

Article/Review

Метаболизм липидов и современные подходы к гиполипидемической терапии

М.У. Яхъёева *¹ , Р.Б. Алиева ² , А.Б. Шек ² 

¹ докторант, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, 100052, Узбекистан

² Отделение Хроническая ишемическая болезнь сердца и атеросклероз, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, 100052, Узбекистан
myakh39@outlook.com (М.Я.), ranoaliev@mail.ru (Р.А.), shek-999@mail.ru (А.Ш.)

* Correspondence: myakh39@outlook.com; Tel.: +998 99 8199958 (М.Я.)

Аннотация:

Нарушения липидного обмена являются одним из ведущих факторов риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и сохраняют высокую значимость во всем мире. Несмотря на существенные успехи в снижении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), у многих пациентов сохраняется остаточный сердечно-сосудистый риск, связанный с триглицерид-содержащими липопротеинами, ремнантным холестерином и ЛП (а). В настоящем обзоре рассмотрены современные сведения о метаболизме липидов, включая экзогенный и эндогенный пути транспорта липопротеинов, а также современные стратегии гиполипидемической терапии, в частности препараты, направленные на ингибирование PCSK9, ANGPTL3, ApoC III и ЛП (а). Особое внимание уделено перспективным технологиям на основе малых интерферирующих РНК, антисмысловых олигонуклеотидов и геномного редактирования CRISP/Cas9. Собранные данные свидетельствуют о том, что углубленное понимание механизмов липидного обмена способствует разработке инновационных методов лечения, позволяющих более эффективно контролировать дислипидемии и снижать риск сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: липидный обмен, атеросклероз, остаточный сердечно-сосудистый риск, ХС ЛПНП, ТГ, ТГ-содержащие липопротеины, ЛП (а), гиполипидемическая терапия.

Lipid metabolism and modern approaches to lipid-lowering therapy

Malika U.Yakhyoeva *¹ , Rano B.Alieva ² , Aleksandr B.Shek ² 

¹ Doctoral student, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, 100052, Uzbekistan

² Department of Chronic Ischemic Heart Disease and Atherosclerosis, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, 100052, Uzbekistan

myakh39@outlook.com (M.Y.), ranoaliev@mail.ru (R.A.), shek-999@mail.ru (A.Sh.)

Abstract:

Lipid metabolism disorders are one of the leading risk factors for the development of atherosclerotic cardiovascular diseases and remain of high importance worldwide. Despite substantial advances in reducing low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, many patients still have a residual cardiovascular risk associated with triglyceride-rich lipoproteins, remnant cholesterol, and Lp (a). This review summarizes current information on lipid metabolism, including exogenous and endogenous lipoprotein transport pathways, as well as modern strategies for lipid-lowering therapy, in particular drugs agents targeting PCSK9, ANGPTL3, ApoC III and LP(a). Special attention is paid to promising technologies based on small interfering RNAs, antisense oligonucleotides, and CRISP/Cas9 genomic

Цитирование: М.У. Яхъёева, Р.Б.

Алиева, А.Б. Шек. Метаболизм липидов и современные подходы к гиполипидемической терапии. 2026, 3, 1, 8. <https://doi.org/10.70626/cardiouz-2026-3-00080>

Полученный: 10.01.2026

Исправленный: 18.01.2026

Принято: 25.03.2026

Опубликованный: 30.03.2026

Copyright:



editing. The collected data indicate that an deeper understanding of the mechanisms of lipid metabolism contributes to the development of innovative treatment methods that can more effectively control dyslipidemia and reduce the risk of cardiovascular complications.

Keywords: lipid metabolism, atherosclerosis, residual cardiovascular risk, LDL cholesterol, TG, TG-rich lipoproteins, LP(a), lipid-lowering therapy.

Введение

Нарушения липидного обмена являются одним из ключевых факторов развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), которые по-прежнему занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности во всём мире. К АССЗ в первую очередь относятся хронический коронарный синдром (ХКС), ишемический инсульт и заболевания периферических артерий.

По состоянию на 2023 год Узбекистан занимает второе место с показателем 12 600 случаев ССЗ на 100 000 человек [2].

Согласно национальному клиническому протоколу, распространенность ХКС в Узбекистане достигает 10-12% у женщин и 12-14% у мужчин в возрасте 65-84 лет. Риск ежегодной заболеваемости резко увеличивается с возрастом: у лиц 75-84 лет составляет 4%. Уровень ежегодной смертности составляет 3,8% у пациентов высокого риска, 0,6% - у пациентов с необструктивными бляшками в коронарных артериях [1].

К настоящему времени значительный объем данных, полученных в эпидемиологических, экспериментальных, генетических исследованиях и крупных клинических испытаниях, подтверждает взаимосвязь липидов и липопротеинов плазмы крови с риском развития АССЗ. В патофизиологии АССЗ участвуют такие звенья, как нарушение обмена липидов, модификация липопротеинов низкой плотности, эндотелиальная дисфункция, воспаление и иммунные механизмы. Углубление представлений о молекулярных и клеточных механизмах атерогенеза позволило значительно расширить понимание процессов, лежащих в основе развития дислипидемий и связанных с ними сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Так как сывороточные липопротеины преимущественно представлены частицами липопротеинов низкой плотности (ЛНП), холестерин ЛПНП (ХС ЛПНП) служит основным маркером оценки сердечно-сосудистого риска и главной мишенью гиполипидемической терапии [36]. В мета-анализе Cholesterol Treatment Trialist было продемонстрировано, что каждое снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л (40 мг/дл) ассоциируется с 22% относительным снижением риска АССЗ [3]. Однако в последние годы особое внимание уделяется проблеме остаточного сердечно-сосудистого риска у пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛПНП на фоне гиполипидемической терапии, так как даже при достижении целевых уровней сохраняется значительный риск возникновения сердечно-сосудистых событий [35]. В то время как ранее остаточный риск рассматривался как следствие сохраняющегося повышения уровня ХС ЛПНП на фоне статинотерапии, в настоящее время это понятие расширено и включает риск, связанный с другими атерогенными липопротеинами, такими как триглицерид-содержащие липопротеины (ТГ-содержащие ЛП), ремнантный холестерин, а также липопротеин (а) (ЛП (а)) [4,27].

В последние годы произошёл значительный прогресс как в понимании механизмов липидного обмена, так и в разработке новых терапевтических подходов. Наряду с традиционными методами лечения, активно внедряются инновационные препараты, воздействующие на различные звенья патогенеза дислипидемий.

Метаболизм липидов

Липиды являются неотъемлемыми компонентами, обеспечивающими поддержание гомеостаза организма человека и выполняющими такие жизненно важные функции, как энергетическую, структурную (входят в состав клеточных мембран), транспортную (перенос жирорастворимых витаминов, холестерина и других гидрофобных соединений в составе липопротеинов плазмы крови), защитную (механическая защита внутренних органов и терморегуляция организма), а также метаболическую. Поддержание нормального уровня липидов

крови имеет важное значение для профилактики ССЗ. Нарушение липидного обмена способствует накоплению липидов в сосудистой стенке, а их прогрессирующее отложение в артериях связано с повышенным риском инфаркта миокарда и инсульта.

Липиды являются преимущественно гидрофобными соединениями и вследствие низкой растворимости в плазме крови транспортируются в составе липопротеиновых комплексов. Липопротеины, в свою очередь, представляют собой гидрофильные сферические структуры, содержащие поверхностные аполипопротеины, выполняющие функции кофакторов и лигандов ферментов, участвующих в метаболизме липидов. Липопротеины классифицируют в зависимости от их размеров и плотности, определяемых соотношением липидного и белкового компонентов (хиломикроны (ХМ), остатки ХМ, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), ЛПНП, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и ЛП (а)) (таблица 1) [13].

