



Вклад гена *OLR1* в развитие сердечно-сосудистых заболеваний

Писарев В. М., Фетлам Д. Л., Чумаченко А. Г., Гречко А. В.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности в мире. Исследования по изучению молекулярно-генетических механизмов, направленные на обнаружение патогенетически значимых молекулярных мишеней, а также поиск связанных с ними информативных биомаркеров течения и исхода ССЗ остаются актуальными. Одними из таких предиктивных/прогностических маркеров-кандидатов являются продукты гена *OLR1* и варианты генетического полиморфизма *OLR1*.

Ген *OLR1* кодирует белок-рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности лектинового типа 1 (LOX-1), экспрессия которого увеличивается в ответ на провоспалительные или проатеросклеротические факторы. LOX-1 играет важную патогенетическую роль в развитии ССЗ и сахарного диабета 2 типа. Однонуклеотидные полиморфизмы в гене *OLR1* могут использоваться в качестве генетического биомаркера, прогнозирующего развитие ССЗ, необходимого для стратификации пациентов по группам риска при реализации принципов персонализированной медицины, а возможно и как потенциальные терапевтические мишени для пациентов с определенными клиническими фенотипами. В данном обзоре рассмотрены основные генетико-эпидемиологические исследования связи гена *OLR1* с ССЗ и этиопатогенетические механизмы влияния гена *OLR1* на их развитие.

Ключевые слова: *OLR1*, генетический полиморфизм, Ох-LDL, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБНУ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации, Москва, Россия.

Писарев В. М.* — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярных механизмов критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, ORCID: 0000-0002-5729-9846, Фетлам Д. Л. — аспирант лаборатории моле-

кулярных механизмов критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, ORCID: 0000-0002-5477-4920, Чумаченко А. Г. — с.н.с. лаборатории молекулярных механизмов критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, ORCID: 0000-0001-6279-2849, Гречко А. В. — директор, ORCID: 0000-0003-3318-796X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vpisarev@gmail.com

АСБ — атеросклеротическая бляшка, АФК — активная форма кислорода, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, LOX-1 — рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности лектинового типа 1, OLR1 — oxidized low-density lipoprotein receptor 1, рецептор-1 окисленных липопротеинов низкой плотности, oxLDL — oxidized low density lipoprotein, окисленные липопротеины низкой плотности, SNP — single-nucleotide polymorphisms, однонуклеотидные полиморфизмы, SRSF — serine/arginine-rich splicing factor 1, обогащенный серином и аргинином фактор сплайсинга.

Рукопись получена 06.08.2024

Рецензия получена 28.08.2024

Принята к публикации 05.09.2024



Для цитирования: Писарев В. М., Фетлам Д. Л., Чумаченко А. Г., Гречко А. В. Вклад гена *OLR1* в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):6080. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6080. EDN PZDKSK

Contribution of the *OLR1* gene to the development of cardiovascular diseases

Pisarev V. M., Fetlam D. L., Chumachenko A. G., Grechko A. V.

Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of death in the world. Studies on the molecular genetic mechanisms aimed at detecting pathogenetically significant molecular targets, as well as searching for informative biomarkers remain relevant. Some of these predictive/prognostic marker candidates are the *OLR1* gene products and polymorphisms.

The *OLR1* gene encodes the lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1), the expression of which increases in response to proinflammatory or proatherogenic factors. LOX-1 plays an important pathogenetic role in the development of CVD and type 2 diabetes. Single nucleotide polymorphisms in the *OLR1* gene can be used as a genetic biomarker predicting the CVDs, necessary for stratification of patients into risk groups within the concept of personalized medicine, as well as potential therapeutic targets for patients with certain clinical phenotypes. This review examines the main genetic and epidemiological studies of the *OLR1* gene association with CVDs and the etiopathogenetic mechanisms of the *OLR1* gene influence on their development.

Keywords: *OLR1*, genetic polymorphism, Ox-LDL, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia.

Pisarev V. M.* ORCID: 0000-0002-5729-9846, Fetlam D. L. ORCID: 0000-0002-5477-4920, Chumachenko A. G. ORCID: 0000-0001-6279-2849, Grechko A. V. ORCID: 0000-0003-3318-796X.

