

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Алиева А.М.¹, Байкова И.Е.¹, Султангалиева А.Б.¹, Котикова И.А.¹, Рахаев А.М.², Никитин И.Г.¹

LOX-1 В РОЛИ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАРКЕРА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, 117997, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Министерства науки и высшего образования России, 360004, Нальчик, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой глобальную медицинскую, социальную и экономическую проблему. В настоящее время продолжается поиск и изучение новых биологических маркеров, способных обеспечить раннюю диагностику ССЗ, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимого лечения или использоваться в качестве прогностических маркеров и критериев стратификации риска. Интерес ученых сосредоточен на изучении лектиноподобного рецептора 1-го типа для окисленных липопротеинов низкой плотности (ox-LDL) (LOX-1) в качестве диагностического и прогностического маркера при ССЗ. В этом обзоре освещены последние научные открытия, связанные с LOX-1, его лигандами и их ролью при атеросклерозе. Также описаны результаты актуальных фундаментальных исследований, очерчена их ценность и обсужден потенциал LOX-1 в качестве новой мишени для диагностики и лечения атеросклеротических ССЗ. Получены убедительные доказательства того, что ox-LDL и LOX-1 являются ключевыми игроками в патогенезе атеросклероза. Согласно данным проведенных клинических исследований, LOX-1 является перспективной молекулой, обладающей диагностическим, прогностическим и лечебным потенциалом при атеросклеротических ССЗ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; биологический маркер; LOX-1

Для цитирования: Алиева А.М., Байкова И.Е., Султангалиева А.Б., Котикова И.А., Рахаев А.М., Никитин И.Г. Lox-1 в роли биологического маркера при атеросклерозе (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69(10): 496-503.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-10-496-503>

Для корреспонденции: Алиева Амина Магомедовна, канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова; e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 31.08.2024
Принята к печати 12.09.2024
Опубликовано 01.10.2024

Alieva A.M.¹, Baykova I.E.¹, Sultangalieva A.B.¹, Kotikova I.A.¹, Rakhaev A.M.², Nikitin I.G.¹

LOX-1 AS A BIOLOGICAL MARKER IN ATHEROSCLEROSIS (LITERATURE REVIEW)

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russia;

²Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov of the Ministry of Science and Higher Education of Russia, 360004, Nalchik, Russia

Cardiovascular disease (CVD) is a global health, social and economic problem. Currently, there is an active search for new biological markers and therapeutic targets in order to develop effective approaches to risk stratification and secondary prevention of cardiovascular pathology. Of particular interest to researchers is retinol binding protein 4 (RBP4). The purpose of this article is to review studies examining the role of RBP4 as a diagnostic and prognostic laboratory marker in CVD. According to the results of the studies, RBP4 is a molecule with promising diagnostic and prognostic potential in CVD.

Key words: cardiovascular diseases; coronary heart disease; laboratory biological marker; retinol binding protein 4

For citation: Alieva A.M., Baykova I.E., Sultangalieva A.B., Kotikova I.A., Rakhaev A.M., Nikitin I.G. Lox-1 as a biological marker in atherosclerosis (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69(10): 496-503 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-10-496-503>

For correspondence: Alieva Amina Magomedovna, M.D., Associate Professor of the department of Hospital Therapy named after academician G.I. Storozhakov; e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Information about authors:

Alieva A.M., <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>;
Baykova I.E., <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>;
Sultangalieva A.B., <https://orcid.org/0009-0008-4194-8486>;
Kotikova I.A., <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>;
Rakhaev A.M., <https://orcid.org/0000-0001-9601-1174>;
Nikitin I.G., <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>.

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Conflict of interests. *The authors declare no conflict of interests.*

Received 00.00.2024

Accepted 12.09.2024

Published 00.10.2024

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности как в развивающихся, так и в развитых странах мира [1, 2]. В 2016 году ССЗ привели к смерти 17,9 миллионов человек по всему миру (31% всех смертей), число заболевших ССЗ увеличилось с 257 миллионов в 1990 году до 550 миллионов в 2019 году [1, 2]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ведущее место среди ССЗ [1-3]. Основной причиной ИБС является атеросклероз, который часто протекает без симптомов на ранних стадиях [3]. Опасность ИБС заключается в том, что у половины пациентов она начинается с инфаркта миокарда (ИМ) или даже внезапной сердечной смерти [3].

Одной из важных задач кардиологии является поиск и изучение новых биологических маркеров для ранней диагностики ССЗ, оценки эффективности лечения, прогнозирования неблагоприятных клинических исходов и определения риска [4-6]. Врачи широко применяют кардиоспецифические маркеры, такие как мозговой натрийуретический пептид (BNP), его предшественник (proBNP) и высокочувствительные тропонины (hsTn), в то же время существует большое число других биомаркеров, которые гипотетически могли бы составить конкуренцию традиционным, но доказательств для их использования недостаточно [4-6]. В настоящее время интерес ученых сосредоточен на изучении лектиноподобного рецептора 1-го типа для окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (ox-LDL) (LOX-1) в качестве диагностического и прогностического биомаркера при сердечно-сосудистой патологии [7-9]. LOX-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин, который связывает и интернализирует ox-LDL [7-9]. LOX-1 является основным рецептором для ox-LDL, ключевой молекулы в патогенезе атеросклероза [7-9]. Базальная экспрессия LOX-1 низкая, но индуцируется под влиянием провоспалительных и прооксидативных стимулов в эндотелиальных клетках сосудов, сосудистых гладкомышечных клетках (СГМК), макрофагах, тромбоцитах и кардиомиоцитах [8-10]. Исследования *in vitro* и *in vivo* предоставили убедительные доказательства того, что LOX-1 способствует эндотелиальной дисфункции и атерогенезу, индуцированному ox-LDL [7-12].

Цель представленного обзора литературы – анализ актуальных экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению LOX-1 в качестве диагностического и прогностического маркера при ССЗ.

Методология поиска источников. В статье представлен обзор актуальных публикаций. Мы провели

анализ литературных источников, включавший все релевантные публикации до 27.07.2024 г., в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. При поиске статей использовали следующие ключевые слова: биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, лектиноподобный рецептор 1-го типа для окисленных липопротеинов низкой плотности, biological markers, cardiovascular diseases, LOX-1, OLR1, CLEC8A, SCARE1, oxidized low-density lipoprotein receptor 1, C-type lectin domain family 8 member A, lectin-like oxidized LDL receptor 1, lectin-type oxidized LDL receptor 1. В обзор включено 50 источников: актуальные экспериментальные, лабораторные, клинические исследования и обзоры.