Таблица 1. Классификация липопротеинов [13]

Table 1. Classification of Lipoproteins [13]

Липопротеины	Плотность (г/мл)	Размер (нм)	Основные липиды	Основные апо-протеины
ХМ	<0,930	75-1200	ТГ	Апо В-48, Апо С, Апо Е, Апо А-I, А-II, А-IV
Остатки ХМ	0,930-1,006	30-80	ТГ, ХС	Апо В-48, Апо Е
ЛПОНП	0,930-1,006	30-80	ТГ	Апо В-100, Апо Е, Апо С
ЛППП	1,006-1,019	25-35	ТГ, ХС	Апо В-100, Апо Е, Апо С
ЛПНП	1,019-1,063	18-25	ХС	Апо В-100
ЛПВП	1,063-1,210	5-12	ХС, фосфолипиды	Апо А-I, Апо А-II, Апо С, Апо Е
ЛП (а)	1,055-1,085	30	ХС	Апо В-100, Апо(а)

Метаболизм липидов происходит двумя путями: экзогенный путь (начинается с включения пищевых липидов в ХМ кишечника) и эндогенный путь (начинается в печени с формирования ЛПОНП).

Метаболизм пищевых ТГ начинается в желудочно-кишечном тракте, где под действием желудочной и панкреатической липазы они гидролизуются до моноглицеридов и свободных жирных кислот, а из пищевых эфиров высвобождается ХС (рисунок 1). Образовавшиеся компоненты формируются в мицеллы, которые достигают поверхности энтероцитов, где происходит их эмульгация с желчными кислотами и адсорбция. В энтероцитах происходит ресинтез ТГ, которые вместе с ХС включаются в ХМ в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) [13]. Для этого процесса кишечным эпителием должен синтезироваться апоВ48, также необходим микросомальный белок-переносчик ТГ (МТТР) для перемещения липидов из ЭПР в апоВ48 [20].

Далее ХМ транспортируют липиды через лимфатическую систему в системный кровоток, где под действием ЛП-липазы, активируемой апо-С II, ТГ гидролизуются до свободных жирных кислот, которые поглощаются адипоцитами и мышечными клетками для дальнейшего участия в энергетическом обмене или депонирования в жировой ткани. Остатки ХМ, богатые ХС, поступают в печень через рецептор-опосредованные механизмы с участием апоЕ [13].

В регуляции активности ЛП-липазы важную роль играют ее поддерживающие кофакторы, такие как апоС II и апо AV. Наследственные мутации с потерей функции их генов ассоциированы с выраженной гипертриглицеридемией (ГТГ) и развитием синдрома семейной гиперхиломикронемии [14]. Напротив, ряд белков оказывает ингибирующее действие на активность ЛП-липазы. Например, апоС III также влияет на скорость выведения ТГ-богатых

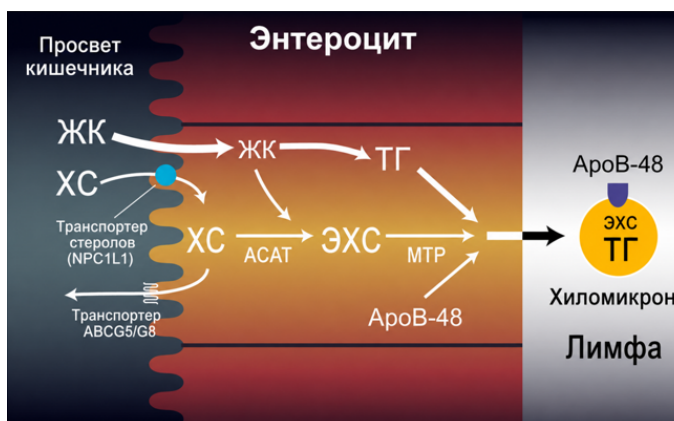


Рис. 1. Метаболизм липидов в энтероците: синтез и секреция ХМ [13]. ЖК-жирные кислоты, ТГ-триглицериды, ЭХС-эфиры холестерина, ACAT- Ацил-КоА: холестерин ацилтрансфераза.

Fig. 1. Lipid metabolism in the enterocyte: synthesis and secretion of chylomicrons (CM) [13]. FA – fatty acids; TG – triglycerides; CE – cholesterol esters; ACAT – Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase.

ЛП из кровотока и высокие уровни его, обычно наблюдаемые при ожирении и инсулинорезистентности, связаны с ГТГ [14]. Аналогичным образом ангиопоэтиноподобные белки 3 и 4 индуцируют инактивацию ЛП-липазы и их дефицит связан со снижением концентрации ТГ в крови [38].

Эндогенный метаболизм липидов (рисунок 2) начинается в печени, где формируются липопротеины из поступающих в нее эндогенных ТГ и ХС. Они циркулируют в крови, пока содержащиеся в них ТГ не поглотятся периферическими тканями или самой печенью. Обязательным компонентом ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП является аполипопротеин В100, который состоит из 4536 аминокислот, а также двух амфифильных α -спиральных и двух амфифильных β -слоистых доменов [24]. Его сборка происходит на поверхности ЭПР и обеспечивается его N-концевым участком, включающим 884 аминокислотных остатка, при участии МТР. Также этот белок обеспечивает перенос ТГ и ЭХС к незрелым частицам апоВ, которые в дальнейшем перемещаются в просвет ЭПР [24]. Важная особенность метаболизма апоВ100 является то, что 50–80% синтезированного полипептида подвергается деградации еще до его секреции. Ключевыми детерминантами данного процесса являются доступность липидных субстратов, а также функциональная активность МТРР [24].

При достаточной доступности ТГ, эфиров ХС и фосфолипидов частично липидированная молекула апоВ подвергается дальнейшему присоединению липидов, что приводит к образованию полностью зрелых частиц ЛПОНП [9]. Функциональное созревание также сопровождается взаимодействием незрелых частиц ЛПОНП с ЛПВП. В ходе циркуляции происходит ремоделирование ЛПОНП за счет приобретения аполипопротеинов апоСII и апоЕ из состава ЛПВП [24]. Перенос апоСII обеспечивает регуляцию активности ЛПЛ-липазы, определяя степень активации гидролиза ТГ, а апоЕ необходим для рецептор-опосредованного клиренса ТГ-богатых остатков и ЛППП. Транспортный белок эфиров ХС осуществляет перенос эфиров ХС из ЛПВП в ЛПОНП в обмен на ТГ. Кроме того, ЛПВП обеспечивают прямую доставку ХС в печень посредством взаимодействия с рецептором SR-BI (scavenger receptor class B type I) [24]. В плазме крови ЛПОНП подвергаются последовательному катаболизму с образованием ЛППП, обогащенных эфирами ХС, и ЛПНП, посредством гидролиза ТГ под действием ЛП-липазы и печеночной липазы [24].

Образование и клиренс ЛПНП частично зависит от активности ЛПНП-рецепторов, повышенная экспрессия которых усиливает захват ЛППП, снижая их превращение в ЛПНП, а также ускоряет рецептор-опосредованный клиренс циркулирующих ЛПНП, что приводит к уменьшению их концентрации в плазме. Напротив, снижение активности ЛПНП-рецепторов способствует увеличению образования ЛПНП и замедлению их удаления из кровотока. Экспрессия рецепторов ЛПНП в печени в основном регулируется внутриклеточным содержанием ХС посредством системы SREBP (sterol regulatory element-binding proteins-белки, связыва-

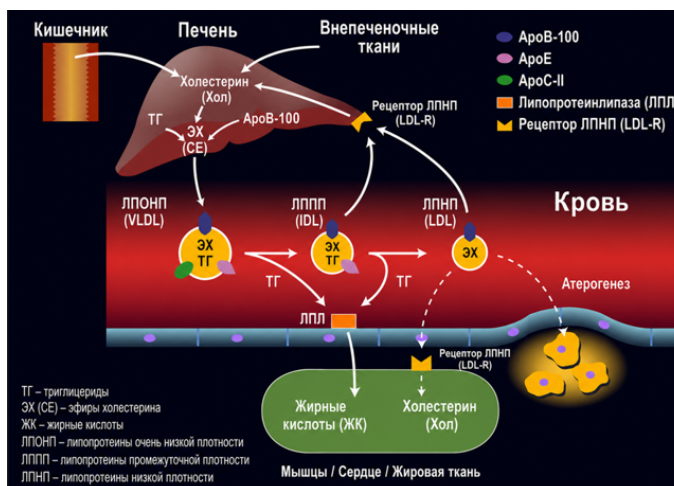


Рис. 2. Эндогенный путь транспорта холестерина и триглицеридов [13].