*Corresponding author: vpisarev@gmail.com

Received: 06.08.2024 **Revision Received:** 28.08.2024 **Accepted:** 05.09.2024

For citation: Pisarev V. M., Fetlam D. L., Chumachenko A. G., Grechko A. V. Contribution of the *OLR1* gene to the development of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):6080. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6080. EDN PZDKSK

Ключевые моменты

- Ген *OLR1* кодирует белок oxLDL лектинового типа 1, экспрессия которого увеличивается в ответ на провоспалительные или проатеросклеротические факторы.
- Генетический полиморфизм в гене *OLR1* выступает как фактор регуляции экспрессии рецептора, патогенетически значимого для развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.
- Генетические полиморфизмы в гене *OLR1* могут использоваться в качестве биомаркеров в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и служить потенциальными мишенями для диагностического и терапевтического использования.

Актуальность проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в мире [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, на долю заболеваний сердца приходится до 32% всех летальных исходов, что составило в 2021г 20,5 млн [2]. В России в структуре смертности ССЗ занимают первое место (удельная смертность составляет 57%, из которых почти 20% приходится на население трудоспособного возраста) [3]. По некоторым расчетам, проведенным в 12 регионах России, смертность от причин, связанных с ССЗ, составляет ~1 млн в год [4]. Однако риск развития ССЗ (а значит, и летальность, связанная с ССЗ) может значительно варьировать в зависимости от экономического развития региона [5]. Поэтому исследования по изучению молекулярно-генетических механизмов ССЗ, направленных на обнаружение патогенетически значимых молекулярных мишеней, а также поиск связанных с ними информативных биомаркеров течения и исхода ССЗ, остаются актуальными.

Предполагается, что такие биомаркеры обладают высоким потенциалом применения с целью персонализированного лечения пациентов с ССЗ [6]. Перспективными биомаркерами могут явиться и полиморфные варианты генов, контролирующих жизненно важные процессы в клетках эндотелия, гладкомышечной стенки сосудов, клетках иммунной системы, поскольку механизмы многих заболеваний определяются состоянием сосудистой стенки. Такие биомаркеры могут найти применение в медицине критических и неотложных состояний для уточнения прогноза течения и исхода жизнеугрожающих со-

Key messages

- The *OLR1* gene encodes the lectin-like oxLDL receptor-1, the expression of which increases in response to proinflammatory or proatherogenic factors.
- Genetic polymorphism in the *OLR1* gene acts as a factor regulating the expression of the receptor, pathogenetically significant for the development of atherosclerosis and cardiovascular diseases.
- *OLR1* genetic polymorphisms can be used as biomarkers of cardiovascular diseases and serve as potential targets for diagnostic and therapeutic use.

стояний, таких как сосудистые катастрофы, и стратификации пациентов по преимущественным механизмам развития ССЗ с целью более прецизионного лечения [7].

Под ССЗ обычно понимают совокупность различных заболеваний, существенной причиной развития которых является атеросклероз. Поэтому именно атеросклероз служит первоочередной мишенью при решении диагностических и терапевтических задач [8].

Атеросклероз представляет собой хроническое воспалительное заболевание крупных и средних артерий с образованием атеросклеротических бляшек (АСБ), которые могут быть стабильными с развитием атеросклероза сонных артерий, атеросклероза коронарных артерий или заболеваний периферических артерий. С дальнейшим прогрессированием заболевания АСБ становятся нестабильными: разрываются или разрушаются, что может стать причиной инфаркта миокарда, ишемического инсульта, критической ишемии конечности [9-11].

Приведенные сведения подчеркивают актуальность проблемы поиска высокоинформативных и патогенетически значимых молекул, сочетающих признаки терапевтических мишеней и прогностических биомаркеров. К таким перспективным молекулам-кандидатам в последнее время относят полиморфные варианты гена *OLR1* и его белковые продукты [12-15]. Активное участие молекул *OLR1*, его лиганда — окисленного липопротеина низкой плотности (oxLDL) в развитии воспалительных реакций и патогенезе атеросклероза широко обсуждалось в последние годы [16-19]. Однако вклад генетического полиморфизма рецептора окисленных липопротеинов низкой плотности лектинового типа 1 (LOX-1) и сигнальных путей, инициируемых взаимодействием LOX-1-oxLDL на клеточной поверхности, в развитии ССЗ подробно не освещался. Обсуждение

имеющихся данных по этим вопросам явилось целью данного обзора.

