

LOX-1 в роли биологического маркера и терапевтической мишени при сердечно-сосудистой патологии (обзор литературы)

А.М. Алиева^{✉1}, И.Е. Байкова¹, Е.В. Резник¹, Н.В. Теплова¹, Р.К. Валиев², М.Х. Гызыева³, А.Б. Султангалиева¹, И.А. Котикова¹, Н.А. Новикова⁴, С.А. Корвяков⁴, И.Г. Никитин¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логанова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пятигорск, Россия;

⁴ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой глобальную медицинскую, социальную и экономическую проблему. В настоящее время продолжают поиск и изучение новых биологических маркеров, способных обеспечить раннюю диагностику ССЗ, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимого лечения или использоваться в качестве прогностических маркеров и критериев стратификации риска. Интерес ученых сосредоточен на изучении лектиноподобного рецептора 1-го типа для окисленных липопротеидов низкой плотности (LOX-1) в качестве диагностического и прогностического маркера при ССЗ. В представленном литературном обзоре подчеркивается потенциальная значимость исследования LOX-1 как диагностического и прогностического лабораторного инструмента при ССЗ. Предполагается, что будущие клинические и экспериментальные исследования подтвердят возможность применения LOX-1 в качестве дополнительного неинвазивного инструмента для диагностики и оценки прогноза у пациентов с ССЗ. Модуляция уровней и экспрессии LOX-1 с использованием фармакологических препаратов может оказаться перспективным направлением для терапии ССЗ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, биологический маркер, окисленные липопротеиды низкой плотности, LOX-1

Для цитирования: Алиева А.М., Байкова И.Е., Резник Е.В., Теплова Н.В., Валиев Р.К., Гызыева М.Х., Султангалиева А.Б., Котикова И.А., Новикова Н.А., Корвяков С.А., Никитин И.Г. LOX-1 в роли биологического маркера и терапевтической мишени при сердечно-сосудистой патологии (обзор литературы). Consilium Medicum. 2024;26(10):666–673. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202945

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

LOX-1 as a biological marker and therapeutic target in cardiovascular pathology (literature review)

Amina M. Alieva^{✉1}, Irina E. Baykova¹, Elena V. Reznik¹, Natalia V. Teplova¹, Ramiz K. Valiev², Malika Kh. Gyzyeva³, Albina B. Sultangalieva¹, Irina A. Kotikova¹, Natalia A. Novikova⁴, Sergey A. Korvyakov⁴, Igor G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia;

⁴Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) are a global medical, social and economic problem. Currently, the search and study of new biological markers that can provide early diagnosis of CVD, serve as a laboratory tool for evaluating the effectiveness of treatment or be used as prognostic markers and criteria for risk stratification continues. The interest of scientists is focused on the study of the type 1 lectin-like receptor for oxidized low-density lipoproteins (LOX-1) as a diagnostic and prognostic marker in CVD. The presented literature review highlights the potential significance of the LOX-1 study as a diagnostic and prognostic laboratory tool in CVD. It is expected that future clinical and experimental studies will confirm the possibility of using LOX-1 as an additional non-invasive tool for diagnosis and prognosis assessment in patients with CVD. Modulation of LOX-1 levels and expression using pharmacological drugs may prove to be a promising direction for the treatment of CVD.

Keywords: cardiovascular diseases, atherosclerosis, coronary heart disease, biological marker, ox-LDL, LOX-1

For citation: Alieva AM, Baykova IE, Reznik EV, Teplova NV, Valiev RK, Gyzyeva MKh, Sultangalieva AB, Kotikova IA, Novikova NA, Korvyakov SA, Nikitin IG. LOX-1 as a biological marker and therapeutic target in cardiovascular pathology (literature review). Consilium Medicum. 2024;26(10):666–673. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202945

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha_alieva@mail.ru; SPIN-код: 2749-6427

Байкова Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: 1498553@mail.ru; SPIN-код: 3054-8884

[✉]**Amina M. Alieva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579

Irina E. Baykova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: 1498553@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0886-6290

Введение

Согласно исследованиям Американской кардиологической ассоциации и Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой главную причину преждевременной смерти [1–3]. Актуальными задачами кардиологии являются выявление и анализ новых биологических маркеров [4–6]. Эти биомаркеры стали важной частью клинической практики, предоставляя эффективные и простые методы диагностики и мониторинга состояния пациентов [4–6]. Преимущество биомаркеров заключается в их способности выявлять заболевания на ранних стадиях, до появления серьезных симптомов или значительных изменений органов [4–6]. Важным аспектом их использования является «биомониторинг» во время терапии, поскольку волнообразный характер сердечно-сосудистой патологии требует регулярного контроля состояния пациента и может усложнять корректировку лечения [4–6]. Применение биомаркеров для оценки результатов лечения или для раннего обнаружения ухудшения состояния существенно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений [4–6]. К тому же биомаркеры помогают понять сложные патофизиологические процессы в организме и выявляют терапевтические цели для патогенетической терапии [4–6].

В настоящее время интерес ученых сосредоточен на изучении лектиноподобного рецептора 1-го типа для окисленных липопротеидов (ЛП) низкой плотности (оксЛПНП) – LOX-1 в качестве диагностического и прогностического маркера при сердечно-сосудистой патологии [7–9]. LOX-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин, который связывает и интернализирует оксЛПНП. LOX-1 является основным рецептором для оксЛПНП, ключевого игрока атеросклеротического поражения [7–9]. Экспрессия LOX-1 индуцируется под влиянием провоспалительных и прооксидативных стимулов в эндотелиальных клетках сосудов, сосудистых гладкомышечных клетках (СГМК), макрофагах, тромбоцитах и кардиомиоцитах [8–10]. Исследования *in vitro* и *in vivo* предоставили убедительные доказательства того, что LOX-1 способствует эндотелиальной дисфункции и атерогенезу, индуцированному оксЛПНП [7–12].

Цель обзора – анализ актуальных исследований, посвященных изучению LOX-1 в качестве биологического маркера при сердечно-сосудистой патологии.

Методология поиска источников

В статье представлен анализ современных публикаций на заданную тему. Мы провели исследование литературных источников, охватывающее все значимые материалы по состоянию на 19 августа 2024 г., с использованием таких баз данных, как PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar и Science Direct. В процессе поиска научных статей задействованы следующие ключевые термины: «биомаркеры», «сердечно-сосудистые заболевания», «лектиноподобный рецептор 1-го типа», «окисленные липопротеиды низкой плотности», «biological markers», «cardiovascular diseases», «LOX-1», «oxidized low-density lipoprotein receptor 1». В наш обзор вошло 58 источников, включая актуальные экспериментальные и клинические исследования, а также обзорные статьи.

Биологические аспекты LOX-1

LOX-1 (OLR1, CLEC8A, SCARE1, oxidized low-density lipoprotein receptor 1, C-type lectin domain family 8 member A, lectin-like oxidized LDL receptor 1, lectin-type oxidized LDL receptor 1) представляет собой трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 50 кДа; его структура высоко консервативна у всех видов млекопитающих [7–9]. LOX-1 относится к суперсемейству лектинов С-типа и состоит из 273 аминокислот [7–9], включает четыре домена: короткий N-концевой цитоплазматический домен, трансмембранный домен, шейный домен и лектиноподобный внеклеточный C-концевой домен (CTLD) [7–9]. CTLD, соединяясь с оксЛПНП, образует дисульфид-связанный сердцевидный гомодимер и создает более крупные функциональные олигомеры за счет нековалентного взаимодействия [7–9]. LOX-1 экспрессируется в макрофагах, СГМК, кардиомиоцитах, тромбоцитах и фибробластах [8, 9]. LOX-1 кодируется геном *OLR1*, расположенным в области p12.3-p13 на коротком плече хромосомы 12 [7–9].