Fig. 2. Endogenous pathway of cholesterol and triglyceride transport [13].

ющиеся со стерольным регуляторным элементом) (рисунок 3) [12,16]. При дефиците ХС белок SCAP (SREBP cleavage-activating protein) связываются с везикулами COPII (coat protein complex II), что позволяет комплексу SCAP-SREBP переместиться из ЭПР в аппарат Гольджи, где он расщепляется до зрелой активной формы ферментами S1P и S2P, и далее перемещаясь в ядро, стимулируют транскрипцию гена ЛПНП-рецептора и ферментов биосинтеза ХС [12,16]. При высоком уровне ХС активация SREBP подавляется, что приводит к снижению экспрессии ЛПНП-рецепторов и ограничению поступления ХС в клетку. Считается, что, если ХС в мембране ЭПР превышает 5% от общего содержания липидов по молярной массе, ХС и оксистерины способствуют взаимодействию стерольно-чувствительного домена SCAP с белком INSIG (insulin-induced gene), что блокирует связывание SCAP с везикулами COPII и удерживает комплекс SCAP-SREBP в ЭПР [12,16].

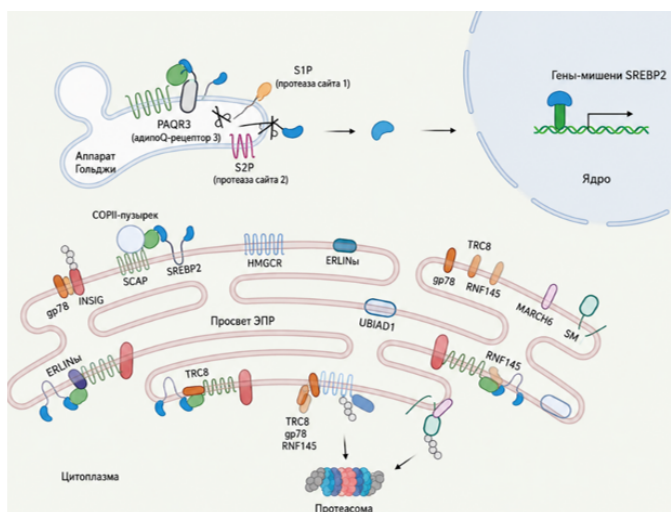


Рис. 3. Регуляция синтеза ХС через путь SREBP2 [34].

Fig. 3. Regulation of Cholesterol Synthesis via the SREBP2 Pathway [34].

ЛПВП представляют собой структурно и функционально неоднородный класс липопротеиновых частиц, отличающихся размерами, плотностью и липидным составом. Различия в физико-химических свойствах позволяют при помощи ультрацентрифугирования выделить 2 основные субфракции-HDL2 и HDL3, которые, в свою очередь, подразделяются на 5 субпопуляций: HDL2b, HDL2a, HDL3a, HDL3b и HDL3c (рисунок 4) [8]. Методы электрофореза и ядерного магнитного резонанса позволяют идентифицировать подтипы pre- β 1, pre- β 2, pre- β 3 и α 1- α 3, отличающиеся по размерам и морфологии (рисунок 4) [8].

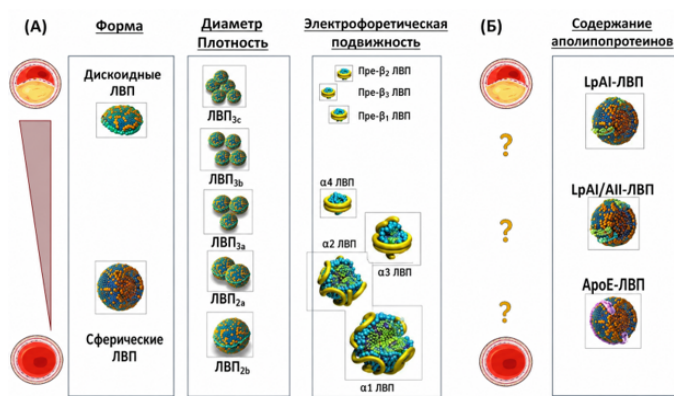


Рис. 4. Гетерогенность ЛПВП [8].

Fig. 4. Heterogeneity of High-Density Lipoproteins (HDL) [8].

Биогенез ЛПВП начинается с синтеза и секреции гепатоцитами и энтероцитами апо-АI, который после поступления в системный кровоток взаимодействует с клетками периферических тканей, экспрессирующих мембранный транспортер ABCA1 (рисунок 5) [26]. В результате данного процесса происходит перенос на апо-АI фосфатидилхолина, свободного ХС и других фосфолипидов, что приводит к формированию дискоидных частиц пре-β1 ЛПВП [26]. На последующих этапах созревания пре-β1 ЛПВП участвуют в дополнительном захвате липидов из клеток периферических тканей, включая макрофаги, посредством взаимодействия с транспортером ABCG1 [26]. Процесс накопления свободного ХС и фосфолипидов сопровождается увеличением размеров частиц [26]. Далее под действием фермента LCAT (лецитин-холестерин-ацилтрансферазы) происходит эстерификация свободного ХС с образованием гидрофобных эфиров ХС, которые перемещаются в ядро липопротеиновой частицы. Благодаря этому процессу обеспечивается трансформация дискоидных ЛПВП в зрелые сферические α-ЛПВП-преобладающую форму ЛПВП в системном кровотоке [26].

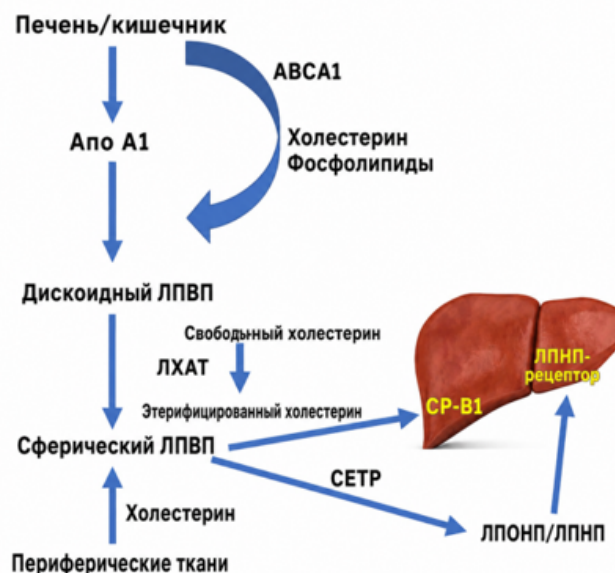


Рис. 5. Метаболизм ЛПВП [13].

Fig. 5. High-Density Lipoprotein (HDL) Metabolism [13].

Транспортеры ABCA и ABCG1 являются важнейшими регуляторами внутриклеточного липидного обмена. Их активность препятствует избыточному накоплению ХС и других липидов в макрофагах, гепатоцитах, энтероцитах, эндотелиальных и ГМК (гладкомышечных клетках) сосудистой стенки. Посредством обеспечения клеточного эффлюкса ХС данные белки

участвуют в реализации механизма обратного транспорта ХС (reverse cholesterol transport, ОТХ) [26].