Структура гена *OLR1*

Ген *OLR1* (Oxidized low-density lipoprotein receptor 1), также известный как *LOX-1*, *CLEC8A*, *SCARE1*, охватывает >7 тыс. пар оснований, состоит из 6 экзонов и 5 интронов и находится в области p12.3-p13 хромосомы 12 человека [13]. Данный ген кодирует белок, который содержит домен лектина С-типа [14]. *LOX-1* является основным рецептором молекул oxLDL на эндотелиальных клетках [20], макрофагах [21, 22], гладкомышечных клетках [22], кардиомиоцитах [23], эпителиальных клетках дыхательных путей [24] и адипоцитах [25]. Недавнее исследование установило относительно высокий уровень экспрессии *LOX-1*-специфической мРНК в клетках разных тканей (количество молекул на 10^6 клеток): трофобласты — 399–463, резидентные клетки иммунной системы — 80–202, циркулирующие клетки иммунной системы — 15–21; микроглиальные клетки — 40, клетки эпителия легких — 27–29; фибробласты и эндотелиальные клетки — 11 [19].

LOX-1 состоит из четырех доменов: внеклеточного лектиноподобного домена (С-концевой участок молекулы), соединительного домена NECK, трансмембранного домена и N-концевого цитоплазматического домена. Доменные участки образуют мембранный гликопротеин типа II, состоящий из 273 аминокислот [13]. Он синтезируется как белок-предшественник массой 40 кДа с N-связанным углеводом с высоким содержанием маннозы, который далее гликозилируется и превращается в зрелую форму массой 50 кДа [13, 26]. Каждый домен кодируется отдельным экзоном: экзон 1 кодирует 5'-нетранслируемую область (5'UTR) РНК и цитоплазматический домен, экзон 2 кодирует цитоплазматический и трансмембранный домен, экзон 3 кодирует домен NECK, а экзоны 4–6 кодируют лиганд-связывающий домен и 3'UTR РНК [13].

LOX-1 представляет собой мультилигандный рецептор-мусорщик (scavenger receptor, SR) класса E, экспрессия которого повышается в ответ на провоспалительные или проатеросклеротические факторы [27]. Рецепторы-мусорщики — рецепторы клеточной поверхности, которые связывают чужеродные или измененные собственные лиганды, способствуя их удалению посредством эндоцитоза, фагоцитоза, адгезии и инициируя сигнальные механизмы в клетке [28]. *LOX-1* опосредует спектр атерогенных клеточных реакций, включая дисфункцию эндотелия, фагоцитоз апоптотически погибших клеток, воспаление сосудов, образование пенных клеток, отложение коллагена и метаболизм холестерина в адипоцитах [27]. *In vivo* *LOX-1* активируется при патологических состояниях, таких как гипертония, диабет, гиперлипидемия и ишемия/реперфузия [14, 29].

Роль полиморфизма гена *OLR1* при ССЗ

Ген *OLR1* кодирует изоформные белки в зависимости от альтернативного сплайсинга и однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [30].

Альтернативный сплайсинг *OLR1* приводит к трем вариантам мРНК *LOX-1*: транскрипт 1 (*OLR1* NM 002543), транскрипт 2 (*OLR1D4* NM 001172632) и транскрипт 3 (*LOXIN* NM 001172633) [30]. Вариант 1 транскрипта содержит все 6 экзонов и приводит к синтезу полноразмерного белка *LOX-1*, с высокой аффинностью связывающего oxLDL. В *OLR1D4* отсутствует экзон 4, поэтому предполагаемый кодируемый белок короче [31]. В варианте 3 транскрипта, отсутствие экзона 5 в результате сплайсинга образует белок — *LOXIN*, в котором отсутствуют две трети лектиноподобного домена *LOX-1* — области, важной для связывания лиганда oxLDL. Существуют сведения о защитной роли третьей изоформы *LOXIN* при ССЗ, связанных с повышенной экспрессией *LOX-1* [30].