Экспрессия LOX-1 индуцируется фактором некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкином (ИЛ)-1, 6, интерфе-

Резник Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenaresnik@gmail.com; SPIN-код: 3494-9080

Теплова Наталья Вадимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: teplova.nv@yandex.ru; SPIN-код: 9056-1948

Валиев Рамиз Камрадинович – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкохирургии тазового дна ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: radiosurgery@bk.ru; SPIN-код: 2855-2867

Гызыева Малика Хасымовна – студентка Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Султангалиева Альбина Булатовна – студентка ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: albina_sult_2002@mail.ru

Котикова Ирина Александровна – студентка ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kotikova.ia@mail.ru; SPIN-код: 1423-7300

Новикова Наталия Александровна – канд. мед. наук, врач отд-ния рентгенохирургии Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Корвяков Сергей Александрович – канд. мед. наук, врач 2-го терапевтического отд-ния Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Elena V. Reznik – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X

Natalia V. Teplova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: teplova.nv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7181-4680

Ramiz K. Valiev – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716

Malika Kh. Gyzyeva – Student, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University. ORCID: 0009-0008-9105-1191

Albina B. Sultangalieva – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: albina_sult_2002@mail.ru; ORCID: 0009-0008-4194-8486

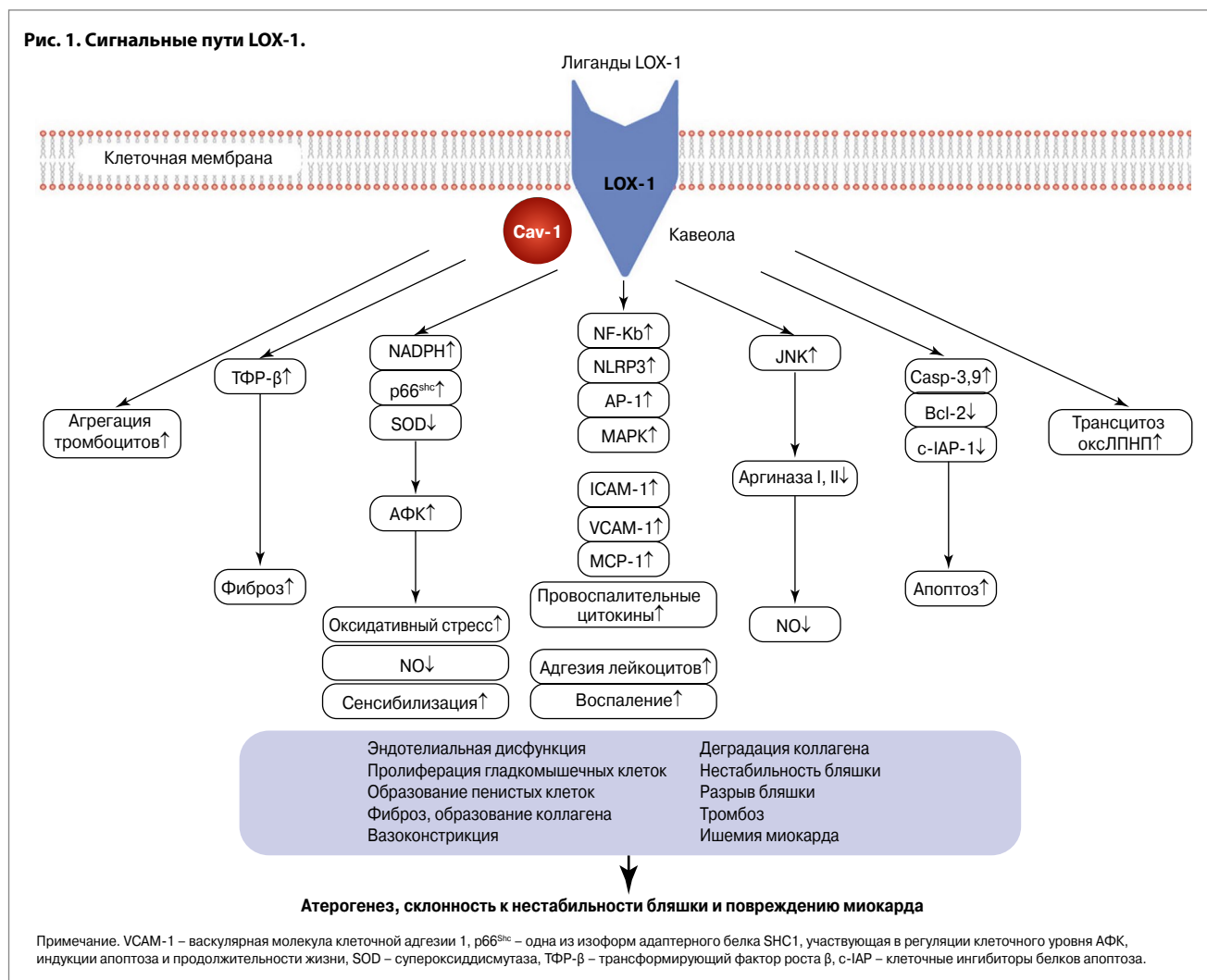
Irina A. Kotikova – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kotikova.ia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5352-8499

Natalia A. Novikova – Cand. Sci. (Med.), Petrovsky National Research Centre of Surgery. ORCID: 0000-0002-3639-270X

Sergey A. Korvyakov – Cand. Sci. (Med.), Petrovsky National Research Centre of Surgery. ORCID: 0000-0002-0237-524X

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

Рис. 1. Сигнальные пути LOX-1.



роном γ, ангиотензином II, эндотелином-1, С-реактивным белком (СРБ), липополисахаридами, модифицированными ЛП, высокой концентрацией глюкозы, гомоцистеином и свободными радикалами [9]. LOX-1 принимает участие в трансцитозе оксЛПНП, приводящем к трансформации макрофагов в пенистые клетки и пролиферации СГМК [9].

Связывание лиганда с LOX-1 стимулирует различные нисходящие сигнальные пути (рис. 1) [13]. Связывание оксЛПНП с LOX-1 стимулирует RhoA (семейство клеточных сигнальных белков, «малых» G-белков, относящихся к суперсемейству Ras – зависимое подавление эндотелиальной синтазы оксида азота – eNOS) и Rac (внутриклеточный белок из суперсемейства GTPases – большое семейство ферментов гидролаз, которые связывают и гидролизуют гуанозинтрифосфат, – относится к «малым» G-белкам) – опосредованную активацию никотинамид-β-аденин динуклеотида фосфата (NADPH) и продукцию активных форм кислорода (АФК) [13]. Активация LOX-1 увеличивает фосфорилирование p66Shc (одна из изоформ адаптерного белка SHC1, участвующая в регуляции клеточного уровня АФК, индукции апоптоза и продолжительности жизни), что приводит к увеличению окислительного стресса и выработке АФК [13]. Супероксид является мощным поглотителем оксида азота (NO), который необходим для NO-опосредованной вазодилатации [13]. Активированный LOX-1 стимулирует Jun N-концевая киназа (JNK)-зависимую активацию аргиназы-I, которая подавляет L-аргинин, еще больше снижая доступность NO [13]. Активация LOX-1 также стимулирует воспалительные пути, моделируя активность ядерного фактора каппа-би (NF-κB), активирующего белка-1 и Nod-подобных рецепторов (класс цитоплазматических клеточных

рецепторов, относящихся к так называемым образраспознающим рецепторам), криопирин (NLRP3), что приводит к увеличению продукции ИЛ-1β и усилению воспалительной реакции [13]. Все это, в свою очередь, стимулирует экспрессию LOX-1, что приводит к дальнейшему усилению передачи сигналов LOX-1 [13]. Дополнительные сигнальные пути, индуцированные активацией LOX-1, включают митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК), протеинкиназу C, октамер-связывающий белок-1 и фосфоинозитид-3-киназа/Akt (протеинкиназа B α) [13].

