование АС. В исследованиях I/II фазы у 6 пациентов с синдромом семейной хиломикронемии отмечено дозозависимое снижение уровня ТГ на 41–70 % в течение 21 дня лечения прадиастатом при легких проходящих желудочно-кишечных нежелательных явлениях [88]. В исследовании с участием 106 участников с избыточной массой тела или ожирением, получавших разные или многократно повышающиеся дозы прадиастата, препарат снижал постпрандиальные выбросы глюкозы, инсулина и ТГ, одновременно повышая постпрандиальные уровни глюкагоноподобного пептида-1 [89]. Широкое применение и разработку этого препарата ограничивают дозозависимые побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта в виде значительно выраженной тошноты и диареи, что можно контролировать снижением содержания жира в рационе.

Ингибиторы синтеза аполипотеинов и миметические пептиды. Липопротеин (а) (ЛП(а)) обладает проатерогенным потенциалом, и его высокий уровень признан независимым фактором риска ССЗ.

Результатами доклинических исследований установлено, что препарат АСО IONIS-Apo(a)-RX, представляющий собой АСО к Apo(a), специфически воздействует на матричную РНК этого белка — Apo(a) в печени для снижения уровней ЛП(а) в плазме [90]. В исследовании, наряду с достоверным снижением ЛП(а), отмечено умеренное снижение ХС ЛПНП, ApoB100 и окисленных фосфолипидов, связанных с ApoB и Apo(a). Снижение уровня ЛП(а) привело к обратимому уменьшению воспалительной активации моноцитов, что подтверждает гипотезу о возможной провоспалительной роли ЛП(а) в атерогенезе [91].

Препарат пелакарсен (также известный как IONIS-Apo(a)-LRx, AKCEA-Apo(a)-LRx и TQJ230) — это фактически IONIS-Apo(a)-RX, конъюгированный с фрагментом N-ацетил-галактозамина (GalNAc3), который обеспечивает адресную и преимущественную доставку препарата в печень. Важно отметить, что химическая

модификация препарата комплексом GalNAc3 обеспечила повышенное сродство с гепатоцитами, что увеличило эффективность IONIS-Apo(a)-LRx по сравнению с IONIS-Apo(a)-RX и позволило на порядок уменьшить дозу препарата и значительно улучшить его переносимость [91]. В настоящее время препарат проходит клиническое исследование III фазы, в котором принимают участие по меньшей мере 7500 пациентов с симптоматическими заболеваниями периферических артерий, ишемическим инсультом или инфарктом миокарда в анамнезе (идентификатор NCT04023552 на ClinicalTrials.gov).

Мипомерсен является АСО 2-го поколения, блокирующим синтез апобелка B100 (ApoB100). Метаанализ продемонстрировал, что, в отличие от ломитапида, мипомерсен может снижать уровень ЛП(а) на 20–40 %, ХС не-ЛПВП — на 28 %, ХС ЛПНП — на 35–47 %, не влияя на уровень ХС ЛПВП [92]. Хотя в ряде клинических исследований показано, что мипомерсен обладает эффективностью в снижении уровня ЛП, имеющих в своем составе ApoB, у пациентов с различным фенотипом дислипидемий, в настоящее время он одобрен только в качестве препарата для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии из-за побочных эффектов, таких как гриппоподобные симптомы и гепатотоксичность [93].

Подобно мипомерсену препарат воланесорсен, являясь химерным антисмысловым ингибитором ApoCIII 2-го поколения, блокирует синтез белка путем связывания с матричной РНК ApoCIII, который ингибирует поглощение печенью липопротеинлипазы и ТГ-богатых частиц (они с высокой степенью риска приводят к гипертриглицеридемии). Во II фазе исследований по воланесорсену показано значительное (примерно на 40–80 %) снижение уровня ТГ по сравнению с плацебо, при этом препарат использовался либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с фибратами/статидами [94]. В настоящее время по воланесорсену завершилось клиническое исследование III фазы для пациентов с синдромом семейной хиломикронемии (NCT02658175). С учетом того что повышенные уровни ТГ и ApoCIII являются важными факторами, индуцирующими АС-ССЗ, ожидается, что воланесорсен улучшит общие сердечно-сосудистые исходы в будущем.

Препарат для инфузионной терапии CSL-112 содержит очищенный нативный человеческий ApoAI из плазмы крови человека и фосфатидилхолин, полученный из соевых бобов. В клинических исследованиях I/II фазы определили, что CSL-112 способен повышать уровни ApoAI и пре-β-ЛПВП, а также уменьшать уровень общего ХС, при этом отмечена хорошая переносимость препарата. В настоящее время CSL-112 изучается в рамках III фазы клинического исследования при участии не менее 17000 добровольцев (NCT03473223), цель которого — оценка возможных побочных сердечно-сосудистых эффектов у взрослых, перенесших острый инфаркт миокарда в анамнезе [95].

АСР-501. Лецитинхолестеринацилтрансфераза (LCAT) — фермент, обеспечивающий эстерификацию свободного ХС в составе ЛПВП. Препарат АСР-501 представляет собой раствор рекомбинантной человеческой LCAT, полученной из клеточной линии яичников китайского хомячка. В I фазе клинического исследования АСР-501 ассоциировался с дозозависимым повышением уровня ХС ЛПВП до 42 % и снижением содержания эфиров ХС в плазме крови на 22 % у пациентов с низким уровнем ХС ЛПВП и АС-болезнью сердца [96].

Модуляторы PPAR α . Рецептор α , активируемый пролифератором пероксисом (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, PPAR α) — это один из подтипов рецепторов клеточного ядра, активируемых пероксисомными пролифераторами, который регулирует метаболизм липидов в печени и скелетных мышцах. Выступая в качестве молекулярного сенсора эндогенных жирных кислот (ЖК) и их производных, этот лиганд-активируемый фактор транскрипции регулирует экспрессию генов, кодирующих ферменты и транспортные белки, которые контролируют гомеостаз липидов, что в итоге приводит к стимуляции окисления ЖК и улучшению метаболизма ЛП. Рецептор PPAR α также обладает плеiotропным противовоспалительным и антипролиферативным действием, а также подавляет проатерогенные эффекты накопления ХС в макрофагах путем стимуляции выхода ХС из клетки. Поиски эндогенных лигандов PPAR α все еще продолжаются. В ранних исследованиях установлено, что природными (физиологическими) лигандами PPAR α являются моно- и полиненасыщенные ЖК, а также эйкозаноиды.