SNP в гене *OLR1* ассоциированы с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), острого инфаркта миокарда (ОИМ) [32], атеросклероза сонных артерий [33], ишемического инсульта [34], атеросклеротического поражения бедренной и подколенной артерий [35], гипертонии [36].

К настоящему времени изучены ассоциации нескольких полиморфизмов в гене *OLR1* и развития ССЗ. Трансверсия с.501 G > C (rs11053646) в экзоне 4 приводит к аминокислотной замене лизина на аспарагин в положении 167 (p.K167N). Обнаружено, что наличие аллеля С *OLR1* rs11053646 изменяет связывание и утилизацию ox-LDL, что повышает риск ОИМ, ишемического инсульта, гипертонии [37]. У пациентов — носителей аллеля Т (генотипы СТ и ТТ) гена *OLR1* с SNP rs1050286, расположенным в 3'UTR нетранслируемой области — выявлен повышенный риск ОИМ [12]. Показана ассоциация еще двух полиморфизмов *OLR1* — rs1050283 (3'UTR 188 С >Т) и rs3736235 (IVS4-14 А >G) — с риском развития ИБС [32]. Аллель G SNP rs1050286 значительно влияет на аффинность связывания микроРНК miR-24 с 3'UTR *OLR1*, определяя более эффективную посттранскрипционную репрессию гена, что может снизить риск развития ОИМ и ИБС [31].

Факторы сплайсинга SRSF1 (serine/arginine-rich splicing factor 1, обогащенный серином и аргинином фактор сплайсинга-1) и SRSF2 (в комплексе с белком HMGAl) (serine/arginine-rich splicing factor 2, обогащенный серином и аргинином фактор сплайсинга-2) участвуют в альтернативном сплайсинге *OLR1* [38]. Повышенный уровень SRSF1 может представлять собой дополнительный фактор риска ССЗ. Аллель Т rs3736234 связан с включением экзона 5 и высоким риском ИБС, в то время как аллель С rs3736234 связан с отсутствием экспрессии экзона 5 и низким

риском ИБС за счет различного связывания с участками SRSF1 и SRSF2/HMGA1. Интересно, что между факторами SRSF1 и SRSF2/HMGA1 существует антагонизм [38].

Таким образом, генетический полиморфизм *OLR1* выступает как фактор регуляции экспрессии рецептора, патогенетически значимого для развития атеросклероза и ССЗ.

Роль рецептора окисленных липопротеинов низкой плотности LOX-1 в развитии атеросклероза

Патогенез развития ССЗ связан с атеросклерозом. LOX-1 играет ключевую роль в образовании и дестабилизации АСБ [27].

Эндотелиальные клетки играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса. LOX-1 является основным рецептором для захвата oxLDL эндотелиальными клетками [39]. OxLDL через эндотелиальный рецептор LOX-1, малую ГТФазу RhoA (представитель семейства генов гомологов Ras A) и ROCK (Rho-ассоциированную спиральную протеинкиназу) активирует аргиназу II, подавляет продукцию NO и способствует сосудистой вазоконстрикции [14]. Аргиназа II — это фермент, ответственный за гидролиз аргинина в орнитин и мочевину, регулирует активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), конкурируя за общий субстрат L-аргинин [40]. Также LOX-1 опосредует поглощение oxLDL эндотелиальными клетками, индуцируя активацию протеинкиназы C (PKC) β 2 и N-концевых киназ c-Jun (JNK) [41].

Связывание oxLDL с LOX-1 активирует NADPH-оксидазу на клеточной мембране, что приводит к быстрому увеличению образования внутриклеточных активных форм кислорода (АФК). Увеличение АФК активирует окислительно-восстановительный сигнальный путь NF- κ B [37], генерируя три ответа: (1) увеличивает связывание с промотором LOX-1, следовательно, увеличивает экспрессию LOX-1 и усиливает опосредованное LOX-1 поглощение oxLDL; (2) усиливает экспрессию рецептора Ang-II типа 1; (3) повышает экспрессию нижестоящих провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как Р-селектин, Е-селектин, VCAM-1, ICAM-1 и моноцитарный хемоаттрактант белка-1 (MCP-1), что приводит к увеличению адгезии моноцитов в эндотелиальные клетки [27].

