



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Medicinos studijų programa

Širdies ir kraujagyslių ligų klinika, Biomedicinos mokslų institutas,
Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Kamilė Leketaitė, VI kursas, 15 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Ankstyvosios aterosklerozės biocheminiai žymenys, jų reikšmė širdies
ir kraujagyslių ligų etiopatogenezeje**

**Biochemical Markers of Early Atherosclerosis and Their Significance
in Etiopathogenesis of Cardiovascular Diseases**

Darbo vadovas

Prof. dr. Žaneta Petrulionienė

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. dr. Sigita Glaveckaitė

Vilnius, 2025

kamile.leketaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	3
SUMMARY.....	4
SANTRUMPOS	5
1. ĮVADAS	6
2. LITERATŪROS ŠALTINIŲ PAIEŠKOS STRATEGIJA.....	7
3. LITERATŪROS APŽVALGA	7
3.1. Aterosklerozės klinikinė reikšmė	7
3.2. Aterosklerozės patogenezės samprata	8
3.3. Biocheminių žymenų grupės ir jų reikšmė ŠKL	10
3.3.1. Lipidų apykaitos žymenys	11
3.3.1.1. Mažo tankio lipoproteinų cholesterolis (MTL-Ch).....	11
3.3.1.2. Ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolis (ne-DTL-Ch).....	13
3.3.1.3. Didelio tankio lipoproteinų cholesterolis (DTL-Ch).....	14
3.3.1.4. Trigliceridai	14
3.3.1.5. Lipoproteinas (a)	15
3.3.1.6. Apolipoproteinai.....	16
3.3.2. Uždegimo žymenys.....	19
3.3.2.1. C-reaktyvus baltymas (CRB)	19
3.3.2.2. Su lipoproteinais susijusi fosfolipazė A2 (Lp-PLA2).....	20
3.3.2.3. Citokinai	20
3.3.2.4. Adhezijos molekulės	23
3.3.3. Hematologiniai žymenys	24
3.3.4. Trombozės žymenys	26
3.3.4.1. Fibrinogenas	26
3.3.4.2. Homocisteinas (Hcy).....	27
3.3.5. Oksidacinio streso žymenys.....	27
3.3.5.1. Malondialdehidas (MDA)	28
3.3.5.2. Paraoksonazė-1 (PON1).....	28
3.3.5.3. Mieloperoksidazė (MPO).....	28
3.3.6. Epigenetiniai žymenys	29
3.3.6.1. MikroRNR.....	29
4. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS	33
5. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS.....	34
6. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	35

SANTRAUKA

Nepaisant medicinos pažangos, širdies ir kraujagyslių ligų našta pasaulyje nemažėja – pacientų amžius vis jaunėja, o esami gydymo metodai nėra pakankamai efektyvūs, nes liekamoji kardiovaskulinių reiškinių rizika išlieka didelė. Tai skatina ieškoti pažangesnių diagnostikos ir gydymo būdų, tarp kurių reikšmingą vaidmenį atlieka biocheminiai žymenys, tiesiogiai susiję su aterosklerozės vystymosi procesu.

Tikslas: Apžvelgti ankstyvuosius aterosklerozės biocheminius žymenys bei jų reikšmę širdies ir kraujagyslių ligų etiopatogenezeje.

Uždaviniai: 1) Išanalizuoti naujausius mokslinius straipsnius ir tyrimus nagrinėjančius specifinius biocheminius žymenis, susijusius su ankstyvos aterosklerozės nustatymu. 2) Įvertinti lipidų, uždegiminių, trombozės, oksidacinio streso žymenų ir mikroRNR vaidmenį kardiovaskulinių ligų etiopatogenezeje bei jų pritaikymo galimybes klinikinėje praktikoje.

Metodai: Atlikta literatūros apžvalga, naudojantis PubMed, ScienceDirect, Google Scholar duomenų bazėmis. Paieškoje naudoti šie raktiniai žodžiai bei jų deriniai: *biochemical marker, biomarker, lipoprotein, cytokine, c-reactive protein, cell adhesion molecule, fibrinogen, homocysteine, oxidative stress marker, microRNA, atherosclerosis, cardiovascular disease, etiology, pathogenesis*. Į paiešką įtraukti 2019-2025 m. anglų kalba publikuoti visateksčiai straipsniai, atitikę nagrinėjamą temą.