Биологические и лабораторные аспекты LOX-1.

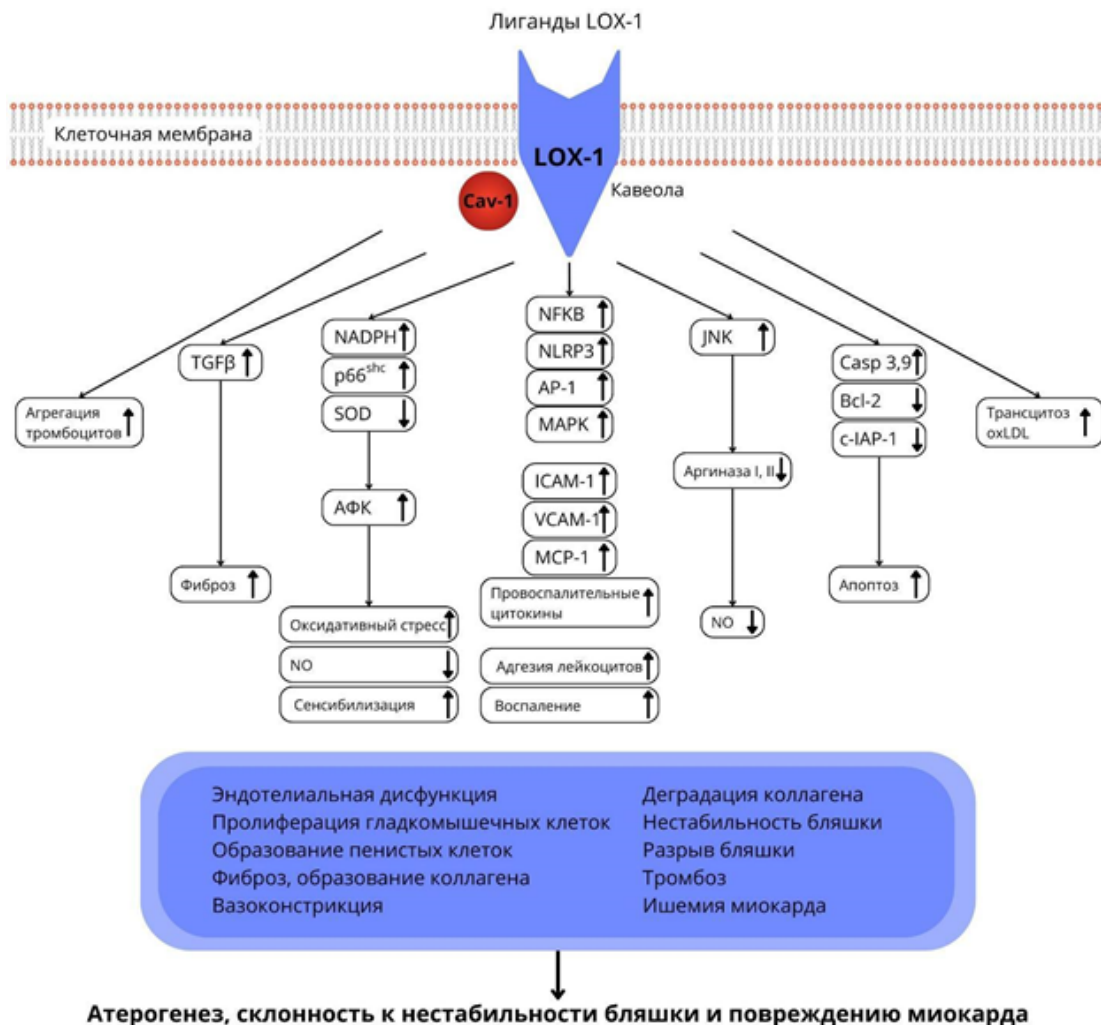
Лектиноподобный рецептор 1-го типа для окисленных липопротеинов низкой плотности (LOX-1, OLR1, CLEC8A, SCARE1, oxidized low-density lipoprotein receptor 1, C-type lectin domain family 8 member A, lectin-like oxidized LDL receptor 1, lectin-type oxidized LDL receptor 1) представляет собой трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 50 кДа; его структура высоко консервативна у всех видов млекопитающих [5]. LOX-1 относится к суперсемейству лектинов С-типа и состоит из 273 аминокислот [6]. LOX-1 включает четыре домена: короткий N-концевой цитоплазматический домен, трансмембранный домен, шейный домен и лектин-подобный внеклеточный С-концевой домен CTLD [4, 5]. CTLD, соединяясь с ox-LDL, образует дисульфид-связанный сердцевидный гомодимер и создает более крупные функциональные олигомеры за счет нековалентного взаимодействия [7-9]. LOX-1 экспрессируется в макрофагах, СГМК, кардиомиоцитах, тромбоцитах и фибробластах [8, 9]. LOX-1 кодируется геном OLR1, расположенным в области p12.3-p13 на коротком плече хромосомы 12 [7].

Экспрессия LOX-1 индуцируется фактором некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкином (IL)-1, IL-6, интерфероном гамма (IFN- γ), ангиотензином II (Ang II), эндотелином-1 (ET-1), С-реактивным белком (CRP), липополисахаридами (ЛПС), модифицированными липопротеидами (ЛП), высокой концентрацией глюкозы, гомоцистеином и свободными радикалами [9]. LOX-1 принимает участие в трансцитозе ox-LDL, приводящем к трансформации макрофагов в пенные клетки и пролиферации СГМК [9].