Опосредованная LOX-1 генерация АФК может индуцировать повреждение митохондриальной ДНК и усиливать экспрессию инфламмосомы NLRP3. Активация инфламмосомы NLRP3 в ответ на различные раздражители приводит к продукции воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины, которые участвуют в поддержании хронического воспалительного состояния при атеросклерозе [29].

Индуктируемая OxLDL активация рецепторов Ang II типа 1 (AT1) и ангиотензинпревращающего фермента, которая активирует ренин-ангиотензиновую систему, являясь мощным триггером развития артериальной гипертензии и атеросклероза. С другой стороны, Ang II через активацию рецептора AT1 транскрипционным образом повышает экспрессию LOX-1 и усиливает поглощение ox-LDL эндотелиальными клетками. Это привело к концепции положительной перекрестной связи между дислипидемией и ренин-ангиотензиновой системой [42].

LOX-1 опосредует индуцируемый oxLDL апоптоз эндотелиальных клеток. Связывание oxLDL с LOX-1 снижает экспрессию антиапоптотических белков, таких как Bcl-2 и c-IAP-1, и активирует апоптотические сигнальные пути с участием каспазы-9 и каспазы-3, что приводит к апоптозу эндотелиальных клеток [43].

Молекулы липопротеинов низкой плотности переносятся через эндотелиальные клетки в субэндотелиальное пространство путем экзоцитоза с помощью кавеол. Кавеолы представляют собой инвагинации мембраны размером 50-100 нм, моделируемые ее основным структурным белком, кавеолином-1 [44, 45]. Помимо кавеолина-1, кавеолы содержат различные рецепторы-мусорщики, например LOX-1, которые обеспечивают эндоцитоз липопротеинов низкой плотности [1].

Сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция приводит к повышенной проницаемости, позволяющей прикрепленным моноцитам проникать в субэндотелиальное пространство [27]. OxLDL захватываются происходящими из моноцитов макрофагами и SMC через различные SR, такие как SR-AI/II, CD36, SR-BI, макросиалин/CD68 и LOX-1, что приводит к образованию пенных клеток, которые формируют некротическое ядро АСБ [27]. Повышенные уровни PCSK9 сильно стимулируют экспрессию SR (главным образом LOX-1) и поглощение ox-LDL в макрофагах и, таким образом, способствуют процессу атерогенеза [46].

В настоящее время стало известно, что макрофаги, несущие функциональный рецептор *OLR1* rs11053646 KK, демонстрируют более высокие уровни РНК *OLR1*, но более низкие уровни экспрессии РНК транскрипционного фактора иммунного ответа NF- κ B, это наводит на мысль, что в непатологических условиях вариант менее функционального рецептора *OLR1* rs11053646 NN может быть связан с усилением воспаления и дальнейшего развития атеросклероза [33].

Интенсивное воспаление и накопление oxLDL стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток посредством инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), PDGF и эпидермального фактора роста (EGF) [14]. Дальнейшая миграция гладкомышечных клеток в субэндотелиальное пространство соз-

дает среду для их превращения в пенистые клетки через сигнальные пути NF- κ B и JNK и дальнейшем формировании неоинтимы после повреждения сосудов [47].

Присутствие LOX-1 на активированных тромбоцитах предполагает, что LOX-1 может играть решающую роль в образовании тромбов, активируя АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, опосредуя взаимодействие тромбоцитов с эндотелием [48]. Связывание активированных тромбоцитов с LOX-1 приводит к усиленному высвобождению эндотелина-1 за счет взаимодействия LOX-1 и CD40 [14] и инактивированию NO за счет увеличения внутриклеточной продукции супероксида из эндотелиальных клеток, тем самым непосредственно вызывая эндотелиальную дисфункцию [49].

Высокие концентрации oxLDL за счет увеличения экспрессии MMP-1 (коллагеназы) и MMP-3 (стромелизина-1) вызывают апоптоз гладкомышечных клеток, что приводит к нестабильности и разрыву АСБ, последующей тромбоэмболизации и развитию ССЗ [50].

