

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© Коллектив авторов, 2025
УДК 616.13-004.6-007.15

Ю.И. Бузиашвили, И.В. Кокшенева ✉, Т.Р. Тимербулатова, С.Г. Амбатьелло,
В.Ю. Бузиашвили, А.В. Гришенюк, В.А. Алпенидзе, М.С. Ибрагимов, С.Д. Пирцхалава

Роль генетических факторов в патогенезе мультифокального атеросклероза, влияние на прогноз и результаты лечения

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Бузиашвили Юрий Иосифович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель клинично-диагностического отделения; orcid.org/0000-0001-7016-7541

✉ Кокшенева Инна Валериевна, д-р мед. наук, ст. науч. сотр.; orcid.org/0000-0002-8797-9340, e-mail: koksheneva.inna@yandex.ru

Тимербулатова Табарик Рустамовна, ординатор; orcid.org/0000-0002-6236-3257

Амбатьелло Сергей Георгиевич, д-р мед. наук, вед. науч. сотр.; orcid.org/0000-0003-1486-1787

Бузиашвили Виктория Юрьевна, канд. мед. наук, мл. науч. сотр.; orcid.org/0000-0001-6589-9246

Гришенюк Алена Викторовна, аспирант; orcid.org/0000-0003-3259-0212

Алпенидзе Виктория Анатольевна, канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики

Ибрагимов Мурат Саидович, канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики; orcid.org/0000-0002-9312-2335

Пирцхалава София Давидовна, канд. мед. наук, врач-кардиолог; orcid.org/0000-0001-6305-5365

Резюме

Цель исследования – изучить роль генетических маркеров, участвующих в регуляции путей, связанных с воспалением, эндотелиальной функцией, липидным метаболизмом, гемостазом в патогенезе мультифокального атеросклероза, их влияние на прогноз и результаты лечения.

Материал и методы. Исследование представляет собой ретроспективный анализ данных (генетических, клинично-инструментальных и лабораторных показателей) 96 больных со стабильной ИБС, которым были выполнены процедуры реваскуляризации миокарда, из них 10 больных с мультифокальным атеросклерозом, которым были выполнены вмешательства на других сосудистых бассейнах, пациенты находились под наблюдением в течение 6,4±0,54 года.

Проведено генетическое тестирование на носительство 68 SNP 37 генов-кандидатов, участвующих в регуляции различных патофизиологических путей: *CRP* (*rs3093059*, *rs3093062*, *rs1417938*, *rs1800947*, *rs1130864*), *TNF-SF* (*rs385064*), *LTA* (*rs1800797*), *Kalirin* (*rs7620580*), *p22 (phox)* (*rs4673*), *Stromelysin-1* (*rs3025058*), *P-selectin* (*rs6136*, *rs3093030*), *LTA4H* (*rs2660899*), *TLR4* (*rs1554973*), *CCRL2* (*rs6808835*, *rs6971599*), *CCR2* (*rs2227010*), *CCR5* (*rs746492*, *rs1799988*, *rs2097285*); *LPA* (*rs1853021*), *APOC3* (*rs2854116*; *rs4520*; *rs5128*), *LPL* (*rs268*; *rs285*; *rs328*; *rs1801177*; *rs2083637*; *rs10096633*, *rs1800590*), *PON1* (*rs854560*; *rs662*), *ABCA1* (*rs2740483*; *rs1800977*, *rs2230806*), *PCSK9* (*rs505151*), *APOA5* (*rs964184*), *LRP1* (*rs5174*), *ANGPTL3* (*rs10889353*), *TRIB1* (*rs29540029*), *XKR6-AMACIL2* (*rs78194412*), *APOE* (*rs405509*; *rs429358+rs7412*), *OLR1* (*rs1050283*); *ACE* (*rs4341*), *AGT* (*rs5050*, *rs699*, *rs4762*), *ADRB1* (*rs1801253*, *rs1801252*), *EDN1* (*rs10478694*, *rs5370*), *ENDRA* (*rs1801708*), *p22 (phox)* (*rs4673*); *MTHFR* (*rs1801133*), *SERPINE-1* (*rs2227631*), *F2* (*rs1799663*), *F5* (*rs6025*), *F2R* (*rs6313*), *FGB* (*rs1800787*, *rs2227401*, *rs2042642*, *rs5918*), *vWF* (*rs2239159*, *rs2239162*, *rs7969672*, *rs2270152*).

Результаты. Взаимосвязь с риском мультифокального атеросклероза показало носительство генотипа *AG SNP LRP1 rs5174* (гена белка-1, подобного рецептору липопротеинов низкой плотности). Носительство данного генотипа увеличивает в 5,3 раза риск развития мультифокального атеросклероза (отношение шансов (ОШ) 5,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–26,4; $\chi^2=5,25$; $p=0,05$).

При унивариантном анализе выявлены ассоциации с риском развития МАСЕ носительства следующих генетических маркеров: носительство генотипа *CT LPL rs10096633* (ОШ 5,7, 95% ДИ 1,7–18,8; $\chi^2=15,7$; $p=0,0001$); генотипа *AA ENDRA rs1801708* (ОШ 5,9, 95% ДИ 1,7–131,9; $\chi^2=9,66$; $p=0,008$); генотипа *GG MTHFR rs1801133* (ОШ 2,65, 95% ДИ 1,1–7,6; $\chi^2=6,34$; $p=0,04$); генотипа *GG CCR5 rs1799988* (ОШ 2,8, 95% ДИ 1,1–7,55; $\chi^2=5,12$; $p=0,07$); генотипа *CC CCR5 rs746492* (ОШ 3,3, 95% ДИ 1,28–9,39; $\chi^2=6,0$; $p=0,03$).

Заключение. Результаты проведенного исследования в перспективе могут послужить основой для разработки новых терапевтических подходов к профилактике и лечению атеросклероза, а установленные гене-

тические ассоциации риска могут использоваться для оценки прогноза у больных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, генетические маркеры риска атеросклероза, генетическая прогностическая модель риска, стратификация риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с атеросклерозом

Для цитирования: Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Тимербулатова Т.Р., Амбателло С.Г., Бузиашвили В.Ю., Гришенок А.В., Алпенидзе В.А., Ибрагимов М.С., Пирцхалава С.Д. Роль генетических факторов в патогенезе мультифокального атеросклероза, влияние на прогноз и результаты лечения. *Креативная кардиология*. 2025; 19 (2): 183–195. DOI: 10.24022/1997-3187-2025-19-2-183-195

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.01.2025

Поступила после рецензирования 20.01.2025

Принята к печати 28.01.2025

Yu.I. Buziashvili, I.V. Koksheneva ✉, **T.R. Timerbulatova, S.G. Ambatiello, V.Yu. Buziashvili, A.V. Grishenok, V.A. Alpenidze, M.S. Ibragimov, S.D. Pirtskhalava**

The role of genetic factors in the pathogenesis of multifocal atherosclerosis, influence on prognosis and treatment results

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Yuriy I. Buziashvili, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Clinical Diagnostic Department; orcid.org/0000-0001-7016-7541

✉ **Inna V. Koksheneva**, Dr. Med. Sci., Senior Researcher; orcid.org/0000-0002-8797-9340, e-mail: koksheneva.inna@yandex.ru

Tabarik R. Timerbulatova, Resident Physician; orcid.org/0000-0002-6236-3257

Sergiy G. Ambatiello, Dr. Med. Sci., Leading Researcher; orcid.org/0000-0003-1486-1787

Victoria Yu. Buziashvili, Cand. Med. Sci., Junior Researcher; orcid.org/0000-0001-6589-9246

Alena V. Grishenok, Postgraduate; orcid.org/0000-0003-3259-0212

Victoria A. Alpenidze, Cand. Med. Sci., Ultrasonic Diagnostician

Murat S. Ibragimov, Cand. Med. Sci., Ultrasonic Diagnostician; orcid.org/0000-0002-9312-2335

Sofia D. Pirtskhalava, Cand. Med. Sci., Cardiologist; orcid.org/0000-0001-6305-5365

Abstract

The aim of the study is to study the role of genetic markers involved in the regulation of pathways associated with inflammation, endothelial function, lipid metabolism, hemostasis in the pathogenesis of multifocal atherosclerosis, their impact on the prognosis and treatment outcomes.