Rezultatai ir išvados: Aterosklerozę vertinant kaip lėtinę uždegiminę ligą, ypatingą reikšmę įgauna sisteminiai uždegimo žymenys, tokie kaip IL-6 ir MCP-1, kurių priežastinis ryšys su kardiovaskulinėmis ligomis patvirtintas Mendelio randomizacijos tyrimais. Tradicinis lipidų profilis išplėstas genetiškai determinuotu Lp(a), apolipoproteinais ir jų santykiu, taip suteikiant išsamesnį lipidų apykaitos įvertinimą. Nustatyta, kad ApoB/A1, OxMTL, Lp-PLA2, MPO koreliuoja su nestabiliomis aterosklerozinėmis plokštelėmis, todėl turi potencialo tapti prognostiniais žymenimis, leidžiančiais diferencijuoti didelės rizikos pacientus. M-CSF, fibrinogeno ir MPV koncentracija kraujyje reikšmingai padidėja ūminio koronarinio sindromo atvejais, o homocisteinas yra svarbus žymuo vertinant periferinės arterijų ligos, prieširdžių virpėjimo riziką ir arterijų stenozės laipsnį. Klinikiniai tyrimai nuosekliai rodo, kad miRNA yra patikimi cirkuliuojantys širdies ir kraujagyslių ligų biomarkeriai, nes jų ekspresija kinta progresuojant koronarinei širdies ligai, širdies nepakankamumui ir manifestuojant ūminiam koronariniam sindromui. Atsižvelgiant į biocheminių žymenų svarbą širdies ir kraujagyslių ligų diagnostikoje bei gydymo optimizavime, būtini tolesni tyrimai siekiant standartizuoti jų klinikinį taikymą.

Raktiniai žodžiai: biocheminiai žymenys, kardiovaskulinė liga, aterosklerozė, etiopatogeneze

SUMMARY

Despite medical advances, the global burden of cardiovascular disease remains high, with patients becoming younger and current treatments failing to fully mitigate residual risks. This has intensified the search for more advanced diagnostic and therapeutic approaches, particularly biochemical markers directly linked to atherosclerosis.

Aim: To review the early biochemical markers of atherosclerosis and their role in the etiopathogenesis of cardiovascular disease.

Objectives: 1) To analyze recent scientific articles and studies dealing with specific biochemical markers related to the early detection of atherosclerosis. 2) Evaluate the role of lipid, inflammatory, thrombotic, oxidative stress markers and microRNAs in the etiopathogenesis of cardiovascular disease and their potential application in clinical practice.

Methods: A literature review was performed using PubMed, ScienceDirect, Google Scholar databases. The following keywords and their combinations were used in the search: *biochemical marker, biomarker, lipoprotein, cytokine, c-reactive protein, cell adhesion molecule, fibrinogen, homocysteine, oxidative stress marker, microRNA, atherosclerosis, cardiovascular disease, etiology, pathogenesis*. The search included full-text articles published in English between 2019 and 2025 that were relevant to the topic.

Results and Conclusions: Considering atherosclerosis as a chronic inflammatory disease, systemic inflammatory markers such as IL-6 and MCP-1 gain particular importance, as their causal relationship with cardiovascular diseases has been confirmed by Mendelian randomization studies. The traditional lipid profile has been extended to include genetically determined Lp(a), apolipoproteins, and their ratio, providing a more comprehensive evaluation of lipid metabolism. It has been found that ApoB/A1, OxMTL, Lp-PLA2, and MPO correlate with unstable atherosclerotic plaques, thus having the potential to become prognostic markers that can help differentiate high-risk patients. The concentration of M-CSF, fibrinogen, and MPV in the blood significantly increases in cases of acute coronary syndrome, while homocysteine is an important marker for assessing the risk of peripheral artery disease, atrial fibrillation, and the degree of arterial stenosis. Clinical studies consistently show that miRNA are reliable circulating biomarkers for cardiovascular diseases, as their expression changes with the progression of coronary heart disease, heart failure, and the manifestation of acute coronary syndrome. Given the importance of biochemical markers in the diagnosis and treatment optimization of cardiovascular diseases, further research is needed to standardize their clinical application.