Пемафибрат — это новый и специфический модулятор PPAR α , который обладает всеми положительными качествами фибратов и в то же время минимальными побочными эффектами. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* подтверждено, что пемафибрат оказывает более сильное влияние на активацию PPAR α , чем фенофибрат. Недавно проведенное рандомизированное двойное слепое клиническое исследование II фазы показало, что пемафибрат снижает уровни ТГ и ХС ЛПВП больше, чем фенофибрат, при этом частота побочных эффектов пемафибрата ниже [97].

Ингибитор ацетил-КоА карбоксилазы. Гемкабен, как ингибитор ацетил-КоА карбоксилазы, представляет собой дикарбоновую кислоту, которая может снижать выработку ТГ и ХС в печени и повышать клиренс ХС ЛПОНП. Клинические испытания II фазы продемонстрировали, что по сравнению с плацебо гемкабен может значительно снижать уровни ХС ЛПНП, ЛПОНП, ApoCIII, ТГ и С-реактивного белка в плазме крови и, очевидно, повышать уровни ХС ЛПВП [98]. В настоящее время препарат проходит оценку результатов исследования Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA, США) для планирования

клинического испытания III фазы. Для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией гемкабен может быть потенциальной терапией благодаря снижению уровня ХС ЛПНП независимо от функции ЛПНП-рецептора [99].

Эйкозапент-этил. Полученный путем эстерификации эйкозапентановой кислоты высокой чистоты, эйкозапент-этил был одобрен для лечения тяжелой гипертриглицеридемии и снижения риска ССЗ у пациентов с высоким уровнем ТГ и ранее существовавшим АС-заболеванием сердечно-сосудистой системы, при котором максимальные дозы статинов не эффективны. Недавние клинические испытания показали снижение примерно на 25 % случаев ССЗ и очевидное уменьшение объема АСБ у пациентов, принимающих эйкозапент-этил [100]. Таким образом, этот препарат может быть хорошим дополнением для лечения пациентов с повышенным уровнем ТГ.

Нацеливание на воспалительные пути

Современные методы замедления прогрессирования АС в основном направлены на коррекцию традиционных факторов риска (включая препараты, снижающие уровень липидов и глюкозы) для предотвращения и замедления образования АСБ и их прогрессирования. Для пациентов группы высокого риска можно рассматривать назначение противовоспалительных препаратов с дополнительными благоприятными плеiotропными эффектами. Основные терапевтические стратегии обобщены в табл. 2.

Ингибиторы интерлейкинов. Экспериментальные данные на животных, восприимчивых к АС, подтвердили, что-либо фармакологическое ингибирование, либо генетическая делеция сигнальных путей ИЛ-1 уменьшают площадь АСБ и скорость прогрессирования АС. Напротив, либо повышение активности ИЛ-1 путем инъекции экзогенного ИЛ-1 β , либо снижение ИЛ-1Ra может привести к росту бляшек и обострению АС [101]. На основании указанных данных исследование противовоспалительных и антитромботических эффектов канакинумаба (ингибитора ИЛ-1) у людей было направлено на демонстрацию роли сигнального пути ИЛ-1 при АС. Терапия канакинумабом (300 мг 4 раза в год) снижала частоту повторных серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и ишемический инсульт [102]. Последующие крупномасштабные клинические испытания впервые подтвердили эффективность противовоспалительных вмешательств у пациентов с факторами риска развития АС-заболеваний. У отдельных участников, получавших лечение канакинумабом, было небольшое, но статистически значимое увеличение риска инфекции, в том числе с летальным исходом. Кроме того, интервенционное лечение канакинумабом и агонистом ИЛ-1Ra (анакинрой) продемонстрировало ключевую патологическую

Таблица 2. Обзор объектов клинических исследований, нацеленных на воспалительные пути при атеросклерозе

Table 2. Overview of clinical clinical research facilities inflammatory pathways in atherosclerosis

Вещество Agent	Механизм Mechanism	Фаза Phase
Канакинумаб (ACZ885) Canakinumab (ACZ885)	Моноклональное антитело к интерлейкину (ИЛ) 1 β Monoclonal antibody targeting interleukin (IL) 1 β	III
Анакинра Anakinra	Блокатор рецепторов ИЛ-1 IL-1 receptor blocker	II/III
Метотрексат Methotrexate	Ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов Inhibits inflammatory cytokines production	II/III
Зилтвекимаб Ziltivekimab	Моноклональное антитело к ИЛ-6 Monoclonal antibody targeting IL-6	III
Тоцилизумаб Tocilizumab	Моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 Monoclonal antibody against IL-6 receptor	III
Сарилумаб Sarilumab	Блокатор рецептора ИЛ-6 IL-6 receptor blocker	IV
Дапансутрил (OLT1177) Dapansutrole (OLT1177)	Ингибитор инфламасомы NLRP3 NLRP3 inflammasome inhibitor	I
Колхицин (LoDoCo2) Colchicine (LoDoCo2)	Ингибитор инфламасомы NLRP3 NLRP3 inflammasome inhibitor	IV
Лосмапимод Losmapimod	Селективный ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы p38 A selective inhibitor of p38 mitogen-activated protein kinase	III
Инклакумаб Inclacumab	Моноклональное антитело к Р-селектину Monoclonal antibody targeting P-selectin	III
Дарапладиб (SB-480848) Darapladib (SB-480848)	Ингибитор липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 An inhibitor of lipoprotein-associated phospholipase A2	III
Вареспладиб (LY315920) Varespladib (LY315920)	Селективный ингибитор секреторной фосфолипазы A2 Selective inhibitor of secretory phospholipase A2	III
Сукцинобукол (AGI-1067) Succinobucol (AGI-1067)	Ингибитор окислительно-воспалительных процессов An oxidative-inflammatory inhibitor	III

роль ИЛ-1 β в индукции заболеваний, связанных с ауто-воспалением [103]. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибирование ИЛ-1 β может улучшать клинические исходы ССЗ.

