

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист педиатр
Департамента здравоохранения
города Москвы
д.м.н., профессор

 И.М. Османов

«05 АПРЕЛЯ» 2024 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы №7



«15 АПРЕЛЯ» 2024 г.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ МЕДИЦИНЫ,
СПОСОБСТВУЮЩИЕ ЗАМЕДЛЕНИЮ РАЗВИТИЯ АТЕРОГЕННЫХ
НАРУШЕНИЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Методические рекомендации № 25

Москва 2024

УДК
ББК
С

Организация - разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России

Авторы:

1. Неудахин Е.В. Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, гл.н.с. ГБУЗ «НПЦ спец.мед. помощи детям ДЗМ».
2. Притыко А.Г. Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор. Лауреат премии правительства РФ, лауреат премий правительства Москвы. Президент ГБУЗ «НПЦ спец.мед. помощи детям ДЗМ».
3. Абрамов А.А. научный сотрудник, врач-лабораторный генетик ГБУЗ «НПЦ спец.мед. помощи детям ДЗМ».
4. Богачёва Е.В., к.м.н., врач-кардиолог ГБУЗ «НПЦ спец.мед. помощи детям ДЗМ».
5. Иванова С.В. к.м.н., врач-кардиолог ГБУЗ «НПЦ спец.мед. помощи детям ДЗМ».
6. Кожанова Т.В. к.м.н., доцент, в.н.с. ГБУЗ «НПЦ спец.мед. помощи детям ДЗМ».

Рецензенты:

Трунина И.И. – д.м.н., заведующая отделением кардиологии ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», главный внештатный специалист детский кардиолог ДЗМ.

Ключников С.О.- д.м.н. профессор, в.н.с. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медикобиологического агентства», член ассоциации кардиологов России.

Предназначение:

Методические рекомендации предназначены для врачей всех специальностей и в качестве учебного материала – для студентов, ординаторов и аспирантов медицинских ВУЗов.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

ISBN

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2024

© ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», 2024

© Коллектив авторов, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	5
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	6
ПРЕДИСЛОВИЕ	10
ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ	12
ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО НАПРАВЛЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ	13
ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СУЩНОСТИ ЗДОРОВЬЯ	17
ВВЕДЕНИЕ В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННУЮ МЕДИЦИНУ	21
АТЕРОСКЛЕРОЗ – ЭТО БОЛЕЗНЬ ИЛИ ОСОБЕННОСТЬ ЗДОРОВЬЯ?	26
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА	33
ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ АТЕРОГЕНЕЗЕ	43
«ОМНЫЕ» ХАРАКТЕРИСТИКИ АТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ	49
ОСОБЕННОСТИ ФЕТАЛЬНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ АТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ	52
ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ АТЕРОСКЛЕРОЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ	60
БАЗОВЫЕ ПРИНЦИПЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА	81
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ НЕКОТОРЫХ АТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ С ПОМОЩЬЮ КЛЕТОЧНЫХ И ГЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	119

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативные документы (стандарты):

1. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика
2. ГОСТ Р ИСО 14155-2014. Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АБ – атеросклеротическая бляшка;
- АД - артериальное давление;
- АПК – аппаратно-программный комплекс;
- АФК – активные формы кислорода;
- ВНС – вегетативная нервная система;
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения;
- ГеГХС – гетерозиготная гиперхолестеринемия;
- ГоГХС – гомозиготная гиперхолестеринемия;
- ГХ – гиперхолестеринемия;
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
- ЕОА – Европейское общество атеросклероза;
- ЕОК - Европейское общество кардиологов
- ЗВУР – задержка внутриутробного развития;
- ИА – индекс атерогенности;
- ИЛ – интерлейкины;
- ИМТ – индекс массы тела;
- ИФН- γ – интерферон γ ;
- ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1;
- КИ – кальциевый индекс;
- КИМ – комплекс интима-медиа;
- КТ – компьютерная томография;
- ЛП (а) – липопротеин (а);
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности;

ЛПНП – липопротеины низкой плотности;
МКМ – макрофаги костного мозга;
МРТ – магнитно-резонансная томография;
МС – метаболический синдром;
МСМ – масс-спектрометрия;
МСК – мезенхимальные стволовые клетки;
ПГС – полногеномное секвенирование;
ПЭС – полноэкзомное секвенирование;
РНК – рибонуклеиновая кислота;
СГХ – семейная гиперхолестеринемия;
СД – сахарный диабет;
СПВ – скорость пульсовой волны;
СРБ – С-реактивный белок;
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;
СФГ – сфигмография;
ТГ – триглицериды;
ФД – фаза декомпенсации;
ФНА – фаза напряженной адаптации;
ФНО (TNF) – фактор некроза опухоли;
ФОК – фаза относительной компенсации;
ФРЭС – фактор роста эндотелиальной системы;
ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания;
ЧСС – частота сердечных сокращений;
ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация;

ЭКГ – электрокардиография;

ЭКП – эндотелиальные клетки-предшественники;

ЭхоКГ – эхокардиография;

ABCA1 – АТФ-связывающий транспортер А1;

ASCVD – риск сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых;

АpoA1 – аполипопротеин А1;

АpoB – аполипопротеин В;

АpoE – аполипопротеин Е;

САС – кальцификация коронарных сосудов;

CD36, SR-A – рецепторы-мусорщики;

ChIP – иммунопреципитация хроматина;

СрG – цитозин и гуанин, разделённые фосфатом в ДНК;

ЕРЕMED – Европейская ассоциация персонализированной медицины;

НPLC – высокоэффективная жидкостная хроматография;

IL – интерлейкины;

LDLR – рецептор липопротеинов низкой плотности;

LDLrKO – нокаут-рецептор липопротеинов низкой плотности;

LINE-1 - транспозон L1;

LPL – липопротеинлипаза;

МСР-1 – моноцитарный хемотоксический протеин;

MFGE – гликопротеин мембран гладкомышечных клеток – лактадгерин;

MMP – матриксные металлопротеиназы;

MSRE – рестрикционные ферменты, чувствительные к метилированию

NF-κB – ядерный фактор «каппа-би»;

NGS – массовое параллельное секвенирование;

PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9;

PPAR γ – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами;

shRNA – малые РНК, образующие шпильки;

siRNA – малая интерферирующая РНК;

SNALP – стабильная липидная частица с нуклеиновой кислотой;

SSO – сплайсинг – переключающие олигонуклеотиды;

TAGLN – гладкомышечный белок трансгелин;

TIMP – тканевые матриксные металлопротеиназы;

TNF- α – фактор некроза опухоли α ;

UTR – промоторный участок гена;

VCAM-1 – молекула адгезии сосудистых клеток;

WGBS – полногеномное бисульфитное секвенирование;

ПРЕДИСЛОВИЕ

«Чтобы предупредить болезнь,
надо её предвидеть»

Жан Доссе
(лауреат Нобелевской премии, 1980г.)

В настоящее время (первая половина XXI века) наблюдается формирование новой модели здравоохранения, характеризующейся трансформацией количественных изменений доказательной медицины в новое качественное состояние предсказательной, профилактической, персонализированной (персонифицированной) медицины (Кеваль К. Джайн, 2009; Пальцев М.А., 2011,2012; Дедов И.И. и соавт.,2012; Кукес В.Г. и соавт., 2016; Петров В.И. и соавт.,2016; Барышева В.О. и соавт., 2016; Аполихин О.И. и соавт., 2018; Сучков С.В.,2020). Основопологающим, практически значимым атрибутом современной персонализированной медицины является стратегия управления здоровьем вместо стратегии управления болезнью. Главным её объектом является здоровый, а не больной человек, главной целью – предупреждение, а не лечение болезней, главным научным интересом – учение о донозологии. По мнению Г.Л. Апанасенко (2016), «оздоровление должно осуществляться постоянно, а лечение – при необходимости».

Одной из наиболее актуальных и дискуссионных в медицине признаётся проблема атеросклероза, ассоциированная с качеством здоровья и продолжительностью жизни человека. В отличие от многих авторов, рассматривающих атеросклероз как *заболевание* с местными изменениями сосудистой стенки (что, кстати, согласуется с определением ВОЗ), мы рассматриваем его как генетически запрограммированный патофизиологический *процесс*, который характеризуется системными

изменениями в организме. Он возникает у человека с рождения и сопровождает его всю жизнь.

Основное внимание у детей необходимо обращать на индивидуальную молекулярно-генетическую и метаболическую предикцию атерогенных нарушений, индивидуальную профилактику возможных заболеваний, их раннюю диагностику, своевременное начало лечения, опираясь на принципы персонализированной медицины.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Цель - обоснование новой методологии охраны здоровья в детском возрасте с помощью предиктивного определения биомаркеров скрытых признаков атеросклероза с последующим их использованием для персонализированной профилактики.

Задачи:

- установить факторы риска развития атерогенных нарушений у детей;
- выявить доклинические признаки атеросклероза в детском возрасте и определить мишени для фармакопрофилактики;
- расширить спектр методов диагностики ранних, доклинических и клинических стадий атерогенеза, а также предвестников их развития;
- разработать рекомендации по профилактике атерогенных нарушений у детей, диспансерному наблюдению, лечению, возникающих клинических проявлений.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО НАПРАВЛЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

В большинстве стран мира отмечается научно обоснованное развитие профилактического направления медицины, основными задачами которого являются улучшение качества жизни человека и профилактика заболеваний. Необходимо подчеркнуть, что решением профилактических задач медицина стала заниматься много веков назад. Рождение профилактического направления было связано в основном с эмпирическим поиском средств предохранения от болезней, средств защиты от внешних воздействий и т.д.

В первобытной общине важную роль в профилактике заболеваний играли гигиенические (индивидуальные и общественные) рекомендации. В Спарте существовала система правил гигиенического и физического воспитания. Многие правила были закреплены в своде религиозных законов. Согласно древнегреческой мифологии, профилактика болезней и сохранение хорошего здоровья у людей ассоциировалось с образом богини Гигиены – дочери бога медицины Асклепия.

В средние века огромный вклад в развитие медицины внёс великий Гиппократ (460-370 г.г. до н.э.). Он является родоначальником клинической медицины, выделив её из философии в самостоятельную науку. Гиппократ рассматривал организм как сложную систему органов, взаимодействующую с окружающей средой. Гениальная идея Гиппократа о существовании 4-х типов телосложения и темперамента у людей (сангвиник, меланхолик, холерик, флегматик), характеризующихся предрасположенностью к развитию разных заболеваний с необходимостью *«давать разные лекарства разным больным»*, позволяет считать его предвестником предсказательной, профилактической медицины.

Всему миру хорошо известно имя великого врача средневековья Ибн Сины (Авиценны), который изложил основные принципы профилактической

медицины, актуальные до настоящего времени. Авиценна (980-1037 г.г. н.э.) особое внимание уделял образу жизни человека (диете, режиму питания и сна, физическим упражнениям). *«Здоровье сохранить – задача медицины, болезней суть понять и устранить причины. Не забывай о том, что от болезни лучшая защита лечить болезнь, пока она сокрыта»*. Можно допустить, что это предтеча современного профилактического направления медицины.

Необходимо отметить, что вплоть до XVIII-XIX веков профилактическая медицина была в основном эмпирической. Большинство её рекомендаций не были научно обоснованы. В это время ещё преобладали рекомендации гигиенического характера. В начале и середине XX века в связи с широким распространением инфекционных заболеваний стали активно разрабатываться профилактические противоэпидемические мероприятия. В некоторых случаях врачи стали предупреждать болезни раньше, чем была установлена их причина. Так, Э. Дженнер изобрёл прививку против оспы (в 1796 г.) на 100 лет раньше открытия её возбудителя. В дальнейшем благодаря разработке методов вакцинации, открытию множества антибактериальных, противовирусных, противогрибковых и противопаразитарных препаратов в первой половине XX века летальность от инфекционных заболеваний значительно уменьшилась. В 1979 году ВОЗ официально объявила о том, что натуральная оспа, благодаря вакцинации населения, полностью искоренена. В настоящее время практически не встречаются и такие инфекционные заболевания как чума и холера. В случаях крайне редкого их возникновения они легко излечиваются.

Идея о необходимости разработки профилактического направления в медицине постоянно находилась в центре внимания выдающихся учёных всего мира, в том числе и наших соотечественников. Точка зрения М.Я. Мудрова (1776-1831): «лечить надо не болезнь, а больного» полностью разделялась Н.И. Пироговым (1810-1880), С.П. Боткиным (1832-1889) и

другими представителями отечественной медицинской науки. Они были убеждены, что будущее принадлежит профилактической медицине. Эти идеи подтверждались данными научных исследований, о чём писал лауреат Нобелевской премии 1908 г. И.И. Мечников: «Чем более подвигается наука в изучении причин болезни, тем более выступает то общее положение, что предупреждать болезни гораздо легче, чем лечить их» (1903).

В первой и особенно во второй половине XX века официально зафиксирована серьёзная победа над многими инфекционными заболеваниями, что привело к принципиально значимой смене основных причин летальных исходов у людей. На первый план выступили хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), которые называются «болезнями цивилизации». В настоящее время в развитых странах они являются основной причиной смерти больше, чем у 80% взрослых людей. Доля летальных исходов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, составляет 57-67%, с онкологическими заболеваниями – более 14%. Достаточно часто причиной смерти являются эндокринные и бронхолёгочные заболевания (Кукес В.Г. и соавт., 2016; Барышева В.О. и соавт., 2016; Апанасенко Г.Л., 2016; Калмыкова А.С. 2018; Сучков С.В., 2020).

Качественная смена парадигмы заболеваний, являющихся основной причиной летальных исходов, связана с научно-техническим прогрессом, который, с помощью изобретения новых вакцин, помогает одерживать победы над инфекционными заболеваниями и внешними (по отношению к человеческому организму) патологическими факторами. Значительный рост заболеваемости «болезнями цивилизации» повысил внимание к внутренним структурным, функциональным и метаболическим нарушениям в организме.

Человек, являясь продуктом биосферы, благодаря своему разуму, обеспечившему технический прогресс, оказывает большое влияние на окружающую среду. В эпоху научно-технического прогресса скорость развития социальных процессов значительно выше скорости изменений в

живом организме. В связи с этим в организме человека возникла значительная напряженность адаптационно-компенсаторных механизмов, увеличилась скорость метаболических процессов, что обусловило развитие хронического стрессового состояния, провоцирующего рост заболеваемости. Это потребовало получения глубоких познаний в механизмах адаптогенеза, нарушения которого есть начало формирования хронических заболеваний, для повышения возможностей диагностики такой патологии и формирования патогенетически обоснованного применения лекарственных препаратов.

Современные научно-технические достижения позволяют достаточно эффективно решать обозначенные задачи. «Диагностика достигла таких успехов, что здоровых людей практически не осталось» писал Бертран Рассел – лауреат Нобелевской премии 1950 г (Душенко К.В., 2004). Высокий уровень развития доказательной медицины, улучшающий состояние больных и увеличивающий продолжительность их жизни, способствует увеличению числа людей с хроническими заболеваниями. Доля последних в структуре всех заболеваний составляет 70%. Представления о здоровье и болезни стали трансформироваться (Пальцев М.А., 2011, 2012; Кукес В.Г. и соавт., 2016; Аполихин О.И. и соавт., 2018; Сучков С.В., 2020).

ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СУЩНОСТИ ЗДОРОВЬЯ

В историческом плане можно выделить три этапа развития медицины:

- медицина как искусство (до середины XX в);
- доказательная (научная) медицина (середина XX в - начало XXI в);
- персонализированная медицина (с начала XXI в.), когда наметился переход от «медицины болезни» к «медицине здоровья».

Несмотря на то, что в литературе имеется несколько сотен определений здоровья, до настоящего времени отсутствует общепринятое представление о его сущности. Наиболее часто упоминается определение, которое приводится в Уставе ВОЗ (1946): «Здоровье - это *состояние* (выделено нами) полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов». Это определение критикуется многими современными авторами (Вахитов И.Х., 2010; Лебедева-Несевря Н.А., Гордеева С.С., 2011; Боковец В.С. и соавт., 2013; Городецкая И.В., 2013; Калмыкова А.С., 2018). По их мнению, представление о здоровье как о состоянии полного благополучия во всех отношениях слишком идеализировано, абстрактно и субъективно. Абсолютного здоровья, как и его отсутствия, не бывает. В каждом организме свои особенности здоровья. Цитируемое определение не отражает его индивидуальные особенности, его динамичность, стадийность развития, интегральность.

Здоровье – интегрированный показатель состояния человека, отражение единства его биологического, социального и психического благополучия.

Основными факторами, определяющими здоровье, называют:

- наследственность;
- экологию;
- образ жизни;
- достижения медицины.

Согласно данным Межведомственной комиссии Совета безопасности РФ по охране здоровья населения (1994) и многих современных авторов, связь риска развития заболеваний с влиянием факторов образа жизни составляет 50%, внешней среды - 20%, генетических факторов - 20% и факторов медицинского обеспечения - 10% (Вахитов И.Х., 2010; Городецкая И.В., 2013; Боковец В.С. и соавт., 2013;).

Биологическая составляющая здоровья ассоциирована с генотипом человека, а социальная – с внешней средой и образом жизни, вместе определяющих его фенотип. Важнейшую роль в обеспечении здоровья играет система адаптационно-компенсаторных механизмов, активность которых постоянно изменяется при действии различных факторов внешней и внутренней среды. Диапазон адаптации зависит от количественных признаков фенотипических реакций, которые меняются в течение жизни человека, но особенно - в периоды формирования организма: эмбриональный, грудной, ранний детский, подростковый и юношеский (Калмыкова А.С., 2018). Таким образом, адаптационные возможности организма человека – продукт его генотипа и фенотипа, его биосоциальной природы.

Для характеристики здоровья в литературе используется очень большое количество различных понятий: гармония, состояние, категория, способность, свойство, качество, потенциал, сумма резервных мощностей организма и др. Одним из первых определение понятия «здоровье» предложил Гиппократ (460-370 г.г. до н.э.), согласно которому «здоровье - гармония противоположно направленных сил организма». Определение, получившее статус классического. Немецкий философ Ф. Ницше (1844-1900), серьёзно болевший на протяжении всей своей жизни, писал: «Здоровье есть *динамический процесс*». По его мнению, болезнь – величайший урок, а здоровье – проверка на прочность (Аверкина Е.И., 2009). О том, что здоровье – это не статическое состояние, а динамический процесс декларируется в

ряде работ и других авторов (Давыдовский И.В.,1969; Казначеев В.П. и соавт.,1980). Согласно точке зрения И.В. Давыдовского (1969), здоровье и болезнь следует рассматривать как особые виды *приспособительных процессов*.

В последние годы часто подчёркивается, что здоровье – это непрерывный процесс приспособления организма к факторам окружающей среды, а его мерой являются адаптационные возможности (Казначеев В.П. и соавт.,1980; Агаджанян Н.А. и соавт. 2004). Интенсивность внешнего воздействия влияет на активность генетического аппарата клеток, а тот – определяет напряженность процесса адаптации. Последний через систему РНК обеспечивает синтез нуклеиновых кислот и белка, образующих системный структурный след, являющийся основой адаптации. Для нормальной адаптационной реакции характерны пределы, в которых изменяется фенотип без изменения генотипа (Пеньковская Р.М.,2001; Северцев А.С.,2005).

Учитывая глобальность концепции здоровья (субъективность и объективность его содержания), ассоциированного с междисциплинарностью, многоплановостью, многофункциональностью, можно прийти к заключению, что практически невозможно дать точное определение этого понятия. Однако необходимость разработки рекомендаций по сохранению и улучшению здоровья является триггером углубления представлений о его сущностной основе (Баевский Р.М., Берсенева А.П., 1997; Лебедева-Несевря Н.А., Гордеева С.С., 2011; Городецкая И.В., 2013; Калмыкова А.С., 2018; Чедов К.В. и соавт., 2020).

По нашим представлениям, *здоровье - это генетически детерминированный физиологический процесс, характеризующийся динамическим развитием филогенетической адаптации, обеспечивающей сохранение гомеостаза организма в условиях действия факторов социальной и природной среды*. Такое определение отражает основную суть здоровья и

может быть трендом разработки индивидуальных оздоровительных мероприятий. *Переход от здоровья к болезни осуществляется через ряд функциональных состояний, пограничных между нормой и патологией, представляющих собой определённые донозологические стадии.* Ранняя диагностика и коррекция донозологических нарушений играет важную роль в сохранении здоровья.

Люди часто желают друг другу хорошего здоровья, считая его наиболее ценным благом, но не всегда задумываются над тем, что это благо в значительной степени зависит от каждого человека. «Всегда в себе самом источник благ своих» - Евгений Баратынский. Согласно мнению И.В. Михеля (2016), человек должен нести персональную ответственность за своё здоровье, за качество своей жизни. Продолжая эту мысль, можно добавить, что за правильный образ жизни детей ответственны, в первую очередь, их родители. Одним из эпигенетических механизмов, влияющих на развитие плода, является питание матери во время беременности. Дефицит белка во внутриутробном периоде является причиной нарушения метилирования промоторов генов глюкокортикоидных, ангиотензиновых рецепторов, PPAR γ , что влечет за собой их изменение.

ВВЕДЕНИЕ В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННУЮ МЕДИЦИНУ

В связи с тем, что главную роль в развитии современной медицины начинает играть парадигма оздоровления человека вместо парадигмы лечения заболеваний, всё большее распространение получает новая концепция здравоохранения, так называемая 4П-медицина, основателем которой является руководитель института системной биологии (США), профессор Лерой Худ (2013).

Она базируется на четырёх основополагающих принципах:

- предиктивность (предсказательность);
- превентивность (профилактическая направленность);
- персонализация (индивидуальный подход);
- партисипативность (соучастие, партнёрство).

С целью координации развития 4П-медицины в Брюсселе в 2011 году была создана Европейская ассоциация персонализированной медицины (EPEMED).

Следует отметить, что в настоящее время предлагаются новые принципы этой концепции, превращающей её в 5-П, 6-П и т.д. медицину. С нашей точки зрения, предлагаемые принципы можно и нужно учитывать, но не следует «ломать» общий смысл новой концепции современного Здравоохранения, тем более на данном этапе её становления. В современной медицинской литературе для обозначения этой концепции используется слишком большое количество названий: «предиктивно-превентивная медицина», «персонализированная медицина», «партисипативная медицина», «4П-медицина», «персонифицированная медицина», «прецизионная медицина», «конвенционная медицина», «трансляционная медицина» и др. В приказе Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 года она называется «предиктивная, превентивная и персонализированная медицина».

В большинстве современных работ используется термин «персонализированная медицина», декларирующий индивидуальный подход к ведению пациентов. На данном этапе развития медицины этот термин является наиболее приемлемым, т.к. он постулирует необходимость проведения профилактических мероприятий с учетом генетически детерминированной предрасположенности к определенным заболеваниям, а также с учетом образа жизни конкретного пациента. «До тех пор пока здоровье не станет центральным объектом внимания, существующая в стране система медицинской службы не может даже чисто номинально трактоваться как здравоохранение» писал В.Г. Ерохин (1985). Центральным объектом внимания здоровье становится лишь при формировании 4П-медицины.

Основное предназначение 4П медицины – обеспечение перехода от «защитно-оборонительной» медицины к наступательной «предиктивно-превентивной», направленной на программирование здоровья и долголетия конкретного человека. При этом значительно увеличится доля медицинского обеспечения в процентном соотношении факторов здоровья за счет внедрения генодиагностики, генопрофилактики, генотерапии, генетической паспортизации населения (Михель И.В., 2016).

Базовыми компонентами персонализированной медицины являются трансляционная, прецизионная, научно-доказательная, конвенциональная виды медицины. Трансляционная медицина сформировалась в основном из научно-доказательной (Пальцев М.А., Белушкина Н.Н., 2012). Вклад трансляционной медицины в персонализированную заключается в процессах перевода научных достижений молекулярной медицины в медицинскую практику с целью определения предрасположенности человека к разным заболеваниям. Это необходимо для доклинической диагностики патологических состояний, а также для решения вопроса о целесообразности оказания медицинской помощи.

Прецизионная медицина, характеризующаяся высокой точностью, является основным компонентом персонализированной медицины. По своей сути, прецизионная медицина – это индивидуальная медицина, согласно которой лечение и профилактика осуществляются с учётом: 1) данных генетического портрета человека, 2) образа жизни, 3) конкретных экологических условий.

Одним из компонентов персонализированной медицины является также и конвенциональная медицина. Она ориентирована на практику оказания быстрой медицинской помощи согласно стандартам лечения заболеваний, утверждённым Министерством Здравоохранения РФ, что помогает выиграть время для более углублённого обследования пациента. Официальная доказательная медицина – это медицина сегодняшнего дня, которая является трамплином для развития новой модели здравоохранения.

В настоящее время формируется необходимость трансформации доказательной медицины, характеризующейся использованием стандартных методов лечения с количественно подтверждённой достоверностью их эффективности, в качественно новую персонализированную медицину. Врач, который использует методологию доказательной медицины, по сути дела, занимается лечением *среднестатистического больного*, надеясь, что болезнь у его пациента является типичной. В связи с этим доказательную медицину ещё называют медициной надежды (Тищенко П.Д. и соавт.,2016).

Персонализированная медицина в основном ориентируется на индивидуальность биологической организации человека. Вместе с тем она не отказывается от типологий и алгоритмов доказательной медицины (Тищенко П.Д. и соавт.,2016). Для персонализированной медицины характерно обеспечение перехода от диагностики и лечения болезней отдельных органов и систем организма к методам предсказания и профилактики их развития, сохранения здоровья не только у конкретного человека, но и у его потомков.

Английский поэт и учёный А. Поуп (1688-1744) писал, что «каждый человек отличается от другого и с каждым днём отличается от самого себя». В этих словах подчёркивается проблема индивидуальности человека, которая характеризуется чрезвычайной лабильностью. Безусловно, это относится не только к ежедневным изменениям социальной и психоэмоциональной индивидуальности, но и к изменениям многофакторной биологической индивидуальности, оценка которых необходима для персонализированного обеспечения профилактических мероприятий.

Концепцию персонализированной 4П-медицины в настоящее время следует рассматривать не как этап революции, а скорее – как этап эволюции современной модели здравоохранения (Пальцев М.А., Белушкина Н.Н., 2012). В связи с этим необходимо подчеркнуть, что качественные изменения, возникающие при формировании персонализированной медицины на фоне количественных изменений доказательной медицины, в силу их альтернативного взаимодействия, в дальнейшем будут трансформироваться в количественные изменения и обратно (волнообразный эволюционный процесс).

Термин «персонализированная медицина –personalized medicine» впервые появился в названии монографии американского учёного Кевала К. Джайна в 1998 году. Рождение этого термина неразрывно связано с достижениями молекулярной медицины (Пальцев М.А., 2011). Представления о персонализированной медицине значительно углубились после расшифровки генома человека в начале XXI века.

В настоящее время главной целью здравоохранения является формирование новой медицины, базирующейся на расшифровке генома каждого человека, внедрении результатов генетического тестирования. Это даёт возможность распознавать «слабые места» организма, ассоциированные с генетически детерминированной предрасположенностью к определённым

заболеваниям, оценивать особенности здоровья, а также возможные реакции организма на определённые лекарственные препараты.

Основой принципиально новой медицинской стратегии являются такие базовые принципы, как:

- планирование здоровья детей с использованием генетической информации о родителях;
- пренатальная диагностика;
- ранняя диагностика на стадии доклинической патологии при хромосомных заболеваниях, моногенных болезнях, врождённых пороках развития, фетально запрограммированных заболеваниях;
- идентификация фармакотерапевтических мишеней,
- обоснование фармакокорректирующих и фармакопревентивных мероприятий,
- предсказание продолжительности жизни (Кукес В.Г. и соавт., 2016; Барышева В.О. и соавт., 2016; Аполихин О.И. и соавт., 2018; Сучков С.В., 2020; Chan I.S. et al., 2010; Jain K.K., 2011; МикроРНК Kanda D.M. et al., 2012).

АТЕРОСКЛЕРОЗ – ЭТО БОЛЕЗНЬ ИЛИ ОСОБЕННОСТЬ ЗДОРОВЬЯ?

Одной из наиболее жизненно значимых проблем медицины, касающихся здоровья, продолжительности жизни населения планеты, является атеросклероз. Для того, чтобы как можно раньше диагностировать его доклинические стадии, необходимо иметь глубокое представление о его сущности. Между тем, выдающийся отечественный кардиолог Е.И. Чазов в 1998 году признавал, что «не раскрыта суть атеросклероза, его исходные причины». Нет точного ответа на вопрос: атеросклероз – это больше болезнь или больше здоровье? До настоящего времени нет точного обоснованного определения атеросклероза, а следовательно нет и глубокого его понимания.

Согласно определению ВОЗ, атеросклероз – это переменная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медиа). По нашему мнению (Неудахин Е.В. и соавт., 2018, 2019), это слишком суженное представление об атеросклерозе, не отражающее его молекулярно-генетические аспекты, процессы многоэтапного развития, особенности альтернативного взаимодействия его многочисленных патогенетических звеньев.