Связывание лиганда с LOX-1 стимулирует различные нисходящие сигнальные пути (см. рисунок) [13]. Связывание ox-LDL с LOX-1 стимулирует RhoA (семей-

ство клеточных сигнальных белков, «малых» G-белков, относящихся к суперсемейству Ras)-зависимое подавление эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNos) и Rac (внутриклеточный белок из суперсемейства GTPases (большое семейство ферментов гидролаз, которые связывают и гидролизуют гуанозинтрифосфат), относится к «малым» G-белкам)-опосредованную активацию никотинамид-β-аденин динуклеотида фосфата (NADPH) и продукцию активных форм кислорода (АФК) [13]. Активация LOX-1 увеличивает фосфорилирование р66Shc (одна из изоформ адаптерного белка SHC1, участвующая в регуляции клеточного уровня АФК, индукции апоптоза и продолжительности жизни), что приводит к увеличению окислительного стресса и выработке АФК [13]. Супероксид является мощным поглотителем оксида азота (NO), который необходим для NO-опосредованной вазодилатации [13]. Активированный LOX-1 стимулирует JNK C- (Jun N-концевая

киназа)-зависимую активацию аргиназы-I (ARG-I), которая подавляет L-аргинин, еще больше снижая доступность NO [13]. Активация LOX-1 также стимулирует воспалительные пути, моделируя активность ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB), активирующего белка-1 (AP-1) и Nod-подобные рецепторы (класс цитоплазматических клеточных рецепторов, относящихся к так называемым образраспознающим рецепторам), криопирин (NLRP3), что приводит к увеличению продукции IL-1β и усилению воспалительной реакции [13]. Все это в свою очередь стимулирует экспрессию LOX-1, что приводит к дальнейшему усилению передачи сигналов LOX-1 [13]. Дополнительные сигнальные пути, индуцированные активацией LOX-1, включают митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK), протеинкиназу C, октамер-связывающий белок-1 (Oct-1) и PI3K (фосфоинозитид-3-киназа)/Akt (протеинкиназа В альфа) [13].



Сигнальные пути LOX-1.

АФК – активные формы кислорода; NO – оксид азота; ox-LDL – окисленные липопротеины низкой плотности; LOX-1 – лектиноподобный рецептор 1-го типа для окисленных липопротеинов низкой плотности;

NFκB – ядерный фактор «каппа-би»; NLRP3 – криопирин; AP-1 – активирующий белок-1; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии 1; VCAM-1 – васкулярная молекула

клеточной адгезии 1; NADPH – никотинамид-β-аденин динуклеотида фосфат; p66Shc – одна из изоформ адаптерного белка SHC1, участвующая в регуляции клеточного уровня АФК, индукции апоптоза и продолжительности жизни; SOD – супероксиддисмутаза; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок 1; TGFβ – трансформирующий фактор роста бета; Casp – каспаза; Bcl-2 – регулятор апоптоза; c-IAP – клеточные ингибиторы белков апоптоза; JNK – N-концевая киназа c-Jun.

В нашей стране для определения уровней LOX-1 используют набор RayBio Human LOX-1 ELISA Kit (США), предназначенный для количественного определения LOX-1 в образцах сыворотки, плазмы и супернатанта клеточных культур человека методом иммуноферментного анализа (ИФА). Диапазон измерения: 2-500 пг/мл; чувствительность: 2 пг/мл.

LOX-1 и атеросклероз: данные экспериментальных исследований. Доказано, что LOX-1 гиперэкспрессируется при атеросклеротических поражениях [7-9]. Одним из первых K. Inoue и соавторы [14] показали гиперэкспрессию LOX-1 при атеросклерозе у грызунов. Ox-LDL, который распознается и функционирует как лиганд LOX-1, индуцирует пролиферацию и кальцификацию СГМК [13].

Согласно данным D. Schaeffer и соавт. [15], LOX-1 индуцирует несколько сигнальных путей, что приводит к активации протеинкиназ, транскрипционных факторов, регуляции генов апоптоза. LOX-1, по крайней мере, частично ответственен за ингибирующее действие ox-LDL на миграцию макрофагов, и в этом процессе участвуют кальпаин (CAPN1)-1 и -2 [16]. H. Li и соавт. [17] продемонстрировали, что недостаточность 2-подобного ядерного фактора эритроидного происхождения 2 (Nrf2) связана с уменьшением выраженности атеросклероза и может подавить патологический процесс за счет притупления LOX-1-опосредованной пролиферации и миграции СГМК. Согласно данным R. Catar и соавт. [18], в артериальных эндотелиальных клетках ox-LDL сигнализируют главным образом через LOX-1 и задействует киназы ERK1/2 и p38, AP-1, NF-κB.

G. Cimmino и соавторы [19] установили, что ox-LDL индуцируют функциональную экспрессию ТФ (функциональный тканевой фактор в Т-лимфоцитах) *in vitro* посредством взаимодействия с LOX-1. Атеросклеротические бляшки сонных артерий человека содержат CD3+/CD8+ клетки, которые экспрессируют как ТФ, так и LOX-1 [19]. Гиперэкспрессия кавеолина-1 (Cav-1) приводит к усилению атеросклеротического поражения; ось ox-LDL/LOX-1 реципрокно потенцирует экспрессию кавеолина-1 [13]. Электроотрицательный липопротеин низкой плотности (ЛПНП-) способствует дифференцировке моноцитов человека в провоспалительные макрофаги M1 через LOX-1-зависимый путь [20]. Дефицит LOX-1, обусловленный аденоассоциированным вирусом (AAV), уменьшал выраженность атеросклероза у мышей с нокаутом LKB1 (печеночная киназа B1) [21]. LOX-1 усиливает активность инфламмосомы NLRP3 и продукцию АФК в активных макрофагах [22]. Активированный LOX-1 ингибирует кальпаин-1 (CAPN1), повышает концентрацию ионизированного кальция (Ca²⁺), нарушает миграцию макрофагов при атеросклеротических поражениях [23]. Активация ox-LDL/LOX-1 и усиление NADPH-оксидазы

может привести к увеличению продукции и активации митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и NF-κB, которые в последующем повышают выработку АФК и снижают выработку NO [9]. У мышей апополипротеин E (ApoE)-/- при участии LOX-1, никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидаза (NOX) 1 и NOX2 развивается эндотелиальная дисфункция в аорте из-за повышенного окислительного стресса [24].

ЛПНП, окисленные миелопероксидазой (Mox-LDL), увеличивают экспрессию LOX-1 в эндотелиальных клетках аорты человека (НАЕС), усиливая воспаление и одновременно уменьшая тубулогенез в клетках [25]. Mox-LDL способствует дисфункции эндотелия через LOX-1 [25]. LOX-1 может индуцировать повышение регуляции проапоптотического Bcl-2-ассоциированного X-белка (Bax) [9]. В уязвимых каротидных бляшках отмечено большое количество макрофагов, усиленная экспрессия матриксной металлопротеиназы 9 (MMP 9) и LOX-1 [26].