В рамках ОТХ зрелые α -ЛПВП переносят избыток ХС из периферических тканей в печень через SR-BI, что обеспечивает дальнейшее включение ХС в метаболические пути и его последующее выведение из организма [26]. Помимо этого, α -ЛПВП подвергается постоянному ремоделированию в процессе взаимодействия с белком-переносчиком эфиров ХС (СЕТР) и белком переноса фосфолипидов (PLTP) [26]. В ходе этих процессов эфиры ХС переносятся из ЛПВП в апоВ-содержащие ЛП, тогда как ЛПВП получают ТАГ, которые впоследствии транспортируются в печень для дальнейшего метаболизма [26]. Дополнительный путь метаболической трансформации ЛПВП связан с действием печеночной и эндотелиальной липаз, под влиянием которых происходит гидролиз ТАГ и ФЛП в составе частиц ЛПВП, что сопровождается изменением их структуры и уменьшением размеров [26]. В результате формируются ремоделированные частицы, обогащенные биологически активными липидными медиаторами, в частности сфингозин-1-фосфатом, которые затем подвергаются дальнейшему метаболизму в печени [26].

Таким образом ЛПВП представляют собой высокодинамичную систему липопротеиновых частиц, постоянно претерпевающих структурные и функциональные изменения в процессе циркуляции.

Современная гиполипидемическая терапия

Международные рекомендации по терапии дислипидемий 2026 года призывают к агрессивной и ранней тактике лечения, смещая фокус на более раннее вмешательство и более низкие целевые уровни ХС (рисунок 6, 7) [7].



Рис. 6. Целевые уровни ЛПНП.

Fig. 6. Target LDL Cholesterol Levels.

Согласно данному руководству, по-прежнему рекомендуется регулярный мониторинг липидного профиля, включая ЛП (а), являющийся одним из модификаторов сердечно-сосудистого риска (ССР), и следующие целевые уровни ХС ЛПНП [7]:

-для пациентов с клинически подтвержденным АССЗ (вторичная профилактика)-<55 мг/дл при очень высоком ССР, <70 мг/дл для остальных категорий;

-для пациентов без клинических проявлений АССЗ (первичная профилактика):

А) при исходном уровне ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл, целевой уровень составляет-<100 мг/дл. <70 мг/дл рекомендуются пациентам с ГесГХС, одним или несколькими дополнительными факторами риска АССЗ, признаками субклинического атеросклероза;

Б) при исходном уровне ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл, целевой уровень составляет-<100 мг/дл для лиц с низким, пограничным или промежуточным риском АССЗ, определенных по шкале PREVENT-ASCVD, <70 мг/дл для лиц с высоким ССР по PREVENT-ASCVD.

-для пациентов с субклиническим атеросклерозом целевые значения определяются степенью кальцификации коронарных артерий (ККА): <100 мг/дл при ККА 1-99 единиц Агатсона (AU) и значении <75го перцентиля для соответствующего возраста, пола и расовой

группы, <70 мг/дл при ККА 100-299 AU или значения ≥ 75 го перцентиля, <55 мг/дл при выраженном коронарном кальцинозе с ККА ≥ 1000 AU [7].

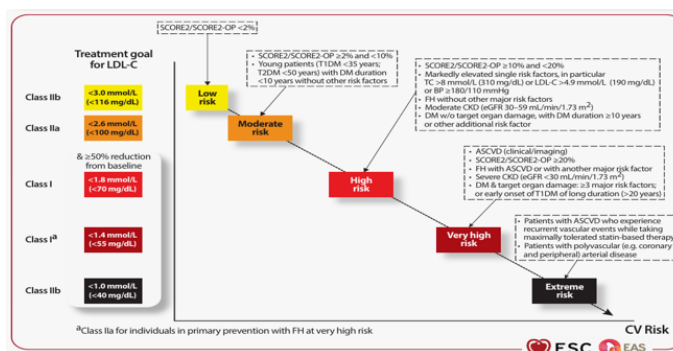


Рис. 7. Целевые уровни ЛПНП в зависимости от категорий общего сердечно-сосудистого риска.

Fig. 7. Target LDL Cholesterol Levels According to Overall Cardiovascular Risk Categories.

Таким образом современные рекомендации предусматривают риск-ориентированный подход к липидснижающей терапии: чем выше индивидуальный ССР и степень атеросклеротического поражения, тем более низкие целевые значения ХС ЛПНП следует достигать для оптимальной профилактики ССО.

ХС-ЛПНП является ведущей терапевтической целью при проведении липидснижающей терапии. Эффективная стратегия его коррекции базируется на соблюдении 3-х ключевых положений: раннем назначении лечения, достижении максимально низких и целевых уровней ХС ЛПНП, а также длительном поддержании терапии. Такой подход позволяет обеспечить устойчивое снижение риска развития АССЗ и связанных с ними осложнений [11].

Помимо него, повышенные уровни ЛП (а) и ТГ также имеют подтвержденную причинно-следственную связь с АССЗ. ЛП (а) — это разновидность ЛПНП, к которым присоединён особый белок — аполипопротеин(а), схожий с плазминогеном. Он является независимым фактором ССР, особенно у лиц с семейной историей преждевременных заболеваний сердца. Концентрация его в крови преимущественно определяется генетически и слабо поддаётся влиянию диеты или образа жизни [11]. Рекомендуемый уровень: < 30 мг/дл. При уровне > 50 мг/дл или > 125 нмоль/л риск ССЗ существенно возрастает. Уровень ≥ 125 нмоль/л (~50 мг/дл) повышает риск в 1,4 раза, а ≥ 250 нмоль/л — уже в 2 раза. ЛП (а) считается опасным не только по причине своей атерогенности, но и из-за противотромботического действия (сходство с плазминогеном препятствует естественному растворению тромбов), а также из-за участия в воспалении и кальцификации (особенно выражено при аортальном стенозе).

За последние годы накопились эпидемиологические данные, подтверждающие концепцию о связи ГТГ с повышенным риском развития смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта и инсульта, повторных госпитализаций вследствие дестабилизации, хирургических реваскуляризации. Согласно консенсусному заявлению Европейского общества атеросклероза, оптимальным уровнем ТГ считается диапазон < 1,2 ммоль/л, который ассоциирован с низким сердечно-сосудистым риском [14]. Умеренно повышенный (1,7–5,7 ммоль/л) и высокий (5,7–10,0 ммоль/л) уровни ТГ считаются клинически значимыми для развития АССЗ [14].

Современная фармакотерапия дислипидемий не ограничивается применением традиционных липидснижающих средств. Углубление представлений о молекулярных механизмах регуляции липидного обмена способствовало разработке инновационных лекарственных препаратов, воздействующих на определённые звенья патогенеза гиперХС, гиперЛП(а) и гиперТГ. Появление таргетных методов лечения, включая препараты на основе малых интерферирующих РНК, антисмысловых олигонуклеотидов и моноклональных антител, открывает новые возможности для достижения оптимального липидного контроля и дальнейшего снижения риска АССЗ.

Современные препараты при гиперХС.

1. Моноклональные антитела к PCSK9.

Связывание белка PCSK9 с рецепторами ЛПНП способствует последующей лизосомальной деградации этих рецепторов в печени. Снижение количества функциональных ЛПНП-рецепторов приводит к уменьшению печеночного клиренса ХС ЛПНП и, как следствие, к повышению его концентрации в плазме крови. Ингибирование PCSK9 препятствует деградации ЛПНП-рецепторов, увеличивая их экспрессию на поверхности гепатоцитов. Это способствует усиленному захвату и выведению ХС ЛПНП из кровотока, что сопровождается значительным снижением его плазменного уровня.