LOX-1 при ССЗ: данные клинических исследований

В проспективном исследовании, охватывающем 2437 участников, наблюдавшихся на протяжении 11 лет, выяснили, что люди с наивысшими уровнями LOX-1 имеют риск инсульта, увеличенный в 1,7 раза, и двойной риск ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с обладающими низкими уровнями этого маркера [14]. В другом исследовании, охватившем 4703 человека, установлено, что у участников с максимальными показателями LOX-1 риск инсульта возрос на 75% по сравнению с теми, у кого уровень являлся минимальным [15]. Согласно данным T. Skarpengland и соавт. концентрации LOX-1 повышены у пациентов с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой независимо от причины и времени, прошедшего с момента ишемического события [16].

T. Otsuki и соавт. определяли концентрацию LOX-1 в плазме крови и скорость пульсовой волны (СПВ) у 143 человек в возрасте от 51 до 83 лет. Концентрация LOX-1 коррелировала с показателем СПВ ($r=0,288$; $p=0,0005$). Концен-

трация LOX-1 связана с СПВ после поправки на возраст, индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление, частоту сердечных сокращений, уровни холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), глюкозы, гликированного гемоглобина, инсулина в крови, использование антигипертензивных и гиполипидемических лекарств ($R(2)=0,575$; $p<0,0001$). Кроме того, концентрация LOX-1 независимо связана с повышенным показателем СПВ ($\geq 14,0$ м/с, отношение шансов 1,01, 95% доверительный интервал – ДИ 1,00–1,03; $p=0,03$). Эти результаты позволяют предположить, что уровень LOX-1 связан с жесткостью сосудистой стенки [17].

Целью исследования Q. Zhang и соавт. являлось изучение взаимосвязи между однонуклеотидными полиморфизмами в генах *LOX-1*, *LAL*, *ACAT1* и наличием бляшек сонных артерий (СА). Генотипы *LOX-1* (rs1050286) AA и LAL (rs11203042) TT значимо связаны с повышенным риском образования бляшек СА ($p<0,05$) [18]. P. Salehipour и соавт. обнаружили значительную связь между полиморфизмами *OLR1* (rs1050283 и rs3736235) с ИБС [19].

В исследовании X. Xu и соавт. включены 536 пациентов с диагнозом эссенциальной артериальной гипертензии. Пациенты распределены на группы: с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) – ГЛЖ+ ($n=143$) и без – ГЛЖ- ($n=393$). Генотипированы три однонуклеотидных полиморфизма, т.е. интрон 4 (G→A), интрон 5 (T→G) и 3'-UTR (T→C) гена *LOX-1*. Частоты генотипов интрона 4 G>A и 3'UTR T>C существенно не различались между группами ГЛЖ+ и ГЛЖ- ($p>0,05$), однако частоты 501G>C существенно различались между этими двумя группами ($p=0,007$). Носители генотипа 501CC имели заметно более высокий уровень LOX-1 в сыворотке крови и повышенный риск развития ГЛЖ (скорректированное отношение шансов 2,444, скорректированное $p=0,002$). Выявлена положительная корреляция между уровнем LOX-1 в сыворотке крови и индексом массы миокарда ЛЖ – ММЛЖ ($r=0,907$; $p<0,001$); пороговое значение 1,0 нг/мл для LOX-1 применялось для достоверной дифференциации пациентов с ГЛЖ+ от пациентов с ГЛЖ- с чувствительностью 84% и специфичностью 86% [20].

Исследование, проведенное M. Sheikh и соавт., включало 226 пациентов со стабильной ИБС, 138 – с нестабильной ИБС, а также 75 здоровых добровольцев. Уровень LOX-1 в плазме крови оказался значительно выше у пациентов со стабильной ИБС, увеличившись в 4,5 раза, и у пациентов с нестабильной ИБС, где он возрос в 5,8 раза по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что показатели LOX-1 также существенно различались между группами со стабильной и нестабильной ИБС ($p<0,001$) [21].

В исследовании A. Md Sayed и соавт. включены 30 пациентов с ИБС без метаболического синдрома (МС), 30 пациентов с ИБС и МС, 30 с МС и 30 здоровых лиц. Уровень LOX-1 в сыворотке крови оказался самым высоким в группе ИБС+МС; разница между контрольной группой и группой заболевания являлась статистически значимой. Уровень адипонектина имел самое низкое значение в группе ИБС+МС; разница между контрольной группой и группами с заболеваниями являлась статистически значимой. Уровень LOX-1 в сыворотке крови изменялся отрицательно и линейно коррелировал с уровнем адипонектина. Таким образом, комбинированные измерения уровней LOX-1 и адипонектина в сыворотке крови могут быть полезны для оценки тяжести ИБС и МС [22].

В исследовании N. Kobayashi и соавт. проводилось сравнение диагностической точности LOX-1, креатинкиназы-МВ и тропонина Т у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). При валидированном пороговом значении 91 нг/мл LOX-1 продемонстрировал чувствительность 89,6% и специфичность 82,4% для инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), а для ИМ без подъема ST (ИМбпST) – 79,5 и 82,4% соответственно. Чувствительность LOX-1 составила 93% в начале госпитализации, что

значительно выше по сравнению с другими маркерами, но не через 24 ч после индексного события [23].

R. Hussein и соавт. провели исследование, в котором проанализировано содержание LOX-1 у 30 пациентов с ОКС, сравнивались данные с контрольной группой из 30 здоровых людей. В группе пациентов с ИМ среднее значение LOX-1 составило 476,17 пг/мл, что значительно превышало показатели у пациентов с нестабильной стенокардией, где медиана равнялась 289,1 пг/мл, и у контрольной группы с медианой 144,52 пг/мл. Медианное соотношение LOX-1/оксЛПНП у больных с ИМ составило 64,6, что также значительно выше по сравнению с нестабильной стенокардией (медиана – 37,6) и контрольной группой (медиана – 25,29). Это свидетельствует о повышенных уровнях LOX-1 при ОКС [24].

В исследовании Z. Zhao и соавт. оценена предсказательная функция LOX-1 в отношении долгосрочных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (МАССЕ) у больных с ИБС, которым проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство. В исследование вошли 1011 больных, которых наблюдали на протяжении 2 лет. Данные о МАССЕ за этот период оказались связаны с уровнем LOX-1 в сыворотке крови (отношение рисков 1,278, 95% ДИ 1,019–1,604; $p=0,034$) и поражением ствола левой коронарной артерии (отношение рисков 2,938, 95% ДИ 1,246–6,925; $p=0,014$). Уровень LOX-1 в сыворотке 1,10 нг/мл продемонстрировал наибольшую чувствительность и специфичность для предсказания 2-летних МАССЕ ($p<0,001$). У больных с повышенным содержанием LOX-1 отмечалась значительно большая частота МАССЕ ($p<0,001$). Таким образом, изначально высокий уровень LOX-1 в крови является прогностическим фактором для МАССЕ и может предоставлять дополнительную информацию по сравнению с традиционными факторами риска у больных после первичного чрескожного коронарного вмешательства [25].