Keywords: biochemical markers, cardiovascular disease, atherosclerosis, etiopathogenesis

SANTRUMPOS

- CAC** – kalcio kiekio indeksas (angl. *coronary artery calcium score*)
- CIMT** – miego arterijos intimos-medijos storis (angl. *carotid intima-media thickness*)
- CRB** – C reaktyvusis baltymas
- dj-CRB** – didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas
- DTL-Ch** – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis
- eNOS** – endotelio azoto oksido sintazė
- EKD** – Europos kardiologų draugija
- Hcy** – homocisteinas
- ICAM-1** – tarpląstelinė adhezijos molekulė-1
- LMTL** - labai mažo tankio lipoproteinai (angl. *Very-low-density lipoprotein*)
- MACE** – didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai reiškiniai (angl. *major adverse cardiac event*)
- MCP-1** – monocitų chemotaksio baltymas
- mCRB** – monomerinis C reaktyvusis baltymas
- MDA** – malondialdehidas
- MI** – miokardo infarktas
- miRNR/miR** – mikro-RNR, trumpos nekoduojančios ribonukleino molekulės (angl. *micro-RNA*)
- MMP** – matrikso metaloproteinazė
- MPO** – mieloperoksidazė
- MTL-Ch** – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis
- NO** – azoto oksidas
- oxMTL** – oksiduoti mažo tankio lipoproteinai
- PAL** – periferinė arterijų liga
- PON1** – paraoksonazė-1
- ROS** – aktyviosios deguonies formos (angl. *Reactive oxygen species*)
- ŠKL** – širdies ir kraujagyslių ligos
- ŠN** – širdies nepakankamumas
- TGF-β** – transformuojantis augimo faktorius
- TNF-α** – navikų nekrozės faktorius
- TTL** – tarpinio tankio lipoproteinai (angl. *Intermediate-density lipoprotein, IDL*)
- TLR** – trigliceridais prisotinti lipoproteinai (angl. *Triglyceride-rich lipoproteins,*)
- ŪKS** – ūminis koronarinis sindromas
- VAL** – vainikinė arterijų liga
- VCAM-1** – kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1

1. ĮVADAS

Širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) jau daugelį dešimtmečių išlieka vienas reikšmingiausių žmonijos sveikatos iššūkių. Kardiovaskulinių ligų paplitimas pasaulyje per laikotarpį nuo 1990 iki 2019 metų padidėjo beveik dvigubai – nuo 271 iki 523 milijonų atvejų. Prognozuojama, kad iki 2050 metų šis skaičius išaugs dar apie 90 % (1,2). Lietuvoje, kaip ir daugumoje Europos valstybių, ŠKL išlieka lyderiaujanti mirties priežastimi. Higienos instituto duomenimis, 2023 m. net 52,1 % visų šalies mirčių buvo susijusios su ŠKL (3). Nepaisant medicinos pažangos, kardiovaskulinių ligų našta nemažėja – vis daugiau pacientų suseraga jaunesniame amžiuje. Didėjantis rizikos veiksnių paplitimas, ypač globalizacijos ir urbanizacijos kontekste, lėmė augantį ŠKL dažnį, sukeldamas didžiulę našą sveikatos apsaugos sistemai.

Aterosklerozė yra pagrindinė ŠKL patogenezės grandis, lemianti tokias ligas kaip miokardo infarktas (MI), išeminė kardiomiopatija, insultas, aortos aneurizma ar periferinių arterijų liga (PAL). Tarptautinėse gairėse mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-Ch) koncentracija išlieka pagrindiniu gydymo taikiniu ir rizikos vertinimo kriterijumi (4). Nors pastaraisiais dešimtmečiais buvo pasiekta daug proveržių gydant ŠKL, liekamoji rizika susirgti vis dar išlieka labai didelė – siekia net 70 % (5). Šis reiškinys dažnai siejamas su įvairiais veiksniais, įskaitant kitus aterogenezėje dalyvaujančius lipoproteinus, uždegimines ligas ir medžiagų apykaitos sutrikimus. Tai skatina ieškoti pažangesnių diagnostikos ir gydymo metodų. Todėl vis daugiau dėmesio skiriama papildomiems biocheminiams žymenims, kurie galėtų pateikti vertingų įžvalgų apie individualią paciento riziką ir ligos progresavimą, ypač ankstyvose aterosklerozės stadijose.

Ši išplėstinė literatūros apžvalga akcentuoja naujas aterogenezės sampratas, kurios ne tik plečia supratimą apie šių ligų grupės etiologiją, bet ir suteikia galimybes tobulinti diagnostikos bei gydymo strategijas. Biocheminiai žymenys, apimantys lipidų apykaitos, uždegimo, oksidacinio streso bei trombozės procesus, tampa itin svarbūs siekiant aiškiau suprasti aterosklerozės patogenezę ir geriau vertinti ŠKL riziką.