Плейотропный эффект цитокина ИЛ-6 играет ключевую роль во многих патологических процессах, таких как АС и ревматические заболевания, проявляя как про-, так и противовоспалительные свойства в зависимости от типа клеток-мишеней. Зилтвекимаб представляет собой антитело против лиганда ИЛ-6, которое изучалось в исследованиях фазы I/II у пациентов с ревматоидным артритом (NCT01559103) и хроническим заболеванием почек (NCT03126318). Исследование подтвердило, что зилтвекимаб может вызывать снижение общего сердечно-сосудистого риска у пациентов с ревматоидным артритом и хронической болезнью почек стадии С5Д за счет уменьшения воспаления [104]. Тоцилизумаб и сарилумаб, моноклональные антитела против ИЛ-6R, были одобрены для использования в комбинации с другими противоревматическими

средствами или в качестве монотерапии у пациентов с ревматоидным артритом и другими заболеваниями, связанными с воспалением. Препараты показали снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с ревматоидным артритом [105]. Клинические исследования большого числа пациентов с ревматоидным артритом, применявших тоцилизумаб, показали более низкую частоту основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [106].

Доклинические исследования подтвердили, что метотрексат подавляет пролиферацию лимфоцитов и продукцию воспалительных цитокинов посредством связывания аденозина с рецептором A2, что является одним из наиболее важных противовоспалительных механизмов. Предыдущие систематические обзоры и метаанализы свидетельствовали о значительной взаимосвязи между лечением метотрексатом и снижением риска ССЗ, в том числе у пациентов с ревматоидным артритом [107].

Ингибиторы инфламасомы NLRP3. Инфламасомы представляют собой внутриклеточные белковые

комплексы, которые управляют активацией воспалительных каспаз. Инфламасома NLRP3 через общий адапторный белок (ASC) активирует каспазу-1, которая регулирует образование ИЛ-1 β из неактивного предшественника — про-ИЛ-1 β [108]. ИЛ-1 β относится к числу наиболее важных «провоспалительных» цитокинов, регулирующих реакции врожденного иммунитета, в том числе синтез других «провоспалительных» медиаторов (ИЛ-6, ИЛ-8), активацию «иммунных» клеток, обладает многочисленными метаболическими и деструктивными эффектами [109–111]. Неконтролируемая активация NLRP3-инфламасомы, с одной стороны, лежит в основе так называемых наследственных аутовоспалительных заболеваний и синдромов, связанных с мутациями генов *NLRP3* (и других инфламасом), а с другой — может быть индуцирована кристаллами моноурата натрия или ХС, вызывающими развитие воспаления соответственно при подагрическом артрите и АС-заболевании. Таким образом, ингибирование инфламасомы NLRP3 может быть эффективной и потенциальной мишенью для терапевтического вмешательства при острых и хронических ССЗ.

Колхицин, натуральный продукт, извлекаемый из луковицы безвременника осеннего, успешно применялся для лечения воспалительных заболеваний на протяжении тысячелетий. Основной механизм действия колхицина определяется его способностью связываться с α/β -субъединицами белка тубулина, что приводит к блокированию сборки и полимеризации микротрубочек — ключевых компонентов цитоскелета. Это в свою очередь вызывает многочисленные нарушения функциональной активности прежде всего миелоидных и эндотелиальных клеток: митоза, миграции, деления, фагоцитоза, внутриклеточного транспорта, функции ионных каналов, синтеза цитокинов, хемокинов и экспрессии молекул адгезии [112, 113]. На клеточном уровне колхицин подавляет хемотаксис нейтрофилов, их адгезию, мобилизацию и рекрутирование в зону воспаления, синтез супероксидных радикалов и др. Важное последствие нарушения полимеризации микротрубочек — подавление активации фермента каспазы-1. Хотя *in vitro* колхицин подавляет активацию инфламасомы NLRP3 только в «супратерапевтической» концентрации, его высокая аккумуляция в нейтрофилах достаточна для реализации этого механизма действия препарата при приеме его в стандартной терапевтической дозе. Ряд исследований в области ССЗ определил влияние колхицина на уменьшение повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АС. Исследование низких доз колхицина у пациентов с хронической ИБС показало схожую эффективность [114].

Рандомизированное исследование фазы I дапансутрила, специфического ингибитора инфламасомы NLRP3, продемонстрировало его безопасность и переносимость у пациентов с сердечной недостаточностью

и сниженной фракцией выброса левого желудочка [115]. Согласно полученным предварительным данным, возможная доза дапансутрила 2000 мг/сут будет проверена в будущих исследованиях. Однако дапансутрил, по-видимому, не оказывает значительного влияния на уровни С-реактивного белка, предпочтительного маркера воспаления для стратификации сердечно-сосудистого риска, а ИЛ-1 находится ниже в каскаде активированной инфламасомы NLRP3.

Ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы p38 (p38 MAPK). Представляет собой внутриклеточную киназу, которая экспрессируется во многих клетках, включая эндотелиальные клетки, миоциты и макрофаги, и участвует во многих адаптивных и дезадаптивных биологических процессах, включая воспаление, а также в миграции, росте и гибели клеток [116]. Активируется множеством факторов в сердечно-сосудистой системе, включая окисленные ЛПНП, гипертензию, ишемию и перегрузку объемом.

Лосмапимод представляет собой пероральный, селективный и обратимый конкурентный ингибитор p38. Ранние исследования указывали на фармакодинамические и фармакокинетические основы лосмапимода у здоровых людей и положительные данные о его безопасности и переносимости. Тем не менее в исследовании III фазы использование лосмапимода у пациентов с острым инфарктом миокарда не показало связи со снижением риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов [117]. Примечательно, что недостатком исследования был ограниченный курс лечения, поэтому нельзя исключить возможность того, что лосмапимод может быть эффективным противовоспалительным средством в более длительной терапии.

Антагонист Р-селектина. Инклакумаб воздействует непосредственно на молекулу клеточной адгезии Р-селектин, он значительно снижает повреждение миокарда при определенных типах острых и хронических форм ИБС. Кроме того, Р-селектин был идентифицирован как независимый фактор риска заболевания периферических артерий и снижения лодыжечно-плечевого индекса. Хотя основной принцип указывает на то, что антагонист Р-селектина инклакумаб способен замедлять развитие заболевания артерий, данные клинических исследований в настоящее время отсутствуют [118].