Material and methods. The study is a retrospective analysis of data (genetic, clinical, instrumental and laboratory parameters) of 96 patients with stable coronary artery disease, including 10 patients with multifocal atherosclerosis, who underwent myocardial revascularization procedures, as well as interventions on other vascular regions, who were monitored for 6.4±0.54 years. Genetic testing for carriage of 68 SNPs of 37 candidate genes involved in the regulation of various pathophysiological pathways was performed: *CRP* (*rs3093059*, *rs3093062*, *rs1417938*, *rs1800947*, *rs1130864*), *TNF-SF* (*rs385064*), *LTA* (*rs1800797*), *Kalirin* (*rs7620580*), *p22 (phox)* (*rs4673*), *Stromelysin-1* (*rs3025058*), *P-selectin* (*rs6136*, *rs3093030*), *LTA4H* (*rs2660899*), *TLR4* (*rs1554973*), *CCRL2* (*rs6808835*, *rs6971599*), *CCR2* (*rs2227010*), *CCR5* (*rs746492*, *rs1799988*, *rs2097285*); *LPA* (*rs1853021*), *APOC3* (*rs2854116*; *rs4520*; *rs5128*), *LPL* (*rs268*; *rs285*; *rs328*; *rs1801177*; *rs2083637*; *rs10096633*, *rs1800590*), *PON1* (*rs854560*; *rs662*), *ABCA1* (*rs2740483*; *rs1800977*, *rs2230806*), *PCSK9* (*rs505151*), *APOA5* (*rs964184*), *LRP1* (*rs5174*), *ANGPTL3* (*rs10889353*), *TRIB1* (*rs29540029*), *XKR6-AMACIL2* (*rs78194412*), *APOE* (*rs405509*; *rs429358*+*rs7412*), *OLR1* (*rs1050283*); *ACE* (*rs4341*), *AGT* (*rs5050*, *rs699*, *rs4762*), *ADRB1* (*rs1801253*, *rs1801252*), *EDN1* (*rs10478694*, *rs5370*), *ENDRA* (*rs1801708*), *p22 (phox)* (*rs4673*); *MTHFR* (*rs1801133*), *SERPINE-1* (*rs2227631*), *F2* (*rs1799663*), *F5* (*rs6025*), *F2R* (*rs6313*), *FGB* (*rs1800787*, *rs2227401*, *rs2042642*, *rs5918*), *vWF* (*rs2239159*, *rs2239162*, *rs7969672*, *rs2270152*).

Results. The relationship with the risk of multifocal atherosclerosis was shown by the carriage of the AG genotype of *SNP LRP1 rs5174* (the gene of protein-1, similar to the low-density lipoprotein receptor). The carriage of this genotype increases the risk of developing multifocal atherosclerosis by 5.3 times (OR=5.3; 95%CI: 1.06-26.4; $\chi^2=5.25$ p=0.05). Univariate analysis revealed associations with the risk of developing MACE with carriage of the following genetic markers: carriage of the CT genotype *LPL rs10096633* (OR=5.7; 95% CI: 1.7-18.8; $\chi^2=15.7$; p=0.0001); the AA genotype *ENDRA rs1801708* (OR=5.9; 95%CI: 1.7-131.9; $\chi^2=9.66$; p=0.008); the GG genotype *MTHFR rs1801133* (OR=2.65; 95%CI: 1.1-7.6; $\chi^2=6.34$; p=0.04); genotype *GG CCR5 rs1799988* (OR=2.8; 95%CI: 1.1-7.55; $\chi^2=5.12$; p=0.07); CC genotype *CCR5 rs746492* (OR=3.3; 95%CI: 1.28-9.39; $\chi^2=6.0$; p=0.03).

Conclusion. The results of the study may potentially serve as a basis for developing new therapeutic approaches to the prevention and treatment of atherosclerosis, and the established genetic risk associations may be used to assess the prognosis in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases.

Key words: multifocal atherosclerosis; genetic markers of atherosclerosis risk; genetic prognostic risk model, risk stratification of adverse cardiovascular events in patients with atherosclerosis.

For citation: Buziashvili Yu.I., Koksheneva I.V., Timerbulatova T.R., Ambatiello S.G., Buziashvili V.Yu., Grishenok A.V., Alpenidze V.A., Ibragimov M.S., Pirtskhalava S.D. The role of genetic factors in the pathogenesis of multifocal atherosclerosis, influence on prognosis and treatment results. *Creative Cardiology*. 2025; 19 (2): 183–195 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2025-19-2-183-195

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received January 13, 2025

Revised January 20, 2025

Accepted January 28, 2025

Введение

Атеросклероз – хроническое заболевание со сложным этиопатогенезом, характеризующееся формированием атеросклеротических бляшек, вызывающих сужения и/или окклюзии артерий. Мультифокальный атеросклероз (МА) – это гемодинамически значимое поражение двух и более сосудистых бассейнов, которое является значимой проблемой общественного здравоохранения и основной причиной заболеваемости и смертности, в первую очередь, как фактор риска развития инфаркта миокарда, инсульта, острой ишемии конечностей, вазоренальной артериальной гипертензии, аневризмы аорты [1–4].

Известно, что эндотелиальная дисфункция, воспаление, нарушение обмена липидов и гомоцистеина, а также нарушения гемостаза и фибринолиза играют важную роль в развитии атеросклероза [5, 6]. Взаимосвязь между генами и атеросклерозом сложна, при этом наследственный компонент в формировании сердечно-сосудистых атеросклеротических заболеваний составляет от 40 до 60% [7, 8].

Многое остается малоизвестным о патогенезе и биологических причинах многососудистого поражения атеросклерозом, и соответственно, недостаточно информации о том, как эффективно прогнозировать, профилактировать и лечить пациентов с этим сложным синдромом [9, 10].

Более глубокое понимание того, как генетическая вариабельность влияет на предрасположенность к развитию МА, может помочь в разработке новых терапевтических средств. Более глубокое понимание генетических ос-

нов МА может позволить проводить стратификацию риска и выявлять тех пациентов, кто подвержен риску этого сложного заболевания.

Цель исследования – изучить роль генетических маркеров, участвующих в регуляции путей, связанных с воспалением, эндотелиальной функцией, липидным метаболизмом, гемостазом в патогенезе мультифокального атеросклероза.