Среди моноклональных антител, разработанных для ингибирования активности PCSK9, наибольшее клиническое применение получили алирокумаб и эволокумаб. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что данные моноклональные антитела как при монотерапии, так и в сочетании со статинами и другими гиполипидемическими препаратами выражено снижают концентрацию ХС ЛПНП в среднем на 60% в зависимости от применяемой дозы [30]. В исследовании *ODYSSEY OUTCOMES* оценивалось влияние алирокумаба в дозе 75–150 мг каждые 2 недели на риск ССО у пациентов, недавно перенесших острый коронарный синдром (ОКС) (в течение предшествующих 1–12 месяцев), несмотря на проведение интенсивной терапии статинами. По сравнению с плацебо лечение алирокумабом обеспечивало более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП и поддержание его значений в диапазоне 40–66 мг/дл. За медиану наблюдения 2,8 года применение препарата показало достоверное снижение частоты сердечно-сосудистых событий и общей смертности на 15% [31]. Данное исследование предполагает, что более раннее начало приема препарата может быть рассмотрено у пациентов высокого риска. В исследовании *PACMAN-AMI* было продемонстрировано, что по сравнению с плацебо, введение алирокумаба в дозе 150 мг каждые 2 недели после ЧКВ при ОИМ приводит к большему снижению атеросклеротической нагрузки и регрессии бляшек через 52 недели в неповрежденном сосуде. Все пациенты также получали розувастатин в высоких дозах. Уровень ЛПНП снизился почти на 85% при применении алирокумаба + розувастатина по сравнению с 51% при применении только розувастатина. Частота клинических событий была низкой. Примерно у одной трети пациентов была достигнута так называемая «тройная регрессия» бляшек, и этот показатель был выше среди пациентов, получавших алирокумаб, и у тех, у кого исходное накопление липидов было выше [5,31].

В исследовании *GLAGOV* оценивалось влияние эволокумаба в дозе 420 мг ежемесячно на динамику коронарного атеросклероза у пациентов с документированной ИБС, получавших стабильную терапию статинами. В исследовании были включены пациенты, которым по клиническим показаниям выполнялась КАГ и у которых были выявлены атеросклеротические изменения коронарных артерий. Через 18 месяцев лечения достижение более низких уровней ХС ЛПНП в группе эволокумаба (36 мг/дл против 92 мг/дл в группе плацебо) сопровождалось достоверной регрессией атеросклеротических бляшек по данным ВСУЗИ. Межгрупповая разница составила около 1%, несмотря на кажущуюся небольшую величину данного показателя, такой эффект отражает существенное уменьшение объема наиболее атерогенных и потенциально нестабильных компонентов бляшки более чем на 12 % в течение 18 месяцев лечения [5].

2. Ингибитор ANGPTL3.

Эвинакумаб представляет собой моноклональное антитело против ANGPTL3, который представляет собой синтезируемый в печени белок-регулятор липидного обмена. Он совместно с ANGPTL8 ингибирует активность ЛП-липазы и эндотелиальной липазы, способствуя повышению концентрации ТГ и атерогенных ЛП в плазме крови [22].

Эффективность и безопасность препарата были изучены в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 65 пациентов с ГоСГХС, получавших стабильную гиполипидемическую терапию, в том числе и аферез. В исследовании *ELIPSE HoFH* эвинакумаб (15 мг/кг каждые 4 недели) в дополнение к максимально переносимой гиполипидемической терапии приводил к снижению концентрации ХС ЛПНП на 49% через 24 недели терапии [6].

В исследовании второй фазы препарат вводился в различных дозах 116 пациентам с рефрактерной гиперХС. При этом во всех группах, получавших эвинакумаб, отмечалось снижение ANGPTL3, ТГ и ЛПНП. Наиболее выраженное снижение ЛПНП было при еженедельном подкожном (п/к) введении 450 мг — 56%, при п/к введении 30 мг 1 раз в 2 недели — на 38,5%, при внутривенном введении 15 мг/кг 1 раз в 4 недели — на 50,5% [33].

Результаты данных клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность препарата для терапии тяжелых форм гиперХС, прежде всего ГоСГХС.

3. CRISPR-Cas9 для редактирования ANGPTL3.

Система CRISPR это короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами. Представляет собой современный инструмент геномного редактирования, обеспечивающий специфическое распознавание и разрезание целевых последовательностей ДНК с помощью комплекса, состоящего из направляющей РНК и нуклеазы Cas9. Это позволяет осуществлять коррекцию генетических дефектов, инактивацию генов или внесение новых генетических последовательностей [28].

Препарат СТХ 310 представляет собой систему геномного редактирования, состоящую из 2х основных компонентов: мРНК, кодирующей нуклеазу Cas9 бактерии *Streptococcus pyogenes*, содержащую метилированный псевдоуридин для уменьшения воспалительного ответа, и одноцепочечной направляющей РНК, нацеленную на ген ANGPTL3. Они заключены в наночастицы из четырех видов липидов, которые подвергаются эндоцитозу печеночными клетками за счет нескольких рецепторных механизмов и обеспечивают таргетное выключение искомого гена. После проникновения в клетку липидные наночастицы высвобождают генетический материал из эндосом в цитоплазму, откуда комплекс CRISPR/Cas9 транспортируется при участии белков семейства импортинов в ядро, где происходит специфическое редактирование целевого гена с формированием мутаций, приводящих к утрате функции ANGPTL3 (рисунок 8) [25].

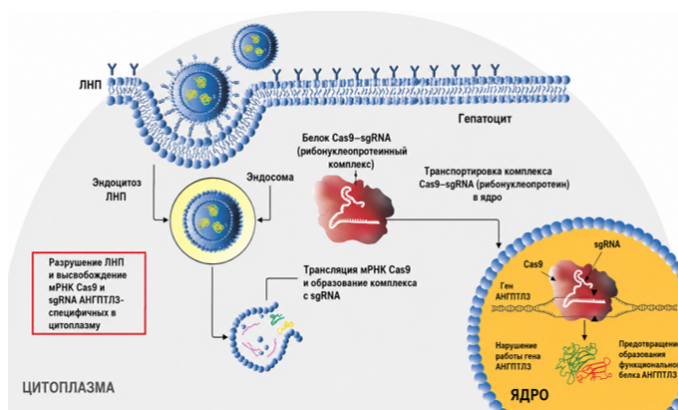


Рис. 8. CRISPR/Cas9 редактирование гена ANGPTL3 [25].

Fig. 8. CRISPR/Cas9 Editing of the ANGPTL3 Gene [25].

Были опубликованы результаты фазы 1 клинического исследования данного препарата. В них приняли участие 15 пациентов в возрасте 18–75 лет (медианно 53 года) с неконтролируемой наследственной или ненаследственной гиперХС, умеренной и тяжелой гиперТГ или смешанной дислипидемией, которые не поддавались терапии максимальными дозами гиполипидемических препаратов. Участники получили однократную внутривенную инфузию в возрастающих дозах от 0,1 до 0,8 мг/кг. Промежуточный анализ был выполнен после завершения всеми участниками минимум 60-дневного периода наблюдения, а оценка отдаленных результатов лечения продолжается. По результатам безопасности не было зарегистрировано дозолIMITИРУЮЩЕЙ токсичности и серьезных нежелательных явлений. У 3 пациентов были реакции на инфузию (боль в спине, тошнота), купированные паузой введения, у 1 пациента — проходящее повышение аминотрансфераз (до 5×ULN), нормализовавшееся к 14 дню. Редактирование гена ANGPTL3 сопровождалось выраженным дозозависимым снижением концентрации белка ANGPTL3, достигшим 79,7% при дозе 0,7 мг/кг и 73,2% при 0,8 мг/кг. ЛПНП снизился на –48,9%, ТГ — на –55,2% через 60 дней в группе 0,8 мг/кг, также отмечено снижение апоВ и не-ЛПВП холестерина [25]. Таким образом, однократное редактирование

гена ANGPTL3 с помощью технологии CRISPR-Cas9 способно обеспечивать длительное и клинически значимое снижение уровня ТГ и ХС ЛПНП при удовлетворительном профиле безопасности, что подтверждает перспективность данного подхода для лечения пациентов с тяжелыми формами дислипидемии.

Современные препараты при гиперТГ

1. Ингибиторы apoC III.