В современной литературе определения атеросклероза очень противоречивы. Так, по мнению Н.А. Мазура (2015), Ю.А. Карпова (2016), В. Herrero-Fernandez et al. (2019) и многих других авторов, атеросклероз – это *хроническое неспецифическое сосудистое* (воспалительное, аутоиммунное, метаболическое, дегенеративное, мультифакторное и т.д.) *заболевание*, характеризующееся утолщением интимы и образованием атеросклеротических бляшек, ассоциированных с нарушением ламинарного потока и повреждением эндотелия. Некоторые авторы (Леоньева И.В., 2005; Шогенова М.Х. и соавт., 2015) именуют его (совершенно справедливо) не

заболеванием, а *патологическим* (или атеросклеротическим) *процессом*. В своё время академик И.В. Давыдовский (1969), рассматривая атеросклероз как биологическое явление, отвергал его нозологическую сущность. Он считал атеросклероз *естественным возрастным процессом*, который начинается в детстве и которого не миновать никому. Памятуя слова И.В. Давыдовского, Н.И. Яблучанский и Н.В. Макиенко (2011) признавали атеросклероз судьбой человека, а И.А. Латфуллин (2015) – единственной болезнью, генетически предназначенной каждому. С позиции своей филогенетической теории общей патологии человека, В.Н. Титов (2014) утверждает, что атеросклероз – это не заболевание, а трофологическое нарушение, ассоциированное с мобилизацией адаптационно-компенсаторных реакций в организме, сопровождающееся развитием болезни накопления в виде атероматоза. Такое определение ещё указывает и на активное участие в патогенезе атеросклероза хронического стресса.

Таким образом, по данным литературных источников, атеросклероз представляет собой закономерный (генетически запрограммированный) процесс развития живого организма от жизни к смерти. Его можно считать переходным (между здоровьем и болезнью), донозологическим (патофизиологическим, по своей сути) процессом, который на разных этапах жизни человека может осложняться нозологическими состояниями – заболеваниями. Жизнь – это активная самоподдерживающаяся форма существования систем организма благодаря *адаптивному* приспособлению к факторам окружающей среды.

Согласно нашим представлениям (Неудахин Е.В. и соавт., 2018, 2021), *атеросклероз – это генетически запрограммированный, мультифакторный патофизиологический процесс, характеризующийся альтернативным взаимодействием прогрессирующих обменных нарушений в организме, ассоциированных с активностью адаптационно-компенсаторных реакций, который в финальной стадии своего развития манифестирует*

атероматозным повреждением артерий эластического и мышечно-эластического типов. Следовательно, атеросклероз – закономерный биологический процесс, протекающий в живом организме от зачатия до смерти. Его основой являются адаптационно-компенсаторные реакции, свидетельствующие о состоянии хронического стресса.

Сложность и многогранность этого процесса, альтернативное его взаимодействие со всеми органами и системами организма, активное участие в адаптационно - компенсаторных реакциях организма определяют множество теорий и научных взглядов на его патогенетическую сущность. К настоящему времени, по нашим данным, предложено больше 40 его теорий. Среди них наиболее упоминаемые и обоснованные: 1) инфекционная (воспалительная) Рудольфа Вихерта (1889); 2) холестериновая (липидно-инфильтрационная) Н.Н. Аничкова (1913); 3) эмоционально-стрессовая А.Л. Мясникова (1965); 4) мембранная R.I. Jacksona (1974); 6) аутоиммунная (воспалительная) А.Н. Климова (1980); 7) рецепторная М.Брауна, Д. Голустейна (1985); 8) эндотоксиновая И.А. Аниховской с соавт. (2015).

Известно, что среди теорий атеросклероза на протяжении многих лет доминирующую роль играла и продолжает играть холестериновая теория. Однако по данным многочисленных клинических, экспериментальных, патологоанатомических исследований, не всегда подтверждаются коррелятивные связи между гиперхолестеринемией и тяжестью атерогенных нарушений. Выраженные признаки атеросклероза могут наблюдаться у лиц с нормальным или даже низким уровнем холестерина. В литературе часто приводятся примеры выраженных проявлений атеросклероза у молодых солдат, погибших во время военных действий, у молодых узников концлагерей с признаками кахексии (Коваленко В.Н. и соавт., 2010; Литовский И.А., Гордиенко А.В., 2013). Безусловно, в этих случаях атеросклероз – проявление хронического стресса. По мнению А.М. Вихерта с соавт.(1974), развитие атеросклероза в экономически развитых странах в

основном связано не с характером питания, а с возрастанием стрессовых влияний, обусловленных урбанизацией населения.

В последние годы сформировалось представление об определяющей роли в патогенезе атеросклероза нарушений кишечной микробиоты, сопровождающихся избыточным образованием кишечного липополисахарида (ЛПС), называемого эндотоксином. Это позволило И.А. Аниховской с соавт. (2015) предложить эндотоксиновую теорию, которая может претендовать на роль ключевой, т.к. бактерии появились на Земле на несколько миллиардов лет раньше человека. Исследования М.Я. Яковлева (2003,2021), И.А. Аниховской с соавт. (2006), свидетельствуют о том, что увеличение физиологической концентрации ЛПС в общем кровотоке человека сопровождаются улучшением его физического состояния, улучшением энергетического обеспечения его тканей. Это позволяет авторам прийти к закономерному выводу, что кишечный эндотоксин (ЭТ) – «облигатный фактор механизма адаптации и общего адаптационного синдрома», «экзогормон» - свидетель напряжённости в организме, маркёр атерогенности, адаптоспособности, фактор риска. Длительный стресс (иными словами, хронический стресс) – причина формирования эндотоксиновой агрессии, обуславливающей развитие атеросклероза.

Клинические проявления атеросклероза, как правило, встречаются у взрослых людей. В связи с этим в его развитии принято выделять два периода: доклинический и клинический (Леонтьева И.В., 2005). Доклинический (донозологический) период на разных этапах жизни человека может осложняться нозологическими состояниями, т.е. трансформироваться в клинический период. Последний в большинстве случаев манифестирует такими заболеваниями, как

— ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, аритмия);

- цереброваскулярные заболевания (транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт);
- атеросклероз аорты;
- атеросклероз мезентеральных артерий;
- атеросклероз периферических артерий;
- атеросклероз почечных артерий (Латфуллин И.А., 2015).

В детском возрасте клинические проявления атеросклероза, как правило, отсутствуют. Однако в результате многочисленных исследований, в первую очередь патологоанатомических, получены убедительные данные о морфологических изменениях атеросклеротического характера в виде липидных пятен и липидных полосок в сосудах у детей (Бисярина В.П. и соавт., 1986; Berenson G.S. et al., 1998; Хоффман Дж., 2006). Кроме того в литературе имеется много свидетельств о наличии метаболических атерогенных нарушений у детей. В этом плане мы согласны с точкой зрения Э.Ю. Юрьевой с соавт. (2014), что атеросклероз – «детское заболевание, которое проявляется в более старшем возрасте». В связи с вышесказанным, профилактика атеросклероза должна начинаться в детском возрасте. Подобная информация – хороший стимул для продолжения исследований по выявлению факторов риска атеросклероза, расширению его диагностических возможностей, установлению новых патогенетических звеньев, углублению представлений о его патогенетической сущности.

Скорость развития атеросклероза у всех людей разная. Она зависит от многочисленных экзогенных и эндогенных факторов, формирующих многочисленные отдельные патогенетические звенья, объединяющей сущностью которых являются адаптационно-компенсаторные реакции, направленные на сохранение гомеостаза организма. Здесь уместно вспомнить слова великого нашего соотечественника А. Д. Сперанского, который в своей работе «Элементы построения теории медицины» в 1935 году писал: « До тех пор, пока природа всех без исключения патологических процессов не

будет объединена каким-либо общим признаком, пока к методу разделения болезней по различию мы не добавим метод объединения их по сходству, у нас не будет теории медицины». И ещё: «Организм на огромное количество повреждающих факторов отвечает относительно небольшим набором стандартных форм реагирования». Такую стандартную форму реагирования организма Г. Селье (1977) назвал «общим адаптационным синдромом», или *стрессом*.

Под влиянием экзогенных и эндогенных факторов возникает процесс мобилизации защитных (адаптивных) сил организма, т.е. гипердаптоз, хронический стресс (по В.М. Дильману, 1986). Последний формирует типичную болезнь старения – атеросклероз. По мнению В.М. Дильмана (1986), механизмы развития хронического стресса, атеросклероза и старения – одна и та же категория явлений, представляющих болезни адаптации. Следовательно, несмотря на очень большое количество (больше сорока) теорий атеросклероза, предложенных разными авторами, самой адекватной и обоснованной следует признать *стрессовую теорию*. Она объединяет и объясняет все предложенные теории, которые являются лишь её патогенетическими звеньями. По мнению А. Эйнштейна (цит. по Б.Г. Кузнецову, 1963), *стрессовую теорию следует рассматривать как «единую теорию медицины»*. Мы считаем, что именно «единая теория медицины» и должна лежать в основе теории атеросклероза.

Атеросклероз – это проблема здоровья человека, качества его жизни, её продолжительности и старения. В связи с этим проблематика этого состояния должна рассматриваться с позиции персонализированной медицины. В настоящее время происходит активное формирование основных принципов персонализированного обеспечения диагностических и профилактических мероприятий при развитии атеросклеротического процесса.

Атеросклероз и старение – это неизбежные взаимосвязанные, генетически детерминированные биологические явления в жизни человека, с

которыми ассоциированы качество его здоровья и продолжительность жизни. Скорости развития атеросклероза и старения зависят от сопровождающего их хронического стресса (напряжённого адаптационно-компенсаторного процесса организма). Хронический стресс является неизбежным, но управляемым процессом. На него можно воздействовать с помощью методов персонализированной медицины.

Определяющую роль в развитии атеросклероза и старения играет индуцированная хроническим стрессом митохондриальная недостаточность, сопровождающаяся нарушением образования АТФ, развитием энергодефицита, повреждением митохондриальной ДНК. Для нормального функционирования цикла трикарбоновых кислот и дыхательной цепи в митохондриях необходимо оптимальное генетическое обеспечение синтеза белков, ферментов и коферментов, связанных с определёнными витаминами и микроэлементами, а также восстановление релевантной (существенной) активности митохондриальной ДНК.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АТЕРОГЕНЕЗА

Наши знания о роли генетики при нарушениях, влияющих на метаболизм липидов и липопротеинов, продолжают множиться вместе с достижениями в области геномных технологий, а также благодаря их доступности. Генетическое тестирование позволяет диагностировать заболевания, рассчитывать их риски для пациентов, выявлять биологических родственников и предлагать на основе выявленных мутаций персонализированный подход к терапии. В настоящее время ещё недостаточно широко используется генетическое тестирование при нарушениях липидного обмена, но со временем оно будет играть ключевую роль в лечении и ведении детей с такими нарушениями. У большей части лиц, имеющих генетическую предрасположенность к атеросклерозу, ассоциированную с моногенными формами дислипидемий, затруднена диагностика и, следовательно, своевременная профилактика данной патологии. В связи с этим одной из основных задач здравоохранения является выявление лиц с повышенным риском развития атеросклероза вследствие моногенных наследственных заболеваний.

Применение метода массового параллельного секвенирования (секвенирование последующего поколения - Next-Generation Sequencing - NGS) при обследовании симптоматических пациентов произвело революцию не только в изучении этиологии заболевания (открытие новых генов), но и в более глубоком понимании патогенеза. Хотя новые геномные технологии все еще находятся в стадии разработки, а данных об использовании этой методологии для целей скрининга все еще недостаточно, исследование генома может стать мощным инструментом для выявления лиц, подверженных риску развития атеросклероза. Использование геномных технологий откроет путь к внедрению персонализированной профилактики атеросклероза (Peterlin A. et al., 2019).

Клинически выраженная дислипидемия является результатом взаимодействия между факторами генетической предрасположенности и вторичными негенетическими факторами (Hegele R.A., 2009). В большинстве случаев диагноз дислипидемии и назначение лекарственных препаратов базируется на клинических и биохимических данных. Однако в ряде стран ДНК-диагностика является составной частью таких диагностических алгоритмов (Fouchier S.W. et al., 2001). Кроме того, анализ ДНК вытесняет традиционные биохимические методы диагностики, например при постановке диагноза синдрома хиломикронемии, вызванного дефектами липопротеинлипазы (LPL) или ее кофакторами (Hegele R.A. et al., 2014). Большинство других редких моногенных дислипидемий также можно диагностировать, используя методы молекулярной генетики (Farhan S.M., Hegele R.A., 2014).

Полученная информация важна для прогноза заболевания, выбора тактики лечения и медико-генетического консультирования семьи. Увеличение доступности и снижение стоимости секвенирования нового поколения позволит проводить скрининговые исследования с целью выявления рисков заболевания на ранних стадиях и в дальнейшем предупреждать развитие тяжелых осложнений.

Высокий потенциал генетического скрининга для профилактики атеросклероза оценен в отношении генов, мутации в которых ассоциированы с развитием моногенных дислипидемий. Молекулярная основа большинства моногенных дислипидемий с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования достаточно хорошо изучена (Farhan S.M., Hegele R.A., 2014; Hegele R.A. et al., 2015).

В настоящее время известно о 25 генах (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *STAP1*, *APOE*, *LDLRAP1*, *LIPA*, *ABCG5*, *ABCG8*, *MTP*, *SAR1B*, *ANGPTL3*, *CETP*, *LIPC*, *SCARB1*, *ABCA1*, *APOA1*, *LCAT*, *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *GPIHBP1*, *GPD1*, *APOC3*), мутации в которых приводят к развитию дислипидемий. В

некоторых случаях, мутации в одном из нескольких генов могут привести к фенотипу, схожему с аутосомно-доминантной гиперхолестеринемией. В остальных случаях различные фенотипы (фенотипическая вариабельность) могут наблюдаться в результате разных мутаций в пределах одного и того же гена, например, мутации в генах *APOB* и *PCSK9*, кодирующие аполипопротеин В и пропротеинконвертазу субтилизин/кексин тип 9. Соответственно, это может привести к развитию, в зависимости от их функционального влияния, либо к гиперхолестеринемии, либо к гипохолестеринемии. В дополнении к биохимическим нарушениям, некоторые моногенные дислипидемии могут проявляться специфическими симптомами и признаками, представляющими известные синдромы (Rahalkar A.R, Hegele R.A., 2008).

До недавнего времени в ДНК-диагностике моногенных дислипидемий использовалась только технология автоматизированного секвенирования кодирующих регионов (экзоны) отдельных генов (по Сенгеру), которая была экономически затратной и требовала много времени для получения результатов. Но с появлением массового параллельного секвенирования стало возможным за короткий промежуток времени секвенировать весь геном человека. NGS, являясь относительно новой технологией, в настоящее время применяется для генетического тестирования, регулярно используется в научных исследованиях и все чаще - в клинике. Массовое параллельное секвенирование не только является современной технологией генетического тестирования, но также имеет высокий потенциал для выявления семейных мутаций и мутаций, возникших впервые (*de novo*).

В настоящее время в генетической диагностике заболеваний технология массового параллельного секвенирования применяется в виде использования отдельных панелей генов (таргетные панели), секвенирования экзона (ПЭС) и секвенирование всего генома (ПГС). Таргетные панели позволяют секвенировать определенную группу клинически значимых генов и

проводить фенотип - генотипические корреляции. Однако увеличивающееся количество вновь открытых новых генов сместило их использование в пользу полноэкзомного и полногеномного секвенирования.

Для генетической диагностики в клинической практике широкое применение получило использование полноэкзомного секвенирования. ПЭС направлено на секвенирование белок-кодирующей области генома, которая составляет приблизительно 1–2%. Благодаря использованию ПЭС, выявляемость мутаций, связанных с заболеванием может достигать 85% (Choi M. et al., 2009, Poduri A. et al., 2014)

Другой, активно внедряющейся методикой массового параллельного секвенирования в клиническую практику, является полногеномное секвенирование, которое позволяет идентифицировать любую поломку в геноме (от точечных мутаций в кодирующей части гена - в экзоне и некодирующей части – в интроне, а также в регуляторной области до хромосомных микроперестроек) (Stavropoulos DJ. et al., 2016). Нетранслируемые регионы, которые могут играть регуляторную роль (например, некодирующие РНК или сайты связывания транскрипции) вместе с потенциальными сайтами кодирования белка охватывают 99% генома. В настоящее время не совсем ясно влияние на геном процессов транскрипции и трансляции. Авторами научных публикаций по данной проблеме было показано, что они могут влиять на уровни экспрессии или сплайсинга мРНК. Растущее число таких мутаций имеет прогностическую и терапевтическую значимость с точки зрения персонализированной медицины. Глубокие интронные варианты связаны более чем с 75-ю генетическими состояниями. Некоторые лаборатории начали предлагать полногеномное секвенирование вместо или в дополнение к секвенированию экзома. Полный геном имеет примерно 4,5–5,0 миллионов однонуклеотидных вариантов и вариантов вставка/делеция на образец. После фильтрации из распространенных и, вероятно доброкачественных вариантов около 400 000 вариантов обычно

остаётся для интерпретации в контексте клинической информации. К преимуществам полногеномного секвенирования, по сравнению с секвенированием экзома, относится возможность идентифицировать вариации числа копий с более высокой чувствительностью и лучшим разрешением, чем при полноэкзомном секвенировании. Другими достоинствами методики являются более равномерная глубина покрытия и высокий потенциал для выявления других типов мутаций, как экспансии тринуклеотидных повторов, а также одновременное секвенирование митохондриальной ДНК.

ПГС и ПЭС успешно применяются в клинической практике для выявления причинных мутаций в генах при большом количестве различных моногенных заболеваний. Во многих случаях мутации обнаруживаются в новых генах, участие которых в патогенезе дислипидемий раньше было неизвестно (Boycott KM. et al., 2013). Однако ПГС и ПЭС примерно в 50% случаев выявляют мутации в хорошо известных генах при новом или атипичном течении заболеваний (Boycott KM. et al., 2013). Учитывая многочисленные литературные данные, исследователи в большинстве случаев с целью диагностики моногенных дислипидемий с применением технологии NGS, нацеливаются на поиск мутаций в генах *ABCG5*, *APOE*, *APOB*, *LIPA*, *ABCA1*, *LPL* и *ANGPTL3* (Rios J. et al., 2010). Благодаря технологии NGS открываются новые гены, ассоциированные с нарушением липидного обмена, как, например, ген *STAP1*, мутации в котором приводят к аутосомно-доминантной семейной гиперхолестеринемии (Fouchier S.W. et al., 2014).

Генетическое тестирование может подтвердить диагноз моногенной формы гиперхолестеринемии (Don P. Wilson. et al., 2016). В мире много людей с уровнем ЛПНП в «промежуточной зоне», у которых диагноз не определен. В данном случае трудно сказать, что у индивидуума имеется моногенная форма гиперхолестеринемии, так как такое содержание ЛПНП

клинически может не проявляться. Особенно это актуально для детей раннего подросткового возраста, у которых уровень ЛПНП 130 мг/дл и у которых имеется мутация в причинном гене. Раннее выявление и лечение таких детей снизит заболеваемость и смертность от данной патологии (Starr B. et al., 2008).

Генетический диагноз в некоторых случаях может помочь предсказать ответ на терапию, особенно при использовании новых методов лечения. Например, ингибиторы PCSK9 малоэффективны у пациентов с мутацией в гене *LDLR*, которая приводит к полной остановке синтеза соответствующего функционального белкового продукта. Тщательные попытки увеличить количество рецепторов ЛПНП в случае такой мутации не приводят к снижению уровня ЛПНП. Однако у лиц с остаточной функцией рецептора ЛПНП, ингибиторы PCSK9 могут быть полезными терапевтическими средствами. Чувствительность генетического тестирования при семейной гиперхолестеринемии (СГ) зависит также от этнической принадлежности. У 15–40% людей с СГ мутации в генах могут быть не идентифицированы современными молекулярными методами. Это все равно не исключает данный диагноз у них. Кроме того, современные методы могут не идентифицировать мутации в промоторном участке гена (3'UTR), ответственного за гиперхолестеринемиию.

В последнее время секвенирование экзона стало более доступным. Перед назначением данного исследования с целью выявления мутаций в генах, ответственных за развитие атеросклероза необходимо убедиться, что интересующие типы мутаций могут быть определены с помощью данной технологии. Независимо от используемого метода молекулярного тестирования необходимо получить консультацию клинического генетика для правильной интерпретации результатов исследования, особенно в случае выявления варианта с неизвестной клинической значимостью (Ned R.M., Sijbrands E.J., 2011)

Развитие генетического тестирования привело к медленному изменению парадигмы в клинической практике. В настоящее время мы вступаем в эру персонализированной медицины а, в конечном итоге - в эру превентивной медицины. В ближайшие годы существующие методы и результаты станут более понятными, а дополнительные тесты, вероятно, станут более доступными, точными и широко используемыми, что может привести к смещению клинического фокуса с фенотипа на генотип (Hamilton L. et al.,2021)

Кроме того, тестирование РНК потенциально имеет те же преимущества, что и ПГС. Поэтому нет необходимости анализировать такой большой объем данных. Тестирование РНК потенциально выявляет любые ошибки, включая интронные варианты, приводящие к неправильному сплайсингу или последовательности транскриптов. Пациенты, у которых СГ вызвана вариантом, затрагивающим ген аполипопротеина В (*APOB*), могут получить наибольшую пользу от тестирования РНК. В будущем исследование транскрипции и трансляции гена *APOB* может оказаться полезным для определения этиологии заболевания у пациентов с не идентифицированным в настоящее время вариантом. Однако секвенирование РНК может быть затруднено из-за необходимости тканеспецифического выделения молекулы. В случае тестирования гена *APOB* для соответствующего секвенирования РНК потребуется ткань печени.

Генотипирование позволяет получить важную информацию о генетическом статусе организма человека, унаследованного от генетических родителей. С помощью генотипирования можно создать генетический паспорт, который отражает уникальные генетические данные каждого человека, предрасположенность к наследственным, мультифакториальным и другим заболеваниям (Баранов В.С., 2009). Очень актуальной для персонализированной медицины является информация о генных сетях, представляющих собой группу функционально взаимосвязанных генов,

обеспечивающих формирование фенотипических признаков организма. Информация о генных сетях у пациента с конкретным мультифакториальным заболеванием позволяет разработать комплекс индивидуальных профилактических мероприятий.

В настоящее время многие учёные-генетики убеждены в том, что данные генетического тестирования могут обосновать новые представления о патогенезе многих заболеваний у человека, о способах их передачи от одного поколения к другому, объяснить причины неблагоприятных реакций лекарственных препаратов.

Проблема индивидуальной чувствительности организма к действию лекарственных препаратов заслуживает особого внимания. Решением этой проблемы активно занимается клиническая фармакогенетика, которая изучает роль генетических факторов в формировании указанной чувствительности. Её повышение или снижение может быть связано с нарушением экспрессии генов, контролирующих синтез и активность ферментов биотрансформации (изоферменты цитохрома P-450, ферменты II фазы биотрансформации) лекарственных средств, транспортёров, осуществляющих всасывание, распределение и выведение их из организма, а также с генами, кодирующими белковые структуры, поддерживающими функциональную активность ферментов, рецепторов ионных каналов. Установленные с помощью фармакогенетических методов закономерности позволяют врачу индивидуально подбирать каждому конкретному пациенту необходимые препараты в оптимальных дозах (Сычёв Д.А., 2011). Фармакологический ответ у пациента ассоциирован с особенностями его генетического аппарата, в первую очередь, с полиморфными участками генов, принимающих участие в осуществлении фармакокинетических и фармакодинамических процессов (Сычёв Д.А., 2011; Yan Q., 2010).

В современной литературе появилась гипотеза (CV/CD) о том, что набор широко распространенных полиморфизмов в генах человека возможно

предрасполагает к развитию таких сложных патологических процессов, как атеросклероз. Безусловно, эта проблема заслуживает в настоящее время самого пристального внимания.

С помощью фармакогенетического тестирования возможно определение генотипа (генетической конституции) человека, его индивидуальной фармакочувствительности (Innocenti F., 2005), что позволяет прогнозировать ответ организма на лекарственные препараты и благодаря этому – осуществлять персонализированную тактику лечения пациентов (Кеваль К. Джайн, 2009).

Связь между генами и атеросклерозом является комплексной. Наследственная предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) варьирует от 40 до 60%. На большинство сердечно-сосудистых нарушений влияют взаимодействия между множественными генами и факторами окружающей среды.

Достижения в области лабораторной генетики показали, что генетические нарушения значительно влияют на восприимчивость к атеросклеротическим поражениям сосудов. В последние годы выявлено большое количество генов-кандидатов, генетических полиморфизмов и локусов восприимчивости, связанных с атеросклерозом. Их число быстро растет. Они включают гены, ассоциированные с метаболизмом липидов (*LDLR, LRP, apoB, apoE, PCSK9, CYP7A1, LCAT, apoA-I, PON1, PON2 и PON3. PON1 и PON3, ABCA1, LIPC, ABCG5/ABCG8*), с метаболизмом триглицеридов (*LPL*), гены, ассоциированные с эндотелиальной функцией (*MnSOD, NOS3, VEGF*), с окислительным стрессом (*CYBA, MPO, EC-SOD, GPX1, GST, UCP2, HO-1*), с воспалением (*IL-1, IL-6, IL-18, IL-10, TNF- α , TNF- β , TLR*), с сосудистым моделированием (*TGF- β 1, MMP-3, MMP9, MMP-7 и MMP-12*), с артериальным тромбозом (ген фактора V, ген тромбомодулина), а также гены, модулирующие восприимчивость к атеросклерозу (*PPAR γ , PPAR α , ген тромбоспондина-4 и -2, MTHFR, PDE4D*) и другие гены. В настоящее время

возрастает интерес к идентификации дополнительных факторов генетического риска для атеросклероза, в связи с чем было проведено большое количество генетических исследований с целью доказательства генетического воздействия на атеросклеротический процесс.

Наследственные нарушения липидного обмена способствуют развитию раннего атеросклероза. Опубликованные исследования убедительно показали, что: 1) процесс атерогенеза начинается в детском возрасте; 2) факторы риска, включая повышенные уровни холестерина в детском возрасте, сохраняются у взрослых и обуславливают развитие ССЗ; 3) у лиц с генетически детерминированной дислипидемией факторы риска ускоряют развитие ССЗ. Формирование группы детей, уязвимой по риску развития атеросклеротических повреждений сосудов, позволяет предотвратить развитие ССЗ путем эффективного управления генетическими и приобретенными факторами риска.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ АТЕРОГЕНЕЗЕ

В настоящее время накопилось много данных о том, что в патогенезе заболеваний важную роль играют эпигенетические механизмы, оказывающие влияние на экспрессию генов. Формирование эпигенома под действием факторов окружающей среды модулирует фенотип человека в краткосрочной и долгосрочной перспективах, осуществляя так называемое эпигенетическое программирование. Благодаря эпигенетической изменчивости организм способен адаптироваться к действию неблагоприятных факторов окружающей среды, а благодаря эпигенетическим aberrациям формируется предрасположенность к развитию определённых заболеваний.

Важный аспект, который следует учитывать при работе с эпигенетикой, заключается в том, что эпигенетические модификации, так же, как и изменения в генах, наследуются. Эпигенетические сигналы, полученные в течение жизни, передаются потомству и принимают дальнейшее участие в определении существенных изменений фенотипа (Рис. 1).

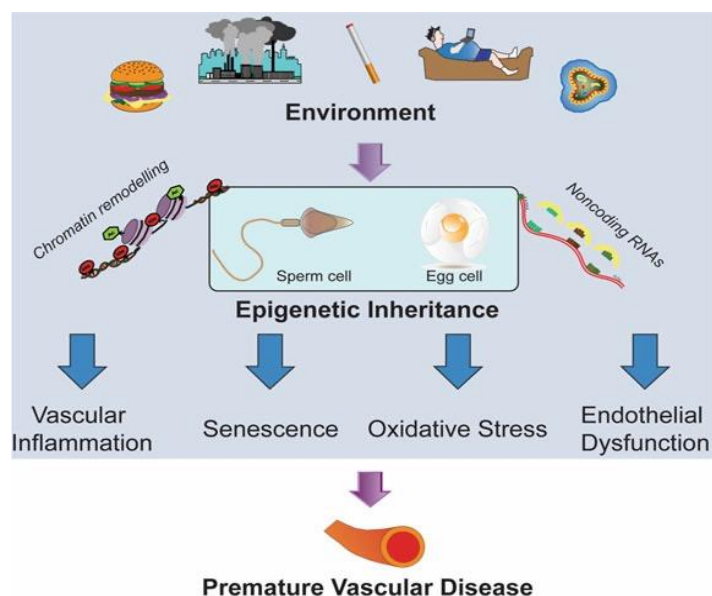


Рисунок 1. Эпигенетические изменения и факторы окружающей среды. Воздействие различных факторов окружающей среды вызывает несколько эпигенетических модификаций. Это влечет за собой изменения метилирования ДНК, посттрансляционных модификаций гистонов и экспрессии некодирующих РНК (Constantino S. et al., 2018).

Эпигенетические модификации изменяют экспрессию генов без изменения последовательности ДНК. Они оказывают большое влияние на функциональную активность генома. Их действие осуществляется с помощью метилирования ДНК, модификации гистонов и экспрессии некодирующих РНК (микроРНК). Метилирование ДНК при участии ДНК-метилтрансферазы модулируется факторами окружающей среды, особенно питанием. Гистоновые модификации, ассоциированные с процессами ацетилирования, метилирования, фосфорилирования, сумоилирования и убиквитинирования регулируют экспрессию генов путём изменения хроматина. Некодирующие РНК (микроРНК), контролируют экспрессию генов путём связывания с мРНК, что вызывает репрессию генов и блокаду трансляции белка.