Заключение

LOX-1 играет ключевую роль в атерогенезе и воспалении. Он влияет на несколько типов клеток: эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки, фибробласты, макрофаги и тромбоциты, способствуя эндотелиальной дисфункции, апоптозу, миграции моноцитов и макрофагов, и нестабильности бляшек — основных событий атерогенеза. SNP в гене *OLR1* могут использоваться в качестве генетических биомаркеров в развитии ССЗ и служить потенциальными мишенями для диагностического и терапевтического использования. Однако необходимы дополнительные валидирующие исследования для клинической трансляции имеющихся знаний о вкладе циркулирующих продуктов *OLR1* и их лигандов, а также генетических биомаркеров *OLR1*, в клиническую практику с целью персонализации лечения ССЗ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950.
- Rizwan A, Sadiq T. The Use of AI in Diagnosing Diseases and Providing Management Plans: A Consultation on Cardiovascular Disorders With ChatGPT. *Cureus*. 2023;15(8):e43106. doi:10.7759/cureus.43106.
- Ponassenko AV, Sinitsky MYu, Khutornaya MV, et al. Genetic Markers of Systemic Inflammatory Response in Cardiac Surgery (Review). *General Reanimatology*. 2017;13(6):48-59. (In Russ.) Понасенко А.В., Синицкий М.Ю., Хуторная М.В. и др. Генетические маркеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии (обзор). *Общая реаниматология*. 2017;13(6):48-59. doi:10.15360/1813-9779-2017-6-48-59.
- Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Cardiovascular Mortality in 12 Russian Federation Regions — participants of the "Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions" study. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(5):6-11. (In Russ.) Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России". *Российский кардиологический журнал*. 2012;(5):6-11.
- Zelenina AA, Shalnova SA, Muromtseva GA, et al. Regional deprivation and risk of developing cardiovascular diseases (Framingham Risk Score): data from ESSE-RF. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(1):49-58. (In Russ.) Зеленина А.А., Шальнова С.А., Муромцева Г.А. и др. Региональная депривация и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по Фрамингемской шкале: данные ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2023;26(1):49-58. doi:10.17116/profmed20232601149.
- Pisarev VM, Chumachenko AG, Filev AD, et al. Combination of DNA Molecular Biomarkers in the Prediction of Critical Illness Outcome. *General Reanimatology*. 2019;15(3):31-47. (In Russ.) Писарев В.М., Чумаченко А.Г., Филев А.Д. и др. Комбинация молекулярных биомаркеров ДНК в прогнозе исхода критических состояний. *Общая реаниматология*. 2019;15(3):31-47. doi:10.15360/1813-9779-2019-3-31-47.
- Chumachenko AG, Grigoriev EK, Pisarev VM. Contribution of *AGTR 1* Promoter Region Polymorphism to the Progression and Outcome of Sepsis in Patients with Various Comorbidities. *General Reanimatology*. 2021;17(5):35-51. (In Russ.) Чумаченко А.Г., Григорьев Е.К., Писарев В.М. Вклад полиморфизма промоторной области гена *AGTR 1* в течение и исход сепсиса у пациентов с различной коморбидностью. *Общая реаниматология*. 2021;17(5):35-51. doi:10.15360/1813-9779-2021-5-35-51.