Материал и методы

Исследование представляет собой ретроспективный анализ данных (генетических, клинико-инструментальных и лабораторных показателей) 96 больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), которым были выполнены процедуры реваскуляризации миокарда, а также вмешательства на других сосудистых бассейнах, и которые находились под наблюдением в среднем в течение $6,4 \pm 0,54$ года.

Проведено сравнение генетических, клинико-инструментальных и лабораторных показателей в двух группах больных:

1-я группа (МА) (n=10) – пациенты с мультифокальным атеросклерозом, имеющие гемодинамически значимое поражение двух и более сосудистых бассейнов;

2-я группа (ИБС без МА) (n=86) – пациенты с ИБС, без гемодинамически значимых поражений других сосудистых бассейнов.

Клиническая характеристика больных. Группы сравнения не показали значимых различий по возрасту ($p > 0,5$), известным факторам риска атеросклероза ($p > 0,5$ для всех факторов), хотя курение, артериальная ги-

пертензия, отягощенный семейный анамнез по ИБС несколько чаще встречались у больных с МА, чем у пациентов с изолированной ИБС, но различия не достигали статистической значимости (табл. 1).

По частоте перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе (70 и 49% в 1-й и 2-й группах соответственно, $p>0,5$), а также количеству больных с симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН) (20 и 12% в 1-й и 2-й группах соответственно, $p>0,5$) не выявлено значимых различий между группами.

Всем больным выполняли реваскуляризацию миокарда: в 1-й группе (с МА) всем пациентам выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), во 2-й группе (изолированной ИБС) – 74 (86%) ЧКВ и 12 (14%) операций аортокоронарного шунтирования (АКШ).

По частоте сопутствующих заболеваний, таких как язвенная болезнь желудка и хрони-

ческая болезнь почек, не было выявлено существенных различий между группами ($p>0,5$) (см. табл. 1).

В группе больных с МА встречались следующие сочетания поражения сосудистых бассейнов: ИБС и поражение каротидных артерий – у 4 (40%) пациентов, ИБС и поражение артерий нижних конечностей – у 4 (40%), ИБС в сочетании с поражением каротидных и артерий нижних конечностей – у 1 (10%), ИБС и стеноз почечной артерии – у 1 (10%) пациента.

В данной группе больных всем была выполнена реваскуляризация миокарда – ЧКВ.

На других сосудистых бассейнах были выполнены следующие вмешательства: каротидная эндартерэктомия у 5 (50%) больных, стентирование артерий нижних конечностей – у 5 (50%), стентирование почечной артерии – у 1 (10%) больного.

Генетический анализ. Молекулярно-генетический анализ производили в лаборато-

Таблица 1.

Сравнительная клиническая характеристика больных с мультифокальным атеросклерозом и изолированной ИБС, n (%)

Comparative clinical characteristics of patients with multifocal atherosclerosis and isolated coronary heart disease, n (%)

Параметр	Группы		P
	с МА (n=10)	с ИБС без МА (n=86)	
Возраст, годы	69,0±5,3	66,5±1,56	0,3
<i>Факторы риска развития атеросклероза</i>			
Курение	5 (50)	30 (35)	0,35
Артериальная гипертензия	9 (90)	62 (72)	0,22
Сахарный диабет	2 (20)	18 (21)	0,95
Гиподинамия	5 (50)	32 (37)	0,43
Ожирение	6 (60)	50 (58)	0,92
Отягощенный семейный анамнез по ИБС	5 (50)	24 (28)	0,15
ИМТ, кг/м ²	28,0±1,78	28,1±0,87	0,98
Количество больных, перенесших инфаркт миокарда в анамнезе	7 (70)	42 (49)	0,21
Хроническая сердечная недостаточность (ФК по NYHA)			
I–II	2 (20)	10 (12)	0,45
III–IV	0	0	—
<i>Реваскуляризация миокарда</i>			
ЧКВ	10 (100)	74 (86)	0,21
АКШ	0	12 (14)	0,21
<i>Сопутствующие заболевания</i>			
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	2 (25)	9 (10)	0,37
Хроническая болезнь почек (ХБП)	3 (30)	30 (35)	0,76

рии Института биологии гена РАН. Образцы ДНК получали из буккального эпителия. Генотипирование проводили по протоколу GoldenGate компании Illumina (США) с синтезированными на заказ пробами. По этому протоколу две пробы (короткие олигонуклеотидные одноцепочечные ДНК-последовательности) отжигались рядом с полиморфизмом, производилась достройка цепи между ними и лигирование. Далее полученный фрагмент амплифицировался с праймерами, содержащими флуоресцентную метку и гибридизировался с микроматрицей. Микроматрица отмывалась от неспецифически связавшейся ДНК и сканировалась по двум каналам флуоресценции на системе BeadArray Reader (Illumina, США), каждый из которых соответствует своему значению аллели полиморфизма. Значение полиморфизмов были рассчитаны после сканирования в программе GenomeStudio (Illumina, США).

Проведено генетическое тестирование на носительство 19 SNP 11 генов-кандидатов воспалительной реакции: *CRP* (*rs3093059*, *rs3093062*, *rs1417938*, *rs1800947*, *rs1130864*), *TNF-SF* (*rs385064*), *LTA* (*rs1800797*), *Kalirin* (*rs7620580*), *p22 (phox)* (*rs4673*), *Stromelysin-1* (*rs3025058*), *P-selectin* (*rs6136*, *rs3093030*), *LTA4H* (*rs2660899*), *TLR4* (*rs1554973*), *CCRL2* (*rs6808835*, *rs6971599*), *CCR2* (*rs2227010*), *CCR5* (*rs746492*, *rs1799988*, *rs2097285*); 27 SNP 14 генов-кандидатов метаболизма липидов: *LPA* (*rs1853021*), *APOC3* (*rs2854116*; *rs4520*; *rs5128*), *LPL* (*rs268*; *rs285*; *rs328*; *rs1801177*; *rs2083637*; *rs10096633*, *rs1800590*), *PON1* (*rs854560*; *rs662*), *ABCA1* (*rs2740483*; *rs1800977*, *rs2230806*), *PCSK9* (*rs505151*), *APOA5* (*rs964184*), *LRP1* (*rs5174*), *ANGPTL3* (*rs10889353*), *TRIB1* (*rs29540029*), *XKR6-AMACIL2* (*rs78194412*), *APOE* (*rs405509*; *rs429358+rs7412*), *OLR1* (*rs1050283*); 10 SNP 6 генов-кандидатов, участвующих в регуляции эндотелиальной функции: *ACE* (*rs4341*), *AGT* (*rs5050*, *rs699*, *rs4762*), *ADRB1* (*rs1801253*, *rs1801252*), *EDN1* (*rs10478694*, *rs5370*), *ENDRA* (*rs1801708*), *p22 (phox)* (*rs4673*); 13 SNP 7 генов-кандидатов гемостаза: *MTHFR* (*rs1801133*), *SERPINE-1* (*rs2227631*), *F2*

(*rs1799663*), *F5* (*rs6025*), *F2R* (*rs6313*), *FGB* (*rs1800787*, *rs2227401*, *rs2042642*, *rs5918*), *vWF* (*rs2239159*, *rs2239162*, *rs7969672*, *rs2270152*).