Одним из эпигенетических механизмов, влияющих на развитие плода, является питание матери во время беременности. Дефицит белка во внутриутробном периоде является причиной нарушения метилирования промоторов генов глюкокортикоидных, ангиотензиновых рецепторов, PPAR γ , что влечет за собой их изменение.

Показано, что и диета отца в период зачатия влияет на уровень метилирования ДНК с последующим формированием соответствующего фенотипа. В целом эти данные предполагают, что эпигенетическая модуляция метаболических путей недостаточным питанием в пренатальном периоде может способствовать развитию неблагоприятных кардиометаболических фенотипов в детстве (Pembrey M.E. et al., 2006).

Сниженное метилирование ДНК является важным признаком атеросклеротических поражений у людей. Некоторые исследования показали выраженные изменения специфичных для атеросклероза метилированных CpG в атеросклеротических бляшках человека (гипометилирование 3997 промоторных сайтов = 84%) с прогрессивным увеличением метилирования генов по мере созревания поражений (Aavik E.

et. al., 2015). Глобальное гипометилирование ДНК в поражениях аорты человека было результатом почти полного деметилирования CpG-островков, которые были гиперметилированы в контрольных аортах (Aavik E. et al., 2019). Помимо глобальных вариаций в статусе метилирования, изменения в паттерне метилирования конкретных генов были связаны с патогенезом атеросклероза.

Различные химические компоненты пищи могут приводить в действие эпигенетические механизмы уже в фетальном периоде жизни, когда характер питания беременной матери, а следовательно, и плода может воздействовать на дальнейшее состояние здоровья ребенка и повзрослевшего человека. В основе фетального программирования развития атеросклероза у детей лежат различные эпигенетические изменения, которые возникают в геноме человека и прежде всего в генах, играющие важную роль в процессах реализации окислительного стресса и воспалительных реакций. Существует большое количество исследований *in vivo*, демонстрирующих, что модификация гистонов заложена в ранний период развития плода (Waterland RA. et al., 2009).

Растущее количество исследований указывает на то, что посттрансляционные модификации гистонов, в основном по остаткам лизина и аргинина, значительно влияют на доступность хроматина. Они активируют клеточно-специфические программы транскрипции, участвующие в патофизиологии атеросклеротического сосудистого заболевания (Jiang W. et al., 2018).

Эпигенетические сигналы, полученные на протяжении жизни, могут использоваться в качестве потенциальных биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний. Модификации эпигенетического ландшафта способны отражать динамические изменения в экспрессии генов, относящихся к сосудистому гомеостазу. Показано, что у пациентов с коронарным атеросклерозом наблюдается общее снижение метилирования ДНК. Оценка статуса

метиляции LINE-1 из-за его высокой представленности в геноме человека (55%) и его высоких уровней метилирования может быть использована для оценки общих изменений метилирования (Aavik E. et al., 2019).

При исследовании здоровья населения северной Швеции у людей с наличием в анамнезе инфаркта миокарда обнаружены признаки дифференциального метилирования ДНК в 211 CpG-сайтах, представляющих гены, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сердечной функцией, кардиогенезом и восстановлением после ишемического повреждения (Rask-Andersen M. et al., 2016).

Следовательно, эпигенетическая информация может объяснить изменения в траекториях экспрессии сердечно-сосудистых генов и предложить биомаркеры для последующего наблюдения за этими пациентами. В целом имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эпигеном представляет собой фундаментальный биологический пласт в регуляции экспрессии генов, а эпигенетическая информация может способствовать продвижению стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. «Эпигенетический ландшафт» может предоставить реальный постгеномный инструмент для построения индивидуальных карт риска сердечно-сосудистых заболеваний (Constantino S. et al., 2018).

Таким образом, эпигенетические изменения, накопленные в течение жизни, могут использоваться для разработки диагностических и терапевтических подходов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Индивидуальные эпигенетические карты будут иметь неопределимое значение для определения новых оценок риска по сравнению с традиционными калькуляторами. Этот новаторский подход будет неопределимым для разработки индивидуализированных методов лечения пациентов с атеросклерозом (рис. 2).



Рисунок. 2. Подходы к выявлению эпигенетических биомаркеров у больных атеросклерозом. PBMC - мононуклеарные клетки периферической крови, WGBS - полногеномное бисульфитное секвенирование, MSRE - рестрикционные ферменты, чувствительные к метилированию, HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография, и ChIP-ммунопреципитация хроматина, микроРНК, секвенирование РНК-seq. РНК (Pembrey ME. et al., 2006).

В настоящее время доступно определение в плазме крови микроРНК, ассоциированных с развитием атеросклероза. Это позволяет оценивать индивидуальные особенности течения атеросклеротического процесса в динамике, характер формирования его осложнений. Кроме того данные об изменении содержания микроРНК можно будет использовать в качестве маркера эффективности проведения персонализированной профилактики в доклинической стадии и персонализированной терапии при развитии осложнений.

Эпигенетические показатели стали использоваться для прогнозирования продолжительности жизни, определения скорости развития атеросклероза и старения. Относительно недавно в литературе появилось сообщение о методе определения биологического возраста с помощью

«эпигенетических часов». Автором этого метода, впервые представленного в 2013 году, является сотрудник Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе, профессор генетики человека Стив Хорват (Horvath S., 2013). В основе этого метода лежат изменения эпигенома, ассоциированные с метилированием ДНК. Метилирование ДНК, являющееся одним из эпигенетических механизмов регуляции экспрессии эпигенома, по данным Стива Хорвата (2013), имеют высокую степень корреляции с хронологическим возрастом человека, что стало причиной для обоснования «эпигенетических часов» или «часов Хорвата». Причём некоторые участки метилирования являются не только свидетелями старения, но и активными его участниками.

Представленные данные об открытии Стива Хорвата дают в руки учёных неограниченные возможности для разработки методов диагностики ранних, доклинических проявлений патологических процессов, методов их профилактики, возможности предвидения риска развития возрастных заболеваний, прогнозирования продолжительности жизни. При более быстром ходе эпигенетических часов увеличивается риск развития болезней, ускоряется старение, укорачивается жизнь. При медленном их ходе возрастает надежда на долгожительство. Поскольку метилирование ДНК – это эпигенетическое явление, оно является управляемым. Следовательно, применение методов персонализированной медицины, направленное на коррекцию отклонений метилирования ДНК, очень оправдано. Надежда на их эффективность очень высокая. Хочется подчеркнуть, что открытие Стива Ховарта может быть особенно полезным для решения проблемы атеросклероза, с которым ассоциированы продолжительность жизни и риски развития заболеваний на протяжении жизни.

«ОМНЫЕ» ХАРАКТЕРИСТИКИ АТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ

В современной медицине для диагностики различных заболеваний, обоснования их лечения, подтверждения эффективности применяемой терапии используется очень большое количество различных методов исследования, в том числе инструментальные и лабораторные. Инструментальные методы (например, томография) индивидуализированы в большей степени, чем лабораторные (Дедов И.И. и соавт.,2012). Это связано с тем, что лабораторные показатели более лабильные. Они зависят от многих факторов. Повышение персонализации лабораторных методов стало возможным при использовании геномных методов исследования. Благодаря технологическому процессу были открыты новые (так называемые «омные») области исследования, отличающиеся характером изменений генной экспрессии на разных стадиях:

- на стадии изменения матричных и других РНК (транскриптомика);
- белков (протеомика);
- метаболитов (метаболомика) (Дедов И.И. и соавт.,2012; Коробкова Е.О. и соавт.,2020).

Объектом изучения транскриптомики (раздела функциональной геномики) являются все РНК-транскрипты, которые образуются в клетке. Среди них различают кодирующие (рибосомные, матричные, транспортные) и не кодирующие РНК. Методология транскриптомики базируется на определении набора РНК с помощью микрочипов и секвенирования нуклеиновых кислот. Транскриптомика позволяет установить адреса наиболее активных клеточных процессов, ассоциированных с уровнем экспрессии определённых генов в клетках тех или иных тканей в тот или иной момент времени. Эти данные позволяют углубить представления о молекулярных аспектах заболеваний у человека, что может быть

использовано в персонализированной диагностике и профилактике заболеваний.

Протеомика – это область молекулярной биологии, основной задачей которой является идентификация и количественный анализ вновь образующихся белков в различных клетках и тканях организма. Метод протеомики используется для детекции биомаркеров, идентификации белков, экспрессирующихся при разных заболеваниях, в первую очередь – при злокачественных новообразованиях. Этот метод позволяет судить о механизмах действия лекарственных средств, об индивидуальной чувствительности к ним организма, что обозначается термином «фармакопротеомика». С помощью метода протеомики углубляется представление о патогенезе многих заболеваний, осуществляется поиск антигенов, которые могут быть использованы для производства новых вакцин. Важную роль протеомика может сыграть в разработке новых методов лечения пациентов. Среди протеомных методов наиболее перспективными для персонализированной медицины являются методы иммунохимического анализа и электрофореза, метод масс-спектрометрической визуализации тканей человека, а также белковые биочипы, ассоциированные с антигенами, антителами, ферментами. Эти методы позволяют осуществлять полный анализ протеома: качественный и количественный состав всех белков, содержащихся в клиническом материале, а также следить за динамикой их изменений при патологии и лечении. Протеомные методы достаточно широко применяются и в педиатрии, подтвердив свою высокую информативность (Young J., Stone W.L., 2012).

Отдельной основополагающей областью персонализированной медицины является метаболомика, изучающая широкий ассортимент низкомолекулярных продуктов различного происхождения. Чаще всего это промежуточные и конечные продукты обмена веществ, вторичные метаболиты, гормоны и другие сигнальные молекулы, совокупность которых

составляет метаболический профиль. Характер изменений метаболитов может быть индикатором обменных процессов в организме, а также – патологических состояний. Изменения метаболома фиксируется при многих заболеваниях, сопровождающихся развитием стрессовых реакций. Они предшествуют структурным изменениям органов, в связи с этим способствуют ранней диагностике формирующихся повреждений. Анализ метаболического профиля крови особенно актуален для изучения атеросклероза. Установлено, что образованию атеросклеротической бляшки предшествуют нарушения окислительно-восстановительных процессов и энергетического обеспечения тканей, накопление полиненасыщенных сложных эфиров холестерина с длинноцепочечными жирными кислотами. Особое внимание уделяется повышению концентрации пальмитиновой кислоты, которая ускоряет развитие атеросклероза и в связи с этим может использоваться для диагностики ранних его признаков (Biri A. et al., 2007). Для диагностики метаболомных нарушений в основном используются газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрическим детектором, жидкостная хроматография высокого разрешения в сочетании с тандемным масс-спектрометрическим детектором, спектрометрия ядерного магнитного резонанса, капиллярный электрофорез (Коробкова Е.О. и соавт.,2020).

ОСОБЕННОСТИ ФЕТАЛЬНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ АТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ

В многочисленных литературных источниках постоянно, что забота о здоровье и об увеличении продолжительности жизни человека должна начинаться до его зачатия. Для этого необходимо учитывать состояние здоровья его родителей, уделять повышенное внимание превентивной диагностике и профилактике будущих заболеваний, в том числе запрограммированных в период его внутриутробного существования. Нормальное существование плода обеспечивается способностью его организма отвечать адекватной реакцией на действие провоцирующих факторов с целью реализации генетической программы его онтогенетического развития. Особенно это важно в период раннего онтогенеза, когда осуществляется активное формирование регуляторных механизмов на всех иерархических уровнях: клеточном, органном, организменном (Корес G. et al., 2017).

Индивидуальное физическое и физиологическое развитие организма ребенка на протяжении всей жизни определяется во многом состоянием организма матери в период беременности и условиями внутриутробного развития плода, начиная уже с раннего деления бластоцитов, имплантации их в материнский эндометрий. Фетальное программирование расценивается современной наукой как *in utero* феномен, определяющий дальнейшую восприимчивость организма к заболеваниям, сформированную еще в клеточном внутриутробном периоде (Godfrey KM. et al., 2007).

Одним из первых на связь задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР) с формированием определённых заболеваний в зрелом возрасте, по мнению Е.В. Нагаевой и Т.Ю. Ширяевой (2010), обратил внимание DJ Barker (1986, 1998), который считается автором теории *фетального программирования*. Благодаря появлению этой теории заметно повысилось внимание учёных к патологии внутриутробного периода жизни человека.

Основной составляющей теории фетального программирования является гипотеза «экономного (бережливого) фенотипа».

Недостаточное поступление нутриентов к плоду (пищевой стресс), другие повреждающие факторы пренатального периода вызывают у плода нарушение экспрессии генома, повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем. В связи с этим в его организме включаются механизмы «стратегии выживания», сохранения жизни «любой ценой»: либо путём скорейшего завершения беременности, либо путём замедления роста плода с целью максимальной экономии ресурсов, что является причиной рождения детей недоношенными и/или с ЗВУР. Формирующаяся при этом генетически запрограммированная инсулинорезистентность способствует выживанию плода в условиях голода. У взрослых, родившихся с ЗВУР, инсулинорезистентность и сопровождающая её гипергликемия предрасполагают к развитию ожирения (Barker DJ.,1998; Barker DJ.,2002; Barker DJ.et al,2005).

Задержка внутриутробного развития сопровождается нарушением углеводного и липидного обмена, развитием инсулинорезистентности, гиперкоагуляции, ухудшением синтеза эластина в стенках артерий. Уменьшение длины тела у плода прогностически более неблагоприятно, чем уменьшение массы тела. Это свидетельствует о более выраженных эндокринно-зависимых процессах в эмбриогенезе при задержке роста (Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., 2010; Белоусова Т.В., Андрюшина И.В., 2015; Коваленко Т.В. и соавт., 2016).

При действии повреждающих факторов на плод основным адаптационным механизмом его организма, по мнению DJ Barker (1986, 1998), является уменьшение скорости деления клеток и/или их объёма в критические стадии. Повреждающие факторы, действующие в I триместре беременности (высокая активность гиперплазии клеток), являются причиной рождения детей с гипопластической формой ЗВУР, а действующие во II и III

триместрах (увеличение объёма клеток) - с гипотрофической (Carlo WA. et al., 2016).

Суть теории фетального программирования заключается в том, что в условиях неблагоприятно протекающей беременности, сопровождающейся развитием плацентарной недостаточности, гипоксии, выраженного дефицита нутриентов, в организме плода возникает напряжение адаптационных механизмов (состояние внутриутробного хронического стресса). Этот «адаптивный ответ» необходим для его выживания. При адаптивном ответе в организме плода происходит «экономное» перераспределение кровотока, а следовательно - нутриентов, в первую очередь глюкозы, в пользу наиболее жизненноважных органов: головного мозга, сердца, надпочечников (Barker DJ, 2005). Одновременно с этим осуществляется перепрограммирование и регуляторных систем плода (вегетативной, эндокринной, иммунной и др.), обеспечивающее развитие стойких структурных и функциональных изменений в его организме, что способствует его выживанию в условиях внутриутробного существования. Фетальное программирование, патогенетически ассоциированное с хроническим стрессом, с помощью изменений в эпигенетическом коде модулирует фенотип плода, что способствует «планированию» заболеваний в краткосрочной и долгосрочной перспективе (Lane RH, 2014, Van Otterdijk SG.,2016). Благодаря эпигенетической изменчивости организм плода способен адаптироваться к неблагоприятным факторам окружающей среды, а благодаря эпигенетическим абберациям в организме формируется предрасположенность к развитию определённых будущих заболеваний (Morgan HL., 2019).

Физиологическая роль неспецифической хронической стрессовой реакции у плода заключается в основном в энергетическом обеспечении специфических адаптивных компонентов. В развитии хронического стресса мы выделяем *энерготропную и трофотропную стадии, а в каждой стадии –*

фазы напряжённой адаптации, относительной компенсации и декомпенсации (Неудахин Е.В., Морено И.Г., 2016). Энерготропная стадия, фиксируемая у детей, родившихся с ЗВУР, у детей старших возрастов и у взрослых часто трансформируется в трофотропную стадию, сопровождающуюся развитием ожирения, СД-2, заболеваний сердечно-сосудистой системы, особенно часто – артериальной гипертензии. Последняя группа заболеваний, по мнению многих авторов, представляет собой **метаболический синдром**. По нашему мнению, метаболический синдром - это **трофотропная стадия** хронического стресса.

Согласно гипотезе программирования плода, у новорожденных со сниженным весом, ассоциированным с плацентарной недостаточностью, очень рано проявляется дисфункция эндотелиальных клеток, что предрасполагает к развитию атеросклероза. Хотя во многих исследованиях сообщалось о ранних изменениях сосудистой функции у детей и подростков с низкой массой тела при рождении, механизмы такого фетального программирования до сих пор активно обсуждаются в литературе.

Экспериментальные исследования показали, что животные с низкой массой тела при рождении пренатально подвергаются действию окислительного стресса и воспаления, сопровождающихся пониженным образованием оксида азота, потерей соответствующей функции эндотелия и нарушением вазодилатации. Артериальная эндотелиальная дисфункция встречается у детей и молодых людей с низким весом при рождении. Потеря соответствующей функции эндотелия с пониженной выработкой или низкой активностью оксида азота, проявляющаяся нарушением вазодилатации, *считается основной причиной развития и прогрессирования атеросклероза*. Важную роль в поддержании этого процесса играют патологические расстройства: повреждение митохондрий и повышение содержания активных форм кислорода (АФК), оказывающих обоюдоострое действие.

Общепризнанно, что митохондрии могут быть основным источником хронической продукции АФК в патофизиологических условиях. Генерация АФК повреждает липиды, белки и митохондриальную ДНК, что приводит к нарушению регуляции митохондриальной функции. Повышенная продукция АФК связана с дисфункцией эндотелиальных клеток, а также с пролиферацией и апоптозом клеток гладких мышц сосудов. Курение, ожирение, инсулинорезистентный СД2, гиперхолестеринемия, гипергликемия и гипертриглицеридемия - основные традиционные предшественники атеросклероза. Они ассоциированы с митохондриальной дисфункцией (Leduc L. et al., 2010).

Решающую роль в программировании атеросклероза у плода играет плацентарная недостаточность, индуцирующая развитие митохондриальной дисфункции и ассоциированной с ней эндотелиальной модификации (Luo Z.C. et al., 2006). При задержке внутриутробного развития плода определяются признаки хронического воспаления, активации эндотелиальных клеток (Young J., Stone W.L., 2012), а в материнской плазме, пуповинной крови и плацентарной ткани беременных – увеличение концентрации биомаркеров окислительной и антиоксидантной систем (Biri A. et al., 2007).

При действии неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды на организм беременной женщины в нём возникают адаптивные реакции, инициирующие у плода определённые молекулярно-генетические и метаболические сдвиги, указывающие на состояние хронического стресса. Эта ситуация характеризуется модулированием экспрессии генов под влиянием эпигенетических механизмов: метилирования ДНК, модификации гистонов, действия микроРНК, что сопровождается ремоделированием хроматина. При этом возникают процессы модификации действия факторов транскрипции, изменения метаболических процессов в органах и тканях, модуляции синтеза и секреции гормонов и факторов риска, а также других биологически активных веществ (цит. по Л.Е. Беляевой, 2019). Фетальное

программирование, патогенетически ассоциированное с хроническим стрессом, инициирует развитие запланированных заболеваний с помощью изменений в эпигенетическом коде. Повреждающие факторы, действующие на ранних этапах развития организма, особенно в период раннего онтогенеза, играют важную роль в формировании эпигенома, что, в свою очередь, отражается на формировании фенотипа в краткосрочной и долгосрочной перспективе (Lane RH, 2014; Van Otterdijk SG., Michels KB., 2016).

Состояние хронического стресса, возникающее при изменении внутриматочной среды обитания плода и задержки его внутриутробного развития, сопровождается признаками окислительного стресса, повреждением эндотелия, активацией макрофагов, усилением образования пенистых клеток, развитием хронического воспалительного процесса, усилением атерогенных нарушений, что предлагается рассматривать как предварительную стадию атеросклероза (Biri A. et al., 2007; Madamanchi NR., Runge MS., 2007; Tzschoppe AI. et al., 2017; Van de Maele K. et al., 2018; Yao BC., et al., 2019).

При окислительном стрессе в результате повышения содержания активных форм кислорода (АФК) модифицируются липиды, повреждаются белки, нуклеиновые кислоты, митохондриальные ДНК, в результате чего нарушается функция митохондрий, возникает митохондриальная (энергетическая) недостаточность. На этом фоне усиливается дисфункция эндотелия, пролиферация гладкомышечных сосудистых клеток, следствием чего является развитие атеросклероза (Bulteau AC. et al., 2006; Lee JY. et al., 2006).

«Адаптивный ответ» у плода с ЗВУР сопровождается обкрадыванием мышц, костного мозга, органов желудочно-кишечного тракта, лёгких, почек. При этом у плода повышается риск развития анаэробного гликолиза, гипогликемии, гипокальциемии, полицитомии, тромбоцитопении (Неудахин Е.В. и соавт., 2009; Белоусова Т.В., Андрюшина И.В., 2018). По данным Д.В.

Печкурова с соавт. (2011), у детей, родившихся с ЗВУР, определяется катаболическая направленность белкового обмена.

Характер отмеченных изменений у таких детей предрасполагает к развитию у них некротического энтероколита, панкреатической недостаточности, бронхолёгочной дисплазии, остеопении, почечной недостаточности, артериальной гипертензии. Последние патологические состояния ассоциированы с уменьшением числа и объёма нефронов. У плода с ЗВУР возникают отчётливые изменения в сердечно-сосудистой системе, в основном в виде эндотелиальной дисфункции, уменьшения толщины сердечной мышцы, дилатации желудочков (Белоусова Т.В., Андрюшина И.В., 2018; Ream M. et al., 2008).

Определённую роль в развитии дисфункции эндотелия играет комплекс цинкосодержащих ферментов (металлопротеиназ). Наличие изменений в их матрице – маркер эндотелиальной дисфункции. Нарушение баланса взаимодействия между матрицей металлопротеиназ и коллагенстимулирующими факторами способствует развитию сосудистых повреждений. Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) обладает коллагенстимулирующей и эндокринной активностью воздействия на различные ткани многочисленных органов.

Эндокринные изменения в организме плода с ЗВУР характеризуются усилением активности катаболических процессов, уменьшением пролиферации клеток внутренних органов, задержкой роста. Кроме того, задержка роста ассоциирована с понижением секреции инсулина, инсулиноподобных факторов (ИФР-1 и ИФР-2), гормона роста. У плодов с ЗВУР изменяется содержание и других гормонов: гормонов щитовидной железы, плацентарных гормонов. Обращает на себя внимание выраженная предрасположенность к развитию инсулинорезистентности (Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., 2010; Белоусова Т.В., Андрюшина И.В., 2018; Коваленко Т.В. и соавт., 2016; Huang YT. et al., 2018; Napoli C., 2011; Reynolds RM., et al.,

2013). Установлено, что при дефиците инсулина формируется гипопластическая форма ЗВУР, а при гипотиреозе – гипотрофическая.

Таким образом, перестройка, возникающая у плода, играет ключевую роль в обеспечении механизмов «стратегии выживания». При этом у плода возникают патогенетически оправданные реакции: задержка роста, атрофия тимуса, снижение активности метаболических, иммунологических, коагулологических реакций, направленных на снижение энергетического обеспечения. Обмен веществ переключается с преимущественно углеводного на преимущественно липидный, что сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции. Отмеченные эндокринные сдвиги, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция являются убедительным свидетельством хронического стрессового состояния, признаком развивающихся атерогенных нарушений, что может характеризоваться как «предварительная стадия атеросклероза». (Неудахин Е.В., Морено И.Г., 2016; Napoli C., 2011; Van De Maele K. et al., 2018).

ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ АТЕРОСКЛЕРОЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Персонализированная доклиническая диагностика атеросклероза у детей возможна только при глубоком знании его патогенеза, при учёте адаптационно-компенсаторных стадий и фаз его развития. Многие годы наиболее признаваемой теорией атеросклероза была холестериновая, предложенная Н.Н. Аничковым и С.С. Холатовым в 1913 году. После опытов на кроликах, которым длительное время добавляли холестерин к обычному их корму, что стало причиной их гибели из-за развития атеросклероза, Н.Н. Аничков (1912) пришел к выводу «Без холестерина не может быть атеросклероза».

В последние годы во многих литературных источниках оспаривается ведущая (стартовая) роль холестерина и других липидов в патогенезе атеросклероза (Абакумова Ю.В., Ардаматский Н.А., 2001; Медведев Ж.А., 2008; Осипов А.И., 2010; Джанаева Э.Ф. и соавт., 2012; Титов В.Н., 2014; Юрьева Э.А. и соавт., 2014). Выраженные проявления атеросклероза наблюдались как при нормо-, так и при гипохолестеринемии. Причём гипохолестеринемия прогностически менее благоприятна, чем гиперхолестеринемия (Абакумова Ю.В., Ардаматский Н.А., 2001; Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2011; Рыбакова Г.В., 2011). Показано, что холестерин, поступающий с пищей, и холестерин, накапливающийся в бляшках – это два совершенно разных холестерина (Медведев Ж.А., 2008). Для развития атеросклероза имеет значение не столько количество поступающего с пищей холестерина, сколько нарушения, возникающие в организме и вызывающие изменения холестеринового обмена (Медведев Ж.А., 2008; Рыбакова Г.В., 2011).

Холестерин – жироподобный полициклический липофильный спирт животного происхождения, содержащийся в клеточных мембранах всех живых организмов. Его нет в клеточных мембранах растительных клеток. Он

сыграл важнейшую роль в эволюционном развитии природы от растений к животным. Клетки животных организмов появились благодаря образованию холестерина в клеточных мембранах. Следовательно, своим существованием мы обязаны холестерину. Он обеспечивает прочность клеточных мембран, защищает внутриклеточные структуры от повреждающего воздействия АФК, принимает участие в синтезе биологически активных веществ, в управлении биохимическими процессами. Холестерин необходим для образования стероидных и половых гормонов, инсулина, витамина Д, иммунитета, серотонина, желчных кислот, синапсов головного мозга, для защиты слизистых оболочек. Он оказывает антиоксидантное, антитоксикантное действие, благодаря чему улучшаются шансы организма в борьбе со стрессом.

По мнению ряда авторов (Медведев Ж.А., 2008; Осипов А.И., 2010; Рыбакова Г.В., 2011; Юрьева Э.А. и соавт., 2014), в патогенезе атеросклероза холестерин участвует не как стартовый повреждающий фактор сосудистой стенки, а, в первую очередь, как цементный раствор, укрепляющий её при повреждении токсическими веществами, ассоциированными с действием окислительного стресса. При декомпенсации адаптационно-компенсаторных механизмов по защите стенок сосудов холестерин начинает использоваться для образования атеросклеротических бляшек, играя роль вторичного участника в развитии различных стадий атеросклероза сосудов. Складывается впечатление, что развитие атеросклеротических бляшек при атеросклерозе – это плата организма за мобилизацию эволюционно сформировавшегося в живой природе активного защитника сосудистой стенки, представляющего собой холестерин. Чем больше в организме проблем, тем больше ему необходим холестерин. Так, при стрессе из холестерина синтезируются гормоны, необходимые для обеспечения адаптационно-компенсаторных реакций организма. Холестерин больше защищает организм, чем повреждает.

Активная роль холестерина особенно важна для растущего детского организма, в первую очередь – для внутриутробного развития плода.

Атеросклероз можно вызвать путём различных гормональных манипуляций у травоядных животных, путём назначения им пищи, обогащённой перекисями липидов (Меерсон Ф.З., 1986). Достаточно быстро он развивается при голодании, низкобелковой и низкокалорийной диете, особенно сопровождающихся физическими и психическими нагрузками (Юрьева Э.А. и соавт., 2014). Эти данные свидетельствуют о том, что атеросклероз – это не столько «холестериновое», сколько *эмоционально-стрессовое состояние*.

Выраженные проявления атеросклероза определялись у молодых людей, погибших во время войны, у молодых людей, умерших в концлагерях, у жителей регионов, подвергшихся радиационному облучению. У них не было гиперлипидемии, но все они, безусловно, находились в состоянии стресса. Чешским профессором Ф. Блага, вскрывавшим трупы узников концлагеря Дахау, описан «синдром концентрационного лагеря». На фоне чрезвычайного истощения, атрофии внутренних органов, хронической астении, редукции мозговой деятельности, прогрессирующего старения у трупов определялись признаки атеросклероза с выраженной липидной инфильтрацией внутренней оболочки артериальных сосудов со склеротическим обызвествлением и очагами некроза, жировая инфильтрация печени. В такой обстановке атеросклероз детерминирован не жирной пищей, а чрезвычайным хроническим стрессом, при котором организм отчаянно «защищается», цементируя, укрепляя стенки своих сосудов. О связи атеросклероза с хроническим стрессом пишет А.М. Вихерт с соавт. (1974), который его развитие в экономически развитых странах связывает в основном не с характером питания (не с перегрузкой пищевым холестерином), а с возрастанием стрессовых влияний, обусловленных урбанизацией населения.

О стрессовом характере изменений при атеросклерозе свидетельствуют научные данные о динамике метаболических процессов. Так, под влиянием активных форм кислорода (АФК), являющихся маркерами оксидативного стресса, происходит повреждение сосудистого эндотелия с последующим формированием атерогенной бляшки (Давиденкова Е.Ф. и соавт., 1995; Vogiatzi G. et al., 2009). Ключевую роль при этом играют модифицированные формы атерогенных ЛПНП и липопротеина (а), ассоциированные с перекисным окислением, гиперактивацией симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, а также хроническое воспаление в сосудистой стенке (Сергиенко И.В. и др., 2017; Stocker R. et al., 2004; Lee SE. et al., 2013).