TM6SF2, преимущественно экспрессирующийся в печени и кишечнике, тесно связан с липидным обменом. T. Li и соавт. [27] продемонстрировали присутствие TM6SF2 в атеросклеротических бляшках человека; TM6SF2 снижает накопление липидов в стимулированных ox-LDL СГМК, вероятно, за счет регуляции экспрессии LOX-1 и CD36 (мембранный белок, экспрессированный на поверхности клеток нескольких типов, особенно макрофагах; относится к классу В сквенджер-рецепторов).

У мышей, подвергшихся хронической ишемии, вызванной окклюзией левой коронарной артерии (КА), экспрессия LOX-1 была увеличена в 2 раза [28]. У мышей, лишенных LOX-1, наблюдалось улучшенное восстановление миокарда и уменьшение размера инфаркта по сравнению с мышами дикого типа [29]. В экспериментах по ишемическому и реперфузионному повреждению ингибирование LOX-1 уменьшало активацию проапоптотической каспазы 3 (CASP3) и продуктов перекисного окисления липидов, что приводило к уменьшению местной воспалительной реакции и размеру инфаркта [30].

Связывание ox-LDL с тромбоцитами индуцирует тромбообразование, способствуя аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированной активации фибриногенных рецепторов [31]. Обработка эндотелиальных клеток ингибиторами LOX-1 подавляет адгезию тромбоцитов вдвое и значительно снижает выраженность эндотелиальной дисфункции [13]. Связывание активированных тромбоцитов с LOX-1 обуславливает секрецию ET-1, который индуцирует сужение сосудов и эндотелиальную дисфункцию. В последующем образуются АФК и происходит инактивация NO [13]. Вероятно, LOX-1 индуцирует атеросклероз путем связывания с ox-LDL и активированными тромбоцитами [13]. Кроме того, взаимодействие LOX-1/ox-LDL может вызывать дестабилизацию бляшек за счет высвобождения внеклеточного индуктора MMP CD147 [13].

LOX-1 при атеросклеротических ССЗ: данные клинических исследований. В проспективной когорте с 2437 участниками, за которыми наблюдали в течение 11 лет, те, кто находился в самом высоком квинтиле LOX-1, имели в 1,7 раза более высокий риск инсульта и в 2 раза более высокий риск ИБС по сравнению с самым низким

квартилем [32]. Результаты исследования, включившего 4703 человека, показали, что у тех, кто находился в самом высоком тертиле LOX-1, риск инсульта был на 75% выше, чем в самом низком тертиле [33].

В исследование М. Sheikh и соавт. [34] были включены 226 пациентов со стабильной ИБС, 138 пациентов с нестабильной ИБС и 75 здоровых участников. Экспрессия LOX-1 в плазме крови была значительно повышена у пациентов со стабильной ИБС (в 4,5 раза) и пациентов с нестабильной ИБС (в 5,8 раза) по сравнению с таковой у здоровых участников-добровольцев. Более того, между стабильными и нестабильными группами пациентов концентрации LOX-1 также статистически значимо различались ($p < 0,001$).

В исследовании N. Kobayashi и соавт. [35] сравнивали LOX-1, креатинкиназу-МВ (СК-МВ) и тропонин Т (TnT) в отношении диагностической точности у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Используя валидированное пороговое значение 91 нг/мл, LOX-1 выявлял инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) с чувствительностью 89,6% и специфичностью 82,4%, а инфаркт миокарда без элевации ST (NSTEMI) с чувствительностью 79,5% и специфичностью 82,4%. Чувствительность LOX-1 была выше, чем у других маркеров (93% против 56% против 33% для LOX-1, TnT и СК-МВ соответственно) в начале госпитализации, но не через 24 часа после индексного события (89% против 100% против 93% для LOX-1, TnT и СК-МВ, соответственно).

Работа К. Kim и соавторов [36] заключалась в изучении связи между уровнем ox-LDL в плазме крови и нестабильностью атеросклеротических бляшек у пациентов с заболеваниями периферических артерий. В исследование были включены 48 пациентов с поражением бедренно-подколенной артерии (БПА), перенесших эндоваскулярную атерэктомия ($n=20$), хирургическую эндартерэктомию ($n=9$), шунтирование ($n=19$). Из 48 пациентов у 26 (54%) были нестабильные бляшки. Группа пациентов с нестабильными бляшками была моложе, имела меньше полных окклюзий, меньшую кальцификацию и больше CD68 (кластер дифференцировки 68, макросиалин)-позитивных и LOX-1-позитивных клеток, чем в группе пациентов со стабильными бляшками. Уровни ox-LDL в плазме крови были значительно выше в группе с нестабильными бляшками, чем в группе со стабильными бляшками ($57,4 \pm 13,9$ против $47,2 \pm 13,6$ Ед/л, $p=0,014$). Уровень ox-LDL в плазме крови, курение, нетотальная окклюзия и отсутствие приема статинов были независимыми предикторами нестабильности бляшек. Согласно данным S. Kraler и соавт. [37], устойчиво высокий уровень LOX-1 связан с нестабильностью бляшек КА.

В исследовании Y. Jiao и соавт. [38] 302 пациента с бессимптомными атеросклеротическими бляшками сонных артерий (СА) были разделены на 3 группы: группа атеросклеротических нестабильных бляшек, группа атеросклеротических стабильных бляшек и контрольная группа без бляшек. Выявлено, что высокие уровни MMP-9, LOX-1 и хитиназы-3-подобного белка 1 (CHI3L1, YKL-40) являются независимыми факторами риска образования нестабильных бляшек. Площадь под кривой (AUC) сывороточных маркеров составила 0,850 при чувствительности 87,67%, специфичности

81,13% и диагностической точности 84,92%. В исследовании X. Li и соавт. [39] показано, что уровни LOX-1 можно использовать для оценки тяжести инсульта и степени стеноза внутричерепных артерий.

В исследование Q. Lin и соавт. [40] были включены 94 пациента с субарахноидальным кровоизлиянием (САК) и 94 здоровых человека из контрольной группы. Медианные значения LOX-1 в сыворотке крови у пациентов с САК были значительно выше, чем в контрольной группе (1,5 против 0,4 нг/мл, $p < 0,001$). Тридцать пациентов (31,9%) имели неблагоприятный исход через 6 месяцев после САК. LOX-1 был сильным предиктором неблагоприятного исхода (отношение шансов (OR) 5,20, 95% доверительный интервал (CI) 1,25–22,04). Концентрации LOX-1 демонстрировали значительную дискриминационную способность (AUC 0,811, 95% CI 0,717–0,884). Прогностическая сила оценок Всемирной федерации неврологических хирургов, шкалы Ханта-Хесса, модифицированной шкалы Фишера и концентраций LOX-1 в сыворотке крови была сопоставима. Таким образом, сывороточный LOX-1, по-видимому, может стать многообещающим прогностическим предиктором у пациентов с САК.