Исследование F. Besli и соавт. включало 55 пациентов с диагнозом систолической сердечной недостаточности (СН) и 25 пациентов без систолической СН. Уровни LOX-1 и N-концевого пропептида натрийуретического гормона в сыворотке крови оказались значительно выше в группе с СН и демонстрировали положительную корреляцию с концевым пропептидом натрийуретического гормона и отрицательную с фракцией выброса ЛЖ. Данное исследование продемонстрировало значимость определения LOX-1 в сыворотке крови при диагностике систолической СН [26].

T. Stankova и соавт. изучали возможную роль ХС ЛПНП, нитротропина (NT) и LOX-1 в роли потенциальных биомаркеров прогрессирования заболевания и осложнений у пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) с микроальбуминурией и без нее (60 пациентов с СД 2 и 35 лиц без него). У пациентов как без микроальбуминурии ($n=34$), так и с микроальбуминурией ($n=26$) уровни ХС ЛПНП и NT в сыворотке крови оказались значительно выше, чем у здоровых людей из контрольной группы, но уровень LOX-1 являлся повышенным только в подгруппе с микроальбуминурией ($p<0,05$). Карбамилированные ЛПНП положительно коррелировали с NT у пациентов с СД 2 ($rs=0,266$; $p=0,04$). Концентрация LOX-1 в сыворотке крови достоверно коррелировала с уровнем в крови глюкозы натощак ($rs=0,441$; $p<0,001$), гликированного гемоглобина ($rs=0,328$; $p=0,01$) и микроальбуминурией ($rs=0,272$; $p=0,035$) во всей когорте пациентов с СД 2. Исследование подчеркивает потенциал ХС ЛПНП, NT и LOX-1 как возможных маркеров осложнений при СД 2 [27].

В исследовании A. Lee и соавт. внутрикoronарные тромбы аспирировали путем интервенционной тромбоаспирации у пациентов с ИМпST ($n=32$) и у пациентов с ИМбпST ($n=12$). Уровень LOX-1 оказался выше в тромбах у пациентов с ИМпST, чем у пациентов с ИМбпST. Во всех аспирированных тромбах LOX-1 локализовался совместно с

аполипопротеином В100. Концентрация LOX-1 в плазме крови оказалась выше у пациентов с ИМпСТ ($n=33$), чем у пациентов с ИМбпСТ ($n=25$) [28].

В исследовании D. Li и соавт. изучались связи между цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ) и уязвимостью атеросклеротических бляшек СА. Всего в исследование привлечены 42 пациента с атеросклерозом СА (группа наблюдения) и 30 здоровых добровольцев (контрольная группа). Положительная частота ЦМВИ оказалась значительно выше в группе наблюдения по сравнению с контрольной группой, а концентрации матриксной металлопротеиназы 9 (ММР-9), ФНО- α и LOX-1 также являлись повышенными в группе наблюдения по сравнению с таковыми в контрольной группе. У пациентов с атеросклерозом СА частота обнаружения нестабильных бляшек оказалась значительно выше в группе ЦМВИ по сравнению с контрольной группой. ЦМВИ достоверно положительно коррелировала с уязвимостью бляшек СА и уровнями экспрессии ММР-9, ФНО- α и LOX-1 у пациентов с атеросклеротическим поражением СА [29].

В исследовании I. Dogan и соавт. вошли в общей сложности 120 пациентов (53 женщины и 67 мужчин), получавших гемодиализ 3 раза в неделю в течение как минимум 6 мес, а также контрольная группа, соответствующая по возрасту и полу. Уровни асимметричного диметиларгинина (ADMA), апелина-13 и LOX-1 в сыворотке крови оказались значительно выше в группе гемодиализа, чем в контрольной группе ($p<0,001$; $p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно). Толщина комплекса интима-медиа СА, уровни высокочувствительного СРБ и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов также оказались значительно выше в группе гемодиализа ($p<0,05$; $p<0,001$; $p<0,001$ соответственно). Значительные корреляции наблюдались между уровнями ADMA, апелина-13 и LOX-1 в сыворотке крови. Более того, обнаружены заметные положительные корреляции между этими тремя биомаркерами и ММЛЖ, индексом ММЛЖ, высокочувствительным СРБ и толщиной комплекса интима-медиа СА. Таким образом, уровни АДМА, апелина-13 и LOX-1 в сыворотке крови могут быть индикаторами ССЗ у больных, получающих гемодиализ [30].

В исследовании, проведенном Н. Taskin и соавт., анализировалось влияние рукавной гастрэктомии на уровни LOX-1 и оксЛПНП среди пациентов с морбидным ожирением. Длительность наблюдения составила 12 мес. На начальном этапе выявлены статистически значимые различия значений LOX-1 и оксЛПНП между хирургической группой ($n=20$) и контрольной ($n=20$); $p<0,001$. Через 12 мес после проведения операции отмечено значительное снижение ИМТ ($p<0,001$). Установлено, что уровни оксЛПНП и LOX-1 существенно уменьшились через 1 год после рукавной гастрэктомии. Результаты исследования показали, что повышенные начальные значения этих биомаркеров уменьшились на фоне снижения ИМТ. Это может свидетельствовать о том, что LOX-1 способен служить маркером атеросклероза у пациентов с тяжелым ожирением, а бариатрическая хирургия может играть важную роль в профилактике ССЗ [31].

Ингибиторы LOX-1: природные и синтетические соединения

Представленные данные подтверждают, что LOX-1 может быть важной терапевтической мишенью для атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Ниже приведен обзор различных веществ, природных и синтетических, которые могут модулировать экспрессию LOX-1.

A. Vavere и соавт. в своей работе сосредоточились на исследовании безопасности и эффективности MEDI6570, высокоаффинного моноклонального антитела, блокирующего LOX-1. Это исследование стало первым плацебо-контролируемым испытанием I фазы (NCT03654313). В него вошли 88 пациентов с СД 2, которые рандомизированы

для получения однократных (10, 30, 90, 250 или 500 мг) или множественных доз (90, 150 или 250 мг 1 раз в месяц на протяжении 3 мес) MEDI6570 или плацебо. Средний возраст составил 57,6/58,1 года в группах однократного и многократного возрастания доз, 31,3%/62,5% – женщины, а средняя продолжительность СД 2 – 9,7/8,7 года. Частота побочных эффектов являлась сопоставимой в обеих группах. MEDI6570 продемонстрировал нелинейную фармакокинетику, при этом терминальный период полувыведения увеличился с 4,6 (30 мг) до 11,2 дня (500 мг). Наблюдалось дозозависимое снижение уровней LOX-1 в крови по сравнению с исходным уровнем ($>66\%$ через 4 нед и 71,61–82,96% через 10 нед в группах однократного и многократного повышения доз соответственно). Исследование подтвердило хорошую переносимость MEDI6570 и его способность подавлять LOX-1 в зависимости от дозы [32].

D. Sui и соавт. изучали противоатеросклеротическое действие апремиласта (пероральное лекарственное средство, относится к группе избирательных иммунодепрессантов, которые модулируют работу медиаторов воспаления). Лечение апремиластом снижает уровень экспрессии провоспалительных факторов и накопление липидов. Уровни TG, ХС снизились в макрофагах, обработанных оксЛПНП. Механически апремиласт воздействует на сиртуин 1 и увеличивает его экспрессию. Лечение апремиластом снижало уровни LOX-1. Эти данные свидетельствуют о защитном эффекте апремиласта через сиртуин 1 при атеросклерозе [33].

Никлозамид – пероральный противоглистный препарат, используемый для лечения паразитарных инфекций. Возможно, никлозамид найдет широкое клиническое применение для лечения ряда других заболеваний: злокачественных опухолей, метаболических заболеваний, бронхиальной астмы, ревматоидного артрита, реакции «трансплантат против хозяина» и др. В своем исследовании T. Yang и соавт. показали, что ингибирующее действие никлозамида на LOX-1 и коллаген I типа связано с инактивацией сигнального пути NF- κ B [34].