Darbo tikslas:

Atrinkti ir išanalizuoti naujausias mokslines publikacijas, kuriose nagrinėjami ankstyvieji aterosklerozės biocheminiai žymenys bei jų reikšmė širdies ir kraujagyslių ligų etiopatogenezėje.

Darbo uždaviniai:

1. Išanalizuoti naujausius mokslinius straipsnius ir tyrimus nagrinėjančius specifinius biocheminius žymenis, susijusius su ankstyvos aterosklerozės nustatymu.

2. Įvertinti lipoproteinų, uždegiminių, trombozės, oksidacinio streso žymenų ir mikroRNR vaidmenį kardiovaskulinių ligų etiopatogenezėje bei jų pritaikymo galimybes klinikinėje praktikoje.

2. LITERATŪROS ŠALTINIŲ PAIEŠKOS STRATEGIJA

Literatūros paieškai pasirinktos PubMed, ScienceDirect, Google Scholar elektroninės duomenų bazės. Paieškoje naudoti šie raktiniai žodžiai bei jų deriniai, įskaitant MeSH terminus: *biochemical marker, biomarker, lipoprotein, cytokine, c-reactive protein, cell adhesion molecule, fibrinogen, homocysteine, oxidative stress marker, microRNA, atherosclerosis, early atherosclerosis, cardiovascular disease, etiology, pathogenesis*. Vykdamt straipsnių peržiūrą, buvo taikyti šie įtraukimo kriterijai:

- 1) Didžioji dalis šaltinių buvo publikuoti per pastaruosius 5 metus (2019-2025 m.); o senesniuose šaltiniuose pateikta informacija yra cituojama kaip pagrindinė literatūra ir naujuose straipsniuose.
- 2) publikacija anglų kalba;
- 3) nemokamai arba per VU tinklą prieinamas pilnatekstis straipsnis;
- 5) turinys atitinka apžvalgos tikslą.

Paskutinė mokslinės literatūros paieška atlikta 2025 m. kovo 31 d. nurodytose duomenų bazėse.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1. Aterosklerozės klinikinė reikšmė

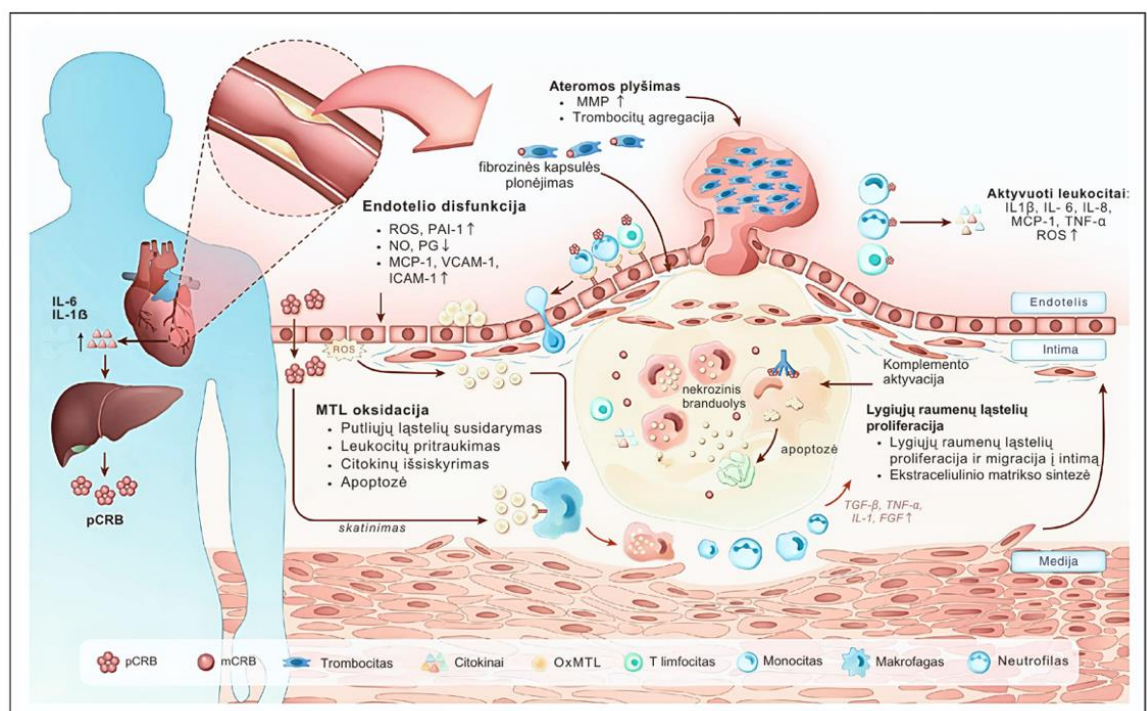
Aterosklerozė yra procesas, prasidedantis ankstyvame amžiuje ir turintis reikšmingą įtaką širdies bei kraujagyslių sistemos būklei. Tyrimai rodo, kad aterosklerozės vystymasis prasideda jau vaikystėje, pirmiausia pažeidžiant klubines arterijas ir pilvo aortą. Rizikos veiksniai, tokie kaip nutukimas, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, hiperlipidemija skatina šio proceso progresavimą (6,7). PESA (angl. *Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*) tyrimo rezultatai parodė, kad 71 % vidutinio amžiaus vyrų ir 48 % moterų turi subklinikinės aterosklerozės požymių (8).