- Francula-Zaninovic S, Nola IA. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(3):153-63. doi:10.2174/1573403X14666180222102312.
- Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. *Circ Res*. 2018;123(10):1118-20. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313816.
- Gorgui J, Gasbarrino K, Georgakis MK, et al. Circulating adiponectin levels in relation to carotid atherosclerotic plaque presence, ischemic stroke risk, and mortality: A systematic review and meta-analyses. *Metabolism*. 2017;69:51-66. doi:10.1016/j.metabol.2017.01.002.
- Han J, Luo L, Marcelina O, et al. Therapeutic angiogenesis-based strategy for peripheral artery disease. *Theranostics*. 2022;12(11):5015-33. doi:10.7150/thno.74785.
- Mohammed HSE, Kamal MM, ElBadre HM, et al. Lectin-Like OLR1 3'UTR Rs1050286 Gene Polymorphism and Plasma Oxidized-LDL in Coronary Artery Disease and Their Relation to Cardiovascular Risk and Outcomes. *Rep Biochem Mol Biol*. 2022;10(4):537-53. doi:10.52547/rbmb.10.4.537.
- 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.
- Kattoor AJ, Goel A, Mehta JL. LOX-1: Regulation, Signaling and Its Role in Atherosclerosis. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(7):218. doi:10.3390/antiox8070218.
- 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.
- Kashirskikh DA, Khotina VA, Sukhorukov VN, et al. Cell and tissue markers of atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):102-13. (In Russ.) Каширских Д.А., Хотина В.А., Сухоруков В.Н. и др. Клеточные и тканевые маркеры атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):102-13. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-2-102-113.
- Volkova MV, Ragino YI. Modern biomarkers of oxidative stress estimated by immunoenzymal analysis. *Atheroscler*. 2021;17(4):79-92. (In Russ.) Волкова М.В., Рагино Ю.И. Современные биомаркеры окислительного стресса, оцениваемые методом иммуноферментного анализа. *Атеросклероз*. 2021;17(4):79-92. doi:10.52727/2078-256X-2021-17-4-79-92.
- Khotina VA, Sukhorukov VN, Kashirskikh DA, et al. Cholesterol metabolism in macrophages. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):91-101. (In Russ.) Хотина В.А., Сухоруков В.Н., Каширских Д.А. и др. Метаболизм холестерина в макрофагах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):91-101. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-2-91-101.
- 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.
- Tian K, Ogura S, Little PJ, et al. Targeting LOX-1 in atherosclerosis and vasculopathy: current knowledge and future perspectives. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1443(1):34-53. doi:10.1111/nyas.13984.
- Kimmel DW, Dole WP, Cliffl DE. Elucidation of the Role of Lectin-Like oxLDL Receptor-1 in the Metabolic Responses of Macrophages to Human oxLDL. *J Lipids*. 2017;2017:8479482. doi:10.1155/2017/8479482.
- Xiang P, Blanchard V, Francis GA. Smooth Muscle Cell-Macrophage Interactions Leading to Foam Cell Formation in Atherosclerosis: Location, Location, Location. *Front Physiol*. 2022;13:921597. doi:10.3389/fphys.2022.921597.