В исследовании Н. Liu и соавт. сарпогрелат (селективный антагонист 5-HT_{2A}-рецепторов) в сочетании с розувастатином (гиполипидемическое лекарственное средство IV поколения из группы статинов) или только розувастатин вводили самцам мышей ApoE (аполипопротеин E)-/-, получавших диету с высоким содержанием жиров (HFD) в течение 8 нед. Лечение сарпогрелатом в сочетании с розувастатином значительно снижало уровни общего ХС (ОХС) и ХС ЛПНП в сыворотке крови, а также уменьшало гиперплазию интимы и отложение липидов, что сопровождалось снижением инфильтрации воспалительными клетками и более низкими уровнями экспрессии воспалительных цитокинов по сравнению с монотерапией розувастатином. Кроме того, лечение сарпогрелатом в сочетании с розувастатином значительно снижало уровни экспрессии LOX-1 и киназы p-ERK. В совокупности эти результаты позволяют предположить, что положительный эффект сарпогрелата в сочетании с розувастатином может быть связан с регуляцией сигнального пути LOX-1/p-ERK [35].

Донепезил – лекарственное средство, ингибитор ацетилхолинэстеразы центрального действия, применяемый в терапии болезни Альцгеймера. S. Zhou и соавт. обнаружили, что донепезил может снижать экспрессию LOX-1 в эндотелиальных клетках аорты человека. Донепезил может более чем в 2 раза подавлять экспрессию молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), а также значительно снижать экспрессию рецептора ФНО- α , ИЛ-6 и тканевого фактора. Эти данные доказывают, что донепезил оказывает протективное действие при атеросклерозе [36].

Использование антител к LOX-1 оказывает положительное влияние при атеросклерозе. Например, исследования *in vitro* показали, что моноклональные антитела против LOX-1 снижают образование АФК, индуцированных

оксЛПНП, и увеличивают продукцию внутриклеточного NO в эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVES) [12]. Липосомы, модифицированные антителами LOX-1, могут воздействовать на пенистые клетки при атеросклеротических поражениях, обеспечивая потенциальный путь для доставки различных лекарств или обнаружения атеросклеротических очагов [37].

Инклисиран – новый гиполипидемический препарат, ингибирующий синтез пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 с помощью процесса, называемого «РНК-интерференция» (процесс подавления экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции, деаденилирования или деградации матричной РНК при помощи малых молекул РНК). В исследовании Z. Wang и соавт. изучали влияние инклисирана на образование пенистых клеток, индуцированное оксЛПНП. Клетки Raw264.7 обрабатывали оксЛПНП, чтобы индуцировать образование пенистых клеток. Инклисиран дозозависимо уменьшал накопление липидов в макрофагах, обработанных оксЛПНП. Инклисиран значительно ингибировал уровни ОХС, свободного ХС и эфиров ХС в супернатанте клеток Raw264.7. Инклисиран снижал поглощение оксЛПНП и повышал жизнеспособность клеток Raw264.7. Инклисиран подавлял экспрессию LOX-1 и CD36 (мембранный белок, экспрессированный на поверхности клеток нескольких типов, особенно макрофагах; относится к классу В сквенджер-рецепторов – SR) и повышал экспрессию SR-BI (SR класса В, типа I), ApoE и белка, регулирующего отток ХС (ABCA1). Инклисиран повышал активность рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором γ , и снижал активность NF- κ B [38].

В своем исследовании L. Zhang и соавт. изучили, ингибирует ли аторвастатин (гиполипидемическое лекарственное средство III поколения из группы статинов) индуцированную пероксидом водорода (H_2O_2) экспрессию LOX-1 и апоптоз кардиомиоцитов H9c2, а также лежащий в основе данного процесса сигнальный путь. Обработка кардиомиоцитов H9c2 H_2O_2 приводила к повышенной экспрессии LOX-1, а также к увеличению экспрессии каспаз (Casp)-3/9 и усилению клеточного апоптоза. H_2O_2 -индуцированная экспрессия LOX-1, экспрессия Casp-3/9 и апоптоз кардиомиоцитов оказались ослаблены под влиянием аторвастатина. Аторвастатин активировал H_2O_2 -ингибированное фосфорилирование Akt в зависимости от концентрации [39]. В настоящее время представлены доказательства того, что статины могут ингибировать связывание оксЛПНП с LOX-1 путем прямого взаимодействия с CTLD [40].

Q. Xiong и соавт. мышам с нокаутом ApoE, получавшим HFD, ежедневно в течение 14 нед вводили экзогенный донор газообразного сероводорода гидросульфид натрия (NaHS) или правастатин (гиполипидемическое средство, ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы). NaHS значительно повышал стабильность бляшек за счет увеличения толщины фиброзной оболочки и содержания коллагена по сравнению с контрольной группой, обработанной носителем. Лечение NaHS также снизило уровень липидов в крови и образование бляшек. Сохранение стабильности бляшек под действием NaHS связано со снижением апоптоза СГМК и экспрессией расщепляющего коллаген фермента MMP-9 в бляшках. В то же время правастатин увеличивал толщину фиброзной капсулы и уменьшал апоптоз СГМК, но не увеличивал содержание коллагена бляшек и не снижал значительно уровень MMP-9, что позволяет предположить различные механизмы стабилизации бляшек. NaHS *in vitro* также снижал экспрессию MMP-9 в макрофагах, стимулированных ФНО- α , ингибируя фосфорилирование ERK (сигнальный путь ERK – это один из ключевых и наиболее хорошо изученных сигнальных путей MAPK)/JNK и ядерную транслокацию активирующего белка-1. Более того, NaHS снижал

активность Casp-3/9, соотношение Bax/регулятора апоптоза (Bcl-2) и экспрессию матричной РНК LOX-1 в СГМК, стимулированных оксЛПНП [41].

Z. Yu и соавт. мышам ApoE^{-/-}, находившимся на HFD, вводили миреоцин (органическое вещество естественного происхождения, атипичная аминокислота, антибиотик; является сильным ингибитором серинпальмитойлтрансферазы – фермента, обеспечивающего I этап синтеза сфингозина), d-PDMP (d-трео-1-фенил-2-деcanoиламино-3-морфолино-1-пропанол, ингибитор гликофинголипидов) или аторвастатин в течение 12 нед. Эффекты миреоцина и d-PDMP оказались сопоставимы с аторвастатином. Миреоцин и d-PDMP подавляли экспрессию моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1) и его рецептора хемоаттрактанта цитокина 2, которые играют ключевую роль в рекрутировании моноцитов. Они также подавляли активность провоспалительных моноцитов и влияли на поглощение модифицированных ЛПНП путем подавления экспрессии CD36 и LOX-1 [42].

Целью исследования L. Yan и соавт. являлось изучение влияния физетина (растительный флавонол из группы флавоноидов полифенолов) и аторвастатина на атеросклеротические процессы у мышей ApoE^{-/-}, получавших HFD. После лечения физетином и аторвастатином накопление липидов в синусе аорты значительно уменьшилось, а экспрессия пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9, LOX-1 и маркеров старения (белки p53, p21 и p16) снизилась [43].

В работе T. Chiu и соавт. изучали протективную роль схизаненола (состав, извлеченный из плодов лимонника рубифлора) при повреждении эндотелия, опосредованного оксЛПНП. HUVES предварительно обрабатывали схизаненолом в течение 2 ч, а затем подвергали воздействию оксЛПНП. Установлено, что схизаненол снижает экспрессию LOX-1, усиленную оксЛПНП [44].