Aterosklerozinės plokštelės pasižymi ilgamete lipidų, uždegiminių ir lygiųjų raumenų ląstelių kaupimo ir transformacijos procesu kraujagyslių intimoje. Ateroskleroziniam procesui progresuojant, didėjanti ateroma mažina kraujagyslės spindį ir riboja kraujo pratekėjimą, lemiant audinių hipoksiją (9,10). Laikui bėgant, aterosklerozinės plokštelės gali tapti nestabilios ir plyšti, sukeldamos trombozę. Tai lemia kraujotakos obstrukciją ir visišką išemiją, sukeliančią negrįžtamus audinių pažeidimus kraujotakos sutrikimo vietoje bei gyvybei pavojingas būkles, tokias kaip miokardo infarktas (MI) ar išeminis insultas. Kita aterosklerozės išraiška – periferinių arterijų liga (PAL), kuriai būdingas

ilgalaikis sumažėjęs kraujo tiekimas į galūnes, sukeliantis protarpinį šlubavimą, skausmą, išemines opas ir audinių nekrozę. Šios būklės pabrėžia sisteminį aterosklerozės poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai. Klinikinė ir subklinikinė aterosklerozė skiriama pagal tai, ar išreiškiami išeminės kilmės simptomai. Perėjimas nuo subklinikinės prie kliniškai akivaizdžios ligos gali trukti dešimtmečius ir pasireikšti staigia klinicine manifestacija. Tokie vaizdavimo metodai kaip kraujagyslių ultragarsinis tyrimas ir kompiuterinė angiografija leidžia įvertinti miego arterijos intimos ir medijos storį (angl. *carotid intima-media thickness*, CIMT) bei vainikinių arterijų kalcio kiekio indeksą (angl. *coronary artery calcium score*, CAC), padedant identifikuoti rizikos grupės asmenis ir laiku taikyti prevencines priemones (10). Biocheminiai žymenys, tokie kaip lipidų profilis, uždegiminiai ir naujieji molekuliniai žymenys, dar labiau išplečia rizikos vertinimo galimybes ir prisideda prie veiksmingesnių prevencijos strategijų taikymo.

3.2. Aterosklerozės patogenezės samprata

Aterosklerozė yra charakterizuojama kaip intimos fibrozinų plokštelių, turinčių centrinį lipidais pripildytą branduolį, susidarymas stambių arterijų sienelėje (10,11). Šiuolaikinė koncepcija aterosklerozę apibrėžia kaip lėtinį, sudėtingą sisteminį uždegiminį procesą, kuris inicijuojamas dviejų pagrindinių veiksnių – kraujagyslių endotelio disfunkcijos ir lipidų kaupimosi (7,9). Šiame procese dalyvauja ir sąveikauja platus spektras biologiškai aktyvių medžiagų – fermentai, lipidai, endotelio ląstelės, citokinai, cirkuliuojančios mononuklearinės ląstelės (11).



1 paveikslėlis. Aterogenezės procesas ir jame dalyvaujančios biologiškai aktyvios molekulės (12)

1 paveikslėlyje pavaizduotą aterosklerozinio proceso patogenezinį mechanizmą galima išskirti į šiuos etapus:

1) Endotelio pažeidimas ir disfunkcija

Fiziologinėmis sąlygomis endotelio ląstelės gamina azoto oksidą (NO), prostaciklinus (PG), endotelinus bei kitas aktyvias medžiagas, kurios atlieka svarbų vaidmenį reguliuojant kraujagyslių tonusą, slopinant trombocitų ir leukocitų adheziją, palaikant metabolinę homeostazę bei užtikrinant endotelio barjero vientisumą (13–15). Arterinė hipertenzija, dislipidemija, cukrinis diabetas, nutukimas, rūkymas, hiperhomocisteinemija, hemodinaminiai pokyčiai ir infekcijos sukelia oksidacinį stresą ir uždegimą, pažeidžiant endotelį (7,14). Tai lemia NO, PG produkcijos sumažėjimą, NLRP3 inflamomosos ir branduolio faktoriaus kappa B (NF-κB) signalinio kelio suaktyvinimą, skatinantį didesnę adhezijos molekulių genų ekspresiją bei reaktyviųjų deguonies formų (ROS) ir uždegiminių citokinų išskyrimą (12,16,17).