Аполипопротеин C III – белок, который синтезируется преимущественно гепатоцитами и играет ключевую роль в регуляции метаболизма ТГ. Экспрессия гена apo C III подавляется инсулином, тогда как глюкоза, фруктоза и насыщенные жирные кислоты стимулируют его синтез. Соответственно, при инсулинорезистентности и сахарном диабете вследствие ослабления ингибирующего действия инсулина и развития гипергликемии происходит повышение продукции apo C III, что способствует развитию гиперТГ. Повышенная концентрация apo C III ингибирует активность ЛП-липазы, замедляет катаболизм ТГ-богатых ЛП и снижает печеночный клиренс их ремнантов, способствуя накоплению атерогенных липопротеиновых частиц в кровотоке [17].

Воланесорсен – антисмысловый олигонуклеотид второго поколения, подавляющий синтез apo C III на уровне мРНК. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 APPROACH у пациентов с синдромом семейной гиперХМ еженедельное подкожное введение воланесорсена в дозе 300 мг приводило к стойкому снижению уровня ТГ на 77%, тогда как в группе плацебо отмечалось увеличение показателя на 18%. Через 3 месяца лечения у 77% пациентов, получавших препарат, концентрация ТГ была ниже 750 мг/дл по сравнению с 10% в группе плацебо. Также немаловажным клиническим результатом было то, что в группе плацебо наблюдались 5 эпизодов острого панкреатита, в то время как группа воланесорсена ассоциировалась с их отсутствием, что подчеркивает его клиническую значимость при лечении тяжелых форм гиперТГ. С другой стороны, существенным ограничением терапии являлась тромбоцитопения: снижение количества тромбоцитов менее 100 000/мкл наблюдалось у 45,4% пациентов, а в двух случаях их уровень снижался менее 25 000/мкл. После прекращения лечения количество тромбоцитов восстанавливалось до нормальных значений [15,18]. В связи с этим во время терапии необходим регулярный мониторинг числа тромбоцитов, а также периодический контроль функции печени и почек.

2. Ингибиторы ANGPTL3.

Как было отмечено ранее, ANGPTL3 является ключевым регулятором метаболизма ТГ-богатых ЛП, ингибируя ЛП-липазу и эндотелиальную липазу. Потеря функции гена ANGPTL3 ассоциирована со снижением уровней ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и apo B, а также уменьшением риска АССЗ. Следовательно, его ингибирование рассматривается как перспективный подход к снижению остаточного сердечно-сосудистого риска, связанного с ТГ.

Солбинсиран представляет собой конъюгированную с GalNAc малую интерферирующую РНК, разработанную для подавления экспрессии гена ANGPTL3. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании I фазы приняли участие 40 пациентов с исходным показателем ТГ натошак 150-499 мг/дл и ХС ЛПНП ≥ 70 мг/дл. В результате его было продемонстрировано дозозависимое снижение уровня ANGPTL3 до 86%, ТГ – до 73%, ХС-не-ЛПВП – до 46%, apo B – до 36% при однократном введении препарата, а при многократном введении препарата наблюдалось еще более выраженное снижение их концентрации [22,23].

В начале 2025 года были опубликованы результаты исследования II фазы **PROLONG-ANG3**, где оценивалась эффективность, длительность гиполипидемического эффекта и безопасность солбинсирана у пациентов со смешанной дислипидемией (уже получающих терапию статинами умеренной или высокой интенсивности), включая его влияние на печеночную жировую инфильтрацию. В исследование были включены 205 человек, рандомизированных для получения солбинсирана в дозах 100 мг (n=30), 400 мг (n=58), 800 мг (n=59) или плацебо (n=58). Первичная конечная точка – скорректированное относительно плацебо снижение концентрации apo B составило 2,8% при дозировке 100 мг, 14,3% при дозировке 400 мг и 8,3% при дозировке 800 мг. Также были выявлены значимые снижения уровней ТГ, ХС-не-ЛПВП

и ХС ЛПНП при различных дозах солбисина. Наиболее выраженный и статистически значимый эффект наблюдался при применении дозы 400 мг, которая была ассоциирована со снижением: ХС-не-ЛПВП на 25,5%, ХС ЛПНП на 16,8%, ТГ на 50,3%, ХС ЛПОНП на 50,1%, ХС ЛПВП на 16,4% и доли жира в печени на 27,6%. При этом препарат характеризуется хорошей переносимостью и благоприятным профилем печеночной безопасности [23,29].

Современные препараты при гиперЛП (а)

1. Пелакарсен.

ЛП (а) представляет собой высокоатерогенную липопротеиновую частицу, которая в настоящее время рассматривается как независимый причинный фактор развития АССЗ. Именно присутствие дополнительного белкового компонента, апо А, определяет специфические атерогенные и протромботические свойства данной частицы. Синтез апо А осуществляется в гепатоцитах и контролируется геном ЛП (а), характеризующимся высокой степенью генетического полиморфизма.

Пелакарсен является антисмысловым олигонуклеотидом мРНК ЛП (а). Его особенностью является ковалентное присоединенный трехвалентного остатка N-ацетилгалактозамина (GalNAc) для улучшения доставки в печень и увеличения активности при уменьшении эффективной дозировки. Это происходит посредством связывания GalNAc с рецептором ASGPR, что приводит к ингибированию трансляции мРНК гена ЛП (а) и снижению синтеза апо А [21].

В рамках клинических исследований были проведены сравнительные испытания IONIS-APO(a)-Rx (исследование фазы 2) и IONIS-APO(a)-LRx (исследование фазы 1/2a) по сравнению с плацебо, в ходе которых оценивались их эффективность и безопасность. Во второй фазу исследования участники были разделены на 2 когорты. А - пациенты с концентрацией ЛП (а) от 125 до 437 нмоль/л, Б - выше 438 нмоль/л. Оценивали эффект немодифицированного препарата на 85-й или 99-й день, в результате чего в среднем уровень ЛП (а) в крови снизился на 66,8% и 71,6% в соответствующих когортах. Наряду с этим было отмечено умеренное снижение ХС ЛПНП, апоВ100 и окисленных фосфолипидов, связанных с апоВ и апо (а). Также снижение уровня ЛП (а) привело к обратимому уменьшению воспалительной активации моноцитов, что подтверждает гипотезу о возможной провоспалительной роли ЛП (а) в атерогенезе [37].

В рамках того же исследования была проведена оценка модифицированной GalNAc версии препарата (IONIS-APO(a)-LRx) позже известного как пелакарсен (n=58), с исходным уровнем Лп(а) >30 мг/дл: 28 участников, разбитых на несколько групп получали дозы от 10 до 120 мг препарата, 30 человек получали препарат в дозе от 10 до 40 мг с постепенной титрацией дозы от 60 до 240 мг. Дозозависимое снижение концентрации ЛП (а) отмечалось во всех группах, получавших однократную дозу препарата на 30-й день. На 36-й день отмечалось выраженное дозозависимое снижение концентрации ЛП(а) в плазме крови, при этом среднее уменьшение составило от 66% до 92% по сравнению с плацебо [21,37].

Лр (а) HORIZON – рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы 3, целью которой являлось доказать снижение сердечно-сосудистых событий у пациентов с ССЗ и ЛП (а)>70 мг/дл. В него включены более 3х тысяч участников с наличием в анамнезе инфаркта миокарда, ишемического инсульта или клинически значимого симптомного заболевания периферических артерий. Предполагается, что общая продолжительность исследования составит примерно 6 лет [10].

2. Олпасиран

Олпасиран — это лекарственный препарат на основе миРНК, который вводится подкожно и направляется в печень с помощью своего N-ацетилгалактозаминового фрагмента [19]. Эффективность олпасирана была изучена в РКИ 2-фазы, где приняли участие 281 пациент с установленным АССЗ и повышенным ЛП (а)>150 нмоль/л. Спустя 36 недель терапии было продемонстрировано выраженное дозозависимое снижение ЛП (а): при введении 10 мг каждые 12 недель — на 70,5%, 75 мг каждые 12 недель — на 97,4%, 225 мг каждые 12 или 24 недели — на более, чем на 100% относительно плацебо. Препарат характеризовался хорошей переносимостью, наиболее частыми нежелательными явлениями были реакции в месте инъекции. Кроме того, долгосрочное наблюдение показало сохранение снижения уровня ЛП (а) более чем на 40% в течении более 12 месяцев после последнего введения препарата в

дозировке 225 мг, что свидетельствует о длительном и устойчивом эффекте олпасирана [32]. Полученные результаты подтверждают высокий потенциал олпасирана как перспективного препарата для длительной коррекции повышенного уровня ЛП (а) и снижения остаточного атеросклеротического ССР.