Целью исследования Q. Zhang и соавт. [41] было изучение однонуклеотидного полиморфизма (SNP) LOX-1. Полиморфизм LOX-1 (rs1050286) был идентифицирован и генотипирован у 215 пациентов с бляшками СА и у 252 контрольных пациентов. LOX-1 (rs1050286) AA был значимо связан с повышенным риском образования бляшек СА. P. Salehipour и соавт. [42] обнаружили значительную связь между полиморфизмами OLR1 в блоке гаплотипов, особенно rs1050283 и rs3736235, с ИБС.

R. Hussein и соавт. [43] анализировали уровни LOX-1 у 30 пациентов с ОКС (группа контроля – 30 здоровых человек). Средний уровень LOX-1 в группе ИМ составил 476,17 пг/мл (90,88–675,4 пг/мл), что было значительно выше, чем у пациентов с нестабильной стенокардией (медиана = 289,1 пг/мл (62,74–585,43 пг/мл)) и в контрольной группе (медиана = 144,52 пг/мл (79,17–283,83 пг/мл)). Медианное соотношение LOX-1/ox-LDL у пациентов с ИМ составило 64,6 (диапазон 15,17–100,15), что было значительно выше, чем у пациентов с нестабильной стенокардией (медиана = 37,6 (7,06–88,65)) и контрольной группой (медиана = 25,29 (12,7–43,04)). Таким образом, при ОКС отмечены повышенные уровни LOX-1.

A. Schioppa и соавт. [44] исследовали связь LOX-1 с риском развития ИМ. Количество участников – 4658, частота сердечно-сосудистых событий контролировалась в течение $19,5 \pm 4,9$ лет наблюдения. Пациенты верхнего тертиля LOX-1 имели повышенный риск ИМ (отношение рисков (HR) 95% CI 1,76 (1,40–2,21)) по сравнению с пациентами из нижнего тертиля. Наличие сердечно-сосудистых факторов риска было связано с повышенным уровнем LOX-1, связь между LOX-1 и риском ИМ оставалась значимой с поправкой на факторы риска. Таким образом, в этом проспективном популяционном исследовании была обнаружена связь между повышенным уровнем LOX-1, наличием заболеваний СА и риском возникновения первого ИМ.

В исследовании A. Lee и соавт. [45] внутрикoronарные тромбы аспирировали путем интервенционной тромбоаспирации у пациентов с ИМпСТ ($n=32$) и у па-

циентов с NSTEMI ($n=12$). Уровень LOX-1 были выше в тромбах у пациентов с ИМпST, чем у пациентов с NSTEMI. Во всех аспирированных тромбах LOX-1 локализовался совместно с аполипопротеином B100 (APOB100). Концентрация LOX-1 в плазме крови была выше у пациентов с ИМпST ($n=33$), чем у пациентов с NSTEMI ($n=25$).

Целью работы Т. Stankova и соавт. [46] была оценка возможной роли циркулирующих ox-LDL и LOX-1 как потенциальных биомаркеров метаболического синдрома (МС), а также ИБС у пациентов с МС. В исследование были включены 30 пациентов с МС без ИБС, 30 пациентов с МС + ИБС и 30 здоровых людей из контрольной группы. У пациентов с МС наблюдались значительно более высокие уровни как ox-LDL, так и LOX-1 в сыворотке крови, чем у здоровых людей из контрольной группы, но ниже по сравнению с пациентами с МС + ИБС. Концентрация LOX-1 в сыворотке крови достоверно коррелировала с уровнем глюкозы крови натощак ($r_s=0,414$, $p=0,001$) и холестерином липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) ($r_s=-0,273$, $p=0,035$) у всех пациентов с МС. Уровень LOX-1 коррелировал с ox-LDL только в подгруппе МС + ИБС ($r_s=0,396$, $p=0,030$). Карбамиллированные липопротеины низкой плотности (кЛПНП) и LOX-1 для диагностики МС имели значения AUC 0,761 и 0,692 соответственно. Значения AUC кЛПНП и LOX-1 для диагностики ИБС среди пациентов с МС составили 0,811 и 0,739. Повышенные уровни ox-LDL и LOX-1 в сыворотке крови были связаны с более высоким риском развития МС (OR 24,28, 95% CI: 5,86–104,61, $p<0,001$ и OR 4,75; 95% CI: 1,58–14,25, $p=0,009$), а также с наличием ИБС среди пациентов с МС (OR 11,23; 95% CI: 3,10–40,71, $p<0,001$ и OR 4,03; 95% CI: 1,73–11,84, $p=0,019$ соответственно). Таким образом, согласно результатам данного исследования, отмечен серьезный потенциал ox-LDL и LOX-1 в качестве многообещающих биомаркеров у пациентов с МС.

Z. Zhao и соавт. [47] изучали предсказательную роль LOX-1 в отношении долгосрочных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (МАССЕ) у пациентов с ИБС, перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Всего были включены 1011 пациентов, пациенты наблюдались в течение двух лет. Двухлетние МАССЕ были связаны с концентрациями LOX-1 в сыворотке крови (HR 1,278, 95% CI 1,019–1,604, $p=0,034$), поражением ствола левой КА (HR 2,938, 95% CI 1,246–6,925, $p=0,014$), небольшим калибром используемых стентов (HR 2,207, 95% CI 1,189–4,095, $p=0,012$) и общей длиной стентов (HR 1,057, 95% CI 1,005–1,112, $p=0,030$). Концентрация LOX-1 в сыворотке $\geq 1,10$ нг/мл имела максимальную чувствительность и специфичность в прогнозировании возникновения 2-летних МАССЕ ($p<0,001$). У пациентов с более высокими концентрациями LOX-1 в сыворотке крови наблюдалась значительно более высокая частота МАССЕ ($p<0,001$). Таким образом, высокая исходная концентрация LOX-1 в сыворотке крови предсказывает 2-летние МАССЕ и демонстрирует дополнительную прогностическую ценность по сравнению с традиционными факторами риска у пациентов после первичного ЧКВ. Также определение LOX-1 может играть дополнительную роль в стратификации риска па-

циентов с ИБС, подвергшихся ЧКВ.