Результаты

Влияние носительства генетических маркеров воспаления на риск развития мультифокального атеросклероза

По результатам проведенного анализа частоты генотипов анализируемых SNP соответствовали теоретически ожидаемым и находились в равновесии Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Не было выявлено значимых ассоциаций носительства анализируемых генетических маркеров воспалительной реакции на риск развития мультифокального атеросклероза.

Влияние носительства генетических маркеров метаболизма липидов на риск развития мультифокального атеросклероза

Частоты генотипов анализируемых SNP соответствовали теоретически ожидаемым и находились в равновесии Харди–Вайнберга ($p > 0,05$).

Была выявлена ассоциация носительства генотипа *AG* SNP *LRP1* *rs5174* (гена белка-1, подобного рецептору липопротеинов низкой плотности) с риском развития МА – ОШ 5,3; 95% ДИ 1,06–26,4; (хи-квадрат) $\chi^2=5,25$; $p=0,05$. Для других анализируемых SNP не было выявлено ассоциаций с риском развития мультифокального атеросклероза.

Влияние носительства генетических маркеров эндотелиальной функции на риск развития мультифокального атеросклероза

Частоты генотипов анализируемых SNP соответствовали теоретически ожидаемым и находились в равновесии Харди–Вайнберга ($p > 0,05$).

Выявлена статистически незначимая ассоциация носительства аллели *G* SNP *ADRB1* *rs1801252* (гена бета1-адренорецептора) с риском развития мультифокального атероскле-

роза: ОШ 1,14; 95% ДИ 0,37–4,2; $\chi^2=9,66$, $p=0,008$.

Для других анализируемых генетических маркеров, регулирующих эндотелиальную функцию, не было выявлено значимых ассоциаций с риском развития МА.

Влияние носительства генетических маркеров гемостаза на риск развития мультифокального атеросклероза

Частоты генотипов анализируемых SNP соответствовали теоретически ожидаемым и находились в равновесии Харди–Вайнберга ($p>0,05$).

Не было выявлено значимых ассоциаций носительства анализируемых генетических маркеров гемостаза с риском развития МА.

Влияние вариантов гена белка-1, подобного рецептору липопротеинов низкой плотности (*LRP1 rs5174*), на риск развития мультифокального атеросклероза

Проведен анализ влияния носительства различных вариантов SNP *LRP1 rs5174* на частоту встречаемости МА, уровни гуморальных маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции, показателей липидного спектра и гемостаза с целью определить роль полиморфизма гена *LRP1* в патогенезе МА.

С этой целью пациенты были разделены на 3 группы:

- носители генотипа *AA LRP1 rs5174* (12 пациентов);
- носители генотипа *AG LRP1 rs5174* (45 пациентов);
- носители генотипа *GG LRP1 rs5174* (39 пациентов).

Частота и распространенность мультифокального атеросклероза у носителей различных генотипов *LRP1 rs5174*

Наибольшее количество больных с МА было среди носителей генотипа *AG LRP1 rs5174*. Среди носителей генотипа *AA LRP1*

rs5174 частота встречаемости МА составила 8%; среди носителей генотипа *AG* – 18%, среди носителей генотипа *GG* – 3% ($p=0,07$).

Поражение 2 сосудистых бассейнов определялось среди пациентов с генотипом *AA LRP1 rs5174* – у 8%, с генотипом *AG* – у 16%, с генотипом *GG* – у 3% ($p>0,05$ при сравнении между группами).

Поражение 3 сосудистых бассейнов имело место только у 1 (2%) пациента с генотипом *AG LRP1 rs5174*, среди носителей других генотипов не встречалось пациентов с поражением 3 сосудистых бассейнов (см. табл. 1).

При анализе локализации пораженных сосудистых бассейнов выявлено:

– поражение коронарных и брахиоцефальных артерий определялось среди носителей генотипа *AA LRP1 rs5174* у 1 (8%); среди носителей генотипа *AG* – у 3 (7%), среди носителей генотипа *GG* не было такого сочетания поражений;

– ИБС и поражение артерий нижних конечностей диагностировано среди носителей генотипа *AG LRP1 rs5174* у 3 (7%), среди носителей генотипа *GG* – у 1 (3%), среди носителей генотипа *AA* не было такого сочетания поражений;

– поражение коронарных, брахиоцефальных и артерий нижних конечностей определялось только у 1 (2%) пациента – носителя генотипа *AG LRP1 rs5174*, среди носителей других генотипов не определялось такого сочетания поражений;

– ИБС и поражение почечных артерий встречалось также только у 1 (2%) пациента – носителя генотипа *AG LRP1 rs5174*, среди носителей других генотипов не определялось такого сочетания поражений.

Показатели липидного спектра у носителей различных генотипов *LRP1 rs5174*

Наиболее значительные изменения липидограммы отмечались у носителей двух аллелей А, у этих пациентов определялись значимо более высокие уровни атерогенных липидов (общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов), а уровни ЛПВП были наиболее

низкими во всех временных точках тестирования. Различия с носителями других генотипов *LRP1 rs5174* были статистически значимы (табл. 2).

Гуморальные маркеры эндотелиальной функции у носителей различных генотипов LRP1 rs5174

Относительно концентрации молекулы адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM) во всех точках тестирования не отмечено закономерных различий среди носителей различных генотипов *LRP1 rs5174*. Тогда как активность фактора фон Виллебранда была выше у носителей генотипа *AG LRP1 rs5174* во всех точках

тестирования: на начало наблюдения ($p=0,01$), через 6 мес ($p=0,02$) и через 12 мес ($p=0,01$) (табл. 3).

Обсуждение

Достижения в области молекулярной биологии и генетики показали, что генетическая вариабельность существенно влияет на восприимчивость к атеросклеротическим сосудистым заболеваниям [7, 8]. Было выявлено большое количество генов-кандидатов, генетических полиморфизмов и локусов восприимчивости, связанных с атеросклерозом, и их число быстро увеличивается [7, 11]. В последние годы было проведено

Таблица 2

Показатели липидного спектра у носителей различных генотипов *LRP1 rs5174*

Lipid spectrum parameters in carriers of different genotypes of *LRP1 rs5174*

Показатель, ммоль/л	Генотипы			p
	AA (n=12)	AG (n=45)	GG (n=39)	
<i>Начало наблюдения</i>				
Общий холестерин	5,1±0,44	4,1±0,41	4,9±0,26	AA-AG; p=0,05
ЛПНП	3,0±0,64	2,4±0,32	2,4±0,13	НД
ЛПВП	0,8±0,15	1,1±0,07	1,2±0,1	AA-GG; p=0,02
Триглицериды	2,7±1,31	1,5±0,27	1,2±0,17	AA-AG; p=0,045 AA-GG; p=0,0001 AA-AG; p=0,005
<i>Через 6 мес наблюдения</i>				
Общий холестерин	5,3±0,55	4,1±0,26	4,0±0,2	AA-AG; p=0,045 AA-GG; p=0,02
ЛПНП	3,0±0,75	2,4±0,23	2,6±0,17	НД
ЛПВП	0,8±0,1	1,0±0,07	1,1±0,05	AA-AG; p=0,005
Триглицериды	3,7±0,54	1,7±0,37	0,9±0,12	AA-AG; p=0,005 AA-GG; p=0,0001 AG-GG; p=0,03
<i>Через 12 мес наблюдения</i>				
Общий холестерин	5,6±0,5	3,6±0,19	4,2±0,15	AA-AG; p=0,0001 AA-GG; p=0,005 AG-GG; p=0,01
ЛПНП	2,5±0,72	2,1±0,13	2,5±0,13	НД
ЛПВП	0,8±0,12	1,0±0,06	1,1±0,07	НД
Триглицериды	3,7±0,9	1,4±0,22	0,8±0,22	AA-AG; p=0,01 AA-GG; p=0,003 AG-GG; p=0,045

Примечание. НД – различия недостоверны между всеми группами.