В обзорной статье Т. П. Денисовой с соавт. (2018) декларируется, что одним из пусковых механизмов развития атеросклероза может быть гипергликемия, которая сопровождается образованием свободных радикалов, гликозилированием белков и ЛПНП, в результате чего повышается активность атерогенеза. При этом его ключевым патогенетическим звеном признаётся окислительный стресс.

Целью донозологической диагностики является определение риска развития заболеваний путём оценки адаптационных возможностей организма, отражающих его функциональные резервы, меру здоровья, меру защиты от болезней. Для донозологических состояний характерны различные фенотипические стадии адаптации: норма, донозологические состояния, преморбидные состояния, срыв адаптации (Казначеев В.П. и соавт., 1980; Неудахин Е.В., 2001, 2003; Пеньковская Р.М., 2001; Агаджанян Н.А., 2005; Апанасенко Г.Л., 2016). При функциональном напряжении организма его основные функции выходят за пределы нормы (рис 3).

Адаптационно-компенсаторные фазы развития различных патологических процессов в организме

1) Фаза физиологической адаптации (ФФА)

$$\frac{AMo}{\Delta X} = \frac{N}{N}; \quad \frac{Ca}{Mg} = \frac{N}{N}; \quad \frac{ЛПНП}{ЛПВП} = \frac{N}{N}$$

2) Фаза напряженной адаптации (ФНА)

$$\frac{AMo}{\Delta X} = \frac{\uparrow}{\uparrow}; \quad \frac{Ca}{Mg} = \frac{\uparrow}{\uparrow}; \quad \frac{ЛПНП}{ЛПВП} = \frac{\uparrow}{\uparrow}$$

3) Фаза относительной компенсации (ФОК)

$$\frac{AMo}{\Delta X} = \frac{\uparrow}{N, \uparrow}; \quad \frac{Ca}{Mg} = \frac{\uparrow}{N, \uparrow}; \quad \frac{ЛПНП}{ЛПВП} = \frac{\uparrow}{N, \uparrow}$$

4) Фаза декомпенсации (ФД)

$$\frac{AMo}{\Delta X} = \frac{\uparrow}{\downarrow}; \quad \frac{Ca}{Mg} = \frac{\uparrow}{\downarrow}; \quad \frac{ЛПНП}{ЛПВП} = \frac{\uparrow N}{\downarrow \downarrow}$$

Примечание: АМо – маркер симпатической активности
 ΔX – маркер парасимпатической активности
 ЛПНП – липопротеины низкой плотности
 ЛПВП – липопротеины высокой плотности

Рисунок 3. Адаптационно-компенсаторные фазы развития различных патологических процессов в организме (Неудахин Е.В., 2003).

По нашим представлениям (Неудахин Е.В., 2003) сначала возникает фаза напряжённой адаптации (ФНА), для которой характерно одинаковое повышение активности взаимодействующих альтернативных функций (например, функций симпатического и парасимпатического отделов ВНС). ФНА указывает на *донологическое состояние*. При сохранении высокой степени напряжения, снижении адаптационных ресурсов альтернативной функции происходит мобилизация резервов, что сопровождается активацией дополнительных систем, например, гормональной при дисфункции ВНС

(Неудахин Е.В., 2008). В результате этого, возникает фаза относительной компенсации (ФОК), которая свидетельствует о развитии начальных проявлений *преморбидного состояния*. В тех случаях, когда альтернативное взаимодействие адаптационных механизмов полностью нарушается, возникает фаза декомпенсации (ФД), указывающая на начинающееся развитие *болезни*.

Важную роль в развитии персонализированной медицины играют лабораторные методы исследования, которые достигли достаточно высокого уровня ещё в период становления доказательной медицины. Современная доказательная медицина базируется в основном на методах функциональной, структурной и метаболической диагностики. При становлении персонализированной медицины повышается значение мультипараметрических исследований, благодаря которым углубляется понимание междисциплинарных отношений. В настоящее время значительно возросло внимание к молекулярно-генетическим методам исследования, к применению медицинских биочипов, к изучению полиморфизмов генов. К звёздным методам исследования персонализированной медицины можно отнести геномные, транскриптомные, протеомные, метаболомные.

Для диагностики метаболических нарушений в настоящее время часто используются биохимический анализ крови, цитохимический анализ лимфоцитов периферической крови, масс-спектрометрия. С помощью цитохимического анализа определяется активность ферментов, характеризующих интенсивность энергообмена. Биохимический анализ крови и особенно масс-спектрометрия помогают получить подробные сведения о состоянии метаболического обмена (Измайлова Т.Д., 2016).

При оценке состояния детей с недостаточной и избыточной массой тела нами (Неудахин Е.В. и соавт., 2001; 2014) установлены однотипные реакции на разных уровнях организма, характер изменения которых отличается фазностью развития. Как у детей с гипотрофией, так и у детей с

ожирением при оценке различных параметров организма обнаружены признаки окислительного стресса, дестабилизации клеточных мембран, переключения обмена веществ с преимущественно углеводного на преимущественно липидный, атерогенные нарушения. Эти изменения характерны для хронического стресса, в развитии которого нами выделены энерготропная и трофотропная стадии, а с учётом альтернативного взаимодействия адаптивнозначимых противоположностей – фазы: напряжённой адаптации (ФНА), относительной компенсации (ФОК), декомпенсации (ФД), что позволило предложить классификацию хронического стресса (табл. 1).

Таблица 1

Классификация хронического стресса (Неудахин Е.В., 2008).

Стадии	Маркеры	Фазы
Энерготропная	Гипотрофия, симпатикотония при I и IIст. ваготония - при IIIст. Лейкоцитоз, нейтрофилёз, лимфоцитопения, гиперсекреция глюкокортикостероидов, гипосекреция минералокортикостероидов и инсулина, гипогликемия. Гиперлипидемия за счёт триглицеридов, фосфолипидов и эфиров холестерина. Снижение уровня фибриногена.	Напряжённой адаптации
Трофотропная	Ожирение, вегетодистония (ваготония→ симпатикотония), лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз, гиперсекреция глюкокортикостероидов и минералокортикостероидов. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипергликемия. Гиперлипидемия за счёт триглицеридов, холестерина, свободных жирных кислот, липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Повышение уровня фибриногена.	Относительной компенсации Декомпенсации

Таким образом, атерогенез - универсальная реакция организма, ассоциированная с хроническим стрессом. Основными его патогенетическими звеньями являются: окислительный стресс, дисфункция

эндотелия, хронический воспалительный процесс, дислипидемия, клеточная пролиферация, ремоделирование тканей и т.д. Большое количество патогенетических звеньев, участвующих в развитии атеросклероза, подчёркивает мультифакториальную природу этого патофизиологического процесса (Юрьева Э.А., и соавт., 2014; Неудахин Е.В., 2016, 2018). Всё это очень затрудняет выбор методов диагностики, особенно ранних, скрытых, доклинических его стадий. Выявление последних необходимо для разработки мероприятий, направленных на обеспечение высокого уровня здоровья.

Для определения атерогенных нарушений у детей могут быть использованы методы диагностики разных уровней.

Диагностические уровни

1. Функциональный
 2. Структурный
 3. Молекулярный
- геномный;
 - транскриптомный;
 - протеомный;
 - метаболомный;
 - микробиомный

Функциональные методы исследования, разрабатываемые в основном в период развития доказательной медицины, не потеряли свою актуальность и в период развития персонализированной медицины. Среди функциональных методов диагностики много неинвазивных. В настоящее время они широко привлекаются для диагностики некоторых ранних (донозологических) атерогенных нарушений, в том числе и у детей.

С помощью неинвазивных методов исследования, наряду с традиционными липидными маркерами, можно обнаружить ранние субклинические изменения сосудов. Широкое использование этих методов у детей позволяет определить признаки преждевременного атеросклероза,

оценить риск и эффективность лечения, отдалённые сердечно-сосудистые риски во взрослом возрасте. Многочисленные неинвазивные методы визуализации используются у детей для оценки субклинических сосудистых изменений: определение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии (дуплексное сканирование), жёсткости сосудов (скорость распространения волны), эндотелиальной функции (поток-опосредованное расширение) и структурных изменений артерий (КТ и МРТ). Неинвазивные методы, не требующие радиационного облучения, предпочтительнее радиологических. Субклинические атеросклеротические изменения у детей могут проявляться дисфункцией артериальной вазодилатации, изменением эластичности (снижение податливости и растяжимости) и утолщением стенок артерий (Dixon DB. et al., 2020).

Одним из ранних патогенетических звеньев атеросклероза является развитие эндотелиальной дисфункции, ассоциированной, во-первых, с продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, ангиопролиферативных биомаркеров (простациклин, окись азота, факторы фибринолиза, эндотелиальный гиперполяризирующий фактор), а во-вторых, с продукцией вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных компонентов (эндотелин, супероксидный анион и др.). Для оценки функции эндотелия используются инструментальные и лабораторные методики. Применение доплеровского ультразвукового метода исследования кровотока плечевой артерии с использованием различных проб (холодовой, манжеточный, с глицерином) позволяет изучать состояние эндотелия.

Путём оценки скорости распространения пульсовой волны определяется жёсткость сосудистой стенки (Парфенов А.С., 2012; Сердюков Д.Ю. и соавт., 2015), а следовательно – эндотелиальная дисфункция (Duprez DA., 2010), ассоциированная с развитием атеросклероза и являющаяся одним из важнейших патогенетических его звеньев. Скорость пульсовой волны (СПВ) – это скорость импульса давления от сердца, циркулирующего через

кровеносные сосуды. Время, необходимое для того, чтобы пульсовая волна преодолела заданное расстояние между двумя участками (от каротидного до бедренного) в артериальной системе измеряется и регистрируется. Морфология кривых, записанных с крупных и периферических сосудов, неодинакова. Более сложную структуру имеет кривая сонной артерии (рис. 4).

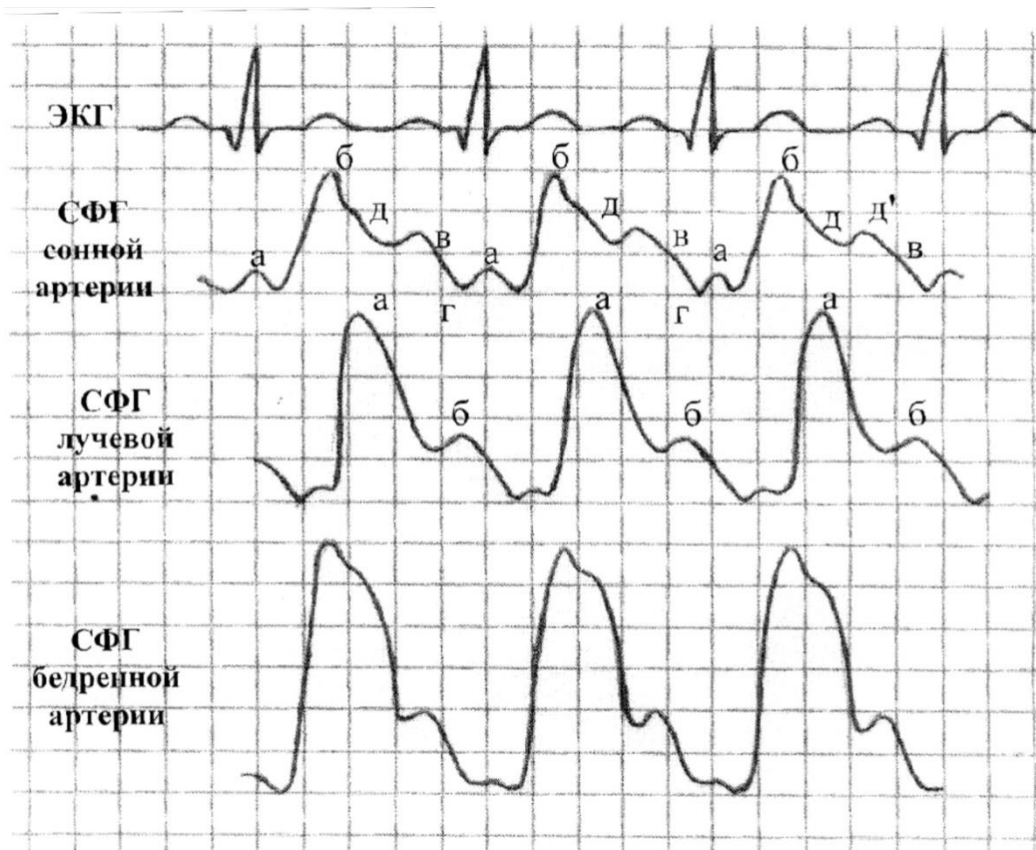


Рисунок 4. Морфология сфигмограмм. а – предсистолическая волна, а-б – анакрота, в-г – дикротическая волна, д – инцизура (Илюхин О.В., 2006).

Она начинается с небольшой (по амплитуде) волной «а» (предсистолическая волна), за которой следует крутой подъем (анакрота «а-б»), соответствующий периоду быстрого изгнания крови из левого желудочка в аорту. В дальнейшем кривая резко опускается книзу (дикротическая волна «в-г»). Эта часть кривой отражает период медленного поступления крови в сосудистое русло (под меньшим давлением). В конце этой части кривой, соответствующей окончанию систолы, отчетливо регистрируется выемка (инцизура «д») - конец фазы изгнания. СПВ – это динамическая величина,

зависящая от морфологического строения сосуда (эластический или мышечный типы), его диаметра или поперечного сечения просвета, жесткости сосудистой стенки, состояния свертывающей и противосвертывающей систем крови, нарушения липидного и углеводного обменов, возраста, артериального давления, частоты сердечных сокращений и ряда других показателей.

Более быстрая СПВ является индикатором более жесткого артериального сосуда. Факторы риска, связанные с более высокой СПВ, включают ИМТ, АД, ЧСС, дислипидемию (Urbina EM. et al., 2009). Артериальная жесткость связана с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска и метаболическими изменениями, включая ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемию. Стратификация риска с использованием соотношения триглицеридов к холестерину липопротеинов высокой плотности (ТГ/ЛПВП) была протестирована в качестве независимого предиктора жесткости артерий у детей с ожирением. Когорта из 893 испытуемых в возрасте от 10 до 26 лет продемонстрировала более высокое соотношение ТГ/ЛПВП у лиц с наиболее жесткими сосудами (Urbina EM. et al., 2013). У молодых людей с СД 1 типа и плохо контролируемым уровнем гликемии более высокие уровни традиционных факторов сердечно-сосудистого риска были независимо связаны с ускоренным старением артерий (Urbina EM. et al., 2019).

О степени выраженности атерогенных изменений в артериальных стенках можно судить по содержанию в них кальция. Применение мультиспиральной компьютерной томографии позволяет распознавать небольшие депозиты кальция уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса, с появления жировых пятен (Митьковская М.П. и соавт., 2012). Для диагностики кальция в стенках артерий можно использовать электронно-лучевую компьютерную томографию, а также определение лодыжечно-

плечевого индекса, отражающего степень кальцинированности и эластичности артерий нижних конечностей (Сердюков В.Ю. и соавт.,2015).

С 2008 года в Российской Федерации широко используется диагностический аппаратно-программный комплекс (АПК) «Ангиоскан-01», с помощью которого определяется функция эндотелия. Аппарат регистрирует пульсовые волны объёма с помощью оптических датчиков, установленных на концевую фалангу указательных пальцев обеих рук. Привлекательность этого аппарата, по мнению А.С. Парфенова (2012), заключается в простоте его применения и высокой диагностической точности.

У детей группы риска по развитию атеросклероза целесообразно использовать широко распространённые в настоящее время такие инструментальные методы исследования как: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), холтеровское (суточное) мониторирование ЭКГ.

По данным ЭКГ, у 73,6% детей с нарушениями липидного обмена и отягощённой наследственностью по заболеваниям сердечно-сосудистой системы диагностируется синдром ранней реполяризации желудочков (Щербакова М.Ю.,1999). Электрокардиографические признаки безболевой ишемии миокарда (депрессия сегмента ST) могут быть выявлены во время нагрузочных проб. Наиболее часто используется непрерывная ступенчато возрастающая нагрузка на велоэргометре или тредмиле.

Эхокардиография позволяет оценить такие субклинические признаки, как толщину эпикардального жира, клапанные изменения, стеноз аорты. У детей с повышенной толщиной эпикардальной жировой ткани больше масса левого желудочка, более высокое артериальное давление и более атерогенные липидные нарушения. Толщина эпикардального жира может быть визуализирована с помощью стандартных парастеральных плоскостей визуализации длинной и короткой оси правого желудочка. Эпикардальный жир - это свободное от эха пространство между наружной стенкой миокарда и висцеральным слоем перикарда. Толщина измеряется перпендикулярно

свободной стенке правого желудочка в конце систолы. Эхокардиографические измерения могут служить простым инструментом для оценки сердечно-метаболической стратификации риска. Было обнаружено, что у когорты из 33 молодых пациентов с гомозиготной гиперхолестеринемией (ГоСГХ) у 64% есть субклиническая вальвулопатия (Fahed AC. et al., 2017). Чаще всего в процесс вовлекались аортальный и митральный клапаны. У большинства пациентов с клапанными изменениями не было кальцификации. Изолированные тематические исследования у гомозиготных людей с СГХ показали сердечную недостаточность и новый систолический шум. С помощью ЭХО-КГ можно выявить надклапанный стеноз аорты из-за эндотелиальной дисфункции (Prajapati R, Agrawal V. 2018). По данным Н.П. Митьковской с соавт. (2012), у детей с высоким риском по развитию атеросклероза в большинстве случаев определяется нарушение диастолической функции левого желудочка.

Метод холтеровского (суточного) мониторирования, обладающий высокой диагностической ценностью, позволяет выявить безболевою ишемию миокарда, количество эпизодов ишемии в течение суток, продолжительность эпизодов ишемии, суточный ритм эпизодов ишемии. Совмещение этого метода с дозированной физической нагрузкой повышает его диагностическую значимость.

Поток-опосредованное расширение или эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) - это метод, используемый для оценки периферической макрососудистой эндотелиальной функции. Эндотелиальная дисфункция характеризуется сложным дисбалансом проатерогенных факторов, таких как вазоконстрикция, изменения тромбоцитов, клеточная дисфункция и воспаление. Эндотелиальные изменения являются ранней обратимой стадией развития атеросклероза. Метод измеряет опосредованное оксидом азота вазодилатирование, вызванное увеличением кровотока после периода ишемии (реактивной гиперемии). Постишемическую реактивную гиперемию

вызывают 4-минутным сжатием плеча манжетой тонометра при давлении на 10 мм рт. ст., превышающего систолическое АД. Измеряют диастолический диаметр плечевой артерии, а также скорость кровотока до и через 60 секунд после ишемии, затем оценивают изменения показателей от базового уровня в процентном соотношении. Более низкие значения прироста диаметра плечевой артерии свидетельствуют о нарушенной эндотелиальной функции. Более низкая реактивность артерии была выявлена у детей с ожирением, семейным анамнезом преждевременной ишемической болезни сердца и СД 1 типа (Nascimento A.M. et al., 2017). В работе С.В. Ивановой (2015) наименьшее относительное расширение плечевой артерии (5,61%) (т.е. наиболее выраженная эндотелиальная дисфункция) отмечалось при стабильной АГ у детей с избыточной массой и ожирением. В исследовании (Jongh SD, 2002) после курса терапии симвастатином в течение 28 недель произошло значительное улучшение эндотелиальной дисфункции, вплоть до нормализации значений ЭЗВД у детей с СГХ.

Структурная донозологическая диагностика атеросклероза включает определение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и наличия бляшек в общих сонных артериях. Она осуществляется с помощью ультразвукового исследования датчиком высокого разрешения (7,5 МГц). Если значение толщины КИМ в пределах 0,8-1,3 мм, то необходимо проведение интенсивных профилактических мероприятий (Сердюков Д.Ю. и соавт.,2015). Если толщина КИМ больше 1,3 мм, то это признак наличия атеросклеротической бляшки (АБ). Разные параметры АБ можно оценить с помощью дуплексного сканирования (*размер АБ*), внутрисосудистого ультразвукового исследования (*состав АБ*), оптической когерентной томографии (микронадрывы фиброзной покрышки), мультиспиральной компьютерной томографии (размер и структура АБ). При этом наиболее трудной и наиболее актуальной проблемой является дифференцирование стабильных и нестабильных АБ (Бойцов С.А. и соавт.,2012).

Для проведения метода использует 2-мерную (2D) ультразвуковую диагностику сонных артерий высокого разрешения с высокочастотным линейным датчиком (от 7 до 12- МГц). Измерения проводятся на дальней стенке общей сонной артерии, которые коррелируют с прямым гистологическим исследованием. Расстояние между передним краем первой эхо-яркой линии (между интимой и просветом сосуда) и передним краем второй эхо-яркой линии (между медиа и адвентицией) определяется как комплекс интима-медиа (рис. 5).



Рисунок 5. Толщина комплекса интима-медиа сонной артерии (Глинкина И.В., 2014).

Увеличение тКИМ - это утолщение субинтимального слоя из-за атерогенного осаждения частиц и воспалительного процесса. Получают 2D-изображения по длинной оси артерии и производят измерения тКИМ в конце диастолы. Воспроизводимость визуализации и измерения дальней стенки сонной артерии была подтверждена в детской популяции. Несколько исследований показали косвенные доказательства раннего развития атеросклероза у детей. Утолщение КИМ было продемонстрировано у детей с семейной гиперхолестеринемией (СГХ), артериальной гипертензией, ожирением, диабетом и метаболическим синдромом (МС) (Kusters DM. et al., 2014; Weberru H. et al., 2016; Gooty V. et al., 2018). Определение тКИМ также использовалось для оценки сердечно-сосудистого риска у детей с

заболеваниями высокого риска и хроническими заболеваниями, такими как ювенильный ревматоидный артрит, терминальная стадия заболевания почек и болезнь Кавасаки (Borh AN. et al., 2016; Val ML. et al., 2019.). Данные показали, что раннее лечение статином замедляет прогрессирование атеросклероза у подростков и молодых людей (Rodenburg J. et al., 2007). Исследование CHARON оценило влияние 2-летнего лечения розувастатином на тКИМ у детей с гетерозиготной гиперхолестеринемией (ГеГХС). Результаты исследования показали значительное снижение прогрессирования атеросклероза по оценкам тКИМ у детей с ГеГХС по сравнению с братьями и сестрами, не получавшими терапию (Braamskamp M, 2017).

Усовершенствованные методы визуализации

Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) и компьютерная томография (КТ) являются важными методами для понимания анатомических изменений и характеристики тканей. Клиническое решение об использовании КТ или МРТ у детей является спорным из-за риска радиационного облучения (КТ) и ограничений разрешающей способности каждого метода. Использование КТ или МРТ, как правило, не применяется для оценки субклинических изменений в детской популяции с дислипидемией. МРТ продемонстрировала формирование атеромы брюшной аорты у подростков с тяжелой дислипидемией (Skilton M Barker DJ.,R. et al., 2019). Использование МРТ рассматривается в качестве потенциального метода исследования для оценки изменений субклинических изменений стенки брюшной аорты. Обнаружение кальцификации коронарной артерии с помощью КТ используется для оценки наличия и степени кальцифицированной бляшки в коронарных артериях. Оценка кальцификации коронарных артерий (САС или кальциевый индекс КИ) является полезным прогностическим инструментом и используется в качестве метода оценки классификации риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклероза у взрослых (ASCVD). Использование САС не рекомендуется в качестве субклинического метода, так как развитие

кальцификации, как правило, происходит только в течение четвертого десятилетия жизни. САС использовался в исследовании детей с СГХ (Gidding SS. et al., 1998), но в целом его использование ограничено. Перфузионная визуализация миокарда, как правило, предназначена для взрослых с прогрессирующими сердечно-сосудистыми рисками и заболеваниями. Использование перфузионного изображения у детей не рекомендуется. Перфузия миокарда полезна детям с синдромом Кавасаки (Kashyap R. et al., 2011) и врожденными пороками сердца с патологией коронарных артерий. Хотя инвазивная коронарная ангиография является «золотым стандартом» для оценки коронарного артериального стеноза, ее следует использовать только для детей с предполагаемым атеросклерозом в случае с ГоСГХ или редкой генетической дислипидемией. Техника ангиографии не является полезным методом для субклинической оценки у детей. Методы визуализации все чаще используются в клинической практике для углубления нашего понимания процесса атеросклероза у детей с дислипидемией и для принятия клинических решений. Исследования являются безопасными, надёжными и воспроизводимыми. Благодаря дальнейшим разработкам и исследованиям визуализация, вероятно, станет стандартным инструментом оценки детей с дислипидемией. В сочетании с семейной историей, традиционными факторами сердечно-сосудистого риска и биомаркерами использование методов визуализации улучшит нашу клиническую осведомленность для улучшения показателей сердечно-сосудистого здоровья у детей.

Особую роль в системе ранних доклинических проявлений атеросклероза в детском возрасте играют **метаболические биомаркеры**. Во многих литературных источниках пальма первенства отдаётся показателям, характеризующим дислипидемию. Обычно рекомендуется определение холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, апо-А, апо-В,

ЛП(а), индекса атерогенности (ИА). О наличии атерогенных нарушений свидетельствует увеличение показателей холестерина, ЛПНП, ТГ, ИА, апо-В, ЛП(а), уменьшение ЛПВП, апо-А1. Кроме того для атерогенеза у детей характерно нарушение фосфолипидного спектра сыворотки крови: повышение лизофосфатидилхолина, снижение фосфатидилхолина и сфингомиелина (Щербакова М.Ю., 1999). При этом не следует забывать, что атеросклероз может возникнуть при нормальном и даже – при пониженном содержании холестерина. Маркером атерогенеза может быть повышение уровня гомоцистеина, часто связанное с дефицитом фолиевой кислоты, вит. В6, В12.

В связи с тем, что, по мнению большинства авторов, основными патогенетическими звеньями атеросклероза являются окислительный стресс, дисфункция эндотелия, хронический воспалительный процесс, рекомендуется определение таких показателей как: ИЛ-1В, ИЛ-6, ФНО-а, оксид азота, фактор роста эндотелиальной системы (ФРЭС), эндотелин-1, С-реактивный белок, фибриноген (Джанаева Э.Ф. и соавт., 2012; Митьковская Н.П. и соавт., 2012).

Заметно повышающееся внимание к атеросклерозу в детском возрасте стимулирует поиск новых диагностических и прогностических его маркеров. Решение этой задачи возможно с помощью использования активно разрабатываемых в последние годы молекулярно-генетических методов исследования.

Для раннего выявления атерогенных нарушений предлагается использовать протеомные технологии, позволяющие распознавать белки, являющиеся маркерами атеросклеротического процесса. В настоящее время применяются методы отпечатков пептидных масс, масс – спектрометрия (МСМ) с использованием жидкостной хроматографии, тандомная МС, 2ДЭ (Жетишева Р.А., 2021). По данным Р.А. Жетишевой (2021), в сыворотке крови больных с атеросклерозом определяются высокие уровни антител к

гладкомышечному белку трансгелину (TAGLN), гликопротеину мембран гладкомышечных клеток-лактадгерину (MFGE) и аполипопротеину A1 (APOA1), установлена их достоверная корреляция с показателями ЛПВП и моно-СРБ.

В последние годы многие авторы обращают внимание на активное участие микроРНК в развитии разных стадий атеросклероза. МикроРНК (микроРНК) – это небольшие (18-25 нуклеотидов) одноцепочечные некодирующие молекулы РНК, регулирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. В тканях человека обнаружено более 2500 микроРНК. Каждая микроРНК способна регулировать экспрессию более сотни разных генов. В свою очередь, несколько генов могут быть вовлечены в биогенез одной микроРНК. Основным предназначением микроРНК является регуляция синтеза белка путём воздействия на процедуру трансляции, оказывая влияние на считывание информации с мРНК. МикроРНК принимают участие практически во всех процессах жизнедеятельности человека: от оплодотворения до осуществления всех адаптационных реакций организма. Человек существует благодаря микроРНК-34С, которую сперматозоид при оплодотворении вносит в яйцеклетку, где она инициирует дробление зиготы и размножение клеток.

В зависимости от механизма действия микроРНК на стенку сосудов они делятся на проангиогенные и антиангиогенные (Meola N. et al., 2009), а в зависимости от их влияния на прогрессирование атеросклероза они делятся на проатерогенные и антиатерогенные (Kumar S. et al., 2014). По своей биологической значимости эти процессы взаимосвязаны.