O. Liu и соавторы [48] определяли уровни LOX-1 у пациентов с рестенозом стента (РС) после ЧКВ. В исследование были включены три группы пациентов: группа РС ($n=99$), группа пациентов со стенозом КА менее 50% ($n=87$) и контрольная группа, состоящая из 96 человек без ИБС. Уровни LOX-1 были значительно выше в группе РС, чем в двух других группах ($p<0,001$). Уровни LOX-1 коррелировали с уровнями мочевой кислоты ($r=0,289$, $p=0,007$), креатинина ($r=0,316$, $p=0,003$) и ХС-ЛПВП ($r=-0,271$, $p=0,012$) в крови. Чувствительность и специфичность LOX-1 составила 81,5% и 55,7% соответственно, при оптимальном пороге (5,04 мкг/л). AUC LOX-1 составляла 0,720, и LOX-1 имел самую высокую AUC по сравнению с мочевой кислотой, креатинином и ХС-ЛПВП как по отдельности, так и в комбинации. Таким образом, высокий уровень LOX-1 в раннем периоде после ЧКВ имеет определенную прогностическую силу и диагностическую ценность для РС.

H. Taskin и соавт. [49] исследовали влияние рукавной гастрэктомии (РГ) на LOX-1 и ox-LDL у пациентов с морбидным ожирением. Период наблюдения составил 12 месяцев. Значения LOX-1 и ox-LDL в хирургической ($n=20$) и контрольной ($n=20$) группах достоверно различались на исходном уровне ($p<0,001$). Через 12 месяцев после операции отмечено достоверное снижение индекса массы тела (ИМТ) ($-11,8\pm 9,0$, $p<0,001$). Было обнаружено, что ox-LDL и LOX-1 значительно снизились через 12 месяцев после РГ. Таким образом, исследуемые биомаркеры, повышенные исходно, значительно снизились после потери веса. Эти результаты позволяют предположить, что LOX-1 может функционировать, как маркер атеросклероза, у пациентов с морбидным ожирением и что бариатрическая хирургия может играть значимую роль в профилактике сердечно-сосудистой патологии.

LOX-1 как потенциальная мишень для клинических исследований. Данные вышеуказанных исследований свидетельствуют в пользу того, что блокада LOX-1 является потенциально привлекательной при лечении атеросклероза. Исследование A. Favere и соавт. [50] было направлено на оценку эффективности и безопасности MEDI6570, высокоаффинного моноклонального блокирующего антитела к LOX-1. Это первое плацебо-контролируемое исследование фазы 1 на людях (NCT03654313). Рандомизированы 88 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа для получения однократных возрастающих доз (10, 30, 90, 250 или 500 мг) или многократных возрастающих доз (90, 150 или 250 мг один раз в месяц в течение 3 месяцев) MEDI6570 или плацебо. Основной конечной точкой была безопасность. Вторичные и исследовательские конечные точки включали фармакокинетику, иммуногенность, уровни LOX-1 в крови и изменение объема коронарных бляшек. Средний возраст составил 57,6/58,1 года в группах однократного и многократного возрастания доз, 31,3%/62,5% составляли женщины, а средняя продолжительность диабета 2 типа составила 9,7/8,7 лет. Частота нежелательных явлений была одинаковой среди когорт. MEDI6570 продемонстрировал нелинейную фармакокинетику, при этом терминальный период полувыведения увеличился с 4,6 дня (30 мг) до 11,2 дня (500 мг). Наблюдалось дозозависимое снижение уров-

ней LOX-1 в крови по сравнению с исходным уровнем (>66% через 4 недели и 71,61–82,96% через 10 недель в группах однократного и многократного повышения доз соответственно). После 3 доз MEDI6570 ассоциировался с незначимой регрессией объема некальцинированных бляшек по сравнению с плацебо (-13,45 мм³ по сравнению с -8,25 мм³). Исследователи пришли к выводу, что MEDI6570 хорошо переносится и демонстрирует дозозависимое подавление LOX-1.

Заключение. В настоящее время мы имеем высокие технологии для идентификации новых биологических маркеров, вследствие чего необходимо создание мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения ССЗ. В представленном обзоре литературы проведен анализ работ, посвященных изучению LOX-1 при атеросклерозе. Согласно данным этих исследований, LOX-1 является перспективной молекулой, обладающей диагностическим и прогностическим потенциалом при атеросклеротических ССЗ. Регуляция концентрации и экспрессии LOX-1, возможно, окажется многообещающей стратегией для лечения атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА (ПП. 1-3, 7-50 СМ.
 REFERENCES)

4. Алиева А.М., Теплова Н.В., Батов М.А., Воронкова К.В., Валиев Р.К., Шнахова Л.М. и др. Пентраксин-3 – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности: литературный обзор. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (1): 53-9. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201382.
5. Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В., Аракелян Р.А., Валиев Р.К., Рахаев А.М. и др. Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архивъ внутренней медицины*. 2023; 13 (1): 14-23. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23.
6. Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А., Воронкова К.В., Шнахова Л.М., Валиев Р.К. и др. Биомаркеры в кардиологии: микроРНК и сердечная недостаточность. *Терапия*. 2022; 1: 60-70. DOI:10.18565/therapy.2022.1.60-70.

REFERENCES

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76 (25): 2982-3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
2. Deng P., Fu Y., Chen M., Wang D., Si L. Temporal trends in inequalities of the burden of cardiovascular disease across 186 countries and territories. *Int. J. Equity Health*. 2023; 22 (1): 164. DOI: 10.1186/s12939-023-01988-2.
3. Silva S., Fatumo S., Nitsch D. Mendelian randomization studies on coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 2024; 13 (1): 29. DOI: 10.1186/s13643-023-02442-8.
4. Alieva A.M., Teplova N.V., Batov M.A., Voronkova K.V., Valiev R.K., Shnakhova L.M. et al. Pentraxin-3 – a promising biological marker in heart failure: literature review. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (1):53–9. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201382. (in Russian)
5. Alieva A.M., Reznik E.V., Pinchuk T.V., Arakelyan R.A., Valiev R.K., Rakhaev A.M. et al. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a Biological Marker in Heart Failure. *Архивъ внутренней медицины*. 2023; 13 (1): 14-23. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23. (in Russian)
6. Alieva A.M., Teplova N.V., Kislyakov V.A., Voronkova K.V., Shnakhova L.M., Valiev R.K. et al. Biomarkery v kardiologii: mikroRNK i serdechnaya nedostatochnost'. *Terapiya*. 2022; 1: 60-70. DOI: 10.18565/therapy.2022.1.60-70. (in Russian)