Гуморальные маркеры эндотелиальной функции у носителей различных генотипов *LRP1 rs5174*Humoral markers of endothelial function in carriers of different *LRP1 rs5174* genotypes

Показатель	Генотипы			P
	AA (n=12)	AG (n=45)	GG (n=39)	
<i>sVCAM</i> , нг/мл				
Начало наблюдения	621,7±32,9	655,0±95,7	743,2±43,7	AA-GG; p=0,02
Через 6 мес наблюдения	915,7±32,7	752,3±86,3	756,4±95,7	AA-AG; p=0,045
Через 12 мес наблюдения	557,1±87,8	606,7±10,3	514,8±10,1	НД
<i>Фактор фон Виллебранда</i> , %				
Начало наблюдения	132,1±19,9	135,4±12,0	86,2±15,4	AA-GG; p=0,045
Через 6 мес наблюдения	124,9±39,5	135,2±12,3	85,7±19,0	AG-GG; p=0,01
Через 12 мес наблюдения	115,2±46,7	161,2±13,9	110,7±14,0	AG-GG; p=0,02
				AG-GG; p=0,01

большое количество генетических исследований с целью доказать генетическое влияние на атеросклеротический процесс [7, 8]. Быстрый прогресс в секвенировании генома и молекулярно-генетических методах помог в определении локусов и связанных с ними генов-кандидатов предрасположенности к атеросклерозу [12, 13].

Ассоциации большого количества генов предрасположенности к атеросклерозу отражают огромную сложность заболевания. Множественные факторы, включая эндотелиальную дисфункцию, воспаление, нарушения липидного метаболизма, окислительный стресс, дефекты гемостаза, пролиферацию клеток, ремоделирование тканей, участвуют в патогенезе атеросклероза. В этом исследовании мы сосредоточились на некоторых основных генах-кандидатах и генетических полиморфизмах, связанных с патофизиологическими путями, участвующими в развитии атеросклероза, с целью определить роль генетических маркеров в патогенезе МА, оценить их влияние на прогноз и результаты лечения.

Проведенный нами анализ показал, что из 68 SNP 37 генов-кандидатов, участвующих в регуляции различных патофизиологических путей, взаимосвязь с риском развития МА обнаружено у носителей генотипа *AG* SNP *LRP1 rs5174* (гена белка-1, подобного рецептору липопротеинов низкой плотности).

Носительство данного генотипа увеличивает в 5,3 раза риск развития МА (ОШ 5,3; 95% ДИ 1,06–26,4; $\chi^2=5,25$, p=0,05).

Среди носителей генотипа *AA* *LRP1 rs5174* частота встречаемости МА составила 8%; среди носителей генотипа *AG* – 18%, среди носителей генотипа *GG* – 3%.

Также выявлена статистически незначимая ассоциация носительства аллели *G* SNP *ADRB1 rs1801252* (гена бета1-адренорецептора) с риском развития МА: ОШ 1,14; 95% ДИ 0,37–4,2; $\chi^2=9,66$; p=0,008. Для других анализируемых SNP не было выявлено ассоциаций с риском развития мультифокального атеросклероза.

Белок-1, подобный рецептору липопротеинов низкой плотности (*LRP1*), – многофункциональный трансмембранный белок, регулирует гомеостаз холестерина, воспаление и апоптоз/эндоцитоз [14, 15]. *LRP1* экспрессируется как в нормальных, так и в атеросклеротически измененных артериях и может распознавать как липопротеиновые, так и нелипопротеиновые лиганды, тем самым участвуя в широком спектре биологических процессов, включая липидный метаболизм, миграцию макрофагов, воспаление [15].

В 1988 г. J. Herz et al. описали белок клеточной поверхности, содержащий 4544 аминокислоты, который в избытке обнаруживался в печени и имел высокое структурное и биохимическое сходство с рецептором ЛПНП [16].

Они назвали его белком, подобным рецептору ЛПНП (LRP). Позже этот рецептор был идентифицирован S.K. Moestrup, J. Gliemann и I.D. Ashcom et al., которые выделили и секвенировали печеночный рецептор, ответственный за катаболизм комплекса α -2-M-протеиназы [17, 18]. U. Beisiegel et al. описали LRP как белок, связывающий аполипопротеин E, который играет важную роль в метаболизме холестерина, опосредуя захват ЛПНП из плазмы в клетки [19]. Кроме того, LRP является крупным многофункциональным клиренсным рецептором, который участвует в поглощении печенью остатков хиломикронов.

Ген *LRP1* расположен на хромосоме 12q13-14, его белок синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме как трансмембранный гликозилированный белок-предшественник с молекулярной массой 600 кДа. После попадания в комплекс Гольджи *LRP1* расщепляется с образованием двух субъединиц [20].

Исследования ассоциаций по всему геному показали, что ген *LRP1* представляет собой локус предрасположенности к повышенным уровням липидов в плазме и атеросклерозу, а также ассоциируется с такими атеросклеротическими заболеваниями, как ИБС [12, 13], каротидный атеросклероз и инсульт [21], аневризма брюшной аорты [22].

Мы провели анализ влияния носительства различных вариантов *SNP LRP1 rs5174* на частоту встречаемости МА, уровни гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции, показателей липидного спектра с целью определить роль полиморфизма гена *LRP1* в патогенезе МА. Анализ показал, что носительство генотипа *AG LRP1 rs5174* связано с повышенным риском развития МА: среди носителей генотипа *AA LRP1 rs5174* частота встречаемости МА составила 8%; среди носителей генотипа *AG* – 18%, среди носителей генотипа *GG* – 3%.

У носителей генотипа *AG LRP1 rs5174* активность фактора фон Виллебранда была выше во всех точках тестирования: на начало наблюдения ($p=0,01$), через 6 мес ($p=0,02$) и через 12 мес ($p=0,01$), что свидетельствует

о более выраженной эндотелиальной дисфункции.

Однако более тяжелые нарушения липидного обмена были обнаружены у носителей двух аллелей А (генотип *AA*), у этих пациентов определялись значимо более высокие уровни атерогенных липидов (общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов), а уровни ЛПВП были наиболее низкими во всех временных точках тестирования.

В основе таких эффектов генетических вариантов *LRP1 rs5174* на показатели эндотелиальной функции и липидного метаболизма и, соответственно, риск развития мультифокального атеросклероза, лежат фундаментальные биологические функции рецептора *LRP1*.

Биологические функции LRP1, роль в атерогенезе

LRP1 участвует в многочисленных разнообразных физиологических и патологических процессах, играет важную роль в ремоделировании сосудов, биологии пенистых клеток, воспалении и атеросклерозе. Однако его роль в атеросклерозе является двоякой. *LRP1* не только участвует в удалении атерогенных липопротеинов и проатерогенных лигандов в печени, но также опосредует поглощение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), способствуя образованию пенистых клеток в макрофагах и гладкомышечных клетках сосудов, что вызывает протромботическую трансформацию сосудистой стенки. Эти противоположные роли *LRP1* могут представлять собой потенциальную «цель» для терапии атеросклероза [15].