В настоящее время проводится исследование 3-фазы, в котором оценивается влияние олпасирана на ССО, включая смерть от ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда и коронарную реваскуляризацию у 7000 пациентов с АССЗ и повышенным уровнем Лп(а) [32].

Вывод

Углубление представлений о молекулярных механизмах липидного обмена позволило идентифицировать новые терапевтические мишени, участвующие в регуляции синтеза, транспорта и катаболизма липопротеинов. Наряду с традиционными гиполипидемическими препаратами активно внедряются инновационные методы лечения, основанные на использовании малых интерферирующих РНК, антисмысловых олигонуклеотидов, моноклональных антител и технологий геномного редактирования.

Результаты клинических исследований демонстрируют высокую эффективность препаратов, направленных на снижение концентрации ХС-ЛПНП, ТГ и ЛП (а), что открывает новые возможности для более полного контроля остаточного сердечно-сосудистого риска. Особый интерес представляют препараты, воздействующие на PCSK9, ANGPTL3, апоС III и ЛП (а), а также технологии CRISP/Cas9, способные обеспечить длительный терапевтический эффект после однократного вмешательства. Дальнейшее развитие таргетных и генно-инженерных технологий может существенно улучшить прогноз пациентов и приблизить достижение концепции максимально полного контроля сердечно-сосудистого риска.

Однако для окончательной оценки влияния новых гиполипидемических препаратов на сердечно-сосудистые исходы необходимы результаты крупных рандомизированных исследований с длительным периодом наблюдения.

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи и соответствуют критериям авторства ICMJE. Все авторы ознакомились с финальной версией рукописи и выражают свое согласие с ее содержанием.

Authors' contribution

All authors contributed equally to the preparation of the article and meet the ICMJE authorship criteria. All authors have reviewed the final version of the manuscript and agree with its content.

Источник финансирования

Финансирование не было получено

Funding source

No funding was received.

Соответствие принципам этики

Не требуется. Настоящая работа является обзором опубликованной литературы и не включает первичных данных пациентов или животных

Ethics approval

Not applicable. This work is a review of the published literature and does not include original data from patients or animals.

Информированное согласие на публикацию

Не применимо. Обзорная статья не включает участников исследования.

Consent for publication

Not applicable. As a review article, it does not involve study participants.

Заявление о доступности данных

Не применимо. Настоящий обзор не генерировал новые данные. Все проанализированные данные содержатся в цитируемых публикациях.

Data Availability Statement

Not applicable. This review did not generate any new data. All analyzed data are contained in the cited publications.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Сокращения

АССЗ	атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
ВСУЗИ	внутрисосудистое ультразвуковое исследование
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ГеСГХС	гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия
ГоСГХС	гомозиготная семейная гиперхолестеринемия
ГМК	гладкомышечные клетки
ГТГ	гипертриглицеридемия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КАГ	коронарография
ККА	кальцификация коронарных артерий
ЛП	липопротеины
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
ЛППП	липопротеины промежуточной плотности
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОКС	острый коронарный синдром
ОТХ	обратный транспорт холестерина
РНК	рибонуклеиновая кислота
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ССР	сердечно-сосудистый риск
ТАГ	триацилглицерол
ТГ	триглицериды
ФЛП	фосфолипиды
ХКС	хронический коронарный синдром
ХМ	хиломикроны
ХС	холестерин
ХС-не-ЛВП	ХС, не связанный с липопротеинами высокой плотности
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЭПР	эндоплазматический ретикулум
ANGPTL	ангиопоэтиноподобный белок
AU	единицы Агатсона
CRISP	clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
Cas9	CRISPR associated protein 9
GalNAc	N-Acetylgalactosamine
HDL	high density lipoprotein
INSIG	insulin-induced gene
LCAT	lecithin-cholesterol acyltransferase
MTTP	микросомальный белок переносчик триглицеридов
PLTP	phospholipid transfer protein
PCSK9	пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9
CETP	cholesteryl ester transfer protein

Литература

- [1] Clinical Protocols, Guidelines, and Recommendations of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, 2024. In Russian: Клинические протоколы, руководства, рекомендации Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 2024. <https://diseases.medelement.com/disease/BD-2024/18879>.
- [2] Cardiovascular Disease Incidence Rates by Country in 2026. (May 7, 2026). World Population Review. In Russian: Показатели заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями в странах в 2026 году. (07.05.2026). Обзор мирового населения. <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/heart-disease-rates-by-country>.
- [3] 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- [4] Anne-Marie K Jepsen, Anne Langsted, Anette Varbo, Lia E Bang, Pia R Kamstrup, Børge G Nordestgaard, Increased Remnant Cholesterol Explains Part of Residual Risk of All-Cause Mortality in 5414 Patients with Ischemic Heart Disease, *Clinical Chemistry*, Volume 62, Issue 4, 1 April 2016, Pages 593–604, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.253757>.
- [5] Barbieri, L., Tumminello, G., Fichtner, I. et al. PCSK9 and Coronary Artery Plaque—New Opportunity or Red Herring?. *Curr Atheroscler Rep* 26, 589–602 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11883-024-01230-6>.
- [6] Blom, D. J., Marais, A. D., Raal, F. J. (2025). Homozygous Familial Hypercholesterolemia Treatment: New Developments. *Current atherosclerosis reports*, 27(1), 22. <https://doi.org/10.1007/s11883-024-01269-5>.
- [7] Blumenthal, R. S., Morris, P. B., Gaudino, M., Johnson, H. M., Anderson, T. S., Bittner, V. A., Blankstein, R., Brewer, L. C., Cho, L., de Ferranti, S. D., Gianos, E., Gluckman, T. J., Gradney, K. F., Isadienso, I., Lloyd-Jones, D. M., Marrs, J. C., Martin, S. S., McLain, K. H., Mehta, L. S., Mora, S., . . . Wilkins, J. T. (2026). 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/ApHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 87(19), 2624–2757. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.11.016>.
- [8] Casula, M., Colpani, O., Xie, S., Catapano, A. L., Baragetti, A. (2021). HDL in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: In Search of a Role. *Cells*, 10(8), 1869. <https://doi.org/10.3390/cells10081869>.
- [9] Chen, J., Fang, Z., Luo, Q. et al. Unlocking the mysteries of VLDL: exploring its production, intracellular trafficking, and metabolism as therapeutic targets. *Lipids Health Dis* 23, 14 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01993-y>.
- [10] Cho, L., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., Landmesser, U., Tsimikas, S., Blaha, M. J., Leitersdorf, E., Lincoff, A. M., Lesogor, A., Manning, B., Kozlovski, P., Cao, H., Wang, J., Nissen, S. E. (2025). Design and Rationale of Lp(a)HORIZON Trial: Assessing the Effect of Lipoprotein(a) Lowering With Pelacarsen on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD and Elevated Lp(a). *American heart journal*, 287, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2025.03.019>.
- [11] Chubykina U.V., Tyurina A.V., Ezhov M.V. The era of targeted therapy for hyperlipidemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):6038. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6038>. EDN: YYMUYK.
- [12] Duan, Y., Gong, K., Xu, S. et al. Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: from mechanisms to targeted therapeutics. *Sig Transduct Target Ther* 7, 265 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01125-5>.
- [13] Feingold, K. R. (2024). Introduction to Lipids and Lipoproteins. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>.
- [14] Ginsberg, H. N., Packard, C. J., Chapman, M. J., Borén, J., Aguilar-Salinas, C. A., Aversa, M., Ference, B. A., Gaudet, D., Hegele, R. A., Kersten, S., Lewis, G. F., Lichtenstein, A. H., Moulin, P., Nordestgaard, B. G., Remaley, A. T., Staels, B., Stroes, E. S. G., Taskinen, M. R., Tokgozoğlu, L. S., Tybjaerg-Hansen, A., . . . Catapano, A. L. (2021). Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*, 42(47), 4791–4806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551>.
- [15] Gouni-Berthold, I., Schwarz, J., Berthold, H. K. (2023). Updates in Drug Treatment of Severe Hypertriglyceridemia. *Current atherosclerosis reports*, 25(10), 701–709. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01140-z>.
- [16] Griffiths, W. J., Wang, Y. (2021). Sterols, Oxysterols, and Accessible Cholesterol: Signalling for Homeostasis, in Immunity and During Development. *Frontiers in physiology*, 12, 723224. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.723224>.