В исследовании H. Lee и соавт. оценивалась антиоксидантная активность куркумина (основной куркуминоид, входящий в состав корня куркумы). В HUVES, стимулированных ФНО- α , куркумин значительно подавлял экспрессию внутриклеточных АФК, LOX-1 и молекул адгезии, деградацию ядерного фактора, усилителя гена легкого полипептида каппа в ингибиторе В-клеток (I κ B α), и транслокацию NF- κ B, одновременно индуцируя NO за счет фосфорилирования eNOS ($p < 0,05$) [45]. Согласно данным R. Luo и соавт. куркумин подавляет продукцию LOX-1, вызванную пальмитиновой кислотой [46].

Таншинон IIА – это фармакологически активное соединение, извлеченное из корневища китайской травы *Salvia miltiorrhiza* Bunge. S. Xu и соавт. установили, что таншинон IIА уменьшает выработку LOX-1 за счет подавления ядерной транслокации субъединицы p65 NF- κ B. Кроме того, в исследовании *in vivo* у ApoE^{-/-} мышей пероральный прием таншинона IIА снижает экспрессию LOX-1 с выраженным уменьшением размера атеросклеротического поражения [47]. Согласно данным J. Wen и соавт. таншинон IIА заметно снижал активацию инфламмосомы NLRP3, индуцированную оксЛПНП [48].

Z. Feng и соавт. показали, что гинкголид В (фитокомпонент из гинкго двулопастного) подавлял экспрессию LOX-1 в HUVES и мышинных макрофагах RAW246.7, обработанных оксЛПНП, что в итоге приводило к уменьшению отложений ХС. Повышенная экспрессия многих воспалительных цитокинов в макрофагах RAW246.7, индуцированных оксЛПНП, значительно снижалась после лечения гинкголидом В. Гинкголид В также продемонстрировал атеропротекторные свойства за счет подавления повышенной экспрессии MMP-1 и циклооксигеназы-2 в макрофагах RAW246.7, стимулированных оксЛПНП [49]. Исследование G. Wang и соавт. *in vitro* и *in silico* установило, что гинкголид В подавляет воспалительные каскады, индуци-

рованные оксЛПНП, и изменяет липидный метаболизм в HUVEC путем подавления PCSK-9 [50].

Q. Xu и соавт. изучали влияние апигенина (один из наиболее распространенных агликонов флавонов) на экспрессию LOX-1, регуляторов апоптоза Bcl-2 и Вах у крыс с гиперлипидемией. После лечения апигенином уровни ОХС, ТГ, ЛПНП и экспрессии белка LOX-1 заметно снижались ($p < 0,01$), тогда как уровни ЛП высокой плотности и соотношение Bcl-2/Вах повышались ($p < 0,01$) [51].

Цель исследования X. Bai и соавт. состояла в изучении влияния флавоноидов листьев боярышника (ФЛБ) *in vivo* и *in vitro* на образование пенных клеток. ФЛБ снижали уровни ОХС, ТГ, ХСЛПНП, ИЛ-6, 8, ФНО- α и ИЛ-1 β ($p < 0,001$), а также значительно уменьшали экспрессию секреторной фосфолипазы A2 (sPLA2), белка 2, связывающего регуляторный элемент стерола, рецептора ЛПНП, 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы и LOX-1 ($p < 0,05$) [52].

Гуманин (HN), пептид митохондриального происхождения, оказывает защитную роль при эндотелиальной дисфункции и прогрессировании атеросклероза, индуцированного оксЛПНП. В своей работе Y. Ding и соавт. исследовали влияние аналога HN (HNG) на накопление оксЛПНП в HUVEC и лежащие в его основе механизмы. HUVEC предварительно инкубировали с HNG в течение 1 ч перед добавлением оксЛПНП. HNG снижал накопление оксЛПНП в HUVEC. Кроме того, HNG ингибировал индуцированный оксЛПНП апоптоз HUVEC. HNG также снижал содержание белка LOX-1. Данное исследование показало, что HNG снижает агрегацию липидов и апоптоз в HUVEC LOX-1-зависимым образом [53].

Галлат эпигаллокатехина – это тип катехина (органическое вещество из группы флавоноидов), содержащийся в больших количествах в зеленом чае. В исследовании J. Yu и соавт. показано, что данное вещество обладает антиоксидантным и противовоспалительным потенциалом, а его молекулярный механизм может быть связан с ингибированием сигнального пути NF- κ B и активацией сигнального пути HO-1 (гемоксигеназа 1)/Nrf2 (ядерный фактор эритроидного происхождения 2) [54].

Q. Li и соавт. изучали роль лактукопикрина, содержащегося в овощах семейства сложноцветных, на атеросклеротические процессы у мышей. Согласно полученным результатам лактукопикрин ингибирует образование пенных клеток, оксЛПНП в воспалительных макрофагах. Этот эффект обусловлен не модуляцией оттока ХС, а уменьшением притока ХС, опосредованного LOX-1. Лактукопикрин избирательно снижает содержание LOX-1 в липидных рафтах. У мышей ApoE $^{-/-}$, получавших HFD и лактукопикрин в течение 12 нед, обнаружено меньше пенных клеток в атеросклеротических бляшках по сравнению с контрольными мышами [55].

Фенетилизотиоцианат – это природный изотиоцианат, обнаруженный в овощах семейства крестоцветных, который обладает разнообразной активностью, включая антиоксидантные и противовоспалительные свойства. Y. Im и соавт. доказали, что фенетилизотиоцианат подавляет экспрессию LOX-1, CD36, SR-A1 и NF- κ B [56].

S. Pengnet и соавт. продемонстрировали, что лечение нарингином (один из флавоноидов, который содержится в ряде растений) крыс с гиперхолестеринемией повышало уровень NO и восстанавливало эндотелий-зависимые ответы на ацетилхолин в аорте. Кроме того, лечение нарингином снижало экспрессию LOX-1, субъединиц NADPH-оксидазы (p47phox, Nox2 и Nox4) и индуцируемой NO-синтазы, а также выработку маркеров окислительного повреждения: 3-нитротирозин (3-NT) и 4-гидроксиноненаль (4-HNE) [57].

Исследование M. Manogaran и соавт. проводилось для определения основного механизма воздействия этанолового экстракта гаультерии лежачей (*Gaultheria procumbens*, растение семейства вересковые) и ее фракций на образова-

ние пенных клеток. Этаноловый экстракт *G. procumbens* и его фракции уменьшали накопление капель липидов и ОХС в макрофагах, обработанных оксЛПНП, вместе со значительным снижением секреции ФНО- α и ИЛ-1 β в супернатантах макрофагов, обработанных оксЛПНП. Экспрессия гена LOX-1 значительно снижалась при добавлении этанолового экстракта *G. procumbens* и его фракций в макрофаги, обработанные оксЛПНП [58].