23. Cuthbert GA, Shaik F, Harrison MA, et al. Scavenger Receptors as Biomarkers and Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Cells*. 2020;9(11):2453. doi:10.3390/cells9112453.
24. Taban Q, Mumtaz PT, Masoodi KZ, et al. Scavenger receptors in host defense: from functional aspects to mode of action. *Cell Commun Signal*. 2022;20(1):2. doi:10.1186/s12964-021-00812-0.
25. De Fano M, Bartolini D, Tortoili C, et al. Adipose Tissue Plasticity in Response to Pathophysiological Cues: A Connecting Link between Obesity and Its Associated Comorbidities. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5511. doi:10.3390/ijms23105511.
26. Cimmino G, Cirillo P, Conte S, et al. Oxidized low-density lipoproteins induce tissue factor expression in T-lymphocytes via activation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1. *Cardiovasc Res*. 2020;116(6):1125-35. doi:10.1093/cvr/cvz230.
27. Orekhov AN. LDL and foam cell formation as the basis of atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*. 2018;29(4):279-84. doi:10.1097/MOL.0000000000000525.
28. PrabhuDas MR, Baldwin CL, Bollyky PL, et al. A Consensus Definitive Classification of Scavenger Receptors and Their Roles in Health and Disease. *J Immunol*. 2017;198(10):3775-89. doi:10.4049/jimmunol.1700373.
29. Pothineni NVK, Karathanasis SK, Ding Z, et al. LOX-1 in Atherosclerosis and Myocardial Ischemia: Biology, Genetics, and Modulation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(22):2759-68. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.010.
30. Rizzacasa B, Morini E, Pucci S, et al. LOX-1 and Its Splice Variants: A New Challenge for Atherosclerosis and Cancer-Targeted Therapies. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):290. doi:10.3390/ijms18020290.
31. Morini E, Rizzacasa B, Pucci S, et al. The human rs1050286 polymorphism alters LOX-1 expression through modifying miR-24 binding. *J Cell Mol Med*. 2016;20(1):181-7. doi:10.1111/jcmm.12716.
32. Salehipour P, Rezagholizadeh F, Mahdiannasser 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.hrtlng.2021.01.015.
33. Predazzi IM, Norata GD, Vecchione L, et al. Association between OLR1 K167N SNP and intima media thickness of the common carotid artery in the general population. *PLoS One*. 2012;7(2):e31086. doi:10.1371/journal.pone.0031086.
34. Alharbi KK, Ali Khan I, Alotaibi MA, et al. Molecular genetic studies in Saudi population; identified variants from GWAS and meta-analysis in stroke. *Saudi J Biol Sci*. 2018;25(1):83-9. doi:10.1016/j.sjbs.2017.08.014.
35. Arslan C, Bayoglu B, Cengiz M, et al. Upregulation of OLR1 and IL17A genes and their association with blood glucose and lipid levels in femoropopliteal artery disease. *Exp Ther Med*. 2017;13(3):1160-8. doi:10.3892/etm.2017.4081.
36. Hou XW, Yang RQ, Zhong YG, et al. G501C polymorphism of the oxidized LDL receptor gene is associated with albuminuria in Chinese essential hypertension patients. *Genet Mol Res*. 2011;10(4). doi:10.4238/2011.October.3.2.
37. Mentrup T, Cabrera-Cabrera F, Schröder B. Proteolytic Regulation of the Lectin-Like Oxidized Lipoprotein Receptor LOX-1. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7:594441. doi:10.3389/fcvm.2020.594441.
38. Tejedor JR, Tilgner H, Iannone C, et al. Role of six single nucleotide polymorphisms, risk factors in coronary disease, in OLR1 alternative splicing. *RNA*. 2015;21(6):1187-202. doi:10.1261/rna.049890.115.
39. Sharma T, Romeo F, Mehta JL. LOX-1: Implications in atherosclerosis and myocardial ischemia. *EXCLI J*. 2022;21:273-8. doi:10.17179/excli2021-4532.
40. Li M, Wu Y, Ye L. The Role of Amino Acids in Endothelial Biology and Function. *Cells*. 2022;11(8):1372. doi:10.3390/cells11081372.
41. Shi Y, Cosentino F, Camici GG, et al. Oxidized low-density lipoprotein activates p66Shc via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, protein kinase C-beta, and c-Jun N-terminal kinase kinase in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(9):2090-7. doi:10.1161/ATVBAHA.111.229260.
42. St Paul A, Corbett CB, Okune R, et al. Angiotensin II, Hypercholesterolemia, and Vascular Smooth Muscle Cells: A Perfect Trio for Vascular Pathology. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4525. doi:10.3390/ijms21124525.
43. Hua Y, Zhang J, Liu Q, et al. The Induction of Endothelial Autophagy and Its Role in the Development of Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:831847. doi:10.3389/fcvm.2022.831847.
44. Zhao Y, Yang Y, Xing R, et al. Hyperlipidemia induces typical atherosclerosis development in Ldlr and Apoe deficient rats. *Atherosclerosis*. 2018;271:26-35. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.015.
45. Lu R, Yuan T, Wang Y, et al. Spontaneous severe hypercholesterolemia and atherosclerosis lesions in rabbits with deficiency of low-density lipoprotein receptor (LDLR) on exon 7. *EBioMedicine*. 2018;36:29-38. doi:10.1016/j.ebiom.2018.09.020.
46. Akhmedov A, Sawamura T, Chen CH, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a crucial driver of atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42(18):1797-807. doi:10.1093/eurheartj/ehaa770.
47. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56. doi:10.1038/s41572-019-0106-z.
48. von Hundelshausen P, Schmitt MM. Platelets and their chemokines in atherosclerosis-clinical applications. *Front Physiol*. 2014;5:294. doi:10.3389/fphys.2014.00294.
49. Gąsecka A, Rogula S, Szarpak Ł, et al. LDL-Cholesterol and Platelets: Insights into Their Interactions in Atherosclerosis. *Life (Basel)*. 2021;11(1):39. doi:10.3390/life11010039.
50. Li L, Liu S, Tan J, et al. Recent advance in treatment of atherosclerosis: Key targets and plaque-positioned delivery strategies. *J Tissue Eng*. 2022;13:20417314221088509. doi:10.1177/20417314221088509.