Гладкомышечные клетки (ГМК) являются основным типом клеток в стенке сосуда и основным компонентом атеросклеротических бляшек на всех стадиях атерогенеза. Сосудистые ГМК могут генерировать внеклеточный матрикс для формирования фиброзной покрышки и, следовательно, стабилизировать бляшки, однако пролиферация ГМК способствует образованию атеросклеротических бляшек. Результаты некоторых исследований показали, что белок *LRP1* в ГМК опосредует

поглощение ЛПНП, вызывая образование пенистых клеток и способствуя прогрессирующую атеросклероза [23, 24].

Макрофаги являются наиболее распространенным типом иммунных клеток в атеросклеротических бляшках, играя важную роль на всех стадиях атерогенеза, начиная от образования до разрыва бляшек. Липопротеиновые рецепторы в макрофагах могут ускорять прогрессирование атеросклероза, способствуя поглощению атерогенных частиц, таких как окисленные липопротеины, и вызывать сосудистое воспаление [15].

Хотя LRP1 высоко экспрессируется в различных клетках, уровни экспрессии его белка в эндотелиальных клетках низкие. Однако экспрессия LRP1 жестко регулируется различными физиологическими условиями в эндотелиальных клетках, что отражает его решающую роль в этих клетках. LRP1 регулирует гипоксия-опосредованный ангиогенез, ингибируя активность PARP-1, и подавляет пролиферацию эндотелиальных клеток [25].

Другим типом клеток с высокой экспрессией LRP1, связанным с развитием атеросклероза, являются адипоциты. Жировая ткань, особенно та, что находится в периваскулярной области, окружающей стенку сосуда, вокруг аорты, коронарных, сонных артерий, также играет важную роль в патогенезе атеросклероза [26]. По данным результатов опубликованных экспериментальных исследований, жировая ткань входит в список зон, где экспрессия LRP1 важна для атеропротекции [26].

LRP1 также в избытке присутствует в нейтрофилах, которые являются основным типом клеток, участвующих в воспалительных реакциях. При развитии эндотелиальной дисфункции повышается экспрессия молекул адгезии (E-селектина, P-селектина и молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1)), что затем запускает рекрутирование нейтрофилов к сосудистому эндотелию. Нейтрофилы высвобождают хемотаксические белки и провоспалительные медиаторы, способствуя сосудистому воспалению и развитию атеросклероза. Кроме того, нейтрофилы могут выделять большое количество различных протеаз,

включая матриксные металлопротеазы, миелопероксидазу и нейтрофильную эластазу, что приводит к формированию более тонкой фиброзной крышки и риску разрыва бляшки [27]. Блокада LRP1 может предотвращать внутрисосудистую адгезию и рекрутинг нейтрофилов в ишемизированной ткани. Результаты опубликованных исследований указывают на то, что LRP1 в нейтрофилах в первую очередь играет роль в воспалении [28].

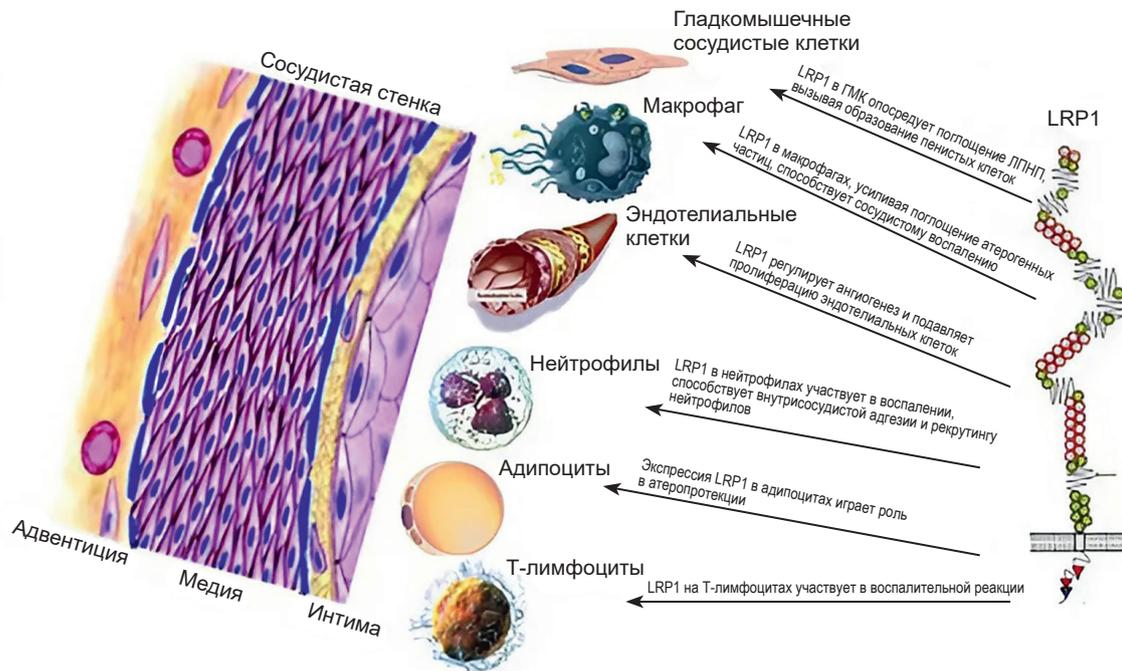
T-лимфоциты представляют еще один тип иммунных клеток, определяемых в атеросклеротических бляшках. Известно, что реакция T-клеток является проатерогенной. Установлено, что LRP1 на T-лимфоцитах также играет важную роль в воспалительной реакции, связанной с T-клетками [29].

Биологические функции LRP1 и его роль в механизмах атерогенеза отражены на рисунке.

В настоящее время генетический скрининг для оценки риска, прогноза и эффективности лечения сердечно-сосудистых заболеваний, и в частности, связанных с атеросклерозом, далек от реализации. Однако возможности и значимость применения такого скрининга в будущем будут расширяться [30]. Очевидно, внедрение в широкую клиническую практику генетического тестирования значительно повысит возможности выявлять лиц высокого риска, начинать терапию на ранних стадиях заболевания и прогнозировать его течение и эффективность терапии с большей точностью.

Подводя итог, можем утверждать, что результаты проведенного исследования могут послужить основой для разработки новых терапевтических подходов к профилактике и лечению атеросклероза, нацеленных на LRP1 и его нисходящие сигнальные пути. В частности, уже известно, что ингибирование LRP1 в макрофагах блокирующими антителами может ускорить регрессию атеросклеротических бляшек и снизить риск связанных с атеросклерозом сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [31].