Ингибиторы ЛПП-ассоциированной фосфолипазы A2 и секреторной фосфолипазы A2. Подтверждено, что высокий уровень и активность ЛПП-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2 — Lipoprotein-Associated PhosphoLipase A2) и секреторной фосфолипазы A2 (sPLA2 — Secretory PhosphoLipase A2) в циркулирующей крови являются биомаркерами повышенного риска АС-ССЗ. Два мощных ингибитора PLA2 — дарапладиб (ингибитор Lp-PLA2) и вареспладиб (ингибитор sPLA2) — изучались в клинических исследованиях. Клинические испытания III фазы дарапладиба показали, что этот

препарат не может явно снижать риск инфаркта миокарда, инсульта или смерти от ССЗ (NCT00799903). Точно так же двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование показало, что вареспладин не может снижать риск повторных сердечно-сосудистых событий, но, очевидно, увеличивает риск инфаркта миокарда (NCT01130246). Эти данные указывают на то, что помимо использования в качестве воспалительного биомаркера ССЗ необходимы более глубокие знания о PLA2 [119].

Сукцинобукол. Это новый тип фенольных антиоксидантных малых молекул, которые трудно расщепляются или модифицируются в процессе метаболизма в организме, ингибируя образование гепатотоксичной молекулы спирохинона и проявляя противовоспалительный эффект за счет связывания с молекулой адгезии сосудистого эндотелия 1 [120]. В исследовании III фазы пациенты с риском ССЗ были случайным образом разделены на группы по терапии сукцинобуколом и плацебо. К сожалению, уровень таких событий, как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сердечно-сосудистая смерть, коронарная реваскуляризация или инсульт, не снизился. Однако риск развития вторичной конечной точки был ниже на 19 %, а риск впервые возникшего сахарного диабета у пациентов был снижен на 64 % [121]. Исходя из этого, требуются дальнейшие исследования для выяснения клинического эффекта сукцинобукола на сердечно-сосудистые события.

Заключение

Эксперты Всемирной организации здравоохранения дали следующее определение АС (1958): «Атеросклероз — это вариабельная комбинация изменений в интиме артерий (в отличие от артериол), состоящая из очагового накопления липидов, сложных углеводов, крови и кровяных веществ, фиброзной ткани и кальциевых отложений и связанная с изменениями в меди». Надо отметить, что это определение отражает лишь морфологическую сущность АС и не затрагивает патогенетические аспекты заболевания. В последние годы АС рассматривается с позиций хронического воспалительного заболевания сосудов, вызываемого в первую очередь сосудистыми и иммунными клетками. Пристальное внимание уделяется медиаторам воспаления как потенциальным распространенным факторам риска, которые влияют на уровни ХС ЛПНП и ЛП, богатых ТГ, и изменяют поведение клеток стенки артерий, привлекая лейкоциты. Концепция воспаления, как движущей силы АС, предоставляет больше механизмов, с помощью которых традиционные факторы риска индуцируют АС-заболевание и его осложнения. Разработка технологий одноклеточного анализа позволяет глубже понять роль различных клеток, участвующих в АС-поражениях. Ранее вклад ГМКС в развитие

АСБ в значительной степени недооценивался. Однако на многие вопросы еще предстоит ответить. Например, какова роль различных фенотипов ГМКС, как связаны процессы фенотипического переключения ГМКС и трансдифференцировки в другие фенотипы, такие как макрофагоподобные или миофибробластоподобные. Хотя есть понимание некоторых молекулярных механизмов, которые регулируют фенотипическое переключение ГМКС и положительное или отрицательное влияние определенных фенотипов ГМКС на АС и стабильность бляшек, в настоящее время не хватает экспериментальных данных исследований *in vivo* на животных или коррелированных данных в исследованиях с участием людей.

Различные иммунные клетки накапливаются внутри АСБ, способствуя развитию АС и его осложнений. Проведенные исследования подчеркивают сложность происхождения макрофагов и раскрывают специфические характеристики нарушения регуляции иммунных клеток в АСБ, которые приводят к клиническим сердечно-сосудистым событиям. Растущее количество фактических данных свидетельствует о том, что инфламасома NLRP3 и ген *TLR* способствуют развитию АС и считаются новыми мишенями для лечения этого заболевания. Учитывая тесную связь между нарушением регуляции инфламмасы NLRP3 и АС, раскрыть сложные механизмы регуляции и активации инфламмасы NLRP3 и их влияние на здоровье и болезни человека сложно, но важно. Кроме того, исследования роли PCSK9 в различных клетках, участвующих на всех стадиях образования бляшки, подтвердили, что влияние PCSK9 на развитие АС выходит за рамки деградации рецепторов ХС ЛПНП и происходит путем взаимодействия с другими молекулярными механизмами, начиная от активации воспалительных путей и заканчивая апоптозом эндотелиальных клеток и миграцией ГМКС. Следовательно, необходимо глубже понять роль PCSK9 в развитии АС, раскрыв точные молекулярные механизмы, лежащие в его основе.

Исследования воспаления при АС открыли путь к появлению новых терапевтических мишеней для лечения. За последние годы 3 клинических исследования воплотили большой объем генетических данных, биомаркеров человека и экспериментальной работы в клинические результаты [102, 114, 122]. Действительно, доказательство того, что подавление воспаления может предотвратить осложнения АС, лишь поверхностно отражают потенциал новых терапевтических средств. Инфламасома NLRP3 и нижестоящие провоспалительные цитокины ИЛ-1 β и ИЛ-18 являются перспективными кандидатами для терапевтического вмешательства при АС. Полимерные наночастицы, нацеленные на макрофаги, могут доставлять широкий спектр терапевтических препаратов к АС-повреждениям, которые подавляют проатерогенные процессы макрофагов, способствуя уменьшению воспаления и стабилизации бляшек.

Задача заключается в том, как повысить полезную эффективность, поскольку вмешательство в воспалительные сигналы может ослабить защитные силы организма. Вполне вероятно, что достижения в области медицинских технологий помогут решить эту многогранную проблему. Хотя внедрение основных результатов исследований в клиническую практику является

сложной задачей, растущее понимание роли воспаления при АС вселяет оптимизм.