Мишенями регуляции микроРНК часто являются липиды и липопротеины низкой и высокой плотности. Гиперлипидемия предрасполагает к развитию атеросклеротических повреждений стенок сосудов. Этому способствуют многие микроРНК. В развитии атеросклероза при эндотелиальной дисфункции принимают участие микроРНК-31,

микроРНК-181в, микроРНК-10а/в, микроРНК-126, микроРНК-17-3р, а при формировании бляшек – микроРНК-26а, микроРНК-221, микроРНК-155, микроРНК-21, микроРНК-125а-5р (da Silva DCP et al., 2018. Цит. по Т.А. Швангирадзе, 2021). Согласно литературным данным, к проатерогенным микроРНК ещё относятся микроРНК 133а, микроРНК-24, микроРНК-125 (Королёва Ю.А. и соавт., 2018; Ouimet M. et al., 2015). По данным собственных исследований Т.А. Швангирадзе (2019), проатерогенные изменения липидного профиля зафиксированы при повышенной экспрессии микроРНК-21, микроРНК-133а, микроРНК-133в и при пониженной экспрессии –микроРНК-33а и микроРНК-26а. Данные Н.Е. Щегловой (2015) свидетельствуют о том, что у людей с атерогенезом определяется повышение уровня как проангиогенного микроРНК-126, так и антиангиогенных микроРНК-221 и микроРНК-222. Это, по её мнению можно рассматривать как напряжённое компенсаторное состояние сосудистых реакций, ассоциированных с полиморфизмом гена их биогенеза GEMIN4.

К антиатерогенным микроРНК, связанным с какими-либо изменениями липидных фракций, относятся микроРНК-223 и микроРНК-30С. Первая из них принимает участие в ингибировании генов холестерина, оказывающих влияние как на его биосинтез, так и на поглощение ЛПВП. Избыточная экспрессия микроРНК-30С вызывает уменьшение секреции апопротеина В (апоВ), в результате чего снижается уровень общего холестерина и ЛПНП, смягчается течение атеросклероза (Cirera S. et al., 2010; Vickers КС et al., 2014). Антиатерогенной, цитокин-реакторной активностью обладает микроРНК-181В, ингибирующая эндотелиальные воспалительные реакции путём блокирования сигналов NF-κВ. Антиатеросклеротическое действие этой микроРНК не связано с какими-либо изменениями липидных фракций (Sun X. et al., 2014). Цитокин-реакторная зависимость характерна и для микроРНК-146а, которая принимает участие в ограничении воспалительной

сигнализации. Она подавляет синтез молекул адгезии, ингибирует передачу сигналов NF- κ B (Chen LJ. et al.,2015).

Полученные данные об участии микроРНК в процессах атерогенеза позволяют считать их информативными инструментами для оценки его патогенетических особенностей. В связи с этим можно допустить возможность их использования для диагностики ранних стадий атеросклероза и для оценки эффективности проводимых профилактических мероприятий.

БАЗОВЫЕ ПРИНЦИПЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Для профилактики атерогенных нарушений у детей в первую очередь используются немедикаментозные методы. В долгосрочных исследованиях доказано, что нормализация образа жизни в детском возрасте уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых, способствует снижению резистентности к инсулину и коррекции дислипидемии (Klop В., Cabezas М.С., 2012). При этом важна роль родителей и членов семьи, живущих с ребенком, которые формируют у него поведенческие и пищевые привычки (Tanaka АС., 2018).

Немедикаментозные методы терапии включают в себя:

- соблюдение диеты;
- контроль артериальной гипертензии;
- отказ от вредных привычек (курения);
- повышение уровня физической активности;
- адекватная терапия заболеваний, вызывающих вторичную дислипидемию (диабет, гипотиреоз, нефрит, ожирение и др.) (Сергиенко И.В. и соавт., 2020).

Роль питания в профилактике ССЗ хорошо известна. Существуют достоверные доказательства того, что факторы питания влияют на атерогенез напрямую или посредством воздействия на традиционные факторы риска (дислипидемия, АД, гипергликемия) (Рекомендации ЕОК/ЕОА, 2019). Наибольшее влияние на уровень ХС-ЛНП (увеличение на 0,02-0,04 ммоль/л с каждым 1% дополнительной энергии, поступающей из насыщенных жиров) оказывают насыщенные жирные кислоты пищевых продуктов. Диета с высоким содержанием мононенасыщенных жиров в значительной степени повышает чувствительность к инсулину по сравнению с диетой, богатой насыщенными жирами. Прямое гипохолестеринемическое действие

оказывают пищевые волокна (особенно растворимого типа), присутствующие в бобовых, фруктах, овощах и цельных злаках (Mensink RP. et al., 2003).

Основными принципами диетотерапии являются:

- ограничение насыщенных жиров и замена их ненасыщенными жирами (растительными маслами), которые должны составлять не более 40% от общего числа калорий;
- преобладание в диете сложных углеводов и грубой клетчатки (не менее 60% от общего числа калорий);
- ограничение быстроусвояемых углеводов.

Пациентам рекомендуется избегать продуктов с высоким содержанием животных жиров (молоко, сливки, сметана, жирные сорта мяса). Рекомендуется чаще использовать в рационе овощи и фрукты, рыбу, нежирные сорта мяса и молочные продукты, растительное масло). В случаях выраженной дислипидемии диета назначается совместно с врачом-диетологом.

В Таблице 2 представлены рекомендации по выбору продуктов питания для снижения уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП. Учитывая культурные различия европейских народов, они должны внедряться в практику с учетом местных традиций и социально-экономических факторов (Рекомендации ЕОК/ЕОА, 2019).

Таблица 2

Рекомендации по выбору продуктов питания для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и улучшения общего липидного профиля

	Рекомендуется	Ограничить	Не рекомендуется
Зерновые	Цельнозерновые	Белый хлеб, рис и макаронные изделия, печенье, кукурузные хлопья	Выпечка (пирожные, кексы, пироги, круассаны)
Овощи	Сырые, термически	Картофель	Овощи,

	обработанные		приготовленные на масле, майонезе.
Бобовые	Чечевица, фасоль (в том числе стручковая), горох, нут, соя		
Фрукты	Свежие или замороженные	Сушеные фрукты, желе, варенье, консервированные фрукты, шербет, фруктовый лёд, фруктовый сок	
Сладости	Низкокалорийные	Сахароза, мёд, шоколад, конфеты	Пирожные, мороженое, фруктоза, газированные напитки
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба, мясо птицы без кожи	Постная говяжья, баранья, свиная и телячья вырезка, морепродукт: моллюски, ракообразные	Колбасы, салями, бекон, свиные ребрышки, хот-доги, мясные субпродукты
Молочные продукты и Яйца	Обезжиренное молоко, йогурт	Молоко и другие молочные продукты пониженной жирности (творог, сыр), яйца.	Обычный сыр, сливки, цельное молоко, йогурт
Кулинарные жиры и соусы	Уксус, горчица, безжировые заправки	Оливковое масло, нетропические растительные масла, мягкий маргарин, майонез, кетчуп	Трансжиры, твердый маргарин, пальмовое масло, кокосовое, и сливочное.
Орехи/семечки		Все несоленые (кроме кокоса)	Кокос
Вид приготовления	Гриль, варка, тушение	Быстрая обжарка, запекание на открытом огне	Жарка в масле

Среди взрослых пациентов весьма популярными являются средиземноморская и скандинавская диеты. Основу средиземноморской

диеты составляет питание с преимущественным потреблением продуктов моря (рыба), овощей, фруктов, орехов, оливкового масла, красного вина с низким содержанием в диете мясных продуктов, жиров животного происхождения, молочных продуктов с высоким содержанием жира. Диета стала популярной после того, как выяснилось, что у жителей стран Средиземноморья наблюдалась наиболее низкая частота сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, по сравнению с другими странами Европы (Сергиенко И.В. и соавт., 2020).

Исследования этой диеты проводилось у детей с метаболическим синдромом. Так, 16-недельное применение средиземноморской диеты среди детей и подростков привело к снижению распространенности МС (от 16% до 5%), по сравнению с отсутствием изменений или ухудшением в контрольной группе (Mark D. DeVoer, 2019). Другие исследования подтверждают, что потребление высоко обработанных пищевых продуктов связано с 2,5-кратным повышением риска развития МС, а потребление подслащенных сахаром напитков ассоциируется более, чем с 5-кратным риском развития МС (Chan TF. et al., 2014).

Скандинавская диета также является системой питания и образа жизни. Она больше подходит для жителей северных стран, поскольку наиболее приближена к привычному для них климату и образу жизни. Диета исключает полуфабрикаты, сладкое, алкоголь, ограничивает использование консервированных продуктов. При приготовлении пищи исключают жарение, отдавая предпочтение блюдам в тушеном, вареном и печеном виде, заправленным рапсовым маслом, ограничивают потребление соли. Важную роль играет употребление рыбы (лосось, тунец, сельдь), содержащей много омега-3 полиненасыщенных жирных кислот – важного фактора в предупреждении атеросклероза (Сергиенко И.В. и соавт., 2020).

Так как избыточная масса тела и абдоминальное ожирение часто связаны с развитием дислипидемии, пациентам с избыточным весом или

абдоминальным ожирением следует снизить потребление калорий и увеличить физическую нагрузку. Снижение веса и регулярные физические упражнения умеренной интенсивности очень эффективны в предотвращении диабета 2 типа. Они улучшают метаболические показатели и устраняют факторы сердечно-сосудистого риска, которые часто связаны с абдоминальным ожирением. Физическая активность в виде регулярных ежедневных упражнений должна быть не менее 30 мин/день (Huffman KM. et al., 2012). Она особенно хорошо влияет на повышение чувствительности к инсулину (Guinhouya BC. et al., 2011).

Проведены исследования по включению различных видов физической активности в обычный распорядок дня ребенка или подростка. Одна исследовательская группа оценила вероятность формирования метаболического синдрома (МС) среди детей и подростков, которые ездили на велосипеде в школу. Она оказалась ниже по сравнению с другими детьми (РамикроPHКез-Velez R. et al., 2017). Другим подходом может стать использование шагомеров, документирование ежедневно пройденных шагов, отслеживание своих достижений. Увеличение времени прогулок с семьей, друзьями или домашними животными может также способствовать повышению активности. Наконец, участие в спортивных мероприятиях, будь то школьные секции, клубы или регулярные встречи с друзьями, может еще больше поддерживать физическую активность и обеспечивать более высокие затраты энергии. Поскольку существует тенденция к снижению физической активности с возрастом, необходимо её пропагандировать с детских лет (Mark D. Deboer, 2019).

Лекарственные препараты, снижающие уровень липидов в крови, используются у детей только при семейной гиперхолестеринемии (СГХС). В других случаях развития дислипидемий акцент делается на соблюдение диеты и лечение исходных метаболических нарушений.

В случае СГХС, а также гетерозиготной СГХС с очень высоким уровнем ХС-ЛПНП (~10,3 ммоль/л) гиполипидемическая терапия должна начинаться как можно раньше. В других случаях гетерозиготной СГХС от назначения статинов обычно воздерживаются до достижения пациентами возраста 8-10 лет. Целью терапии у детей в возрасте 8-10 лет является сохранение уровня ХС ЛПНП < 4,0 ммоль/л, у детей старше 10 лет <3,5 ммоль/л. У мальчиков и девочек целевые уровни ХС ЛПНП не различаются. После коррекции диеты и достижения уровня необходимой физической активности при сохранении уровня ХС ЛПНП выше рекомендованных целевых значений по данным не менее чем двух измерений назначаются статины в низких дозах. Клинические исследования подтвердили безопасность и эффективность лечения статинами детей. Детям и подросткам в возрасте 10-17 лет возможно назначение эзетимиба в виде моно- и комбинированной терапии. Гиполипидемическая терапия СГХС в пубертатном возрасте должна проводиться совместно с педиатром (Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии, 2016).

Персонализированное обеспечение профилактических мероприятий в процессе развития атерогенных нарушений возможно при использовании инновационных технологий, базирующихся на основополагающих принципах 4П-медицины. Принцип предсказуемости (предиктивности) постулируется достижениями молекулярной генетики, декларирующей, что предрасположенность к развитию атерогенных нарушений, начиная с пренатального периода зависит от генов-кандидатов, генетических полиморфизмов и локусов восприимчивости, ассоциированных с атерогенезом

Основными патогенетическими звеньями атеросклеротического процесса являются оксидативный стресс, митохондриальные изменения, эндотелиальная дисфункция, воспаление, нарушение обмена липопротеинов

и гомоцистеина, а также другие звенья. В связи с этим альтернативное взаимодействие между генами и атерогенными процессами является комплексным и многоступенчатым. У людей с генетической предрасположенностью факторы риска, ассоциированные с влиянием внешней среды, значительно ускоряют развитие атерогенных нарушений, что необходимо учитывать в практической работе. Путём эффективного управления генетическими и приобретёнными факторами риска можно значительно замедлить развитие атеросклеротических повреждений (Неудахин Е.В., Притыко А.Г., 2019).

Согласно современным представлениям, в обеспечении здоровья человека доля наследственных факторов (следовательно генов) составляет 20-30%, а доля внешнесредовых (образ жизни, неблагоприятные внешние воздействия и т.д.), регулируемых эпигенетических факторов – 70-80%. Основным предназначением предиктивного направления медицины является выявление генов «предрасположенности» к развитию наследственных или многофакторных заболеваний, что может помочь в их профилактике или диагностике на доклиническом этапе (Баранов В.С., Баранова Е.В., 2018). Данные об особенностях индивидуального генома, сигнализирующие о наличии скрытой патологии, помогают обеспечить индивидуальный подход к проведению профилактических мероприятий.

Использование генетического паспорта, содержащего сведения об индивидуальном геноме, позволит проводить профилактические мероприятия, направленные на снижение скорости развития атерогенных нарушений. Особенности генетической предрасположенности к развитию атеросклероза у разных людей могут быть обусловлены разными генами. Например, у некоторых людей они могут быть ассоциированы с семейством генов рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR), у других – с семейством генов аденозинтрифосфат-связывающих (АБС) транспортёров или с семействами генов, ассоциированных с окислительным стрессом, с

эндотелиальной функцией, с воспалением и т.д. Во всех таких случаях подход к профилактике атерогенных нарушений у детей должен быть дифференцированным, в большинстве случаев – комбинированным.

Разработка новых молекулярно-генетических методов исследования безусловно, будет способствовать выявлению новых генов и генетических полиморфизмов, связанных с атеросклерозом. В связи с этим усилится понимание патофизиологии атерогенных нарушений. Большие надежды возлагаются на фармакогенетику, которая должна повысить эффективность и безопасность применения лекарственных препаратов при лечении клинических проявлений атеросклероза.

Таким образом, базовыми принципами персонализированного обеспечения профилактических мероприятий, направленных на сохранение здоровья при развитии атеросклеротического процесса, являются:

1. Предсказание здоровья и продолжительности жизни детей с учётом результатов их генетического тестирования и тестирования их родителей. Генотипирование с целью оценки предрасположенности к атерогенным нарушениям.
2. Пренатальная диагностика доклинической патологии, а также хромосомных и моногенных болезней, врождённых пороков развития.
3. Выявление эпигенетических маркеров скорости развития атеросклеротического процесса с помощью оценки «эпигенетических часов» С. Хорвата, а также других эпигенетических маркеров (микроРНК и т.д.)
4. Определение характера изменений генной экспрессии с использованием постгеномных технологий на стадиях транскриптомики, протеомики, метаболомики.
5. Создание генетического паспорта с целью идентификации клинической фармакогенетической индивидуальной чувствительности.

6. Обоснование фармакокорректирующих и фармакопревентивных мероприятий.
7. Оценка лабораторных и инструментальных методов исследования с целью коррекции имеющихся патологических изменений.
8. Разработка индивидуальных рекомендаций по коррекции обнаруженных отклонений.

Многие авторы разделяют биомаркеры атеросклероза на две группы:

- «циркулирующие» (анамнестические и биохимические показатели);
- «визуализируемые» (доклинические анатомически значимые атеросклеротические изменения).

Более переменными являются циркулирующие биомаркеры, а более стабильными, кумулятивными – визуализируемые.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ НЕКОТОРЫХ АТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Благодаря исследованиям клеточных механизмов атеросклероза в последние годы значительно углублены представления об основных звеньях начального (доклинического) этапа его развития. Ключевым звеном данного этапа является расстройство гомеостаза клеток эндотелия сосудов. Следующее важное звено – это нарушение взаимодействия названных клеток с другими клеточными пулами (лейкоцитами, тромбоцитами и т.д.), принимающими участие в различных проатерогенных реакциях. К основным звеньям начальной стадии развития атеросклероза также можно отнести запуск воспалительного каскада в эндотелиальных клетках, усиление трансмембранного проникновения липидных молекул в субэндотелиальный слой сосудов, привлечение клеток воспаления к данному участку сосуда, выброс медиаторов воспаления из субэндотелиального слоя в просвет сосуда.

Не менее важную роль в развитии атеросклероза играют нарушения образования оксида азота и многообразные провоспалительные и проатерогенные процессы, которые запускаются в клетках эндотелия под воздействием неблагоприятных факторов и рассматриваются в настоящее время многими учёными в качестве потенциальных мишеней для таргетной антиатерогенной терапии (Botts SR. et al., 2021). В настоящий момент известно два препарата иммуномодулирующего действия, которые успешно завершили третью фазу клинического исследования антиатерогенного эффекта у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и повышенным уровнем С-реактивного белка: *канакинумаб* (препарат из группы моноклональных антител, селективный ингибитор интерлейкина-1) и *колхицин*, имеющий широкий спектр клеточных эффектов, включая подавление подвижности моноцитов и нейтрофилов, а также снижение активности инфламмосомного комплекса. Было показано, что выраженность

снижения рисков сердечно-сосудистых катастроф была прямо пропорциональна степени снижения уровня СРБ в плазме крови пациентов. Это подтверждает значимость воспаления в патогенезе атеросклероза и перспективность таргетной противовоспалительной терапии для данной группы пациентов (Engelen SE. et al., 2022).

В принятые и утверждённые на сегодняшний день стратегические рекомендации антиатерогенной терапии включены в качестве препаратов первой линии ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзима А (статины) и ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), редуцирующие накопление окисленных ЛПНП в стенке сосуда и снижающие таким образом риск сердечно-сосудистых катастроф. В педиатрической практике данные группы препаратов применяются в случаях выявления генетически обусловленных нарушений обмена липидов, из которых наиболее распространена семейная гиперхолестеринемия. Практика широкого использования этих препаратов показала их недостаточную эффективность в контроле над липидным профилем, что, безусловно, требует внедрения персонализированного подхода к подбору антиатерогенной терапии у каждого пациента с учётом данных молекулярно-генетической диагностики. В результате исследований толл-подобные (Toll-like) рецепторы сосудистой стенки (отвечающие за врождённый иммунитет) и инфламмосомы были определены как ключевые причинные факторы сосудистого воспаления и атерогенеза, а разработанные селективные ингибиторы инфламмосом показали высокую эффективность их применения на доклиническом этапе (Engelen SE. et al., 2022).

Эпигенетические вмешательства представляют широкий выбор мишеней для регуляции атерогенеза путём введения молекул, повышающих синтез оксида азота и снижающих активацию эндотелиальных клеток, а также влияющих на экспрессию генов (Neele A.E. et al., 2020). Так, препарат *Анобеталон*, влияющий на экспрессию гена аполипопротеина, оказывал в

эксперименте на мышах как антиатерогенное (снижение уровня ЛПНП, повышение уровня ЛПВП), так и противовоспалительное действие (снижение уровня провоспалительных цитокинов в плазме).

Проводимые в последние десятилетия исследования человеческого генома позволили обнаружить тысячи регуляторных некодирующих последовательностей РНК, оказывающих непосредственное влияние на все физиологические и патологические процессы в организме человека, в т.ч. и на атерогенез. Применение некодирующих РНК представляет собой перспективное направление в терапии атеросклероза на донозологическом этапе. Данный подход базируется на коррекции молекулярных нарушений регуляции функции генов, участвующих в процессах атерогенеза. Исследования на мышах показали, что гиперэкспрессия микроРНК-30с подавляет микросомальный трансфер триглицеридов. Такая гиперэкспрессия была установлена и у пациентов, страдающих гиперхолестеринемией (Skuratovskaia D. et al., 2019), что, очевидно, имеет протективную функцию. Следовательно, стимуляция экспрессии микроРНК-30с может быть использована в качестве терапевтического метода. Другое семейство микроРНК, микроРНК-33, оказывает регуляторное влияние на липидный обмен путём подавления экспрессии генов ABCA1 и ABCG1 в гепатоцитах, что приводит к снижению уровня ЛПВП в плазме крови. Таким образом, использование антисмысловых антагонистов микроРНК-33 обуславливает повышение ЛПВП в плазме крови у пациентов.

МикроРНК-122 в высоких концентрациях вырабатываемая в гепатоцитах, активно участвует в липидном обмене, оказывая проатерогенное действие. На фоне приема статинов ее уровень в плазме снижается, что позволяет использовать данную молекулу как диагностический маркер эффективности терапии и выраженности атерогенных изменений. Она может использоваться и в качестве мишени для антиатерогенной терапии подобно микроРНК-33. На сегодняшний день проводятся доклинические

исследования значимости и возможности практического применения в диагностике и лечении атеросклероза этих и многих других молекул. Однако фактически единственным препаратом антисмысловых олигонуклеотидов, в настоящее время используемым в клинической практике и одобренным Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов является препарат АСО второго поколения — 20-звенный 2'МОЕ химерный олигонуклеотид — *мипомерсен* (торговое название “Kinamro”, Ionis Pharmaceuticals Inc, США (ранее “Isis Pharmaceuticals Inc”), блокирующий синтез апобелка В100 (апоВ100) (Афанасьева О. И. и соавт, 2018).

Успехи в разработке наночастиц предоставили новые возможности в развитии антиатеросклеротической терапии (Nakhlband A. et al., 2018). Высокая аффинность наночастиц к рецепторам-мишеням обеспечивает их терапевтическую эффективность и минимальное количество побочных эффектов. Первой областью применения наномолекул в клинике стала разработка таргетных противоопухолевых агентов. На данном этапе развития медицины идет активная разработка молекул, направленных на лечение и других заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых. Сосудистая нанотерапия способна подавлять сосудистое воспаление (с помощью молекул простагландинов: препарат «*липокардиум*»), устранять дефекты апоптоза, ограничивать неоинтимальный рост (путем доставки молекул преднизолона), модулировать метаболизм липидов и снижать тромбообразование. В настоящее время в клинической практике используется препарат Липокардиум (для взрослых пациентов). В исследованиях на животных препарат показал снижение смертности при инфарктах и инсультах, уменьшение сосудистого повреждения и увеличение продолжительности жизни даже у животных, находившихся на высоколипидной диете. Таким образом, введение данного препарата в терапию пациентов с атеросклерозом обеспечивает кардиопротекцию благодаря противовоспалительному, антипролиферативному, липид-снижающему и цитопротективному действию.

Разработка лекарственных препаратов на основе моноклональных антител является еще одной активно развивающейся областью в современной фармакологии и иммунологии (Афанасьева О. И. и соавт., 2018). В настоящее время препарат, представляющий собой моноклональные антитела, специфичные к PCSK9 — *эволокумаб*, внедрён в клинические протоколы лечения атеросклероза, в т.ч. при семейных формах у детей. Гиполипидемический эффект данного препарата (снижение уровня ХС-ЛНП на 60% от исходного) объясняется образованием иммунного комплекса с циркулирующей в плазме молекулой PCSK9, что препятствует образованию комплекса с ЛНП-рецептором и способствует увеличению количества функционирующих рецепторов к ЛНП.

Немедикаментозная коррекция атерогенных нарушений играет не менее важную роль и включает в себя коррекцию образа жизни (нормализацию циркадных ритмов, ежедневную двигательную активность и регулярные занятия спортом) и питания (снижение доли жиров в рационе до менее чем 1/3 калорийности. При этом доля насыщенных жирных кислот должна составлять не более 10% калорийности. Рекомендуется увеличение доли полиненасыщенных жирных кислот и продуктов, замедляющих всасывание жиров в кишечнике. Исследования группы ученых показали весьма высокую значимость циркадных ритмов в регуляции всех метаболических процессов в организме, в т.ч. обмена липидов (McAlpine CS. et al., 2016). В экспериментах на мышах было установлено, что регуляция циркадных ритмов организма осуществляется на многих уровнях: от молекулярного до центрального гипоталамического. Экспрессия генов, участвующих в регуляции липидного обмена также имеет цикличность в течение суток, как и активность энтероцитов и гепатоцитов, осуществляющих всасывание, транспортировку, расщепление и депонирование жиров. Определенная часть хроматина каждой клетки несет функцию кодирования молекул, осуществляющих циркадную регуляцию клеточных функций. Мутации в

таких генах приводили у мышей к нарушениям циклов сон-бодрствование, укорочению времени сна и значимому повышению уровня холестерина в крови. Взаимоотношение между продолжительностью сна и уровнем липидов крови у человека остается неясным ввиду малого количества исследований, посвященных данной проблеме. Некоторые авторы приводят данные о повышении уровня липидов при укорочении сна, другие, напротив, о снижении, что требует дальнейшей исследовательской работы в данном направлении (Ekstedt M. et al., 2004; Kaneita Y. et al., 2008).

Последние достижения науки в области молекулярно-генетических и клеточных технологий позволяют разрабатывать новые рекомендации по профилактике и лечению многих заболеваний, а также - атерогенных нарушений. Данные разработки находятся в основном на стадии научных экспериментальных исследований. Многие из них в ближайшее время могут стать базисом для практической медицины.

Основными механизмами, поддерживающими баланс липидного обмена в интиме сосудов и в дифференцировавшихся в макрофаги моноцитах, являются рецепторы-мусорщики CD36 (scavenger receptor) и SR-A (scavenger receptor A) и отвечающие за эффлюкс холестерина белки-транспортёры ABCA1/ABCG1 (ATP binding cassette transporter 1 / ATP-binding cassette sub-family G member 1) (Han X. et al., 2015). При нарушении взаимодействия этих механизмов из макрофагов образуются пенные клетки, которые являются базовыми элементами формирования атеросклеротических бляшек (Tavoosi Z. et al., 2015; Yu X.H. et al., 2013). Количество пенных клеток может меняться при использовании стволовых клеток в терапии атеросклероза (Frodermann V. et al., 2015).

Идея клеточной терапии атеросклероза заключается во введении реципиенту с атеросклеротическими нарушениями локально или внутривенно клеток, которые должны замедлить процессы формирования атеросклеротических бляшек и/или способствовать их регрессу. При этом

предполагается участие прежде всего иммунных механизмов – перераспределения фракций внутри пула CD4+ клеток в сторону антиатерогенных, увеличение продукции противовоспалительных цитокинов, снижение продукции провоспалительных цитокинов, изменение уровня экспрессии рецепторов и лигандов, отвечающих за эффлюкс холестерина. В качестве вводимых реципиенту клеток могут быть использованы различные варианты стволовых клеток: мезенхимальные стволовые клетки - дериваты костного мозга, стволовые клетки - дериваты кожи, эндотелиальные прогениторные клетки, а также коммитированные клетки.

Установлено, что инфузия мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга мышам приводит к уменьшению циркулирующих моноцитов и к снижению уровня сывороточного холестерина (Froderman V. et al., 2015). Мышам линии LDLr KO перед индукцией атеросклероза высококалорийной диетой авторы в течение трёх дней каждодневно вводили МСК. На следующий день после начала высококалорийной диеты определялось снижение общего пула циркулирующих CD4+ Т-клеток на 38% (в контрольной группе - на 14,1%; $P < 0,05$) и одновременное повышение содержания фракции Treg клеток внутри этого пула на 51% (в контрольной группе - на 9,8%; $P < 0,05$). Спустя 8 недель от индукции атеросклероза различия в процентном соотношении клеток лейкоцитарного ряда между группой наблюдения и контроля нивелировались и было зафиксировано снижение уровня сывороточного холестерина на 33% в основном за счёт фракции липопротеинов очень низкой плотности (Wang ZX. et al., 2015).

В том же 2015 году аналогичное явление *in vitro* отметили ZX. Wang et al. (2015) у мышей линии ApoE-KO после курса введения МСК. Спустя 3 месяца от начала МСК-терапии была получена культура клеток селезёнки. Только в группе, получавшей МСК-терапию, отмечено значительно повышенное содержание CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) Treg клеток. Повышение уровня экспрессии FOXP3 обнаружено как на уровне мРНК, так и на уровне

белка. В группе, получавшей МСК - терапию, определяется снижение уровней экспрессии рецепторов-мусорщиков CD36 и SRA (Porto ML. et al., 2011).

Помимо стволовых клеток в терапии атеросклероза пытаются использовать и коммитированные клетки. В 2011 году были получены данные о применении мононуклеарных клеток *in vivo* на мышцах линии ApoE-KO. Инфузии мононуклеарными клетками осуществлялись в течение 8 недель. Мононуклеарные клетки были получены из селезёнки lacZ трансгенных мышей. Гистологическое исследование аорты показало существенное снижение депонирования липидов в области стенки аорты: толщина последней у мышей, получавших терапию мононуклеарными клетками, составила 0.051 ± 0.004 мм² против 0.117 ± 0.016 мм² у мышей контрольной группы. Применение мононуклеарных клеток снизило производство супероксид анионов и увеличило уровень экспрессии eNOS в сравнении с контрольной группой. По данным иммуногистохимии, хоуминг эндотелиальных прогениторных клеток у мышей, получавших терапию мононуклеарными клетками, осуществлялся именно в области аорты. Помимо этого, сосудистая морфометрия показала, что терапия мононуклеарными клетками превентировала процессы внешнего (позитивного) ремоделирования. В качестве референса использовались данные мышей линии C57BL/6J (apoE KO-MNC: 0.98 ± 0.07 ; vs apoE KO: 1.37 ± 0.09) (Adutler-Lieber S. et al., 2013).