7. Lubrano V., Balzan S., Papa A. LOX-1 variants modulate the severity of cardiovascular disease: state of the art and future directions. *Mol. Cell Biochem*. 2023. DOI: 10.1007/s11010-023-04859-0.
8. Sánchez-León M.E., Loeza-Reyes K.J., Matias-Cervantes C.A., Mayoral-Andrade G., Pérez-Campos E.L., Pérez-Campos-Mayoral L. et al. LOX-1 in Cardiovascular Disease: A Comprehensive Molecular and Clinical Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (10): 5276. DOI: 10.3390/ijms25105276.
9. Bagheri B., Khatibiyan Feyzabadi Z., Nouri A., Azadfallah A., Mahdizade Ari M., Hemmati M. et al. Atherosclerosis and Toll-Like Receptor4 (TLR4), Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein-1 (LOX-1), and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type9 (PCSK9). *Mediators Inflamm.* 2024; 2024: 5830491. DOI: 10.1155/2024/5830491.
10. Truthe S., Klassert T.E., Schmelz S., Jonigk D., Blankenfeldt W., Slevogt H. Role of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Inflammation and Pathogen-Associated Interactions. *J. Innate Immun.* 2024; 16 (1): 105-32. DOI: 10.1159/000535793.
11. Pyryris N., Dimitriadis K., Beneki E., Iliakis P., Soulaïdopoulos S., Tsioufis P., et al. LOX-1 Receptor: A Diagnostic Tool and Therapeutic Target in Atherogenesis. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024; 49 (1 Pt C): 102117. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102117.
12. Munno M., Mallia A., Greco A., Modafferi G., Banfi C., Eligini S. Radical Oxygen Species, Oxidized Low-Density Lipoproteins, and Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1: A Vicious Circle in Atherosclerotic Process. *Antioxidants (Basel)*. 2024; 13 (5): 583. DOI: 10.3390/antiox13050583.
13. Barreto J., Karathanasis S.K., Remaley A., Sposito A.C. Role of LOX-1 (Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1) as a Cardiovascular Risk Predictor: Mechanistic Insight and Potential Clinical Use. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021; 41 (1): 153-66. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315421.
14. Inoue K., Arai Y., Kurihara H., Kita T., Sawamura T. Overexpression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 induces intramyocardial vasculopathy in apolipoprotein E-null mice. *Circ. Res.* 2005; 97 (2): 176-84. DOI: 10.1161/01.RES.0000174286.73200.d4.
15. Schaeffer D.F., Riazzy M., Parhar K.S., Chen J.H., Duronio V., Sawamura T., Steinbrecher U.P. LOX-1 augments oxLDL uptake by lysoPC-stimulated murine macrophages but is not required for oxLDL clearance from plasma. *J. Lipid Res.* 2009; 50 (8): 1676-84. DOI: 10.1194/jlr.M900167-JLR200.
16. Wang X., Ding Z., Lin J., Guo Z., Mehta J.L. LOX-1 in macrophage migration in response to ox-LDL and the involvement of calpains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015; 467 (1): 135-9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.09.100.
17. Li H., Zhuang W., Xiong T., Park W.S., Zhang S., Zha Y. et al. Nrf2 deficiency attenuates atherosclerosis by reducing LOX-1-mediated proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2022; 347: 1-16. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.025.
18. Catar R., Chen L., Zhao H., Wu D., Kamhieh-Milz J., Lücht C. et al. Native and Oxidized Low-Density Lipoproteins Increase the Expression of the LDL Receptor and the LOX-1 Receptor, Respectively, in Arterial Endothelial Cells. *Cells*. 2022; 11 (2): 204. DOI: 10.3390/cells11020204.
19. Cimmino G., Cirillo P., Conte S., Pellegrino G., Barra G., Maresca L. et al. Oxidized low-density lipoproteins induce tissue factor expression in T-lymphocytes via activation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (6): 1125-35. DOI: 10.1093/cvr/cvz230.
20. Chang S.F., Chang P.Y., Chou Y.C., Lu S.C. Electronegative LDL Induces M1 Polarization of Human Macrophages Through a LOX-1-Dependent Pathway. *Inflammation*. 2020; 43 (4): 1524-35. DOI: 10.1007/s10753-020-01229-6.
21. Deng Q., Li H., Yue X., Guo C., Sun Y., Ma C. et al. Smooth muscle liver kinase B1 inhibits foam cell formation and atherosclerosis via direct phosphorylation and activation of SIRT6. *Cell Death Dis.* 2023; 14 (8): 542. DOI: 10.1038/s41419-023-06054-x.
22. Ding Z., Liu S., Wang X., Dai Y., Khaidakov M., Deng X. et al. LOX-1, mtDNA damage, and NLRP3 inflammasome activation in macrophages: implications in atherogenesis. *Cardiovasc. Res.* 2014; 103 (4): 619-28. DOI: 10.1093/cvr/cvu114.
23. Wang X., Ding Z., Lin J., Guo Z., Mehta J.L. LOX-1 in macrophage migration in response to ox-LDL and the involvement of calpains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015; 467 (1): 135-9. DOI:

- 10.1016/j.bbrc.2015.09.100.
24. Buonfiglio F., Xia N., Yüksel C., Manicam C., Jiang S., Zadeh J.K. et al. Studies on the Effects of Hypercholesterolemia on Mouse Ophthalmic Artery Reactivity. *Diseases*. 2023; 11 (4): 124. DOI: 10.3390/diseases11040124.
 25. El-Hajjar L., Hindieh J., Andraos R., El-Sabban M., Daher J. Myeloperoxidase-Oxidized LDL Activates Human Aortic Endothelial Cells through the LOX-1 Scavenger Receptor. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (5): 2837. DOI: 10.3390/ijms23052837.
 26. Lu H., Xu Y., Zhao H., Xu X. A novel rabbit model of atherosclerotic vulnerable plaque established by cryofluid-induced endothelial injury. *Sci. Rep.* 2024; 14 (1): 9447. DOI: 10.1038/s41598-024-60287-0.
 27. Li T.T., Cui Y.T., Li T.H., Xiang Q., Chen Y.Y., Zheng X.L. et al. TM6SF2 reduces lipid accumulation in vascular smooth muscle cells by inhibiting LOX-1 and CD36 expression. *Exp. Cell Res.* 2023; 429 (2): 113666. DOI: 10.1016/j.yexcr.2023.113666.
 28. Lu J., Wang X., Wang W., Muniyappa H., Hu C., Mitra S. et al. LOX-1 abrogation reduces cardiac hypertrophy and collagen accumulation following chronic ischemia in the mouse. *Gene Ther.* 2012; 19 (5): 522-31. DOI: 10.1038/gt.2011.133.
 29. Lu J., Wang X., Wang W., Muniyappa H., Hu C., Mitra S et al. LOX-1 abrogation reduces cardiac hypertrophy and collagen accumulation following chronic ischemia in the mouse. *Gene Ther.* 2012; 19 (5): 522-31. DOI: 10.1038/gt.2011.133.
 30. Li D., Williams V., Liu L., Chen H., Sawamura T., Romeo F. et al. Expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptors during ischemia-reperfusion and its role in determination of apoptosis and left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (6): 1048-55. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02966-2.
 31. Kattoor A.J., Goel A., Mehta J.L. LOX-1: Regulation, Signaling and Its Role in Atherosclerosis. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8 (7): 218. DOI: 10.3390/antiox8070218.
 32. Inoue N., Okamura T., Kokubo Y., Fujita Y., Sato Y., Nakanishi M. et al. LOX index, a novel predictive biochemical marker for coronary heart disease and stroke. *Clin. Chem.* 2010; 56 (4): 550-8. DOI: 10.1373/clinchem.2009.140707.
 33. Markstad H., Edsfieldt A., Yao Mattison I., Bengtsson E., Singh P., Cavalera M. et al. High Levels of Soluble Lectinlike Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Are Associated With Carotid Plaque Inflammation and Increased Risk of Ischemic Stroke. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8 (4): e009874. DOI: 10.1161/JAHA.118.009874.
 34. Sheikh M.S.A. Circulatory soluble LOX-1 is a novel predictor for coronary artery disease patients. *Cardiovasc. J. Afr.* 2023; 34 (2): 104-8. DOI: 10.5830/CVJA-2022-038.
 35. Kobayashi N., Hata N., Kume N., Seino Y., Inami T., Yokoyama S. et al. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 as an early biomarker for ST elevation myocardial infarction: time-dependent comparison with other biomarkers: time-dependent comparison with other biomarkers. *Circ. J.* 2011; 75 (6): 1433-9. DOI: 10.1253/circj. cj-10-0913.
 36. Kim K., Lim C., Kim G., Chung J.H., Cho Y.S., Cho J.H. et al. Association of Plasma Marker of Oxidized Lipid with Histologic Plaque Instability in Patients with Peripheral Artery Disease. *Ann. Vasc. Surg.* 2020; 66: 554-65. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.11.004.
 37. Kraler S., Wenzl F.A., Georgiopoulos G., Obeid S., Liberale L., von Eckardstein A. et al. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 predicts premature death in acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2022; 43 (19): 1849-60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac143.
 38. Jiao Y., Qin Y., Zhang Z., Zhang H., Liu H., Li C. Early identification of carotid vulnerable plaque in asymptomatic patients. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020; 20 (1): 429. DOI: 10.1186/s12872-020-01709-5.
 39. Li X.M., Jin P.P., Xue J., Chen J., Chen Q.F., Luan X.Q. et al. Role of sLOX-1 in intracranial artery stenosis and in predicting long-term prognosis of acute ischemic stroke. *Brain Behav.* 2017; 8 (1): e00879. DOI: 10.1002/brb3.879.
 40. Lin Q., Ba H.J., Dai J.X., Sun J., Lu C., Chen M.H. et al. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 concentrations and prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 500: 54-8. DOI: 10.1016/j.cca.2019.09.017.
 41. Zhang Q., Chu Y., Jin G., Dai J., Kang H. Association Between LOX-1, LAL, and ACAT1 Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Carotid Plaque in a Northern Chinese Population. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2020; 24 (3): 138-44. DOI: 10.1089/gtmb.2019.0209.
 42. Salehipour P., Rezagholizadeh F., Mahdiannasser M., Kazerani R., Modarresi M.H. Association of OLR1 gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung.* 2021; 50 (2): 334-43. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.015.
 43. Hussein R.A., Abdul-Rasheed O.F., Basheer M. Evaluation of soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1) and sLOX-1/oxidized LDL ratio as novel biomarkers of acute coronary syndrome. *Acta Biochim. Pol.* 2022; 69 (2): 309-14. DOI: 10.18388/abp.2020_5735.
 44. Schiopu A., Björkbacka H., Narasimhan G., Loong B.J., Engström G., Melander O. et al. Elevated soluble LOX-1 predicts risk of first-time myocardial infarction. *Ann. Med.* 2023; 55 (2): 2296552. DOI: 10.1080/07853890.2023.2296552.
 45. Lee A.S., Wang Y.C., Chang S.S., Lo P.H., Chang C.M., Lu J. et al. Detection of a High Ratio of Soluble to Membrane-Bound LOX-1 in Aspirated Coronary Thrombi from Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9 (2): e014008. DOI: 10.1161/JAHA.119.014008.
 46. Stankova T., Delcheva G., Maneva A., Vladeva S. Serum Levels of Carbamylated LDL and Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Are Associated with Coronary Artery Disease in Patients with Metabolic Syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (8): 493. DOI: 10.3390/medicina55080493.
 47. Zhao Z.W., Xu Y.W., Li S.M., Guo J.J., Sun J.M., Hong J.C. et al. Baseline Serum sLOX-1 Concentrations Are Associated with 2-Year Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Patients after Percutaneous Coronary Intervention. *Dis. Markers.* 2019; 2019: 4925767. DOI: 10.1155/2019/4925767.
 48. Liu J., Liu Y., Jia K., Huo Z., Huo Q., Liu Z., et al. Clinical analysis of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in patients with in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (17): e0366. DOI: 10.1097/MD.00000000000010366.
 49. Taskin H.E., Kocael A., Kocael P., Zengin K., Al M., Sozer V. et al. Original contribution: sleeve gastrectomy reduces soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1) levels in patients with morbid obesity. *Surg. Endosc.* 2022; 36 (4): 2643-52. DOI: 10.1007/s00464-021-08989-8.
 50. Vavere A.L., Sinsakul M., Ongstad E.L., Yang Y., Varma V., Jones C. et al. Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1 Inhibition in Type 2 Diabetes: Phase 1 Results. *J. Am. Heart Assoc.* 2023; 12 (3): e027540. DOI: 10.1161/JAHA.122.027540.