Ответы на многие вопросы, на которые нет ответов в этой области, откроют возможности для будущих исследований и могут привести к разработке терапевтических стратегий для улучшения результатов лечения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Basatemur G.L., Jørgensen H.F., Clarke M.C.H. et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2019;16(12):727–44. DOI: 10.1038/s41569-019-0227-9
- Soehnlein O., Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis – from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20(8):589–610. DOI: 10.1038/s41573-021-00198-1
- Roy P., Orecchioni M., Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2022;22(4):251–65. DOI: 10.1038/s41577-021-00584-1
- Hansson G.K., Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol* 2011;12(3):204–12. DOI: 10.1038/ni.2001
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115–26. DOI: 10.1056/NEJM199901143400207
- Wolf D., Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. *Circ Res* 2019;124(2):315–27. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591
- Miller Y.I., Choi S.H., Wiesner P. et al. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity. *Circ Res* 2011;108(2):235–48. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223875
- Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol* 2010;10(1):36–46. DOI: 10.1038/nri2675
- Fernandez D.M., Rahman A.H., Fernandez N.F. et al. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques. *Nat Med* 2019;25(10):1576–88. DOI: 10.1038/s41591-019-0590-4
- Bornfeldt K.E., Linton M.F., Fisher E.A., Guyton J.R. JCL roundtable: lipids and inflammation in atherosclerosis. *J Clin Lipidol* 2021;15(1):3–17. DOI: 10.1016/j.jacl.2021.01.005
- Mauricio D., Castelblanco E., Alonso N. Cholesterol and inflammation in atherosclerosis: an immune-metabolic hypothesis. *Nutrients* 2020;12(8):2444. DOI: 10.3390/nu12082444
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis – no longer a theory. *Clin Chem* 2021;67(1):131–42. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa275
- Clark B.C., Arnold W.D. Strategies to prevent serious fall injuries: a commentary on Bhasin et al. A randomized trial of a multifactorial strategy to prevent serious fall injuries. *Adv Geriatr Med Res* 2021;3(1):e210002. DOI: 10.20900/agmr20210002
- Shao C., Wang J., Tian J., Tang Y.D. Coronary artery disease: from mechanism to clinical practice. *Adv Exp Med Biol* 2020;1177:1–36. DOI: 10.1007/978-981-15-2517-9_1
- Gao Y., Galis Z.S. Exploring the role of endothelial cell resilience in cardiovascular health and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41(1):179–85. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314346
- Grootaert M.O.J., Bennett M.R. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis: time for a re-assessment. *Cardiovasc Res* 2021;117(11):2326–39. DOI: 10.1093/cvr/cvab046
- Vengrenyuk Y., Nishi H., Long X. et al. Cholesterol loading reprograms the microRNA-143/145 – myocardin axis to convert aortic smooth muscle cells to a dysfunctional macrophage-like phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35(3):535–46. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304029
- 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):520–34. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.10.021
- Hu D., Yin C., Luo S. et al. Vascular smooth muscle cells contribute to atherosclerosis immunity. *Front Immunol* 2019;10:1101. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01101
- Lordan R., Tsoupras A., Zabetakis I. Platelet activation and prothrombotic mediators at the nexus of inflammation and atherosclerosis: Potential role of antiplatelet agents. *Blood Rev* 2021;45:100694. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100694
- van der Pol E., Böing A.N., Harrison P. et al. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles. *Pharm Rev* 2012;64(3):676–705. DOI: 10.1124/pr.112.005983
- Lee M.K.S., Kraakman M.J., Dragoljevic D. et al. Apoptotic ablation of platelets reduces atherosclerosis in mice with diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41(3):1167–78. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315369
- Theofilis P., Sagris M., Antonopoulos A.S. et al. Inflammatory mediators of platelet activation: focus on atherosclerosis and COVID-19. *Int J Mol Sci* 2021;22:11170. DOI: 10.3390/ijms222011170
- Barrett T.J. Macrophages in atherosclerosis regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40(1):20–33. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312802
- Gerlach B.D., Ampomah P.B., Yurdagül Jr.A. et al. Efferocytosis induces macrophage proliferation to help resolve tissue injury. *Cell Metab* 2021;33(12):2445–63.e8. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.10.015
- Huang X., Liu C., Kong N. et al. Synthesis of siRNA nanoparticles to silence plaque-destabilizing gene in atherosclerotic lesional macrophages. *Nat Protoc* 2022;17(3):748–80. DOI: 10.1038/s41596-021-00665-4
- Tao W., Yurdagül A.Jr., Kong N. et al. siRNA nanoparticles targeting CaMKII γ in lesional macrophages improve atherosclerotic plaque stability in mice. *Sci Transl Med* 2020;12(553):1063. DOI: 10.1126/scitranslmed.aay1063
- Dworacka M., Winiarska H., Borowska M. et al. Pro-atherogenic alterations in T-lymphocyte subpopulations related to acute hyperglycaemia in type 2 diabetic patients. *Circ J* 2007;71(6):962–7. DOI: 10.1253/circj.71.962
- Smith E., Prasad K.-M. R., Butcher M. et al. Blockade of interleukin-17A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2010;121:1746–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924886
- Madhur M.S., Funt S.A., Li L. et al. Role of interleukin 17 in inflammation, atherosclerosis, and vascular function in apolipoprotein e-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(7):1565–72. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.227629
- Taleb S., Romain M., Ramkhalawon B. et al. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. *J Exp Med* 2009;206(10):2067–77. DOI: 10.1084/jem.20090545