Подобные результаты могут отчасти объясняться влиянием трансплантированных клеток на процесс поляризации макрофагов. При воздействии на сосудистую стенку неблагоприятных стимулов, таких как повышенное давление и дислипидемия, моноциты, рекрутированные в сосудистую стенку, дифференцируются в макрофаги типа M1, классически активированные макрофаги или провоспалительные макрофаги. Воздействие стволовых клеток может сдвинуть процесс поляризации

макрофагов в сторону формирования противовоспалительных макрофагов или альтернативно активированных макрофагов, макрофагов типа M2, стимулирующих продукцию IL-6, CCL-2, IL-10 и снижающих продукцию TNF- α и таким образом снижающих активность воспаления, необходимого для формирования атеросклеротических повреждений (Li Q. et al., 2015). Введение мышам стволовых клеток другого происхождения (стволовых клеток дериватов кожи) также приводило к снижению продукции провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β , к повышению продукции противовоспалительного интерлейкина IL-10. Подобный эффект отчасти связывают с поврежденным сигнальным путём NF- κ B в стволовых клетках, дериватах кожи и повышенным высвобождением из них COX-2 и / или PGE2, известными своим противовоспалительным эффектом (циклооксигеназы 2 и / или простагландин E2) (Kaufmann J. et al., 2016).

Данные, полученные в рамках клинических исследований применения клеточных технологий в терапии атеросклеротических повреждений, не столь оптимистичны. В 2016 году J. Kaufman и P. Stawowy публикуют данные о влиянии терапии CD133+ гематopoэтическими костномозговыми клетками на течение атеросклероза в рамках клинического исследования COMPARE-AMI. В группу плацебо было включено 20 человек, в группу терапии стволовыми клетками 17. Период наблюдения составлял 4 месяца. Между исследуемыми группами не наблюдалось никаких существенных отличий по оцениваемым параметрам: не отмечалось изменений в инфаркт-релевантной артерии или контралатеральной артериях. При этом уменьшение тромбов без признаков кальцификации, по данным ультразвукового исследования, наблюдалось только в группе плацебо.

Подобные результаты были получены и в ряде других исследований. R. Arnold et al. (2010) изучали состояние стенки дистального нестентированного сегмента инфаркт-релевантной артерии и контралатеральной артерии методом количественной коронарной

ангиографии у 37 пациентов, получавших терапию стволовыми клетками костного мозга. У 15 из них провели внутрисосудистое ультразвуковое исследование. Период наблюдения составил 9 месяцев, никаких различий с контрольной группой не отмечалось. В 2006 году В. Assmus et al. опубликовали данные ретроспективной количественной коронарной ангиографии у 83 пациентов с инфарктом миокарда, у которых проводилась установка металлических стентов. Ещё у 83 пациентов помимо этого осуществлялась терапия прогениторными клетками. В результате получены данные о различиях между двумя группами по состоянию стенки сосудов, по динамике изменения просвета сосуда, по характеру процесса рестенозирования.

С чем же связана недостаточная эффективность клеточной терапии атеросклероза *in vivo*? Вопрос остаётся без однозначного ответа. Одним из объяснений мог стать факт аккумуляции введённых клеток в нетаргетных органах, прежде всего, в селезёнке. Данные, полученные на мышах различных линий, противоположны. Через 15 минут после внутривенного введения МСК с флуоресцентной меткой аккумуляровались в лёгких, откуда медленно мигрировали дальше. Через 1-3 часа после введения меченные МСК были обнаружены в печени, сердце, лимфатических сосудах, дренирующих сердце и аорту. Лишь небольшое количество МСК депонировалось в селезёнке (Mallat Z. et al., 2009). В 2010 году В. Qiu et al. (2010) получили данные, свидетельствующие об удачном хоуминге трансплантированных клеток: *in vivo* МРТ исследование зафиксировало сигналы высокой интенсивности от стенок аорты мышей линии apoE-KO, у которых проводилась трансплантация стволовых клеток костного мозга. Полученные МРТ данные коррелировали с данными гистологического исследования. Перед введением стволовые клетки подвергали трансфекции в двух вариантах: белком GFP и наряду с белком GFP внутриклеточным магнитно-резонансным агентом T1. При этом клетки оставались

метаболически активными и с высоким (84-86%) показателем жизнеспособности (Pastrana JL. et al., 2012).

Полученные на мышинных моделях данные об изменении соотношения фракций внутри CD4⁺ лимфоцитов: снижение доли Th1 клеток (Zhou X. et al., 2005) и повышение Treg клеток (Voloshyna I. et al., 2014) свидетельствуют в пользу антиатеросклеротического эффекта трансплантируемых клеток. Th1 лимфоциты отвечают за производство большинства провоспалительных цитокинов: ФНО α , ИЛ-2 и ИФН γ . Последний из перечисленных факторов влияет на продукцию коллагена гладкими мышечными клетками. Он снижает его выработку, что связывают с нестабильностью формируемой атеросклеротической бляшки, и, как следствие, с повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (Hasib L. et al., 2016). Нокаут интерферона-гамма или его рецептора приводит к снижению площади поражения при атеросклерозе, тогда как дополнительное введение экзогенного интерферона-гамма на мышинных моделях интенсифицирует процесс формирования атеросклеротических повреждений (Zhang WC. et al., 2016).

Treg клетки считаются обладающими антиатеросклеротическим эффектом (Voloshyna I. et al., 2014). В 2016 году L. Hasib et al. обнаружили, что у пациентов (n=26) с острым коронарным синдромом без подъёма ST содержание Treg клеток на 50% ниже, чем в контрольной группе. Аналогичные данные в 2012 году были получены исследовательской группой под руководством W.C. Zhang et al. В группе пациентов (n=84) с острым коронарным синдромом без подъёма ST доля CD4⁺CD25⁺CD127^{low} Treg клеток была ниже, чем в контрольной группе (3,98 \pm 0,12% доля CD4⁺ клеток в исследуемой группе; 5,46 \pm 0,21% - в контрольной группе) (Pellegata N.S. et al. 2006). Интересно отметить, что содержание периферических мононуклеарных клеток CD4⁺CD25⁺ Treg клеток оказалась ниже в группе с острым коронарным синдромом (n=32) не только в сравнении с контролем

(n=28), но и в сравнении с группой пациентов со стабильной стенокардией (n=28) с аналогичными значениями сужения просвета коронарной артерии: $1,9 \pm 1,1\%$ в группе с острым коронарным синдромом; $3,2 \pm 1\%$ в группе со стабильной стенокардией и $4,0 \pm 1,3\%$ в контрольной группе (Ketelhuth DF. et al. 2013).

Несмотря на отсутствие убедительных данных об эффективности применения стволовых клеток при атеросклерозе, стоит отметить, что количество циркулирующих в периферической крови эндотелиальных прогениторных клеток коррелирует с другими антиатеросклеротическими факторами. Чем выше содержание липопротеинов высокой плотности, эстрогена, статинов и ингибиторов ангиотензина II, тем выше количество циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток (Wong E. et al., 2014). Одновременно данный параметр может выступать прогностическим фактором в период после ишемического инсульта, прогрессии атеросклероза и риска смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы (Wong E et al., 2014). Подобные данные не воспроизводятся от исследования к исследованию, что не в последнюю очередь связано с различным подходом к определению иммунофенотипа эндотелиальных прогениторных клеток (Parihar RK. et al., 2016).

Клиническое применение стволовых клеток различного генеза на сегодня ограничено, в основном, терапией осложнений атеросклероза, таких как инфаркт миокарда, ишемия нижних конечностей и других. Оно, в основном, направлено на содействие процессам формирования новых сосудов, что обеспечивает восстановление питания участков, подвергавшихся ишемии, но не влияет на сформированные атеросклеротические бляшки, просвет повреждённого сосуда, дислипидемию, дальнейшую прогрессию атеросклероза. Применение клеточных технологий в данной области, помимо нюансов, связанных с получением и характеристикой пула терапевтических клеток, сопряжено с рядом трудностей, которые, отчасти, ответственны за тот

факт, что большинство исследований находятся на стадии испытаний и далеки от применения в клинической практике. Прежде всего, это связано с невозможностью контролировать процессы дифференциации вводимых клеток в определённый тип клеток и с трудностью доставки клеток в нужный участок.

Моногенные заболевания (к которым не относится атеросклероз), развивающиеся как следствие повреждения одного гена и ведущие к отсутствию белка или наличию функционально неполноценного белка, являются оптимальной моделью для проведения генетической и РНК-интерференционной терапии. Атеросклероз является мультифакториальным полигенным процессом, в связи с чем подходы к его генетической терапии весьма затруднительны. Однако уже в 2013 году FDA зарегистрировала препарат на основе антисмысловых олигонуклеотидов – мипомерсен – который может быть назначен при наследственной гомозиготной гиперлипидемии. Препарат имеет ряд выраженных побочных эффектов для печени, в связи с чем назначается только в ситуации с очень высокими показателями рисков по основному заболеванию (Tadin-Strapps M. et al., 2011). Мипомерсен блокирует мРНК гена аполипопротеин В-100 (*ApoB-100*), продукт которого является главным структурным элементом липопротеинов низкой и очень низкой плотности (Tadin-Strapps M. et al. 2011).

Основными подходами к генетической терапии атеросклероза сегодня являются ингибирование определённых генов с помощью антисмысловых олигонуклеотидов, микроРНК и РНК-интерференции (введение носителей малых интерферирующих РНК), а также с помощью малых РНК, образующих шпильки и, наоборот, повышение продукции определённых белков при помощи введения векторных носителей с таргетными генами. Мишенями при генетической терапии атеросклероза являются гены и рецепторы, участвующие в метаболизме холестерина, различные провоспалительные и противовоспалительные сигнальные пути и цитокины.

Векторами для генетических конструкций могут быть вирусные и невирусные носители (пенетрирующие клетку пептиды). Широкое распространение на сегодня нашли вирусные носители ввиду более эффективной трансдукции таргетных клеток и последующей экспрессии гибридных структур (цитокинов, рецепторов и т.д). Среди вирусных носителей наиболее безопасными являются аденовирус-ассоциированные векторы ввиду их неспособности интегрироваться в геном клетки, что, с другой стороны, негативно влияет на характер экспрессии таргетных молекул и может требовать повторного введения конструкций. Это повышает риски развития иммунных реакций на вводимый генетический материал. Одной из первых целей генетической терапии при атеросклерозе становится наследственная гиперлипидемия.

Гомозиготный вариант семейной (или наследственной) гиперлипидемии является орфанным заболеванием, частота его встречаемости варьирует от 1 на 160 тыс до 1 на 1 млн, тогда как встречаемость гетерозиготной гиперлипидемии составляет 1 на 250-500 человек (Zimmermann TS. et al., 2006). Данное заболевание характеризуется высоким уровнем холестерина крови за счёт фракций ЛПНП и ЛПОНП, видимыми отложениями холестерина в области век, радужки, сухожилий, ранним дебютом сердечно-сосудистых заболеваний (Zimmermann TS. et al., 2006). Семейная гиперлипидемия объединяет целый класс заболеваний с одинаковыми клиническими проявлениями, в основе которых лежат различные генетические нарушения, требующие применения соответствующих методов лечения.

Помимо нарушений функционирования гена *APOB*, при наследственной гиперлипидемии могут быть мутации в генах *LDLR* (low-density lipoprotein receptor, рецептор липопротеинов низкой плотности), *LDLR adaptor protein-1* и *PCSK9* (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9).

Помимо применения антисмысловых олигонуклеотидов как в случае с мипомерсеном сайленсинг *ApoB* может быть осуществлён различными вариантами технологий РНК интерференции: применением малых интерферирующих РНК (siRNA) или малых РНК образующих шпильки (shRNA) инкапсулированных в липидные частицы стабильных нуклеиновых кислот (stable nucleic acid lipid particle (SNALP)), а также siRNA и shRNA, интегрированной в аденоассоциированный вирус (Maczuga P. et al., 2013; Van Craeyveld E. et al., 2011; Al-Allaf F.A. et al., 2010). Применение данных технологий позволяли снизить у мышей общий уровень холестерина на 70%. На модели нечеловекообразных приматов также была показана эффективность применения технологии РНК-интерференции: общий уровень холестерина снижался на 62%. В случае полного нокаута мРНК *ApoB* также наблюдается снижение уровня экспрессии *ApoB*-48 изоформы белка *ApoB*, которая необходима для формирования хиломикрон в тонком отделе кишечника, что в ряде случаев приводит к таким нежелательным побочным эффектам как мальабсорбция и стеаторея. Избежать развития подобных явлений можно с помощью применению технологий пропуска экзонов. Например, пропуск 27 экзона приводит к экспрессии *ApoB*-87 (укороченной изоформы *ApoB* – белка) и при этом не влияет на экспрессию изоформы *ApoB*-48. Одна из технологий, позволяющих осуществить пропуск экзона – применение сплайсинг-переключающих олигонуклеотидов (splice-switching oligonucleotides, SSO). Интересно, что экспрессия укороченных изоформ *ApoB*, случающаяся ввиду наличия мутаций со сдвигом рамки считывания или с появлением преждевременного стоп-кодона, в ряде случаев может быть ассоциирована с резко сниженным уровнем общего холестерина и сниженным риском развития атеросклероза (Ajufo E. et al., 2016).

Рецептор липопротеинов низкой плотности, экспрессия которого регулируется геном *LDLR*, присутствует на поверхности практически всех ядерных клеток. Уровень его экспрессии регулируется потребностью клетки

в холестерине. Основным лигандом данного рецептора является аполипопротеин В100 (Chowdhury JR. et al., 1991). На уровень холестерина крови прежде всего влияет уровень экспрессии рецептора ЛПНП именно в клетках печени. В связи с этим, с точки зрения генетической терапии, одной из первых опций становится создание пула гепатоцитов с постоянно высоким уровнем экспрессии данного рецептора. Создание подобного пула клеток возможно двумя путями: *ex vivo* или *in vivo*. В первом случае проводят трансдукцию или трансфекцию гепатоцитов вектором с геном рецептора ЛПНП с последующим введением полученных клеток реципиенту. Во втором случае введение векторной конструкции проводится непосредственно реципиенту, локально или внутривенно. Трансдукция гепатоцитов обозначенным вектором проходит в условиях организма *in vivo* (Grossman M. et al., 1995). На животных моделях данная схема показала хороший результат: у кроликов линии WHHL (Watanabe heritable hyperlipidemic) после трансплантации трансдуцированных аутологичных гепатоцитов уровень общего сывороточного холестерина был снижен на 30-50% на протяжении всего эксперимента (в течение 122 дней) (Wilson JM. et al., 1992). В процессе проведения эксперимента не было зафиксировано каких-либо данных за серологический ответ на введение LDL рецептора дикого типа или функциональную нестабильность трансдуцированных клеток (Wilson JM. et al., 1992).

Тем не менее, в экспериментах на людях результаты оказались не столь оптимистичными: 5 пациентам были трансплантированы в печень *ex vivo* трансдуцированные LDLR-ретровирусным вектором гепатоциты, но только у одного пациента из пяти наблюдалось снижение уровня общего холестерина (Ishibashi S. et al., 1993).

Как уже было упомянуто выше, другим вариантом генетической терапии является *in vivo* трансдукция, при которой не требуются этапы забора клеток от реципиента, их культивирование и проведение трансдукции

ex vivo, а также обратной трансплантации, что значительно удешевляет процесс и одновременно являет собой менее инвазивную процедуру. Стоит отметить, что ввиду характера заболевания предпочтение в данном случае отдаётся ретровирусным конструкциям, которые теоретически обеспечивают конститутивную экспрессию рецептора. Первые попытки провести внесение необходимого генетического материала в целевые клетки *in vivo* относятся к 1992 году, когда J.M. Wilson et al. использовали ДНК-протеиновые комплексы с целью непосредственной доставки функциональных LDLR генов в гепатоциты кроликов линии WHHL (Annukka M. et al., 2015). Уровень экспрессии рекомбинантных генов составлял всего 2-4% от уровня экспрессии эндогенного гена. Сывороточный уровень холестерина снижался на 20-30% в течение 6 дней после проведения терапии (Chadwick A.C. et al., 2018).

В 1993 году M. Ishibashi et al. на модели гомозиготных мышей с нокаутом гена LDLR (LDLR^{-/-}) показали, что возможно также использование аденовирусных векторных конструкций, экспрессия которых не является конститутивной. Тем не менее, в течение 4 дней от момента введения в сыворотке мышей наблюдалось возвращение значений уровня ЛПНП и липопротеинов промежуточной плотности к нормальным значениям (Ding Q. et al., 2014).

Другой молекулярной мишенью при терапии наследственной гиперлипидемии является пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), представляющая собой белок, который связывается с рецептором LDLR, индуцируя его деградацию и последующее повышение уровня холестерина (Ding Q et al., 2014). Существует несколько классических вариантов, показавших эффективность ингибирования экспрессии PCSK9: применение специфических моноклональных антител, сайленсинг мРНК при помощи антисмысловых олигонуклеотидов и малых интерферирующих мРНК, инкапсулированных в липидные наночастицы

(Yang L. et al., 2014). Помимо этого, есть два относительно новых метода выключения гена *PCSK9*: CRISPR-Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats - Cas9) и сплайсинг-переключающие олигонуклеотиды. В первом случае происходит выключение соответствующего гена, во втором случае начинают синтезироваться менее активные сплайс - варианты белка, которые задерживаются в клетке и мало представлены за её пределами (Tan C. et al., 2014). Применение CRISPR-Cas9 в эксперименте на животных моделях приводило к снижению уровня холестерина на 40% (Inoue S. et al., 2002).

Все описанные выше генетические технологии в основном касались наследственной гиперлипидемии, но, как известно, часто атеросклероз не имеет генетических причин, способных привести к развитию заболевания. В большинстве случаев развитие атеросклероза ассоциировано с воспалительным процессом. Последний приводит к морфологическим и функциональным изменениям. Одним из основных сигнальных путей, реализующих воспаление в том числе при атеросклерозе, является NF- κ B. Подействовать на этот сигнальный путь можно через *Wnt5a*. Доставка *Wnt5a*-специфичной siРНК посредством аденовирусных носителей ингибирует сигнальный путь MAPK/NF- κ B и таким образом приводит к снижению выработки провоспалительных цитокинов, включая такие как моноцитарный хемотактический протеин-1 (MCP-1) и матриксные металлопротеиназы (MMP) 2 и 9. В эксперименте на мышинной модели ApoE дефицитной линии (ApoE^{-/-}) введение подобной конструкции приводило не к снижению уровня холестерина, а к повышению стабильности сформированных бляшек и к торможению формирования новых атеросклеротических повреждений (Zhong L. et al., 2008). Интересно, что концентрация данных цитокинов – MCP-1 и MMP-2, 9 – коррелирует с клиническими данными. В 2014 году C.Tan et al. показали, что повышенная концентрация в сыворотке крови MMP9 ассоциирована с нестабильностью бляшки, с более высокими значениями толщины интима-медиа комплекса (ТИМ) и высоким значением количества

обнаруженных атеросклеротических повреждений в сонных артериях. Концентрация MCP-1 в сыворотке крови коррелировала с ТИМ и не была связана с морфологическими особенностями бляшки. Это подтверждается данными обследования 116 пациентов, у которых атеросклеротические изменения оценивались методом ультразвукографии (Liu XL. et al., 2012).

В этой связи MCP-1 и MMP-2,9 становятся мишенями при генетической терапии атеросклероза. Ингибирование экспрессии этих цитокинов стараются достичь доступными методами. S. Inoue et al. (2002) и L. Zhong et al. (2008) с целью благоприятного воздействия на нестабильные бляшки и с целью торможения развития атеросклероза в эксперименте на мышцах и кроликах вводили последним мутантные копии MCP-1 гена с N-терминальной делецией (Han X et al., 2009, 2010). С теми же целями сайленсинг MCP-1 осуществляют при помощи малых РНК, образующих шпильки (shРНК) на аденовирусных носителях (Garault G et al., 2013). Снижение активности матриксных металлопротеиназ возможно с помощью класса ферментов тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМР), которые являются естественными их ингибиторами. Это можно достичь при локальном введении аденовирусных носителей с геном ТИМР. Положительное влияние на состояние бляшек у животных моделей наблюдалось при введении трёх из четырёх ферментов класса ТИМР (ТИМР-1, ТИМР-2, ТИМР-3).

Активными медиаторами воспаления при атеросклерозе являются интерлейкины. Интерлейкин-10, являясь противовоспалительным цитокином, подавляет экспрессию ИЛ-1, 2, 6 и ФНО, стимулирует захват холестерина клетками и эффлюкс холестерина из клеток (Esmaeilzadeh A. et al., 2019). Помимо стандартных систем аденовирусных носителей с целевым геном, вводимых локально и обеспечивающих экспрессию в течение определённого периода времени, существуют и другие интересные модификации (Esau C. et al., 2006). Первая представляет собой клетки костного мозга, трансдуцированные ретровирусным носителем ИЛ-10, которые,

дифференцируясь в макрофаги, продолжают экспрессировать ИЛ-10 (Elmen J. et al., 2008). Вторая система представляет собой лентивирусный вектор, промотор в котором (например, промотор E-селектина) реагирует на наличие провоспалительных цитокинов в микроокружении. Таким образом, возможна локальная гиперэкспрессия ИЛ-10 при воспалении, что позволяет избежать побочных эффектов, связанных с продолжительной экспрессией ИЛ-10 (Sun X. et al., 2014).

Перспективной мишенью для борьбы с атеросклерозом является ИЛ-38, относящийся также к противовоспалительным цитокинам. Механизм его действия заключается в блокировании ключевого сигнального пути NF- κ B и активатора протеина-1 благодаря тому, что он является антагонистом рецепторов ИЛ-36. Повышение уровня экспрессии ИЛ-38 уже показало положительный эффект на мышцах линии Apo E^{-/-}, которым вводились мезенхимальные стволовые клетки с аденовирусным вектором (Di Gregoli K. et al., 2014).

МикроРНК, будучи задействованными в патогенезе атеросклероза, могут также выступать в качестве терапевтических мишеней. МикроРНК-122, одна из первых микроРНК, отмеченных в метаболизме холестерина, была блокирована антисмысловыми нуклеотидами в клетках печени на мышьяковой модели с эффектом снижения уровня холестерина в крови. Аналогичный эффект был получен на нечеловекообразных приматах. При этом у последних не отмечалось отклонений в значениях биохимических печёночных маркёров (Rayner KJ. et al., 2011).

Системная доставка инкапсулированной в липосомы микроРНК-181b уменьшает активность сигнального пути NF- κ B и, как следствие, снижает уровень экспрессии провоспалительных генов. На морфологическом уровне уменьшается количество аккумулялированных лейкоцитов в области атеросклеротических бляшек и темп их формирования на мышцах линии ApoE^{-/-} (Goedeke L. et al., 2014).

Повышенный уровень экспрессии матриксной металлопротеиназы -14 и пониженный уровень экспрессии микроРНК-24 в области атеросклеротической бляшки ассоциированы с нестабильным фенотипом последней. Ингибирование микроРНК-24 на мышах модели ApoE^{-/-} приводило к активации процессов апоптоза в макрофагах и повышало протеолитическую активность MMP-14, что способствовало прогрессированию атеросклеротических повреждений и нестабильности бляшек. Это делает локальную гиперэкспрессию микроРНК-24 одной из гипотетических стратегий антиатеросклеротической терапии (Meiler S. et al., 2015).

Другая перспективная терапевтическая мишень – микроРНК-33 не оправдала предположений об эффективности ее ингибирования при атеросклерозе. МикроРНК-33 участвует в обмене холестерина: она ингибирует АТФ-связывающую кассету транспортера ABCA1 и тем самым снижает экспорт холестерина из клетки и, наоборот, повышает его содержание в клетках. При ингибировании микроРНК-33 у нечеловекообразных приматов отмечалось снижение в сыворотке концентрации ЛПНП (Goedeke L. et al., 2014).

Длительное ингибирование микроРНК-33 при помощи антисмысловых олигонуклеотидов приводило, наоборот, к неблагоприятным эффектам: в сыворотке крови повышался уровень триглицеридов и при этом значительно повышался риск развития жировой дистрофии печени ввиду значительного накопления липидов в гепатоцитах (Goedeke L. et al., 2014). Подобные результаты заставили отказаться от использования микроРНК-33 в качестве терапевтической мишени при атеросклерозе.

Ингибирование микроРНК-302а является на сегодня перспективной стратегией генетической терапии атеросклероза по данным, полученным на гомозиготных LDLR дефицитных мышах (LDLR^{-/-}): блокирование действия данной микроРНК введением антагомиров приводило к повышению в

сыворотке крови ЛПВП и торможению атерогенных процессов (Meiler S. et al., 2015).

Блокирование молекулы микроРНК-92а также имело антиатерогенный эффект: у LDLR-/- мышей наблюдалось ингибирование эндотелиального воспаления и уменьшение размеров атеросклеротических бляшек с формированием более стабильного фенотипа (Loyer X. et al., 2014).

МикроРНК-145 обладает антиатерогенным эффектом, её гиперэкспрессия при помощи введения лентивирусных носителей, специфичных к гладким мышечным клеткам, приводила также к уменьшению размеров атеросклеротических бляшек у ApoE-/- мышей. (Lovren F. et al., 2012).

Еще одним подходом к профилактике и терапии атерогенных нарушений является применение внеклеточных везикул, в частности экзосом. Экзосомы – это мембранные везикулы размером 100-200 нм, секретлируемые практически всеми типами клеток. Экзосомы формируются в клеточной цитоплазме в составе т.н. «мультивезикулярных телец» и высвобождаются во внеклеточное пространство после слияния клеточной мембраны и мембраны мультивезикулярного тельца. Экзосомы содержат нуклеиновые кислоты и протеины. На их поверхности имеется ряд рецепторов и маркеров.

Внеклеточные везикулы продуцируются и выделяются в кровоток при физиологических и патологических состояниях всеми сосудистыми и циркулирующими клетками, проявляя широкий спектр функций в сосудистой сети и тканях-мишенях (Martin-Ventura et al., 2022). Их биологическая активность в клетках-реципиентах проявляется с помощью различных механизмов. Например, они могут участвовать во взаимодействиях рецептор-лиганд, способствуя активации сигнальных путей в клетках-хозяевах, высвобождать свое содержимое в цитоплазму клеток-реципиентов путем слияния с плазматической мембраной или интернализироваться посредством эндоцитоза, фагоцитоза или микропиноцитоза. Наконец, перенося

биологически активные молекулы на свою поверхность, они могут напрямую модифицировать белки-мишени или их компоненты. Таким образом, внеклеточные везикулы регулируют сосудистый гомеостаз и участвуют во множестве патологических процессов, включая инициацию и прогрессирование атеросклероза, а также расширение стенки аорты (Méndez-Barbero et al., 2021).

Атерогенные нарушения развиваются за счет связи между различными клетками с использованием экзосом. Экзосомы влияют на функцию гладкомышечных клеток сосудов, эндотелиальных клеток и макрофагов. Они принимают участие в регулировании процесса атеросклероза. Понимание значения этих экзосом и разнообразия веществ, содержащихся в них, дает информацию о прогрессировании атеросклероза и эффективности его лечения (Zhu et al., 2019).

В то время как экзосомы, полученные из различных клеток, могут способствовать развитию атеросклероза, было обнаружено, что экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток, эндотелиальных клеток-предшественников, макрофагов костного мозга и тромбоцитов, замедляют его течение.

Было доказано, что экзосомы, полученные из МСК, обладают терапевтическим эффектом при атеросклерозе. Когда модифицированные о-ЛПНП эозинофилы обрабатывали экзосомами, полученными из мезенхимальных стволовых клеток пуповины человека, миграция ингибировалась, уровни воспалительных цитокинов снижались и стимулировался апоптоз (Gao H. et al., 2021).

Экзосомы, полученные из МСК костного мозга мышей, предотвращают атеросклероз, способствуя пролиферации эндотелиальных клеток из-за снижения апоптоза и экспрессии воспалительных цитокинов (Chen et al., 2021).

Кроме того, экзосомы, полученные из МСК, уменьшали площадь атеросклеротических бляшек и инфильтрацию макрофагов в бляшках, а также способствовали поляризации макрофагов M2 у мышей с дефицитом аполипопротеина E (*ApoE (-/-)*) на диете с высоким содержанием жиров. Мыши *ApoE (-/-)*, получавшие диету с высоким содержанием жиров, демонстрировали плохой клиренс липопротеинов, что способствует развитию атеросклеротических бляшек из-за накопления в крови частиц, богатых сложными эфирами холестерина (Emini Veseli B. et al., 2017).

Эндотелиальная дисфункция является хорошо известным ранним маркером атеросклероза. Это состояние может быть устранено с помощью эндотелиальных клеток предшественников (ЭКП). S. Bai et al., (2020) вводили экзосомы, полученные из ЭКП, в модели мышей с диабетическим атеросклерозом и обнаруживали уменьшение атеросклеротических бляшек, окислительного стресса, воспаления и вазоконстрикции, а также восстановление вазодилатации. Анализ профиля микроРНК экзосом, происходящих из ЭКП, показал обогащение некоторыми микроРНК, включая микроРНК-21а-5р, микроРНК-222-3р, микроРНК221-3р, микроРНК-155-5р и микроРНК-29а-3р. Авторы предположили, что эти микроРНК в экзосомах, происходящих из ЭКП, связаны с атеросклерозом.