Заключение

В современном мире активно развиваются высокие технологии, позволяющие выявлять новые биологические маркеры, что делает актуальным создание мультибиомаркерной модели диагностики и прогноза сердечно-сосудистой патологии. Для реализации данного подхода необходимо улучшение биоинформационных методов, которые помогут в анализе обширных массивов данных. В литературном обзоре подчеркивается потенциальная значимость исследования LOX-1 как диагностического и прогностического инструмента. Предполагается, что будущие клинические и экспериментальные исследования подтвердят возможность применения LOX-1 в качестве дополнительного лабораторного показателя для диагностики и оценки прогноза у пациентов с ССЗ. Модуляция уровней и экспрессии LOX-1 с использованием фармакологических средств может оказаться перспективным направлением для терапии ССЗ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.010
2. Deng P, Fu Y, Chen M, et al. Temporal trends in inequalities of the burden of cardiovascular disease across 186 countries and territories. *Int J Equity Health*. 2023;22(1):164. DOI:10.1186/s12939-023-01988-2
3. Silva S, Fatumo S, Nitsch D. Mendelian randomization studies on coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024;13(1):29. DOI:10.1186/s13643-023-02442-8
4. Алиева А.М., Теплова Н.В., Батов М.А., и др. Пентраксин-3 – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности: литературный обзор. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):53-9 [Aliieva AM, Teplova NV, Batov MA, et al. Pentraxin-3 – a promising biological marker in heart failure: literature review. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):53-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.1.201382
5. Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В., и др. Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архив внутренней медицины*. 2023;13(1):14-23 [Aliieva AM, Reznik EV, Pinchuk TV, et al. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a Biological Marker in Heart Failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023;13(1):14-23 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23
6. Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А., и др. Биомаркеры в кардиологии: микроРНК и сердечная недостаточность. *Терапия*. 2022;1:60-70 [Aliieva AM, Teplova NV, Kislyakov VA, et al. Biomarkers in cardiology: mikroRNK i serdechnaya nedostatochnost'. *Terapiya*. 2022;1:60-70 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2022.1.60-70