- [17] Gugliucci A. (2023). Triglyceride-Rich Lipoprotein Metabolism: Key Regulators of Their Flux. *Journal of clinical medicine*, 12(13), 4399. <https://doi.org/10.3390/jcm12134399>.
- [18] Izar, M. C., Fonseca, F. A. H. (2025). Novel Therapeutics for Familial Chylomicronemia Syndrome. *Current atherosclerosis reports*, 27(1), 51. <https://doi.org/10.1007/s11883-025-01295-x>.
- [19] Katsiki, N., Vrablik, M., Banach, M., Gouni-Berthold, I. (2025). Lp(a)-Lowering Agents in Development: A New Era in Tackling the Burden of Cardiovascular Risk?. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 18(5), 753. <https://doi.org/10.3390/ph18050753>.
- [20] Kindel, T., Lee, D. M., Tso, P. (2010). The mechanism of the formation and secretion of chylomicrons. *Atherosclerosis. Supplements*, 11(1), 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.003>.
- [21] Kosmas, C. E., Bousvarou, M. D., Papakonstantinou, E. J., Tsamoulis, D., Kouloupoulos, A., Echavarria Uceta, R., Guzman, E., Rallidis, L. S. (2023). Novel Pharmacological Therapies for the Management of Hyperlipoproteinemia(a). *International journal of molecular sciences*, 24(17), 13622. <https://doi.org/10.3390/ijms241713622>.
- [22] Kosmas, C. E., Bousvarou, M. D., Tsamoulis, D., Gianniou, M., Papakonstantinou, E. J., Rallidis, L. S. (2025). Novel RNA-Based Therapies in the Management of Dyslipidemias. *International journal of molecular sciences*, 26(3), 1026. <https://doi.org/10.3390/ijms26031026>.
- [23] Kosmas, C. E., Rallidis, L. S., Housalas, I., Papakonstantinou, E. J., Kostara, C. E. (2026). Angiopoietin-like Protein 3 (ANGPTL3) Targeting in the Management of Dyslipidemias. *International journal of molecular sciences*, 27(2), 921. <https://doi.org/10.3390/ijms27020921>.
- [24] Kounatidis D, Vallianou NG, Poulaki A, Evangelopoulos A, Panagopoulos F, Stratigou T, Geladari E, Karampela I, Dalamaga M. ApoB100 and Atherosclerosis: What's New in the 21st Century? *Metabolites*. 2024; 14(2):123. <https://doi.org/10.3390/metabo14020123>.
- [25] Laffin, L. J., Nicholls, S. J., Scott, R. S., Clifton, P. M., Baker, J., Sarraju, A., Singh, S., Wang, Q., Wolski, K., Xu, H., Nielsen, J., Patel, N., Duran, J. M., Nissen, S. E. (2025). Phase 1 Trial of CRISPR-Cas9 Gene Editing Targeting ANGPTL3. *The New England journal of medicine*, 393(21), 2119–2130. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2511778>.
- [26] Laguna-Maldonado, K. D., Uribe-Ramírez, D., Vázquez-Carrada, M., Matuz-Mares, D., Vilchis-Landeros, M. M. (2025). Dysfunction of the ABCA1 and ABCG1 Transporters and Their Impact on HDL Metabolism. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 14(11), 1362. <https://doi.org/10.3390/antiox14111362>.
- [27] Lawler, P. R., Akinkuolie, A. O., Chu, A. Y., Shah, S. H., Kraus, W. E., Craig, D., Padmanabhan, L., Glynn, R. J., Ridker, P. M., Chasman, D. I., Mora, S. (2017). Atherogenic Lipoprotein Determinants of Cardiovascular Disease and Residual Risk Among Individuals With Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Journal of the American Heart Association*, 6(7), e005549. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005549>.
- [28] Li, T., Yang, Y., Qi, H. et al. CRISPR/Cas9 therapeutics: progress and prospects. *Sig Transduct Target Ther* 8, 36 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01309-7>.
- [29] Llop, D., Ray, K. K. (2026). Solbinsiran, a durable GalNAc-conjugated siRNA targeting ANGPTL3 in adults with mixed dyslipidaemia (PROLONG-ANG3): lessons from a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Cardiovascular research*, 122(7), 797–800. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvag045>.
- [30] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L., ... ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European heart journal*, 41(1), 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- [31] Nicholls S. J. (2023). PCSK9 inhibitors and reduction in cardiovascular events: Current evidence and future perspectives. *Kardiologia polska*, 81(2), 115–122. <https://doi.org/10.33963/KP.a2023.0030>.
- [32] Nicholls S. J. (2024). Therapeutic Potential of Lipoprotein(a) Inhibitors. *Drugs*, 84(6), 637–643. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02046-z>.
- [33] Rosenson, R. S., Burgess, L. J., Ebenbichler, C. F., Baum, S. J., Stroes, E. S. G., Ali, S., Khillia, N., Hamlin, R., Pordy, R., Dong, Y., Son, V., Gaudet, D. (2020). Evinacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia. *The New England journal of medicine*, 383(24), 2307–2319. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031049>.
- [34] Shi, Q., Chen, J., Zou, X., Tang, X. (2022). Intracellular Cholesterol Synthesis and Transport. *Frontiers in cell and developmental biology*, 10, 819281. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.819281>.
- [35] Vanuzzo, D. The epidemiological concept of residual risk. *Intern Emerg Med* 6 (Suppl 1), 45 (2011). <https://doi.org/10.1007/s11739-011-0669-5>.
- [36] Vikrama Raja, Carlos Aguiar, Nasreen Alsayed, Yogeyaa S. Chibber, Hussein ElBadawi, Marat Ezhov, Michel P. Hermans, Ramesh Chandra Pandey, Kausik K. Ray, Lale Tokgözoğlu, Alberto Zambon, Jean-Pascal Berrou, Michel Farnier, Non-HDL-cholesterol in dyslipidemia: Review of the state-of-

- the-art literature and outlook, *Atherosclerosis*, Volume 383, 2023, 117312, ISSN 0021-9150, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117312>.
- [37] Viney, N. J., van Capelleveen, J. C., Geary, R. S., Xia, S., Tami, J. A., Yu, R. Z., Marcovina, S. M., Hughes, S. G., Graham, M. J., Crooke, R. M., Crooke, S. T., Witztum, J. L., Stroes, E. S., Tsimikas, S. (2016). Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* (London, England), 388(10057), 2239–2253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31009-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31009-1).
- [38] Sylvers-Davie, K. L., Davies, B. S. J. (2021). Regulation of lipoprotein metabolism by ANGPTL3, ANGPTL4, and ANGPTL8. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 321(4), E493–E508. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00195.2021>.

Отказ от ответственности/Примечание издателя: Заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельным лицам. Авторы и участники, а Журнал и редакторы. Журнал и редакторы не несут ответственности за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу, возникшее в результате любых идей, методов, инструкций или продуктов, упомянутых в контенте.

Disclaimer of liability/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications belong exclusively to individuals. The authors and participants, and the Journal and the editors. The journal and the editors are not responsible for any damage caused to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products mentioned in the content.