Экзосомы, полученные из макрофагов костного мозга (МКМ), уменьшали воспаление и гемопоез, индуцируя поляризацию макрофагов у мышей *ApoE (-/-)*, получавших диету с высоким содержанием жиров. Экзосомы, полученные из МКМ, обработанных интерлейкином-4 (IL-4), демонстрировали более высокие уровни микроРНК-99а, микроРНК-146b и микроРНК-378а и сильнее поляризуют M2 за счет увеличения экспрессии *Chil3* и *Retn1a* по сравнению с нормальными экзосомами, полученными из МКМ (Bouchareychas et al., 2020).

Активированные тромбином тромбоцитарные экзосомы имеют высокие уровни экспрессии miP-223, miP-339 и miP-21. Экзосомальная miP-223

ингибирует воспаление эндотелия путем нацеливания на ICAM-1, что приводит к предотвращению атеросклероза. Yao BC. et al. (2019) обнаружили, что активированная тромбином экзосомальная miR-25-3p, полученная из тромбоцитов, также ингибирует воспаление в эндотелиальных клетках коронарных сосудов, обработанных о-ЛНП, и у мышей *ApoE* (-/-), получавших диету с высоким содержанием жиров (Yao BC. et al., 2019). МикроРНК микроРНК-25-3p нацелена на дезинтегрин А и металлопротеазу 10 (*Adam10*), регулирующий сигнальный путь NF-κB. Таким образом, активированные тромбином тромбоцитарные экзосомы могут облегчать течение атеросклероза с помощью множества противовоспалительных микроРНК.

Экзосомы применяются в качестве терапевтических инструментов для лечения атеросклероза за счет их использования в качестве носителей для доставки терапевтических веществ, таких как микроРНК, векторы мРНК или молекулы, обладающие терапевтическими свойствами. Некоторые экзосомы, несущие специфические вещества, показали терапевтический эффект на мышинных моделях атеросклероза.

Современные подходы к терапии многих заболеваний, атеросклероза в том числе, под влиянием интенсивного развития генетики, молекулярной и клеточной биологии претерпевают значительные изменения: вмешательство уже сейчас осуществляется на уровне клеточных популяций и генома, что рано или поздно приведёт к отказу от существующих терапевтических парадигм. Подобные изменения приведут к ряду благоприятных последствий, прежде всего, к отказу от постоянного приёма препаратов и, как следствие, к отсутствию опасности проявления их токсичности. С другой стороны, подобные вмешательства могут пошатнуть систему внутреннего равновесия, прежде всего при длительном ингибировании определённых ферментов или рецепторов, что также будет иметь ряд нежелательных последствий, которые необходимо принимать во внимание при разработке новых терапевтических

стратегий. Помимо этого, при применении вирусных векторов на данный момент существует риск их эктопической вставки, неспецифического действия системы CRISPR-cas9, развития иммунного ответа на вводимые конструкции и т.д., что может иметь масштабные последствия, к устранению которых на сегодня нет достаточно эффективных подходов. Тем не менее, получаемые результаты воодушевляют и мотивируют двигаться вперёд, тщательно просчитывая каждый шаг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мнению Е.И. Чазова, мы пока не можем ответить достаточно точно на сакраментальный вопрос медицины: что же всё-таки представляет собой атеросклероз? До настоящего времени нет общепринятого его определения несмотря на огромное внимание к этой проблеме.

Согласно определению ВОЗ, атеросклероз – это состояние, характеризующееся изменением внутренней (интимы) и средней (медии) оболочек артерий, т.е. являющееся очаговой патологией. С этим невозможно согласиться. Большинство авторов считают атеросклероз системным хроническим мультифакториальным заболеванием (воспалительным, аутоиммунным, метаболическим, дегенеративным, инфекционным и много ещё каким).

Наши учителя, академики И.В. Давыдовский и Ю.М. Лопухин, отрицали нозологическую природу атеросклероза, считая его общебиологическим явлением. По мнению И.В. Давыдовского, атеросклероз – это естественный возрастной процесс, который начинается в детстве и которого не миновать никому. На основании литературных данных, собственного опыта исследований, мы пришли к заключению, что атеросклероз представляет собой закономерный, генетически детерминированный, патофизиологический процесс развития живого организма от зачатия до смерти. Он является переходным, отражающим альтернативное взаимодействие между здоровьем и болезнью донозологическим процессом, который на разных этапах жизни человека может осложняться различными нозологическими формами.

Активное самоподдерживающееся существование организма и всех его систем обеспечивается благодаря адаптивному приспособлению к факторам окружающей среды. «Общий адаптационный синдром» (по Г. Селье), сопровождающийся в течение жизни человека различными нарушениями «закона постоянства внутренней среды» свидетельствует о состоянии

хронического стресса, имеющего непосредственное отношение к атеросклерозу. Следовательно, атеросклероз – это универсальная реакция организма, ассоциированная с хроническим стрессом.

В настоящее время, несмотря на существование больше 40 теорий атеросклероза, наиболее обоснованной, отражающей все стороны его патогенеза, является стрессовая теория. Остальные теории отражают лишь отдельные звенья патогенеза атеросклероза. Стрессовую теорию атеросклероза, по мнению А. Эйнштейна, следует рассматривать как «единую теорию медицины», которая и должна быть сущностью теории атеросклероза, играющего ключевую роль в формировании здоровья человека, скорости развития старения и продолжительности его жизни.

Мы согласны с точкой зрения В.М. Дильмана (1986), который считал, что процессы развития хронического стресса, атеросклероза и старения - это явления одного и того же порядка. Учитывая основополагающую роль в обеспечении жизнедеятельности человеческого организма соединительной ткани и биоритмов, в патофизиологическую цепочку, обозначенную В.М. Дильманом, мы рекомендуем добавить процессы дисплазии соединительной ткани и десинхроноза.

Таким образом, атеросклероз – это универсальный патофизиологический процесс, нередко осложняющийся различными заболеваниями, в связи с чем нуждающийся в их дифференцированной профилактике. У детей преобладают доклинические признаки атеросклероза, что затрудняет проведение профилактических мероприятий. В настоящее время решение этой проблемы облегчается благодаря активному развитию в нашей стране нового направления Здравоохранения – 4П медицины.

Главная идея этого направления: парадигма оздоровления человека вместо парадигмы лечения заболеваний.

Основные принципы 4П медицины:

— предиктивность (предсказуемость);

- превентивность (профилактическая направленность);
- персонализация (индивидуальный подход);
- партисипативность (соучастие, партнёрство).

При этом, по мнению И.В. Михеля (2016), необходимо осуществить переход от защитно-оборонительной медицины к активной наступательной предиктивно-превентивной, которая сопровождается увеличением доли генетической составляющей (генодиагностика, генопрофилактика, генотерапия, генетическая паспортизация населения).

Новая модель здравоохранения, осуществляющая мониторинг индивидуального здоровья и продолжительности жизни человека, в настоящее время большинством авторов обосновано называется персонализированной медициной (Сучков С.В. и соавт., 2017, 2020; Сычёв Д.А. и соавт., 2021; Шляхто Е.В. и соавт. 2021). Концепция персонализированной медицины базируется на современных достижениях геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики, микробиомики, оценки биомаркеров. Геномные и эпигеномные предикторы позволяют выявлять предрасположенность к развитию атеросклероза, риски развития осложнений, а постгеномные маркеры в каждом конкретном случае позволяют мониторировать уровень здоровья, диагностировать ранние стадии атерогенных нарушений, что может стимулировать разработку профилактических мероприятий и при необходимости – проведение индивидуального лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумова Ю.В. Арзаматский Н.А. Роль функциональной системы холестерина в развитии атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2001; 30(4): 76-82
2. Аверкина Е.И. Фридрих Ницше о здоровье человека. Аспирантский вестник Поволжья. 2009; 9 (1-2): 11-15.
3. Агаджанян Н.А., Батоцыренова Т.Е., Сушкова Л.Т. Здоровье студентов: стресс, адаптация, спорт (учебное пособие). Москва-Владимир, 2004; 136 с.
4. Агаджанян Н.А. Адаптационная медицина и здоровье. Вестник Уральской Медицинской Академической науки. 2005; 2: 10-18.
5. Аниховская И.А., Опарина О.Н., Яковлева М.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома. Физиология человека. 2006;32(2):87.
6. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая теория человека. Физиология человека. 2015; 41(1):106-116.
7. Аничков Н.Н. О патологических процессах, связанных с отложением в органах двоякоприломляющих жиров. Труды общества русских врачей в С-Петербурге 1912;72с.
8. Апанасенко Г.Л. Эпидемия хронических неинфекционных заболеваний и двигательная активность: роковая взаимосвязь. Матеріали Міжнародного форуму прихильників фізичної культури, студентського спорту та здорового способу життя. Днепр. 2016; 15-21.
9. Аполихин О.И., Катибов М.И., Золотухин О.В., Шишкин С.В., Шейман И.М., Говорун Н.В., Есауленко И.Э., Щукин А.В., Каприн А.Д. Формирование новой модели здравоохранения: концептуальный подход и пилотная реализация. Менеджер здравоохранения. 2018; 1: 9-20.
10. Аронов Д.М, Жидко Н.И. Петрова Н.В. и соавт. Взаимосвязь показателей холестеринтранспортной системы крови с клиническими проявлениями и выраженностью коронарного атеросклероза. Кардиология. 1995; 1: 39-45.
11. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемия. 2011; 1: 48-56.
12. Атеросклероз – дорога жизни от зачатия до старости. Под ред.проф. Е.В. Неудахин и проф. А.Г. Притыко). М.: РадиоСофт, 2021; 264с.
13. Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела – как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов.

Российский кардиологический журнал. 2018; 23(8): 99-109
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-99-109>.

14. Ахмедов В.А., Шевченко А.С., Исаева А.С. Современный взгляд на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 1 (11): 57-62.
15. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997; 235 с.
16. Баранов В.С. (ред.) Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб. Изд-во «Н-Л». 2009; 527 с.
17. Баранов В.С., Баранова Е.В. Генетический паспорт вчера, сегодня и завтра. Вестник Росздравнадзора 2018; 2: 22-29
18. Барышева В.О., Кетова Г.Г. Персонализированная медицина: реализация фармакогенетики в практике. Непрерывное медицинское образование и наука. 2016; 11 (1): 4-7.
19. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Кожевникова М.В., Коробкова Е.О., Ильгисоникс И.С., Каплунова В.Ю., Шакарьянц Г.А., Апполонова С.А., Кухаренко А.В., Ларцева Е.В., Месонжик Н.В. Метаболомное профилирование больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология. 2018; 58(9): 59-62.
20. Белоусова Т.В., Андрюшина И.В. Задержка внутриутробного развития и её влияние на состояние здоровья. Современные подходы к вскармливанию детей. Лечащий врач. 2018; 9: 50-59.
21. Беляева Л.Е., Павлюкевич А.Н. Раннее программирование заболеваний человека и использование нутрицевтиков с профилактической целью: фокус на рыбий жир. Обзор литературы. Часть I. Вестник ВГМУ. 2019; 18(4): 7-16.
22. Бисярина А.П., Яковлев В.М., Кукса П.Я. Артериальные сосуды и возраст. М.: Медицина, 1986; 224 с.
23. Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., Сергиенко И.В., Драпкина О.М., Семёнова А.Е., Уразалина С.Ж. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11(3): 82-86
24. Боковец В.С., Шитов Л.А., Шитова Е.М. Основы валеологии и школьной гигиены (избранные лекции) Брест: БрГУ, 2013; 43 с.
25. Вахитов И.Х. Основы здорового образа жизни детей и подростков. Казань, 2010; 198 с.
26. Вихерт А.М., Жмуркин В.П., Ильинский Б.В., Штернберг Э.Я. БМЭ под ред. Б.В. Петровского. 3-е издание, т.2. 1974.

27. Глинкина И.В. Исследование ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) 2 года спустя: что нового? Фарматека. 2014;16: 62-70.
28. Городецкая И.В. Физиологические основы здорового образа жизни: учебное пособие. Витебск: ВГМУ, 2013; 120 с.
29. Губин Д.Г. Хронодиагностика и хроноterapia – основа персонализированной медицины. Тюменский медицинский журнал. 2019; 21(1): 20-40. DOI:10.36361/2307-4698-2019-21-1-20-40.
30. Давиденкова Е.Ф., Либерман. И.С., Строев Ю.И. и соавт. Раннее выявление атерогенных сдвигов обмена веществ и доклинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы в семьях, больных атеросклерозом. Липопротеиды и атеросклероз. Тезисы докладов СПб. 1995; с 30.
31. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: Медицина, 1969; 612 с.
32. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. Вестник РАМН. 2012; 12: 4-11.
33. Денисова Т.П., Липатова. Т.Е., Алипова Л.Н., Егорова А.В. Взаимовлияние атеросклероза и старения: есть ли место для дискуссий? Саратовский научно-медицинский журнал. 2018; 14 (2): 322-327
34. Джанаева Э.Ф., Шеметова Г.Н, Ширшова С.А. Патогенетические основы и современные подходы к ранней диагностике атеросклероза. Фундаментальные исследования. 2012; 4: 264-269.
35. Дильман В.М. Большие биологические часы. Введение в интегральную медицину. М.: Знание, 1986; 256 с.
36. Ерохин В.Г. Методические и социокультурные предпосылки построения общемедицинской теории. Автореф. дис... докт. мед. наук. Ростов-на-Дону, 1985; 47с.
37. Жетишева Р.А. Протеомное исследование изменений белового состава аорты больных атеросклерозом: поиск и идентификация белковых аутоантигенов. Дис.... канд. мед. наук. М., 2021, 24с.
38. Иванова С.В. Функциональное состояние эндотелия при артериальной гипертензии у детей с ожирением. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. М, 2015; 26с.
39. Измайлова Т.Д. Персонализированные протоколы метаболической коррекции как основа anti-age программ. Инъекционные методы в косметологии. 2016; 1: 24-37.
40. Илюхин О.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их

механические свойства, возможности диагностической оценки. Вестник ВолГМУ. 2006; 1:3-8.

41. Казначеев В.П., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Донозологическая диагностика в практике массовых обследований населения. Л.: Медицина, 1980; 208 с.

42. Калмыкова А.С. Основы формирования здоровья детей. Учебник, М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.

43. Карпов Ю.А. Как предупредить раннее сосудистое старение у пациентов с артериальной гипертонией? Атмосфера новости кардиологии. 2016; 3:2-10.

44. Кеваль К. Джайн. Персонализированная медицина. Terra Medica Nova. 2009; 1: 4-11.

45. Коваленко В.К., Талаева Т.В., Братусь В.В. Холестерин и атеросклероз: Украинский кардиологический журнал. 2010 3:7-35.

46. Коваленко Т.В., Петрова И.Н., Юдицкий А.Д. Эндокринные исходы задержки внутриутробного развития у детей. Лечение и профилактика. 2016; 17(1): 30-34.

47. Коробкова Е.О., Кожевникова М.В., Ильгисоникс И.С. и др. Метаболомное профилирование больных с метаболическим синдромом. Кardiология. 2020; 60(3): 37-62.

48. Королева Ю.А., Назренко М.С., Кучер. Л.Н. Роль микроРНК в формировании нестабильности атеросклеротических бляшек. Биохимия, 2018; 83(1): 34-46.

49. Кузнецов Б.Г. Эйнштейн А.М. М.: Изд-во Академии наук СССР, 1963; 413 с.

50. Кукес В.Г., Олефир Ю.В., Прокофьев А.Б., Ших Е.В., Маринин В.Ф. и др. Развитие персонализированной медицины в России: взгляд клинического фармаколога. Клиническая фармакология и терапия. 2016; 25 (5): 14-17.

51. Латфуллин И.А. Атеросклероз (краткие сведения истории развития, причины, патогенез заболевания, факторы риска, принципы профилактики). Казань, 2015; 142 с.

52. Лебедева-Несевря Н.А., Гордеева С.С. Социология здоровья: учебное пособие. Пермь, 2011; 238 с.

53. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста. М.: Медпрактика, 2005; 536 с.

54. Литовский И.А. Гордиенко А.В. Атеросклероз и гипертоническая болезнь: вопросы патогенеза, диагностики и лечения. Спб.: СпецЛит, 2013; 304с. ISBN 978-5-299-00540-0.

55. Мазур Н.А. Практическая кардиология (четвёртое дополненное издание). М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2015; 680 с.
56. Медведев Ж.А. Холестерин: наш друг или враг? Наука и жизнь. 2008; 1: 2-4.
57. Меерсон Ф.З. Механизмы адаптации. Концепция долговременной адаптации. М., 1986, 138с.
58. Мечников И.И. Этюды о природе человека, 4-е изд. М., 1913 (на фр. языке – 1903). <http://psychlib.ru/mgppu/mer/mer-001-htm>).
59. Митьковская Н.П., Григоренко Е.А. Патеюк И.В. и соавт. Ранняя диагностика атеросклероза (лекция). Кардиология Беларуси. 2012.; 25(6): 134-152.
60. Михель И.В. Философские очерки о 4 «П» Медицине, биоэтике и будущем человечества. Саратов, 2016; 208 с.
61. Мысли, афоризмы и шутки знаменитых мужчин (изд.4-е, дополненное). Составитель К.В. Душенко. М.: Эксмо, 2004.
62. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития. Проблемы эндокринологии. 2010; 56(6): 32-40.
63. Назаренко Л.Г. Теория внутриутробного программирования как формула здоровья потомства. Жіночий Лікар. 2012; 5: 26-29.
64. Неудахин Е.В. К вопросу о вегетативных расстройствах у детей. Педиатрия. 2003; 2: 101-103.
65. Неудахин Е.В. Новые теоретические аспекты хронической стрессовой реакции у детей. В сб: Педиатрия: проблемы и перспективы (к 70-летию кафедры детских болезней №2 РГМУ). Под ред. В.А. Таболина. М., 2001; 77-83.
66. Неудахин Е.В. О хроническом стрессе и ассоциированных с ним психовегетативных расстройствах. Детская вегетология. Под ред. Р.Р. Шиляева, проф. Е.В. Неудахина.). М., ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2008; 408 с.
67. Неудахин Е.В., Морено И.Г. К вопросу о патогенезе атеросклероза и коррекции атерогенных нарушений у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2018; 9: 62-68.
- Неудахин Е.В., Морено И.Г. Углубление представлений о некоторых механизмах формирования хронического стресса. Вопросы практической педиатрии. 2016; 11(54): 28-37.
69. Неудахин Е.В., Притыко А.Г. Углубление представлений о детском атеросклерозе. Quantum satis. 2019; 2-4: 26-33.

70. Неудахин Е.В., Шумилов П.В., Дубровская М.И., Нетребенко О.К., Морено И.Г. Хронические расстройства питания. Педиатрия: национальное руководство в 2 том. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; т1: 148-176.
71. Неудахин Е.В. Хронический стресс в общей патологии у детей: вопросы детской диетологии. 2014; 12 (5): 44-49.
72. Осипов А.И. Размышления об атеросклерозе. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2010; 35(4): 56-69.
73. Основы персонализированной и прецизионной медицины. Учебник под редакцией С.В. Сучкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020; 624 с. doi: 10.33029/ 9704-5663-7-BAS-2020-1-624.
74. Пальцев М.А. Персонифицированная медицина. Наука в России. 2011; 1: 12-17.
75. Пальцев М.А., Белушкина Н.Н. Трансляционная медицина – новый этап развития молекулярной медицины. Молекулярная медицина. 2012; 4: 7-10.
76. Парфёнов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-1». Поликлиника. 2012; 2 (1): 70-74.
77. Пеньковская Р.М. Адаптация, дезадаптация и здоровье. Учебное пособие. Комсомольск-на-Амуре, 2001; 99 с.
78. Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Толкачёв Б.Е. Персонализированная медицина: эволюция методологии и проблемы практического внедрения. Вестник ВолгГМУ. 2016; 57 (1): 3-10.
79. Печкуров Д.В., Володина Н.А., Липатова Е.С. Содержание а1-антитрипсина и трансферина в сыворотке крови детей раннего возраста с гипотрофией. Педиатрия. 2011; 90: 43-47.
80. Рабочие тетради по биоэтике. Философско-антропологические основания персонализированной медицины (междисциплинарный анализ). Под ред. П.Д. Тищенко. Выпуск 24. М., 2016; 20с.
81. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий. Коррекция нарушений липидного обмена для снижения сердечно-сосудистого риска. European Heart Journal. 2019; 00: 1-78.doi:10.1093/eurheartj/ ehz455.
82. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;25(4): 21-29.
83. Рыбакова Г.В. Холестерин и его влияние на организм. Вестник НГИЭИ. 2011; 2 94(5): 46-53

84. Саласюк А.С. Предупреждение раннего сосудистого старения и дифференцированная медикаментозная ангиопротекция у больных с метаболическим синдромом. Дисс...д.м.н. 2020.
85. Северцев А.С. Теория эволюции: учебник для студентов вузов. М.: Владос, 2005; 320 с.
86. Селье Г. Концепция стресса: как мы её себе представляем в 1976 году. Новое о гормонах и механизмах действия. Киев: Наукова Думка, 1977; 27-51.
87. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца (генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия, коморбидность). Издание четвёртое, переработанное и дополненное. М., 2020; 280 с.
88. Сердюков Д.Ю., Гордиенко А.В., Гуляев Н.П., Шуленин К.С., Шахнович П.Г., Макиев Р.Г. Донозологический атеросклероз и ассоциированные состояния: значение, диагностика, лечение. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015; 51 (3): 234-238.
89. Сперанский А.Д. Элементы построения теории медицины. М-Л, 1935; 344 с.
90. Сучков С.В., Абэ Х., Антонова Е.Н. и соавт. Персонализированная медицина как обновленная модель национальной системы здравоохранения. Часть 1. Стратегические аспекты инфраструктуры. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(3): 7-14.
91. Сычёв Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. (Рекомендация для практических врачей). М., 2011; 89 с.
92. Сычёв Д.А., Мирзаев К.Б., Денисенко Н.П. и соавт. Фабрика фармакогенетических биомаркёров: как это работает? Российский журнал персонализированной медицины. 2021; 1(1): 27-33.
93. Титов В.Н. Становление патогенеза атеросклероза в филогенезе. Клиническая медицина. 2014; 10: 5-11.
94. Титов В.Н. Физико-химические, биохимические, функциональные различия пальмитиновой и олеиновой жирных кислот. Патогенез атеросклероза, биологические основы профилактики и инсулин. Кардиологический вестник. 2015; 1: 68-76.
95. Ткаченко Е.И., Петраш В.В., Орешко Л.С., Ильина Л.В., Литаева М.П. Факторы риска развития атеросклероза в онтогенезе. Современные проблемы науки и образования. 2016; 6: [URL:http://Scienceducation.ru/article/viewid=25815](http://Scienceducation.ru/article/viewid=25815).

96. Трошина М.С., Денисова Д.В. Дислипидемии в детском и подростковом возрасте. Атеросклероз. 2019; 15(4): 85-90
97. Хоффман Дж. Атеросклероз. Детская кардиология. Под ред. Дж. Хоффмана. Пер. с англ. М.: практика, 2006; 467-475.
98. Чазов Е.И. История изучения атеросклероза: истины, гипотезы, спекуляции. Терапевтический архив. 1998; 9: 9-16.
99. Чедов К.В., Гавроница Г.А., Чедова Т.И. Физическая культура. Здоровый образ жизни (учебное пособие). Пермь, 2020; 128 с.
100. Швангирадзе Т.А. Сигнальные молекулы жировой ткани и микроРНК: ассоциация с коронарным атеросклерозом у пациентов с ожирением и сахарным диабетом. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2019; 24с.
101. Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А. Роль микроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением. Consilium medicum. 2021; 23 (4): 358-362.
102. Шляхто Е.В., Конради А.О. Персонализированная медицина. Российский журнал персонализированной медицины. 2021; 1(1): 6-14.
103. Шогенова М.Х., Жетишева Р.А., Карпов А.М. Роль окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в иммуно-воспалительном процессе при атеросклерозе. Атеросклероз и дислипидемия. 2015; 2:1721.
104. Щеглова Н.Е. МикроРНК и полиморфизм генов их биогенеза в патогенезе атеросклероза. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Казань. 2015; 203с.
105. Щербакова М.Ю. Группы риска детей по атеросклерозу (Выявление, профилактика, лечение). Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1999; 46с.
106. Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения (методическое пособие). Авторы – составители: А.М. Калинина, С.А. Шальнова, М.Г. Гамбарян, Р.А. Евганян, Г.А. Муромцева, Е.В. Бочкарева, И.В. Ким. Под ред. С.А. Бойцова. М.: Горячая линия – телеком, 2016; 116 с.
107. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Атеросклероз: гипотезы и теории. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 3: 6-16.
108. Яблунчанский Н.И., Макиенко Н.В. Атеросклероз и артериальная гипертензия: две болезни – одна стратегия. Харьков, 2011; 203 с.
109. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека. Физиология человека/ 2003; 29(4); 98-109.
110. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия. М.: Наука, 2021; 184с. ISBN 978-5-02-040858-6.

111. Aavik E, Babu M., Yla-Herttuala S. DNA methylation processes in atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*. 2019; 281:168-169.
112. Aavik E, Lumivuori H., Leppanen O., Wirth T., Hakkinen SK, Brasen JH., Beshornen U., Zeller T. et al. Global DNA methylation analysis of human atherosclerotic plaques reveals extensive genomic hypomethylation and reactivation at imprinted locus 14q32 involving induction of a microRNA cluster. *Eur Heart J*. 2015; 36 (16): 993-1000.
113. Adutler-Lieber S., Ben-Mordechai T., Naftali-Shani N., Asher E. et al. Human macrophage regulation via interaction with cardiac adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2013. Vol. 18(1). P.78-86.
114. Ajufo E., Cuchel M. Recent Developments in Gene Therapy for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Current Atherosclerosis Reports*. 2016; 18(5): 22-31.
115. Al-Allaf FA., Coutelle C., Waddington SN., David AL. et al. LDLR-Gene therapy for familial hypercholesterolaemia: problems, progress, and perspectives. *International Archive of Medicine*. 2010; 3: 36-41.
116. Albert Wiegman. Lipid Screening, Action, and Follow-up in Children and Adolescents. *Current Cardiology Reports* 2018; 20:80 <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1014-7>.
117. Annette E. Neele, Lisa Willemsen, Hung-Jen, Kim E. Dzobo, Menno PJ. Winther. Targeting epigenetic as atherosclerosis treatment: an updated view. *Curr.opin.lipidol* 2020; 31: 324-330.
118. Annukka M., Kivela J H., Yla-Herttuala S. Prospect and progress of gene therapy in treating atherosclerosis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2015; 15(12): 198-209.
119. Arnold R., Villa A., Gutierrez H., Sanchez PL. et al. Absence of accelerated atherosclerotic disease progression after intracoronary infusion of bone marrow derived mononuclear cells in patients with acute myocardial infarction – angiographic and intravascular ultrasound – results from the TERapia Celular Aplicada al Miocardio Pilot study. *American Heart Journal*. 2010; 159: 1151–58.
120. Assmus B., Walter DH., Lehmann R., Honold J. et al. Intracoronary infusion of progenitor cells is not associated with aggravated restenosis development or atherosclerotic disease progression in patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2006; 27: 2989–2995.

121. Bai S, Yin Q, Dong T, Dai F, Qin Y, Ye L, Du J, Zhang Q, Chen H, Shen B. Endothelial progenitor cell-derived exosomes ameliorate endothelial dysfunction in a mouse model of diabetes. *Biomed Pharmacother.* 2020 Nov;131:110756.
122. Barker DJ. Fetal programming of coronary heart diseases. *Trends endocrinol metabol.* 2002; 19(9): 364-368.
123. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition and ischemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986; 341(1): 1077-1081.
124. Barker DJ, Osmond C., Forsen TJ et al. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N.Engl. J. Med.* 2005;353(17): 1802-1809.
125. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin. Sci.* 1998; 95: 115-128.
126. Bartha JL., Romero-Carmona R., Comino-Delgado R. Inflammatory cytokines in intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82 (December 12):1099-1102.
127. Berenson GS., Srinivasan S., Bao W. et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl. J. Med.* 1998; 338 (23): 1650-1656.
128. Biri A., Bozkurt N., Turp A., Kavutcu M., Himmetoglu O., Durak I. Role of oxidative stress in intrauterine growth restriction. *Gynecol obstet invest.* 2007; 64 (4): 187-192.
129. Borh AH., Fuhlbrigge R., Pedersen FK. et al. Premature Subclinical atherosclerosis in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. A review considering preventive measures. *Pediatric Rheumatology.* 2016; 14: 3-18.
130. Botts SR, Fish JE, Howe KL. Dysfunctional Vascular Endothelium as a Driver of Atherosclerosis: Emerging Insights Into Pathogenesis and Treatment. *Front. Pharmacology.* 2021; 12: 787541. doi: 10.3389/fphar.2021.787541.
131. Bouchareychas, Laura et al. Macrophage Exosomes Resolve Atherosclerosis by Regulating Hematopoiesis and Inflammation via MicroRNA Cargo. *Cell reports.* 2020; 32(2): 107881.
132. Boycott KM, Vanstone MR, Bulman DE, et al. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. *Nat Rev Genet* 2013; 14: 681–691.
133. Braamskamp M., Langslet G., Mc Crindle BW. Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: the CHARON study (Hypercholesterolemia in children and adolescents taking rosuvastatin open label). *Circulation.* 2017; 136 (4): 359-366.