Так как LRP1 регулирует эндоцитарный клиренс нескольких матриксных металлопротеиназ, которые могут разрушать внекле-



Биологические функции рецептора LRP1 и его роль в механизмах атерогенеза

Biological functions of the LRP1 receptor and its role in the mechanisms of atherogenesis

точный матрикс, способствуя миграции ГМК и истончая фиброзную капсулу, вызывая разрыв бляшки и приводя к инфаркту миокарда или инсульту, поэтому требуются дальнейшие исследования для выяснения – будет ли ингибирование LRP1 нарушать сигнальные пути, участвующие в пролиферации и миграции ГМК и протеолитической активности матриксных металлопротеиназ, для более глубокого понимания этих механизмов. Таким образом, понимание биологических механизмов LRP1 может открыть новые способы лечения таких синдромов и заболеваний, как дислипидемия, воспаление и атеросклероз [32, 33]. Дальнейшие исследования, по-видимому, откроют еще новые функции рецептора LRP1.

Заключение

Проведенное исследование показало значимое влияние носительства генотипа *AG SNP LRP1 rs5174* (гена белка-1, подобного рецептору липопротеинов низкой плотности) с риском мультифокального атеросклероза. Носительство данного генотипа увеличивает в 5,3 раза риск развития мультифокально-

го атеросклероза (ОШ 5,3; 95% ДИ 1,06–26,4; $\chi^2=5,25$; $p=0,05$). Носительство генотипа *AG SNP LRP1 rs5174* сочетается с более выраженной эндотелиальной дисфункцией: у носителей данного генотипа активность фактора фон Виллебранда выше во всех точках тестирования. Более тяжелые нарушения липидного обмена обнаружены у носителей двух аллелей *A* (генотип *AA*) *LRP1 rs5174*, у этих пациентов определялись значимо более высокие уровни атерогенных липидов (общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов), а уровни ЛПВП были наиболее низкими во всех временных точках тестирования.

Результаты проведенного исследования могут послужить стартовой точкой для дальнейшего накопления материала, что в перспективе может открыть возможности для разработки новых терапевтических подходов к профилактике и лечению атеросклероза.

Литература/References

1. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Жугинисов Д.Ш., Коасари А.К., Юркулиева Г.А., Раживина А.В. Поэтапное или одномоментное хирургическое лечение поражения брахиоцефальных и коронарных сосудов. Сердечно-сосудистые заболевания. *Бюллетень НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН*. 2021; 22 (4): 452–458. DOI: 10.24022/1810-0694-2021-22-4-452-458

- Bokeria L.A., Bokeria O.L., Zhuginisov D.Sh., Koasari A.K., Yurkulieva G.A., Razhivina A.V. Staged or one-stage surgical treatment of lesions of the brachiocephalic and coronary vessels. *The Bulletin of Bakoulev Center: Cardiovascular Diseases*. 2021; 22 (4): 452–458 (in Russ.). DOI: 10.24022/1810-0694-2021-22-4-452-458
2. Керен М.А., Шейкина Н.А., Сигаев И.Ю., Мерзляков В.Ю., Алшибая М.Д., Аракелян В.С. и др. Исходы коронарной и каротидной реваскуляризации в зависимости от реализованной хирургической тактики: опыт одного центра. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2023; 65 (6): 713–721. DOI: 10.24022/0236-2791-2023-65-6-713-721
 - Keren M.A., Sheykina N.A., Sigaev I.Yu., Merzlyakov V.Yu., Alshibaya M.D., Arakelyan V.S. et al. Outcomes of coronary and carotid revascularization depending on the implemented surgical tactics: the experience of one center. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2023; 65 (6): 713–721 (in Russ.). DOI: 10.24022/0236-2791-2023-65-6-713-721
 3. Шляхто Е.В. Мультифокальный атеросклероз в реальной практике кардиолога: что знаем и где должны сконцентрировать усилия. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29 (4): 7–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5845
 - Shlyakhto E.V. Multifocal atherosclerosis in the real practice of a cardiologist: what we know and where we should concentrate our efforts. *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29 (4): 7–9 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5845
 4. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Батлук Т.И., Козиолова Н.А., Чесникова А.И. и др. Пациенты с необструктивной ИБС и мультифокальным атеросклерозом. Субанализ регистра реальной клинической практики КАММА (Клинический регистр по изучению популяции пациентов с выявленным Мультифокальным Атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии). *Кардиология*. 2024; 64 (8): 13–23. DOI: 10.18087/cardio.2024.8.n2683
 - Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Batluk T.I., Kozioleva N.A., Chesnikova A.I. et al. Patients with non-obstructive coronary artery disease and multifocal atherosclerosis. Subanalysis of the real clinical practice registry KAMMA (clinical registry for studying the population of patients with identified multifocal atherosclerosis in the territory of the Russian Federation and Eurasian countries). *Cardiology*. 2024; 64 (8): 13–23 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2024.8.n2683
 5. Libby P. Inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Vascul. Pharmacol.* 2024; 154: 107255. DOI: 10.1016/j.vph.2023.107255
 6. Erol Ç. Atherosclerosis Reviewed. *Anatol. J. Cardiol.* 2024; 28 (8): 374. DOI: 10.14744
 7. Perrotta I. Atherosclerosis: From molecular biology to therapeutic perspective 2.0. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (23): 15158. DOI: 10.3390/ijms232315158
 8. Mucci G., Sukhvasi K., Örd T., Bankier S., Singha P., Arasu U.T. et al. Single-cell gene-regulatory networks of advanced symptomatic atherosclerosis. *Circ. Res.* 2024; 134 (11): 1405–1423. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323184
 9. Ибрагимов Р.М., Иошина В.И., Амбатьелло С.Г., Бузиашвили Ю.И. Результаты прямой реваскуляризации миокарда (аортокоронарного шунтирования/чрескожного коронарного вмешательства) у больных с мультифокальным атеросклерозом при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2019; 20 (1): 46–53. DOI: 10.24022/1810-0694-2019-20-1-46-53
 - Ibragimov R.M., Ioshina V.I., Ambatiello S.G., Buziashvili Yu.I. Results of direct myocardial revascularization (coronary artery bypass grafting/percutaneous coronary intervention) in patients with multifocal atherosclerosis in acute coronary syndrome without ST segment elevation. *The Bulletin of Bakoulev Center: Cardiovascular Diseases*. 2019; 20 (1): 46–53 (in Russ.). DOI: 10.24022/1810-0694-2019-20-1-46-53
 10. Шейкина Н.А., Керен М.А. Проблема выбора оптимальной хирургической тактики лечения больных с критическим поражением коронарных и каротидных артерий. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022; 64 (3): 252–258. DOI: 10.24022/0236-2791-2022-64-3-252-258
 - Sheykina N.A., Keren M.A. The problem of choosing the optimal surgical tactics for treating patients with critical lesions of the coronary and carotid arteries. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2022; 64 (3): 252–258 (in Russ.). DOI: 10.24022/0236-2791-2022-64-3-252-258
 11. Borovac J.A. The molecular mechanisms and therapeutic targets of atherosclerosis: from basic research to interventional cardiology. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (9): 4936. DOI: 10.3390/ijms25094936
 12. McCarthy J.J., Parker A., Salem R., Moliterno D.J., Wang Q., Plow E.F. et al. GeneQuest Investigators. Large scale association analysis for identification of genes underlying premature coronary heart disease: cumulative perspective from analysis of 111 candidate genes. *J. Med. Genet.* 2004; 41 (5): 334–341. DOI: 10.1136/jmg.2003.016584
 13. Teslovich T.M., Musunuru K., Smith A.V., Edmondson A.C., Stylianou I.M., Koseki M. et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*. 2010; 466 (7307): 707–713. DOI: 10.1038/nature09270
 14. Xian X., Ding Y., Dieckmann M., Zhou L., Plattner F., Liu M. et al. LRP1 integrates murine macrophage cholesterol homeostasis and inflammatory responses in atherosclerosis. *Elife*. 2017; 16 (6): e29292. DOI: 10.7554/eLife.29292
 15. Chen J., Su Y., Pi S., Hu B., Mao L. The dual role of low-density lipoprotein receptor-related protein 1 in atherosclerosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8 (28): 682389. DOI: 10.3389/fcvm.2021.682389
 16. Herz J., Hamann U., Rogne S., Myklebost O., Gausepohl H., Stanley K.K. Surface location and high affinity for calcium of a 500-kd liver membrane protein closely related to the LDL-receptor suggest a physiological role as lipoprotein receptor. *EMBO. J.* 1988; 7 (13): 4119–4127. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1988.tb03306.x
 17. Moestrup S.K., Gliemann J. Purification of the rat hepatic alpha 2-macroglobulin receptor as an approximately 440-kDa single chain protein. *J. Biol. Chem.* 1989; 264 (26): 15574–15577.
 18. Ashcom J.D., Tiller S.E., Dickerson K., Cravens J.L., Argraves W.S., Strickla D.K. The human alpha 2-macroglobulin receptor: identification of a 420-kD cell surface glycoprotein specific for the activated conformation of alpha 2-macroglobulin. *J. Cell. Biol.* 1990; 110: 1041–1048. DOI: 10.1083/jcb.110.4.1041
 19. Beisiegel U., Weber W., Ihrke G., Herz J., Stanley K.K. The LDL-receptor-related protein, LRP, is an apolipoprotein E-binding protein. *Nature*. 1989; 341 (6238): 162–164. DOI: 10.1038/341162a0
 20. Franchini M., Montagnana M. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1: new functions for an old molecule. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49 (6): 967–970. DOI: 10.1515/CCLM.2011.154
 21. Garcia E., Camps-Renom P., Puig N., Fernández-Leon A., Aguilera-Simón A., Benitez-Amaro A. et al. Soluble low-density lipoprotein receptor-related protein 1 as a surrogate marker of carotid plaque inflammation assessed by 18F-FDG PET in patients with a recent ischemic stroke. *J. Transl. Med.* 2023; 21 (1): 131. DOI: 10.1186/s12967-022-03867-w
 22. Bown M.J., Jones G.T., Harrison S.C., Wright B.J., Bumpstead S., Baas A.F. et al. Abdominal aortic aneurysm is associated with a variant in low-density lipoprotein receptor-related protein 1. *Am. J. Hum. Genet.* 2011; 89 (5): 619–627. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.10.002
 23. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Vascular smooth muscle cell in atherosclerosis. *Acta. Physiol. (Oxf)*. 2015; 214 (1): 33–50. DOI: 10.1111/apha.12466

24. Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016; 118 (4): 692–702. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361
25. Mao H., Lockyer P., Townley-Tilson W.H.D., Xie L., Pi X. LRP1 regulates retinal angiogenesis by inhibiting PARP-1 activity and endothelial cell proliferation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36: 350–360. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306713
26. Hu H., Garcia-Barrio M., Jiang Z.S., Chen Y.E., Chang L. Roles of perivascular adipose tissue in hypertension and atherosclerosis. *Antioxidants Redox Signal.* 2020; 34: 736–749. DOI: 10.1089/ars.2020.8103
27. Silvestre-Roig C., Braster Q., Ortega-Gomez A., Soehnlein O. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17: 327–340. DOI: 10.1038/s41569-019-0326-7
28. Liberale L., Bertolotto M., Minetti S., Contini P., Verzola D., Ameri P. et al. Recombinant tissue plasminogen activator (r-tPA) induces in-vitro human neutrophil migration via low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1). *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 7014. DOI: 10.3390/ijms21197014
29. Panezai J., Bergdahl E., Sundqvist K.G. T-cell regulation through a basic suppressive mechanism targeting low-density lipoprotein receptor-related protein 1. *Immunology.* 2017; 152: 308–327. DOI: 10.1111/imm.12770
30. Камолов И.Х., Семитко С.П., Чернышева И.Е., Церетели Н.В., Сандодзе Т.С., Азаров А.В. Анатомия коронарных артерий и локализация коронарного атеросклероза у сибсов мужского пола с ишемической болезнью сердца. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2023; 65 (2): 214–222. DOI: 10.24022/0236-2791-2023-65-2-214-222
31. Kamolov I.Kh., Semitko S.P., Chernysheva I.E., Tsereteli N.V., Sandodze T.S., Azarov A.V. Anatomy of the coronary arteries and localization of coronary atherosclerosis in siblings with coronary heart disease. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2023; 65 (2): 214–222 (in Russ.). DOI: 10.24022/0236-2791-2023-65-2-214-222
32. Bornachea O., Benitez-Amaro A., Veja A., Nasarre L., de Gonzalo-Calvo D., Escola-Gil J.C. et al. Immunization with the Gly (1127)-Cys (1140) amino acid sequence of the LRP1 receptor reduces atherosclerosis in rabbits. Molecular, immunohistochemical and nuclear imaging studies. *Theranostics.* 2020; 10: 3263–3280. DOI: 10.7150/thno.37305
33. Toldo S., Austin D., Mauro A.G., Mezzaroma E., Van Tassel B.W., Marchetti C. et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein-1 is a therapeutic target in acute myocardial infarction. *JACC Basic. Transl. Sci.* 2017; 2: 561–574. DOI: 10.1016/j.jacbs.2017.05.007
34. Potere N., Del Buono M.G., Niccoli G., Crea F., Toldo S., Abbate A. Developing LRP1 agonists into a therapeutic strategy in acute myocardial infarction. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 544. DOI: 10.3390/ijms20030544

Вклад авторов: Бузиашвили Ю.И. – привлечение финансирования исследования, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания; Кокшенева И.В. – разработка дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации, написание текста рукописи, обзор и редактирование; Тимебулатова Т.Р. – сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Амбатьелло С.Г. – написание текста рукописи, обзор и редактирование; Бузиашвили В.Ю. – написание текста рукописи, обзор и редактирование; Гришенков А.В. – сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Алпенидзе В.А. – отбор, обследование и лечение пациентов, написание текста рукописи; Ибрагимов М.С. – отбор, обследование и лечение пациентов, написание текста рукописи; Пирцхалава С.Д. – отбор, обследование и лечение пациентов, написание текста рукописи.

Contribution: Buziashvili Yu.I. – raising funding for the study, writing the manuscript, checking critical content; Koksheneva I.V. – developing the study design, approving the manuscript for publication, writing the manuscript, reviewing and editing; Timerbulatova T.R. – collecting clinical material, processing, analyzing and interpreting data, writing the manuscript; Ambatiello S.G. – writing the manuscript, reviewing and editing; Buziashvili V.Yu. – writing the manuscript, reviewing and editing; Grishenkov A.V. – collecting clinical material, processing, analyzing and interpreting data, writing the manuscript; Alpenidze V.A. – selecting, examining and treating patients, writing the manuscript; Ibragimov M.S. – selecting, examining and treating patients, writing the manuscript; Pirtskhalava S.D. – selection, examination and treatment of patients, writing the manuscript.