32. Xia M., Wu Q., Chen P., Qian C. Regulatory T cell-related gene biomarkers in the deterioration of atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:661709. DOI: 10.3389/fcvm.2021.661709
33. Mangge H., Prüller F., Schnedl W. et al. Beyond macrophages and T cells: B cells and immunoglobulins determine the fate of the atherosclerotic plaque. *Int J Mol Sci* 2020;21(11):4082. DOI: 10.3390/ijms21114082
34. Nahrendorf M., Swirski F.K. Immunology. Neutrophil-macrophage communication in inflammation and atherosclerosis. *Science*. 2015;349(6245):237–8. DOI: 10.1126/science.aac7801
35. Josefs T., Barrett T.J., Brown E.J. et al. Neutrophil extracellular traps promote macrophage inflammation and impair atherosclerosis resolution in diabetic mice. *JCI Insight* 2020;5:e134796. DOI: 10.1172/jci.insight.134796
36. Hermans M., Lennep J.R.V., van Daele P., Bot I. Mast cells in cardiovascular disease: from bench to bedside. *Int J Mol Sci* 2019;20(14):3395. DOI: 10.3390/ijms20143395
37. Li Y., Wang F., Imani S. et al. Natural killer cells: friend or foe in metabolic diseases? *Front Immunol* 2021;12:614429. DOI: 10.3389/fimmu.2021.614429
38. Zhao Y., Zhang J., Zhang W., Xu Y. A myriad of roles of dendritic cells in atherosclerosis. *Clin Exp Immunol* 2021;206(1):12–27. DOI: 10.1111/cei.13634
39. Clement M., Raffort J., Lareyre F. et al. Impaired autophagy in CD11b(+) dendritic cells expands CD4(+) regulatory T cells and limits atherosclerosis in mice. *Circ Res* 2019;125(11):1019–34. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315248
40. Sun Y., Long J., Chen W. et al. Alisol B 23-acetate, a new promoter for cholesterol flux from dendritic cells, alleviates dyslipidemia and inflammation in advanced atherosclerotic mice. *Int Immunopharmacol* 2021;99:107956. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107956
41. Curtiss L.K., Black A.S., Bonnet D.J., Tobias P.S. Atherosclerosis induced by endogenous and exogenous toll-like receptor (TLR)1 or TLR6 agonists. *J Lipid Res* 2012;53(10):2126–32. DOI: 10.1194/jlr.M028431
42. Roshan M.H., Tambo A., Pace N.P. The role of TLR2, TLR4, and TLR9 in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Inflamm* 2016;1532832. DOI: 10.1155/2016/1532832
43. Kim J., Yoo J.Y., Suh J.M. et al. The flagellin-TLR5-Nox4 axis promotes the migration of smooth muscle cells in atherosclerosis. *Exp Mol Med* 2019;51(7):1–13. DOI: 10.1038/s12276-019-0275-6
44. Kapelouzou A., Giaglis S., Peroulis M. et al. Overexpression of toll-like receptors 2, 3, 4, and 8 is correlated to the vascular atherosclerotic process in the hyperlipidemic rabbit model: the effect of statin treatment. *J Vasc Res* 2017;54(3):156–69. DOI: 10.1159/000457797
45. Fukuda D., Nishimoto S., Aini K. et al. Toll-like receptor 9 plays a pivotal role in angiotensin II-induced atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2019;8(7):e010860. DOI: 10.1161/JAHA.118.010860
46. Li B., Xia Y., Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell Mol Life Sci* 2020;77(14):2751–69. DOI: 10.1007/s00018-020-03453-7
47. Lehr H.A., Sagban T.A., Ihling C. et al. Immunopathogenesis of atherosclerosis: endotoxin accelerates atherosclerosis in rabbits on hypercholesterolemic diet. *Circulation* 2001;104(8):914–20. DOI: 10.1161/hc3401.093153
48. Bahrami A., Parsamanesh N., Atkin S.L. et al. Effect of statins on toll-like receptors: a new insight to pleiotropic effects. *Pharm Res* 2018;135:230–8. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.014
49. Pothineni N.V.K., Subramany S., Kuriakose K. et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Eur Heart J* 2017;38(43):3195–201. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx362
50. Li B., Xia Y., Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell Mol Life Sci* 2020;77(14):2751–69. DOI: 10.1007/s00018-020-03453-7
51. Shah P.K., Chyu K.Y., Dimayuga P.C., Nilsson J. Vaccine for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(25):2779–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.10.018
52. Liaquat A., Asad M., Shoukat F., Khan A.U. A spotlight on the underlying activation mechanisms of the NLRP3 inflammasome and its role in atherosclerosis: a review. *Inflammation* 2020;43(6):2011–20. DOI: 10.1007/s10753-020-01290-1
53. Burger F., Baptista D., Roth A. et al. NLRP3 inflammasome activation controls vascular smooth muscle cells phenotypic switch in atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 2021;23(1):340. DOI: 10.3390/ijms23010340
54. Seok J.K., Kang H.C., Cho Y.Y. et al. Regulation of the NLRP3 inflammasome by post-translational modifications and small molecules. *Front Immunol* 2020;11:618231. DOI: 10.3389/fimmu.2020.618231
55. Li Y., Niu X., Xu H. et al. VX-765 attenuates atherosclerosis in ApoE deficient mice by modulating VSMCs pyroptosis. *Exp Cell Res* 2020;389:111847. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.111847
56. Stigliano C., Ramirez M.R., Singh J.V. et al. Methotrexate-loaded hybrid nanoconstructs target vascular lesions and inhibit atherosclerosis progression in ApoE(-/-) mice. *Adv Healthc Mater* 2017;6(13). DOI: 10.1002/adhm.201601286
57. Momtazi-Borojeni A.A., Sabouri-Rad S., Gotto A.M. et al. PCSK9 and inflammation: a review of experimental and clinical evidence. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5(4):237–45. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz022
58. Ding Z., Liu S., Wang X. et al. Hemodynamic shear stress via ROS modulates PCSK9 expression in human vascular endothelial and smooth muscle cells and along the mouse aorta. *Antioxid Redox Signal* 2015;22(9):760–71. DOI: 10.1089/ars.2014.6054
59. Ferri N., Tibolla G., Pirillo A. et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) secreted by cultured smooth muscle cells reduces macrophages LDLR levels. *Atherosclerosis* 2012;220(2):381–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.026
60. Ding Z., Pothineni N.V.K., Goel A. et al. PCSK9 and inflammation: role of shear stress, pro-inflammatory cytokines, and LOX-1. *Cardiovasc Res* 2020;116(5):908–15. DOI: 10.1093/cvr/cvz313
61. Walley K.R., Thain K.R., Russell J.A. et al. PCSK9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Sci Transl Med* 2014;6(258):258ra143. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008782
62. Leander K., Mälarstig A., van't Hooft F.M. et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) predicts future risk of cardiovascular events independently of established risk factors. *Circulation* 2016;133(13):1230–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018531
63. Qi Z., Hu L., Zhang J. et al. PCSK9 enhances platelet activation, thrombosis and myocardial infarction expansion by binding to platelet CD36. *Circulation* 2020;143(1):45–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046290
64. Seidah N.G., Prat A., Pirillo A. et al. Novel strategies to target proprotein convertase subtilisin kexin 9: beyond monoclonal antibodies. *Cardiovasc Res* 2019;115(3):510–18. DOI: 10.1093/cvr/cvz003
65. Momtazi-Borojeni A.A., Jaafari M.R., Badiie A. & Sahebkar A. Long-term generation of antiPCSK9 antibody using a nano-liposome-based vaccine delivery system. *Atherosclerosis* 2019;283:69–78. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.001
66. Umharrino D. Dyslipidaemia: anti-PCSK9 vaccines to halt atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2017;14(8):442–3. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.106
67. Zeitlinger M., Bauer M., Reindl-Schwaighofer R. et al. A phase I study assessing the safety, tolerability, immunogenicity, and low-density lipoprotein cholesterol-lowering activity of immunotherapeutics targeting PCSK9. *Eur J Clin Pharm* 2021;77(10):1473–84. DOI: 10.1007/s00228-021-03149-2
68. Quillard T., Charreau B. Impact of notch signaling on inflammatory responses in cardiovascular disorders. *Int J Mol Sci* 2013;14(4):6863–88. DOI: 10.3390/ijms14046863
69. Fior R., Henrique D. “Notch-Off”: a perspective on the termination of Notch signalling. *Int J Dev Biol* 2009;53(8–10):1379–84. DOI: 10.1387/ijdb.072309rf