134. Bulteau AL, Szweda LI, Friguet B. Mitochondrial protein oxidation and degradation in response to oxidative stress and aging. *Exp Gerontol.* 2006 July;41(7): 653-657.
135. Buurma M, van Diemen JJK, Thijs A, Numans ME and Bonten TN Circadian Rhythm of Cardiovascular Disease: The Potential of Chronotherapy With Aspirin. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019; 6: 84. doi: 10.3389/fcvm. 2019.00084.
136. Carlo WA., Kliegman RM., Stanton BF. The high-risk infant. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 2016; 97 (20): 80-95.
137. Chadwick AC., Musunuru K. CRISPR-Cas9 Genome Editing for Treatment of Atherogenic Dyslipidemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* 2018; 38(1): 12–18.
138. Chan IS, Ginsburg GS. Personalized medicine. *N Engl. J Med.* 2010; 363(4): 301-304.
139. Chan TF., Lin WT., Huang HL., Lee CY., et al. Consumption of sugar-sweetened beverages is associated with components of the metabolic syndrome in adolescents. *Nutrients.* 2014; 6: 2088–2103.
140. Chen LJ., Chung L., Huang Y. et al. MicroRNA Mediation to Smooth Cells and its Inhibition by Atheroprotective Shear Stress. *Circulation research.* 2015; 116 (7): 1157-1169 . doi: 10.1161 /CIRCRESAHA.116.305987.
141. Chen S, Zhou H, Zhang B, Hu Q. Exosomal микроРНК-512-3p derived from mesenchymal stem cells inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced vascular endothelial cells dysfunction via regulating Keap1. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021 Jun; 35(6) :1-11.
142. Choi M., Scholl U I., Ji W., Liu T., Tikhonova IR., Zumbo P. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009;106:19096–19101.
143. Chowdhury JR., Grossman M., Gupta S. et al. Long-term improvement of hypercholesterolemia after ex vivo gene therapy in LDLR-deficient rabbits. *Science (New York, NY).* 1991; 254:1802- 5.
144. Cirera S., Birck V., Busk PK., Fredholm M. Expression Profiles of микроРНКNA-122 and Its Tardet CAT1 in Minipigs (*Sus scrofa*) Fed a High-Cholesterol Diet. *Comparative Medicine.* 2010; 60(2): 136-141.
145. Constantino S., Libby P., Kishore R., Tardif JC., El-Osta., Paneni F. Epigenetics and precision medicine in cardiovascular patients: from basic concepts to the clinical arena. *Eur Heart J.* 2018; 39(47): 4150-4158.

146. Dallmann R., Viola AU., Tarokh L., Cajochen C., Brown SA. The human circadian metabolome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109: 2625-2629. doi:10.1073/pnas.1114410109.
147. Daria Skuratovskaya, Maria Vulf, Alexandra Komar, Elena Kirienkova, Larisa Litvinova. Promising directions in atherosclerosis treatment based on epigenetic regulation using microRNAs and long noncoding RNAs. *Biomolecules.* 2019; 9: 226. doi: 10/3390/biom9060226.
148. Di Gregoli K., Jenkins N., Salter R. et al. MicroRNA-24 regulates macrophage behavior and retards atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* 2014; 34: 1990-2000.
149. Ding Q., Strong A., Patel KM. et al. Permanent alteration of PCSK9 with in vivo CRISPR-Cas9 genome editing. *Circulation Research.* 2014;115: 488-92.
150. Don P. Wilson, Alejandro de la Torre, Ariel Brautbar & Luke Hamilton Screening for genetic mutations in children and adolescents with dyslipidemia: importance of early identification and implications of missed diagnoses, *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2016; 4(7): 699-710 doi: 10.1080/21678707.2016.1189824.
151. Duprez DA. Arterial stiffness and endothelial function: key players in vascular health . *Hypertension.* 2010; 55:612-613.
152. Eftaxia-Konstantina Valanti, Katerina Dalakoura, Karagkouni Despina Sanoudou. Current and emerging reconstituted HDL-apo-I and HDL-apoE approaches to treat atherosclerosis. *J. pers. Med* 2018; 8: 34; doi:10.3390/jpm8040034.
153. Ekstedt M, Akerstedt T, Söderströmet M. Microarousals during sleep are associated with increased levels of lipids, cortisol, and blood pressure. *Psychosom Med.* 2004; 66: 925–931. doi:10/1097/ 01.psy. 0000145821. 25453.f7.
153. Elmen J., Lindow M., Schutz S. et al. LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates. *Nature* 46. 2008; 452: 896-9.
154. Emini Veseli B, Perrotta P, De Meyer GRA, Roth L, Van der Donckt C, Martinet W, De Meyer GRY. Animal models of atherosclerosis. *Eur J Pharmacol.* 2017 Dec 5; 816: 3-13.
155. Engelen SE, Robinson AJB, Zurke YX. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: how to proceed? *Nature Reviews Cardiology.* 2022. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00668-4>.
156. Esau C., Davis S., Murray SF. et al. микроРНК-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metabolism.* 2006; 3: 87-98.

157. Esmailzadeh A., Pouyan S., Erfanmanesh M. et al. Is Interleukin-38 a key player cytokine in atherosclerosis immune gene therapy? *Medical Hypotheses*. 2019;125: 139-143.
158. Fahed AC., Shibbani K., Andary RR. et al. Premature valvular heart disease in homozygous familial hypercholesterolemia. *Cholesterol*. 2017.
159. Farhan SM, Hegele RA. Exome sequencing: new insights into lipoprotein disorders. *Curr Cardiol Rep*. 2014; 16: 507.
160. Fouchier SW, Dallinga-Thie GM, Meijers JC, et al. Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014; 115:552–555.
161. Fouchier SW, Defesche JC, Umans-Eckenhuisen MW, Kastelein JP. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in the Netherlands. *Hum Genet* 2001; 109: 602–615.
162. Frodermann V., Duijn J., Pel M., Santbrink P.J. et al. Mesenchymal Stem Cells Reduce Murine Atherosclerosis Development. *Science Report*. 2015; 22: 15559-69.
163. Gao H, Yu Z, Li Y, Wang X. микроРНК-100-5p in human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes mediates eosinophilic inflammation to alleviate atherosclerosis via the FZD5/Wnt/ β -catenin pathway. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2021 Aug 31;53(9):1166-1176.
164. Garaulet G., Alfranca A., Torrente M. et al. IL10 released by a new inflammation-regulated lentiviral system efficiently attenuates zymosan-induced arthritis. *Molecular Therapy*. 2013; 21: 119-30.
165. Godfrey KM., Barker DJP. Fetal programming and adult health *Public. Health Nutrition*. 2007; 4(2b).
166. Goedeke L., Salerno A., РамикроРНКez C.M. et al. Long-term therapeutic silencing of микроРНК-33 increases circulating triglyceride levels and hepatic lipid accumulation in mice. *EMBO Molecular Medicine*. 2014; 6: 1133-41.
167. Gooty V., Sinako A., Ryder J. et al. Association between carotid intima a media thickness, age and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Metabl. syndr. Relat Disorder*. 2018; 16(3): 122-126.
168. Grossman M., Rader DJ., Muller DW. et al. A pilot study of ex vivo gene therapy for homozygous familial hypercholesterolaemia. *Nature Medicine*. 1995; 1: 1148-54
169. Gubin D., Cornelissen G., Weinert D. et al. Circadian disruption and Vascular Variability Disorders (YYD) – mechanisms linking aging, disease state and Arctic

- shif-work: applications for chronotherapy. *World Heart Journal*. 2013; 5(4): 285-306.
170. Guinhouya BC., Samouda H., Zitouni D., Vilhelm C., Hubert H. Evidence of the influence of physical activity on the metabolic syndrome and/or on insulin resistance in pediatric populations: A systematic review. *Int. J. Pediatr. Obes*. 2011; 6: 361–388.
171. Hamilton L, Brautbar A, Wilson DP. Principles of Genetic Testing for Dyslipidemia in Children. 2021 Jan 23. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
172. Han X., Boisvert W.A. Interleukin-10 protects against atherosclerosis by modulating multiple atherogenic macrophage function. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 113(3): 505-512.
173. Han X., Kitamoto S., Lian Q. et al. Interleukin-10 facilitates both cholesterol uptake and efflux in macrophages. *Journal of Biological Chemistry*. 2009; 284: 32950-8.
174. Han X., Kitamoto S., Wang H. et al. Interleukin-10 overexpression in macrophages suppresses atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *FASEB Journal*. 2010; 24: 2869-80.
175. Hasib L., Lundberg A.K., Zachrisson H., Ernerudh J. et al. Functional and homeostatic defects of regulatory T cells in patients with coronary artery disease. *Journal of Internal Medicine*. 2016; 279(1): 63-77.
176. Hegele RA, Ban MR, Cao H, McIntyre AD, Robinson JF, Wang J. Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias. *Curr Opin Lipidol*. 2015 Apr; 26(2):103-13.
177. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 655–666
178. Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet*. 2009; 10:109–121
179. Herrero-Fernandez B., Gomez-Bris R., Somovilla-Crespo B., Gonzalez-Granado M. Immunobiology of Atherosclerosis. A Complex Net of interactions. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (21): p.5293.

180. Hood L. Systems biology and p4 medicine: past, present and future. *Rambam Maimonides Med. J.* 2013; 4 (2): P.e 0012.
181. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome boil.* 2013; 14 (10): 3156. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>.
182. Huang YT., Lin HX., Wang CH., Su BH., Su BH., Lin CC. Association of preterm birth and small for gestation age with metabolic outcomes in children and adolescents: a population-based cohort study from Taiwan. *Pediatr. Neonatol.* 2018 Apr; 52(2): 153-174.
183. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, Johnson JL, Houmard JA, Samsa GP, Kraus WE, Bales CW. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns-does diet matter if they exercise? Responses in studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise I. *Am Heart J.* 2012; 164: 117124
184. Imadeldin Elfaki, Rashid МикроРНК, Mohammad Muzaffar МикроРНК, Faisal M AbuDuhier, Abdullatif Taha Babakr and Jameel Barnawi. Potential impact of MicroRNA gene polymorphisms in the pathogenesis of diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *J. Pers. Med.* 2019; 9: 51; doi:10.3390/jpm9040051.
185. Innocenti F. *Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology)*. Humana Press, 2005; 224 p.
186. Inoue S., Egashira K., Ni W., et al. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy limits progression and destabilization of established atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation.* 2002; 106: 2700-6.
187. Ishibashi S., Brown MS., Goldstein JL. et al. Hypercholesterolemia in low density lipoprotein receptor knockout mice and its reversal by adenovirus-mediated gene delivery. *Journal of Clinical Investigations.* 1993; 92: 883-93.
188. Jain KK. Nanobiotechnology and personalized medicine. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2011; 104: 325-354.
189. Jiang W., Agrawal DK., Boosani CS. Cell-specific histone modifications in atherosclerosis (review). *Mol Med Rep.* 2018; 18 (2): 1215-1224.
190. Jong SD., Lilien MR., Roodt Jo et al. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *JACC.* 2002; 40: 2117-2121.
191. Kaneita Y., Uchiyama M, Yoshiike N et al.. Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. *Sleep.* 2008 May; 31(5): 645-52. doi: 10.1093/sleep/31.5.645.

192. Kashyap R., Mittal BR., Bhattachary A. et al. Exercise myocardial perfusion imaging to evaluate inducible ischemia in children with Kawasaki disease. *Nucl. Med. Commun.* 2011; 2: 137-142.
193. Kaufmann J., Stawowy P. The impact of stem cell therapy on atherosclerosis progression in ST-elevation myocardial infarction patients. *Coronary Artery Disease.* 2016; 27(1): 1–4.
194. Ketelhuth DF., Gisterå A., Johansson DK., Hansson GK. T cell-based therapies for atherosclerosis. *Current Pharmaceutical Design.* 2013; 19 (33): 5850-8.
195. Klop B, Cabezas MC. Chylomicrons: a key biomarker and risk factor for cardiovascular disease and for the understanding of obesity. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2012; 6(1): 27–34.
196. Kopec G., Shekhawat PS., Maroun J Mhanna. Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017; 10: 285-295.
197. Kumar S., Kim CW., Simmons RD., Jo H. Role of flow-sensitive microRNAs in endothelial dysfunction and atherosclerosis “Mechanosensitive AtheromicroRNAs.” *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology.* 2014; 34 (10): 2206-2216.
198. Kusters DM., Weigman A., Kastelein JP., Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circulation Research.* 2014; 114: 307-310.
199. Lane RH. Fetal programming epigenetic and adult onset disease. *Clin Perinatol.* 2014; 41 (4): 815-831.
200. Leduc L., Levy E., Bouity-Voubou M., Delvin E. Fetal programming of atherosclerosis: possible role of the mitochondria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Apr; 149 (2):127-130.
201. Lee JY., Jung GY., Heo HJ. et al. 4-Hydroxynonenal induces vascular smooth muscle cell apoptosis through mitochondrial generation of reactive oxygen species. *Toxicol Lett.* 2006 October; 166 (3): 212-217.
202. Lee SE., Park YS. Role of lipid peroxidation-derived α , β -unsaturated aldehydes in vascular dysfunction. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013; 2013:629028.doi:10.1155/2013/629028.
203. Li Q., Sun W., Wang X., Zhang K. et al. Skin-Derived Mesenchymal Stem Cells Alleviate Atherosclerosis via Modulating Macrophage Function. *Stem Cells Translational Medicine.* 2015; 4(11): 1294-1301.

204. Liu XL., Zhang PF., Ding SF. et al. Local gene silencing of monocyte chemoattractant protein-1 prevents vulnerable plaque disruption in apolipoprotein E-knockout mice. *PLoS ONE*. 2012; 7: e33497.
205. Lovren F., Pan Y., Quan A. et al. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis. *Circulation*. 2012; 126: 81-90.
206. Loyer X., Potteaux S., Vion A.C. et al. Inhibition of microRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice. *Circulation Research*. 2014; 114: 434-43.
207. Luo ZC., Fraser MD., Julien P. et al. Tracing the origins of “fetal origins” of adult diseases: programming by oxidative stress? *Med Hypotheses*. 2006; 66 (1): 38-44.
208. Maczuga P., Lubelski J., van Logtenstein R., et al. Embedding siRNA sequences targeting apolipoprotein B100 in shRNA and микроРНКNA scaffolds results in differential processing and in vivo efficacy. *Molecular Therapy*. 2013; 21: 217-27.
209. Madamanchi NR, Runge MS. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circ Res*. 2007 Mar; 100(4): 460-473.
210. Mallat Z., Taleb S., Ait-Oufella H., Tedgui A. et al. The role of adaptive T cell immunity in atherosclerosis. *Journal of Lipid Research*. 2009; 50: 364–369.
211. Maria Gisele dos Santos, Marina Pegoraro, Fabiano Sandrini, Emilio Cesar Macuco. Risk Factors for the Development of Atherosclerosis in Childhood and Adolescence. *Arg Bras Cardiol*. 2008; 90(4): 276-283.
212. Mark D. DeBoer. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients*. 2019 Aug; 11(8): 1788.
213. Martin-Ventura, Jose Luis et al. Role of Extracellular Vesicles as Potential Diagnostic and/or Therapeutic Biomarkers in Chronic Cardiovascular Diseases. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2022 Jan 26; 10: 813885.
214. McAlpine CS, Swirski FK. Circadian influence on metabolism and inflammation in atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 June 24; 119(1): 131–141. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308034.
215. Meiler S., Baumer Y., Toulmin E. et al. MicroRNA 302a is a novel modulator of cholesterol homeostasis and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2015; 35: 323-31.
216. Méndez-Barbero, Nerea et al. Cellular Crosstalk between Endothelial and Smooth Muscle Cells in Vascular Wall Remodeling. *International journal of molecular sciences*. 2021 Jul 6; 22,14 7284.

217. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 1146-1155.
218. Meola N., Gennarino VA., Banfi S. MicroRNAs and genetic diseases. *Pathogenetics.* 2009; 2(7): 2-7. doi:10.1186/1755-8417-2-7.
219. МикроРНК Kanda DM., Mamede M., de Souza BR et al. Molecular medicine: a path towards a personalized medicine. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012; 34(1): 82-91.
220. Mor A., Luboshits G., Planer D., Keren G. et al. Altered status of CD4(+) CD25(+) regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal.* 2006; 27: 2530–7.
221. Morgan HL., Watkins AJ. Transgenerational impact of environmental change. *Adv Exp Med. Biol.* 2019; 1200: 71-89.
222. Mure LS., Le HD, Benegiamo G. et al Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues. *Science.* 2018; 359 (6381):eaa0318. doi:10.1126/science.aao0318ю.
223. Nakhband A. Eskandani M, Omid Y et al. Combating atherosclerosis with targeted nanomedicines: recent advances and future prospective. *BioImpacts,* 2018, 8(1), 59-75.
224. Napoli C. Developmental mechanisms involved in the primary prevention of atherosclerosis and cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2011; 13: 170-175.
225. Nascimento AM., Segueira IJ., Vasconcelos DF. et al. Endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2017; 61: 2359-4295.
226. Ned RM, Sijbrands EJ. Cascade screening for familial hypercholesterolemia (FH). *PLoS Curr.* 2011 May 23; 3: RRN1238.
227. Neele AE, Willemsen L, Chenet H-J al. Targeting epigenetics as atherosclerosis treatment, *Curr Opin Lipidol.* 2020, 31: 324–330, DOI:10.1097/MOL.0000000000000711
228. Panda. The arrival of circadian medicine. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Feb; 15 (2): 67-69. doi:10.1038/s41574-018-0142-x.
229. Parihar RK., Razaq M., Saini G. et al. Homozygous familial hypercholesterolemia. *Indian Journal of Endocrinology Metabolism.* 2016; 16(4): 643–645.
230. Pastrana JL., Sha X., Virtue A. et al. Regulatory T cells and Atherosclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Cardiology.* 2012; 12 (2): 2-8.

231. Patel JC, Khurana P, Sharma YK, Kumar B, Ragumani S. Chronic lifestyle diseases display seasonal sensitive comorbid trend in human population evidence from Google Trends. *PLoS One*. 2018; 13 (12): e0207359. doi: 10.1371/journal.pone.0207359.
232. Pellegata NS., Quintanilla-Martinez L., Siggelkow H., Samson E. et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. 2006; 103(42): 15558-63.
233. Pembrey ME., Bygren LO., Raat G., Edvinsson S., Northstone K., Sjöström M., Golding J, Team AS. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet*. 2006; 14 (2): 159-166.
234. Peterlin A, Petrovič D, Peterlin B. Screening for Rare Genetic Variants Associated with Atherosclerosis: Opportunity for Personalized Medicine. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019; 17(1): 25-28.
235. Poduri A., Sheidley B. R., Shostak S., Ottman R. Genetic testing in the epilepsies—developments and dilemmas. *Nat. Rev. Neurol*. 2014; 10: 293–299.
236. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018; 84: 11-27. doi:10.1016/j.metabol. 2017; 11.017.
237. Porto ML., Lima LC., Pereira TM., Nogueira B.V. et al. Mononuclear cell therapy attenuates atherosclerosis in apoE KO mice. *Lipids in Health and Disease*. 2011; 6: 155-72.
238. Prajapati R., Agawal V. Familial hypercholesterolemia Supraaortic stenosis and extensive atherosclerosis. *Indian Heart J*. 2018; 70: 575-577.
239. Qiu B., Treuting P., Zhan X., Xie D. et al. Dual transfer of GFP gene and MGd into stem-progenitor cells: toward in vivo MRI of stem cell-mediated gene therapy of atherosclerosis. *Academic Radiology*. 2010; 17(5): 547-52. doi: 10.1016/j.acra.2010.02.004. Epub 2010 Mar 15.
240. Rahalkar AR, Hegele RA. Monogenic pediatric dyslipidemias: classification, genetics and clinical spectrum. *Mol Genet Metab*. 2008; 93: 282–294.
241. Ramírez-Vélez R., García-Hermoso A., Agostinis-Sobrinho CA., Mota J., Santos R., Correa-Bautista JE., Amaya-Tambo DC., Villa-González E. Cycling to School and Body Composition, Physical Fitness, and Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *J. Pediatr*. 2017; 188: 57–63.
242. Rask-Andersen M., Martinsson D, Ahsan M., Enroth S, Ek WE, Gyllenstein U., Johansson A. Epigenome-wide association study reveals differential DNA

- methylation in individuals with a history of myocardial infarction. *Hum Mol Genet.* 2016; 25 (21): 4739-4748.
243. Rayner KJ., Esau CC., Hussain FN. et al. Inhibition of микроРНК-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and lowers VLDL triglycerides. *Nature.* 2011; 478: 404-7.
244. Ream M., Ray AM., Chandra R., Chikaraishi D. Early fetal hypoxia leads to growth restriction and myocardial thinning. *Am.J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008; 295: 583-595.
245. Reynolds RM., Labad J., Busc C. et al. Transmitting biological effects of stress in utero: implications of mother and offspring. *Psychoneuroendocrinology.* 2013 Sep; 38(9): 1843-1849.
246. Rios J., Stein E., Shendure J. et al. Identification by whole-genome resequencing of gene defect responsible for severe hypercholesterolemia. *Hum Mol Genet.* 2010; 19: 4313-4318.
247. Skilton M.R., Celermajer DS., Cosmi E. et al. Natural history of atherosclerosis and abdominal aortic intima-media thickness: rationale, evidence and best practice for detection of atherosclerosis in the young. *J. Clin.Med.* 2019; 8: 1201.
248. Skuratovskaia D, Vulf M, Komar A et al., Promising Directions in Atherosclerosis Treatment Based on Epigenetic Regulation Using MicroRNAs and Long Noncoding RNAs. *Biomolecules* 2019, 9, 226; doi:10.3390/biom9060226.
249. Stabelini Neto A., de Campos W., Dos Santos G.C., Junior O.M. Metabolic syndrome risk score and time expended in moderate to vigorous physical activity in adolescents. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 42.
250. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med.* 2008; 46(6): 791–803.
251. Stavropoulos D J., Merico D., Jobling R., Bowdin S., Monfared N., Thiruvahindrapuram B., et al. Whole-genome sequencing expands diagnostic utility and improves clinical management in paediatric medicine. *Npj Genomic Med.* 2016; 1: 15012.
252. Stocker R., Keane JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol. Rev.* 2004; 84 (4): 1381-1478.

253. Sun X., He S., Wara AK. et al. Systemic delivery of microRNA-181b inhibits nuclear factor-kappaB activation, vascular inflammation, and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation Research*. 2014; 114: 32-40.
254. Tadin-Strapps M., Peterson LB., Cumiskey AM. et al. siRNA-induced liver ApoB knockdown lowers serum LDL-cholesterol in a mouse model with human-like serum lipids. *Journal of Lipid Research*. 2011; 52: 084-97.
255. Tan C., Liu Y., Li W., Deng F. et al. Associations of matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 concentrations with carotid atherosclerosis, based on measurements of plaque and intima-media thickness. *Atherosclerosis*. 2014; 232 (1):199-203.
256. Tanaka A.C. Secondary Dyslipidemia In Obese Children - Is There Evidence For Pharmacological Treatment? *Arq Bras Cardiol*. 2018 Sep; 111(3): 362–363.
257. Tavoosi Z., Moradi-Sardareh H., Saidijam M., Yadegarazari R. et al. Cholesterol Transporters ABCA1 and ABCG1 Gene Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Metabolic Syndrome. *Cholesterol*. 2015; 201: 323-39.
258. Tsuyoshi Yamamoto, Fumito Wada, Mariko Harada-Shiba. Development of Antisense Drugs for Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*, 2016; 23:1011-1025. doi:10.5551/jat.RV16001.
259. Tzschoppe AI, von Kries R, Struwe E et al. Intrauterine growth Restriction (IUGR) Induces Signs of Subclinical Atherosclerosis in 6-Year-old infants Despite Absence of Excessive Growth. *Kein Pediatr*. 2017 Jul; 229(4): 209-215.
260. Urbina EM., Williams RV., Alpert BS. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American heart association. *Hypertension*. 2009; 54: 919-950.
261. Urbina EM., Khoury PR., McCoy CE. et al. Triglyceride to HDLC ratio and increased arterial stiffness in children, adolescents and young adults. *Pediatrics*. 2013; 121 (4): 1-7.
262. Urbina EM., Isom S., Bell RA. Burden of cardiovascular risk factors over time and arterial stiffness in youth with type 1 diabetes mellitus the SEARCH for diabetes in youth study. *J. Am. Heart Assoc*. 2019; 8: 47-56.
263. Val ML. Cardiovascular risk in children and adolescents with end stage renal disease. *climcs*. 2019; 74: 859.
264. Van Craeyveld E., Jacobs F., Gordts S. C., De Geest B. Familial Hypercholesterolemia and Gene Therapy. *Current Pharmaceutical Design*. 2011; 17 (24): 2575-2591.

265. Van de Maele K., Devliger R., Gies I. In utero programming and early detection of cardiovascular disease in the offspring of mothers with obesity. *Atherosclerosis*. 2018 Aug; 275: 182-195. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.016. Epub 2018. Jun 9.
266. Van den Berg R., Noordam R., Kooijman S. et al. Familial longevity is characterized by high circadian rhythmicity of serum cholesterol in healthy elderly individuals. *Aging Cell*. 2017; 16 (2): 237-243. doi:10.1111/accel.12547.
267. Van Otterdijk SG., Michels KB. Transgenerational epigenetic inheritance in mammals: how good is the epigenetic? *Faseb J*. 2016; 30(7): 24570-24654.
268. Vickers KC., Landstreet SR., Levin MG. et al. MicroRNA-223 coordinates cholesterol homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014; 111(40): 14518-14523.
269. Vogiatzi G., Tousoulis D., Stefanadis C. The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Hellenic J. Cardiol*. 2009; 50 (53): 402-409.
270. Voloshyna I., Littlefield MJ., Reiss AB. Atherosclerosis and interferon- γ : new insights and therapeutic targets. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2014; 24(1): 45-51.
271. Wallker jj, Terry JR, Lightman SL. Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Proc Biol Sci*. 2010; 277 (1688): 1627-1633. doi:10.1098/rspb.2009.2148.
272. Wang ZX., Wang CQ., Li XY., Feng DK. et al. Mesenchymal stem cells alleviate atherosclerosis by elevating number and function of CD4(+) CD25(+)FOXP3(+) regulatory T-cells and inhibiting macrophage foam cell formation. *Molecular and Cell Biochemistry*. 2015; 400: 163-72.
273. Waterland RA., Kellermayer R., Rached MT, Tatevian N., Gomes MV., Zhang J. et al. Epigenomic profiling indicates a role for DNA methylation in early postnatal liver development. *Human Molecular Genetics*. 2009; 18 (16): 3026-3028.
274. Weberru H., Pirzer R., Bohm B. et al. Intima-media thickness and arterial function in obese and non-obese children. *BMC Obesity*. 2016; 2: ?
275. Wilson JM., Grossman M., Wu CH. et al. Hepatocyte-directed gene transfer in vivo leads to transient improvement of hypercholesterolemia in low density lipoprotein receptor-deficient rabbits. *The Journal of biological chemistry*. 1992; 267: 963-7.
276. Wong E., Goldberg T. Mipomersen (kynamro): a novel antisense oligonucleotide inhibitor for the management of homozygous familial hypercholesterolemia *P T*. 2014; 39(2): 119–122.

277. Yan Q. Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development. Humana Press. 2010; 504 p.
278. Yang L., Chu Y., Wang Y. et al. siRNA- mediated silencing of Wnt5a regulates inflammatory responses in atherosclerosis through the MAPK/NF-kappaB pathways. *International Journal of Molecular Medicine*. 2014; 34:1147-52.
279. Yao BC, Meng LB, Hao ML, Zhang YM, Gong T, Guo ZG. Chronic stress a critical risk factor for atherosclerosis. *J Int Med Res*. 2019 Apr; 47(4): 1429-1440.
280. Yoon HY., Song G., Gwak HS. Association between CYP3A5 Polymorphism and Statin-Induced Adverse Events: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J. Pers. Med*. 2021; 11: 677 <https://doi.org/10.3390/jpm11070677>.
281. Young J., Stone WL. Pediatric proteomics: an introduction. *Front Biosci*. 2012; 4: 1078-1087.
282. Yu XH., Fu YC., Zhang DW., Yin K. et al. Foam cells in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*. 2013; 23(424): 245-52.
283. Zhang WC., Wang J., Shu YW. et al. Impaired thymic export and increased apoptosis account for regulatory T cell defects in patients with non- ST segment elevation acute coronary syndrome. *The Journal of Biological Chemistry*. 2012; 287(41): 34157-66.
284. Zhong L., Chen WQ., Ji XP. et al. Dominant-negative mutation of monocyte chemoattractant protein-1 prevents vulnerable plaques from rupture in rabbits independent of serum lipid levels. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2008; 12: 2362-71
285. Zhou X., Robertson AK., Rudling M., Parini P. et al. Lesion development and response to immunization reveal a complex role for CD4 in atherosclerosis. *Circulation Research*. 2005; 96(4): 427-34.
286. Zhu, Jumo et al. Exosomes from nicotine-stimulated macrophages accelerate atherosclerosis through микроPHК-21-3p/PTEN-mediated VSMC migration and proliferation. *Theranostics*. 2019 Sep. 21; 9 (23) 6901-6919.
287. Zimmermann TS., Lee AC., Akinc A. et al. RNAi-mediated gene silencing in non-human primates. *Nature*. 2006; 441: 111-14.