7. Lubrano V, Balzan S, Papa A. LOX-1 variants modulate the severity of cardiovascular disease: state of the art and future directions. *Mol Cell Biochem. Epub* 2023 Oct 3. DOI:10.1007/s11010-023-04859-0
8. Sánchez-León ME, Loeza-Reyes KJ, Matias-Cervantes CA, et al. LOX-1 in Cardiovascular Disease: A Comprehensive Molecular and Clinical Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(10):5276. DOI:10.3390/ijms25105276
9. Bagheri B, Khatibyan Feyzabadi Z, Nouri A, et al. Atherosclerosis and Toll-Like Receptor4 (TLR4), Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein-1 (LOX-1), and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type9 (PCSK9). *Mediators Inflamm.* 2024;2024:5830491. DOI:10.1155/2024/5830491
10. Truthe S, Klassert TE, Schmelz S, et al. Role of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Inflammation and Pathogen-Associated Interactions. *J Innate Immun.* 2024;16(1):105-32. DOI:10.1159/000535793
11. Pyrrys N, Dimitriadis K, Beneki E, et al. LOX-1 Receptor: A Diagnostic Tool and Therapeutic Target in Atherogenesis. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(1 Pt C):102117. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2023.102117
12. Munno M, Mallia A, Greco A, et al. Radical Oxygen Species, Oxidized Low-Density Lipoproteins, and Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1: A Vicious Circle in Atherosclerotic Process. *Antioxidants (Basel).* 2024;13(5):583. DOI:10.3390/antiox13050583
13. Barreto J, Karathanasis SK, Remaley A, et al. Role of LOX-1 (Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1) as a Cardiovascular Risk Predictor: Mechanistic Insight and Potential Clinical Use. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):153-66. DOI:10.1161/ATVBAHA.120.315421
14. Inoue N, Okamura T, Kokubo Y, et al. LOX index, a novel predictive biochemical marker for coronary heart disease and stroke. *Clin Chem.* 2010;56(4):550-8. DOI:10.1373/clinchem.2009.140707
15. Markstad H, Edsfeldt A, Yao Mattison I, et al. High Levels of Soluble Lectinlike Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Are Associated With Carotid Plaque Inflammation and Increased Risk of Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(4):e009874. DOI:10.1161/JAHA.118.009874
16. Skarpengland T, Skjelland M, Kong XY, et al. Increased Levels of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(2):e006479. DOI:10.1161/JAHA.117.006479
17. Otsuki T, Maeda S, Mukai J, et al. Association between plasma sLOX-1 concentration and arterial stiffness in middle-aged and older individuals. *J Clin Biochem Nutr.* 2015;57(2):151-5. DOI:10.3164/jcbn.15-27
18. Zhang Q, Chu Y, Jin G, et al. Association Between LOX-1, LAL, and ACAT1 Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Carotid Plaque in a Northern Chinese Population. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2020;24(3):138-44. DOI:10.1089/gtmb.2019.0209
19. Salehipour P, Rezagholizadeh F, Mahdianasser M, et al. Association of OLR1 gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung.* 2021;50(2):334-43. DOI:10.1016/j.hrtng.2021.01.015
20. Xu X, Hou X, Liang Y, et al. The gene polymorphism of LOX1 predicts the incidence of LVH in patients with essential hypertension. *Cell Physiol Biochem.* 2014;33(1):88-96. DOI:10.1159/000356652
21. Sheikh MSA. Circulatory soluble LOX-1 is a novel predictor for coronary artery disease patients. *Cardiovasc J Afr.* 2023;34(2):104-8. DOI:10.5830/CVJA-2022-038
22. Md Sayed AS, Zhao Z, Guo L, et al. Serum lectin-like oxidized-low density lipoprotein receptor-1 and adiponectin levels are associated with coronary artery disease accompanied with metabolic syndrome. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16(8):e12106. DOI:10.5812/ircmj.12106
23. Kobayashi N, Hata N, Kume N, et al. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 as an early biomarker for ST elevation myocardial infarction: time-dependent comparison with other biomarkers: time-dependent comparison with other biomarkers. *Circ J.* 2011;75(6):1433-9. DOI:10.1253/circj.cj-10-0913
24. Hussein RA, Abdul-Rasheed OF, Basheer M. Evaluation of soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1) and sLOX-1/oxidized LDL ratio as novel biomarkers of acute coronary syndrome. *Acta Biochim Pol.* 2022;69(2):309-14. DOI:10.18388/abp.2020_5735
25. Zhao ZW, Xu YW, Li SM, et al. Baseline Serum sLOX-1 Concentrations Are Associated with 2-Year Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Patients after Percutaneous Coronary Intervention. *Dis Markers.* 2019;2019:4925767. DOI:10.1155/2019/4925767
26. Besli F, Gullulu S, Sag S, et al. The relationship between serum lectin-like oxidized LDL receptor-1 levels and systolic heart failure. *Acta Cardiol.* 2016;71(2):185-90. DOI:10.2143/AC.71.2.3141848
27. Stankova TR, Delcheva GT, Maneva AI, et al. Serum Levels of Carbamylated LDL, Nitrotyrosine and Soluble Lectin-like Oxidized Low-density Lipoprotein Receptor-1 in Poorly Controlled Type 2 Diabetes Mellitus. *Folia Med (Plovdiv).* 2019;61(3):419-25. DOI:10.3897/folmed.61.e39343
28. Lee AS, Wang YC, Chang SS, et al. Detection of a High Ratio of Soluble to Membrane-Bound LOX-1 in Aspirated Coronary Thrombi from Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e014008. DOI:10.1161/JAHA.119.014008
29. Li D, Li B, Yang L, et al. Human cytomegalovirus infection is correlated with atherosclerotic plaque vulnerability in carotid artery. *J Gene Med.* 2020;22(10):e3236. DOI:10.1002/jgm.3236
30. Dogan I, Dogan T, Yetim M, et al. Relation of Serum ADMA, Apelin-13 and LOX-1 Levels with Inflammatory and Echocardiographic Parameters in Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial.* 2018;22(2):109-17. DOI:10.1111/1744-9987.12613
31. Taskin HE, Kocaal A, Kocaal P, et al. Original contribution: sleeve gastrectomy reduces soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1) levels in patients with morbid obesity. *Surg Endosc.* 2022;36(4):2643-52. DOI:10.1007/s00464-021-08989-8
32. Vavere AL, Sinsakul M, Ongstad EL, et al. Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1 Inhibition in Type 2 Diabetes: Phase 1 Results. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(3):e027540. DOI:10.1161/JAHA.122.027540
33. Sui D, Yu H. Protective roles of apremilast via Sirtuin 1 in atherosclerosis. *Bioengineered.* 2022;13(5):13872-81. DOI:10.1080/21655979.2022.2085390
34. Yang T, Minami M, Yoshida K, et al. Niclosamide downregulates LOX-1 expression in mouse vascular smooth muscle cells and changes the composition of atherosclerotic plaques in ApoE^{-/-} mice. *Heart Vessels.* 2022;37(3):517-27. DOI:10.1007/s00380-021-01983-z
35. Liu H, Xu S, Li G, et al. Sarpogrelate and rosuvastatin synergistically ameliorate aortic damage induced by hyperlipidemia in apolipoprotein E-deficient mice. *Exp Ther Med.* 2020;20(6):170. DOI:10.3892/etm.2020.9300
36. Zhou S, Li Z, Liu P, et al. Donepezil Prevents ox-LDL-Induced Attachment of THP-1 Monocytes to Human Aortic Endothelial Cells (HAECs). *Chem Res Toxicol.* 2020;33(4):975-81. DOI:10.1021/acs.chemrestox.9b00509
37. Togami K, Zhan X, Ishizawa K, et al. Development of LOX-1 Antibody Modified Immuno-liposomes as Drug Carriers to Macrophages in Atherosclerotic Lesions. *Pharmazie.* 2023;78(8):113-6. DOI:10.1691/ph.2023.3004
38. Wang Z, Chen X, Liu J, et al. Inclisiran inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced foam cell formation in Raw264.7 macrophages via activating the PPAR γ pathway. *Autoimmunity.* 2022;55(4):223-32. DOI:10.1080/08916934.2022.2051142
39. Zhang L, Cheng L, Wang Q, et al. Atorvastatin protects cardiomyocytes from oxidative stress by inhibiting LOX-1 expression and cardiomyocyte apoptosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2015;47(3):174-82. DOI:10.1093/abbs/gmu131
40. Biocca S, Iacovelli F, Matarazzo S, et al. Molecular mechanism of statin-mediated LOX-1 inhibition. *Cell Cycle.* 2015;14(10):1583-95. DOI:10.1080/15384101.2015.1026486
41. Xiong Q, Wang Z, Yu Y, et al. Hydrogen sulfide stabilizes atherosclerotic plaques in apolipoprotein E knockout mice. *Pharmacol Res.* 2019;144:90-8. DOI:10.1016/j.phrs.2019.04.006
42. Yu Z, Peng Q, Li S, et al. Myricetin and d-PDMP ameliorate atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice via reducing lipid uptake and vascular inflammation. *Clin Sci (Lond).* 2020;134(5):439-58. DOI: 10.1042/CS20191028
43. Yan L, Jia Q, Cao H, et al. Fisetin ameliorates atherosclerosis by regulating PCSK9 and LOX-1 in apoE^{-/-} mice. *Exp Ther Med.* 2021;21(1):25. DOI:10.3892/etm.2020.9457
44. Chiu TH, Ku CW, Ho TJ, et al. Schisanhenol ameliorates oxLDL-caused endothelial dysfunction by inhibiting LOX-1 signaling. *Environ Toxicol.* 2023;38(7):1589-96. DOI:10.1002/tox.23788
45. Lee HS, Lee MJ, Kim H, et al. Curcumin inhibits TNF-alpha-induced lectin-like oxidised LDL receptor-1 (LOX-1) expression and suppresses the inflammatory response in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) by an antioxidant mechanism. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2010;25(5):720-9. DOI:10.3109/14756360903555274
46. Luo R, Zhao L, Li S, et al. Curcumin Alleviates Palmitic Acid-Induced LOX-1 Upregulation by Suppressing Endoplasmic Reticulum Stress in HUVECs. *Biomed Res Int.* 2021;2021:9983725. DOI:10.1155/2021/9983725
47. Xu S, Liu Z, Huang Y, et al. Tanshinone II-A inhibits oxidized LDL-induced LOX-1 expression in macrophages by reducing intracellular superoxide radical generation and NF-kappaB activation. *Transl Res.* 2012;160:114-24. DOI:10.1016/j.trsl.2012.01.008
48. Wen J, Chang Y, Huo S, et al. Tanshinone IIA attenuates atherosclerosis via inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *Aging.* 2020;13:910-32. DOI:10.18632/aging.202202
49. Feng Z, Yang X, Zhang L, et al. Ginkgolide B ameliorates oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial dysfunction via modulating Lectin-like ox-LDL-receptor-1 and NADPH oxidase 4 expression and inflammatory cascades. *Phytother Res.* 2018;32(12):2417-27. DOI:10.1002/ptr.6177
50. Wang G, Liu Z, Li M, et al. Ginkgolide B Mediated Alleviation of Inflammatory Cascades and Altered Lipid Metabolism in HUVECs via Targeting PCSK-9 Expression and Functionality. *Biomed Res Int.* 2019;2019:7284767. DOI:10.1155/2019/7284767
51. Xu Q, Li YC, Du C, et al. Effects of Apigenin on the Expression of LOX-1, Bcl-2, and Bax in Hyperlipidemia Rats. *Chem Biodivers.* 2021;18(8):e2100049. DOI:10.1002/cbdv.202100049
52. Bai X, Wang S, Shu L, et al. Hawthorn leaf flavonoids alleviate the deterioration of atherosclerosis by inhibiting SCAP-SREBP2-LDLR pathway through sPLA2-IIA signaling in macrophages in mice. *J Ethnopharmacol.* 2024;327:118006. DOI:10.1016/j.jep.2024.118006
53. Ding Y, Feng Y, Zhu W, et al. [Gly14]-Humanin Prevents Lipid Deposition and Endothelial Cell Apoptosis in a Lectin-like Oxidized Low-density Lipoprotein Receptor-1-Dependent Manner. *Lipids.* 2019;54(11-12):697-705. DOI:10.1002/lipid.12195
54. Yu J, Zhou L, Song H, et al. (-)-Epicatechin gallate blocked cellular foam formation in atherosclerosis by modulating CD36 expression in vitro and in vivo. *Food Funct.* 2023;14(5):2444-58. DOI:10.1039/d2fo03218j
55. Li Q, Liu X, Zhang X, et al. Terpene Lactucopirin Limits Macrophage Foam Cell Formation by a Reduction of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Lipid Rafts. *Mol Nutr Food Res.* 2022;66(4):e2100905. DOI:10.1002/mnfr.202100905
56. Im YS, Gwon MH, Yun JM. Protective effects of phenethyl isothiocyanate on foam cell formation by combined treatment of oxidized low-density lipoprotein and lipopolysaccharide in THP-1 macrophage. *Food Sci Nutr.* 2021;9(6):3269-79. DOI:10.1002/fsn3.2293
57. Pengnet S, Prommaouan S, Sumarithum P, et al. Naringin Reverses High-Cholesterol Diet-Induced Vascular Dysfunction and Oxidative Stress in Rats via Regulating LOX-1 and NADPH Oxidase Subunit Expression. *Biomed Res Int.* 2019;2019:3708497. DOI:10.1155/2019/3708497
58. Manogaran M, Vuanghao L, Mohamed R. Gynura procumbens ethanol extract and its fractions inhibit macrophage derived foam cell formation. *J Ethnopharmacol.* 2020;249:112410. DOI:10.1016/j.jep.2019.112410

Статья поступила в редакцию /

The article received:

20.08.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

28.10.2024



OMNIDOCTOR.RU