70. Nus M., Martínez-Poveda B., MacGrogan D. et al. Endothelial Jag1-RBPJ signalling promotes inflammatory leucocyte recruitment and atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2016;112(2):568–80. DOI: 10.1093/cvr/cvw193
71. Mack J.J., Iruela-Arispe M.L. NOTCH regulation of the endothelial cell phenotype. *Curr Opin Hematol* 2018;25(3):212–18. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000425
72. Martos-Rodríguez C.J., Albarrán-Juárez J., Morales-Cano D. et al. Fibrous caps in atherosclerosis form by notch dependent mechanisms common to arterial media development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41(9):e427–39. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315627
73. Christopoulos P. F., Gjörlberg T.T., Krüger S. et al. Targeting the Notch signaling pathway in chronic inflammatory diseases. *Front Immunol* 2021;12:668207. DOI: 10.3389/fimmu.2021.668207
74. Lorzadeh S., Kohan L., Ghavami S., Azarpira N. Autophagy and the Wnt signaling pathway: a focus on Wnt/beta-catenin signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2021;1868(3):118926. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2020.118926
75. Terenzi D.C., Verma S., Hess D.A. Exploring the clinical implications of Wnt signaling in enucleated erythrocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41(5):1654–6. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316169
76. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
77. Kolovou V., Katsiki N., Makrygiannis S. et al. Lipoprotein apheresis and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a one center study. *J Cardiovasc Pharm Ther* 2021;26(1):51–8. DOI: 10.1177/1074248420943079
78. AlTurki A., Marafi M., Dawas A. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials assessing the impact of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies on mortality and cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol* 2019;124(12):1869–75. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.09.011
79. Rifai M. A., Ballantyne C. M. PCSK9-targeted therapies: present and future approaches. *Nat Rev Cardiol* 2021;18(12):805–6. DOI: 10.1038/s41569-021-00634-0
80. Graham M.J., Lee R.G., Brandt T.A. et al. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017;377(3):222–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1701329
81. Su X., Peng D.Q. New insights into ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism and risk of cardiovascular diseases. *Lipids Health Dis* 2018;17(1):12. DOI: 10.1186/s12944-018-0659
82. Gaudet D., Gipe D.A., Pordy R. et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2017;377(3):296–7. DOI: 10.1056/NEJMcl1705994
83. Pinkosky S.L., Groot P.H., Lalwani N.D., Steinberg G.R. Targeting ATP-Citrate Lyase in hyperlipidemia and metabolic disorders. *Trends Mol Med* 2017;23(11):1047–63. DOI: 10.1016/j.molmed.2017.09.001
84. Ballantyne C.M., Banach M., Mancini J. 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
85. Goldberg A.C., Leiter L.A., Stroes E. 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):1780–88. DOI: 10.1001/jama.2019.16585
86. Berberich A.J., Hegele R.A. Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(12):1261–8. DOI: 10.1080/14656566.2017.1340941
87. Harada-Shiba M., Ikewaki K., Nohara A. et al. Efficacy and safety of Lomitapide in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2017;24(4):402–11. DOI: 10.5551/jat.38216
88. Meyers C.D., Tremblay K., Amer A. et al. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis* 2015;14:8. DOI: 10.1186/s12944-015-0006-5
89. Meyers C.D., Amer A., Majumdar T. & Chen J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of pradigastat, a novel diacylglycerol acyltransferase 1 inhibitor in overweight or obese, but otherwise healthy human subjects. *J Clin Pharm* 2015;55(9):1031–41. DOI: 10.1002/jcph.509
90. Merki E., Graham M., Taleb A. et al. Antisense oligonucleotide lowers plasma levels of apolipoprotein (a) and lipoprotein (a) in transgenic mice. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(15):1611–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.052
91. Viney N.J., van Capelleveen J.C., Geary R.S. et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016;388(10057):2239–53. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31009-1
92. Fogacci F., Ferri N., Toth P.P. et al. Efficacy and safety of mipomersen: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs* 2019;79(7):751–66. DOI: 10.1007/s40265-019-01114-z
93. Astaneh B., Makhdami N., Astaneh V., Guyatt G. The effect of mipomersen in the management of patients with familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Cardiovasc Dev Dis* 2021;8(7):82. DOI: 10.3390/jcdd8070082
94. Yang X., Lee S.R., Choi Y.S. et al. Reduction in lipoprotein-associated apoC-III levels following volanesorsen therapy: phase 2 randomized trial results. *J Lipid Res* 2016;57(4):706–13. DOI: 10.1194/jlr.M066399
95. Apolipoprotein A-I [human] (apoA-I) for Acute Coronary Syndrome (AEGIS-II Trial). Available at: <https://www.withpower.com/trial/phase-3-acute-coronary-syndrome-2-2018-9d541>
96. Shamburek R.D., Bakker-Arkema R., Auerbach B.J. et al. Familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency: first-in-human treatment with enzyme replacement. *J Clin Lipidol* 2016;10(2):356–67. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.12.007
97. Yamashita S., Masuda D., Matsuzawa Y. Pemafibrate, a new selective PPAR-alpha modulator: drug concept and its clinical applications for dyslipidemia and metabolic diseases. *Curr Atheroscler Rep* 2020;22(1):5. DOI: 10.1007/s11883-020-0823-5
98. Stein E., Bays H., Koren M. et al. Efficacy and safety of gemcabene as add-on to stable statin therapy in hypercholesterolemic patients. *J Clin Lipidol* 2016;10(5):1212–22. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.08.002
99. Larsen L.E., Stoeckenbroek R.M., Kastelein J.J.P., Holleboom A.G. Moving targets: recent advances in lipid-lowering therapies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39(3):349–59. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.312028
100. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M. et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
101. Bhaskar V., Yin J., Mirza A.M. et al. Monoclonal antibodies targeting IL-1 beta reduce biomarkers of atherosclerosis in vitro and inhibit atherosclerotic plaque formation in Apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2011;216(2):313–20. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.026
102. Ridker P. M., Everett B.M., Thuren T. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
103. Hoffman H.M., Broderick L. The role of the inflammasome in patients with autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(1):3–14. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.001
104. Pergola P.E., Devalaraja M., Fishbane S. et al. Ziltivekimab for treatment of anemia of inflammation in patients on hemodialysis: results from a phase 1/2 multicenter, randomized, double-blind,

- placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(1):211–22. DOI: 10.1681/ASN.2020050595
105. Lee E. B. A review of sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy* 2018;10(1):57–65. DOI: 10.2217/imt-2017-0075
 106. Castagne B., Viprey M., Martin J. et al. Cardiovascular safety of tocilizumab: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(8):e0220178. DOI: 10.1371/journal.pone.0220178
 107. Micha R., Imamura F., Wyler von Ballmoos M. et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011;108(9):1362–70. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054
 108. Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol* 2016;16(7):407–20. DOI: 10.1038/nri.2016.58
 109. Dinarello C.A., Simon A., van der Meer J.W. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11(8):633–52. DOI: 10.1038/nrd3800
 110. Dinarello C.A. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15(10):612–32. DOI: 10.1038/s41584-019-0277-8
 111. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология 2016;54(1):60–77. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
Nasonov E.L., Eliseev M.S. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologia = Rheumatology Science and Practice* 2016;54(1):60–77. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
 112. 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):341–50. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013
 113. Angelidis C., Kotsialou Z., Kossyvakis C. et al. Colchicine pharmacokinetics and mechanism of action. *Curr Pharm Des* 2018;24(6):659–63. DOI: 10.2174/138161282466618012
 114. Nidorf S.M., Fiolet A.T., Mosterd A. et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020;383(19):1838–47. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372
 115. Denise Martin E., De Nicola G.F., Marber M.S. New therapeutic targets in cardiology: p38 alpha mitogen-activated protein kinase for ischemic heart disease. *Circulation* 2012;126(3):357–68. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071886
 116. Wohlford G. F., Van Tassell B., Billingsley H.E. et al. Phase 1B, randomized, double-blinded, dose escalation, single-center, repeat dose safety and pharmacodynamics study of the oral NLRP3 inhibitor dapansutride in subjects with NYHA II–III systolic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020;77(1):49–60. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000931
 117. O'Donoghue M.L., Glaser R., Aylward P.E. et al. Rationale and design of the LosmApimod to Inhibit p38 MAP kinase as a Therapeutic target and modify outcomes after an acute coronary syndrome trial. *Am Heart J* 2015;169(5):622–30.e6. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.02.012
 118. Casella I.B., Presti C. A new era of medical therapy for peripheral artery disease. *J Vasc Bras* 2020;19:e20190056. DOI: 10.1590/1677-5449.190056
 119. Santoso A., Heriansyah T. & Rohman M.S. Phospholipase A2 is an inflammatory predictor in cardiovascular diseases: is there any spacious room to prove the causation? *Curr Cardiol Rev* 2020;16(1):3–10. DOI: 10.2174/1573403X15666190531111932
 120. Toledo-Ibelle P., Mas-Oliva J. Antioxidants in the fight against atherosclerosis: is this a dead end? *Curr Atheroscler Rep* 2018;20(7):36. DOI: 10.1007/s11883-018-0737-7
 121. Tardif J.C., Grégoire J., L'Allier P.L. et al. Effects of the antioxidant succinobucol (AGI-1067) on human atherosclerosis in a randomized clinical trial. *Atherosclerosis* 2008;197(1):480–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.039
 122. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D. et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381(26):2497–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388

Вклад авторов

А.А. Клименко: редактирование статьи, утверждение финального варианта статьи;

Д.Ю. Андрияшкина: дизайн статьи, написание текста;

К.И. Огаркова: поиск и анализ литературы для статьи.

The author's contribution

A.A. Klimenko: editing of the article, approval of the final version of the article;

D.Y. Andriyashkina: article design, text writing;

K.I. Ogarkova: search and analysis of literature for the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Д.Ю. Андрияшкина / D.Yu. Andriyashkina: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>

К.И. Огаркова / K.I. Ogarkova: <https://orcid.org/0009-0003-6315-7697>

Конфликт интересов. А.А. Клименко является заместителем главного редактора журнала «Клиницист» с 2023 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of interest. A.A. Klimenko has been the deputy editor-in-chief of the Clinician magazine since 2023, but is not related to the decision to publish the article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 06.12.2023. Принята к публикации: 04.03.2024. Опубликовано онлайн: 20.06.2024.

Article submitted: 06.12.2023. Accepted for publication: 04.03.2024. Published online: 20.06.2024.