2) Lipidų infiltracija

Pažeistas endotelis tampa pralaidesnis, todėl MTL gali prasiskverbti į arterijos sienelės subendotelinį sluoksnį (7,14). Čia MTL oksiduojamas laisvųjų radikalų (superoksido, hidroksilo radikalų), esančių tarpląsteliniame matrikse (15).

3) Monocitų adhezija ir uždegimas kraujagyslių sienelėje

Dėl adhezijos ir chemotaksinių molekulių ekspresijos vyksta trombocitų ir monocitų agregacija bei prisijungimas prie pažeisto endotelio, jų migracija į subendotelinį sluoksnį ir monocitų diferenciaciją į makrofagus. Makrofagai absorbuoja oksiduotus MTL ir virsta putliosiomis ląstelėmis, kurios kaupiasi ir formuoja riebalinius ruoželius - ankstyviausius aterosklerozės pažeidimus. Aktyvuoti makrofagai, išskiria citokinus ir chemokinus (IL1β, IL-8, MCP-1, TNF-α), audinių faktorių atpalaidavimą, kurie dar labiau sustiprina uždegiminį procesą. Putliosios ląstelės patiria apoptozę ir prisideda prie besivystančios plokštelės nekrozinio branduolio formavimo (15,16).

4) Lygiųjų raumenų ląstelių proliferacija ir fibrozinio dangalo susidarymas

Makrofagai, T limfocitai ir endotelioцитai sekretuoja tranformuojantį augimo faktorių (TGF-β), navikų nekrozės faktorių (TNF-α), interleukiną-1 (IL-1) ir fibroblastų augimo faktorių (FGF). Dėl to lygiųjų raumenų ląstelės migruoja iš kraujagyslių vidurinio sluoksnio į intimą, proliferuodamos ir sintetindamos naujus ekstraląstelinius matrikso komponentus, proteoglikanus, taip formuodamos fibrozinę kapsulę aplink lipidų branduolį (13,16).

5) Kalcifikacija ir neovaskuliarizacija

Aterosklerozei progresuojant, kraujagyslės spindis mažėja, o dėl nepakankamo deguonies tiekimo aktyvuojamas kompensacinis mechanizmas – išskiriamas hipoksijos sukeltas faktorius-1α (HIF-1α), kraujagyslių endotelio augimo faktorius (VEGF) ir kiti angiogenezę reguliuojantys modulatoriai. Šie veiksniai skatina naujų kraujagyslių formavimąsi iš adventicijos *vasa vasorum*

srities, kurios auga į aterosklerozinės plokštelės pamatą. Pažengusiose aterosklerozės stadijose vyksta kraujagyslių kalcifikacija, didinanti aterosklerozinės plokštelės plyšimo riziką (13,16).

6) Plokštelės plyšimas ir trombozė

Lėtinė uždegiminė reakcija tęsiasi tol, kol uždegiminės ląstelės infiltruoja plokštelę, sukeldamos plokštelės nestabilumą ir plyšimą (16). Citokinai (IL-1 β , TNF- α) skatina makrofagus išskirti įvairias matriksio metaloproteinazes (MMP), kurios skaido intersticinį kolageną ir lemia fibrozinės kapsulės plonėjimą (18). Plyšimo metu išlaisvinti plokštelės komponentai sąveikauja su trombogeniniais kraujo faktoriais, aktyvuodami trombocitus ir krešėjimo kaskadą, kas gali sukelti trombozę (16).

3.3. Biocheminių žymenų grupės ir jų reikšmė ŠKL

Biocheminiai žymenys yra aktyvios molekulės, kurios atspindi biologinius ir patologinius procesus gyvuose organizmuose. Tyrimų duomenimis, nustatyti įvairūs biomarkeriai, susiję su skirtingais aterosklerozės patofiziologiniais mechanizmais, atspindintys pagrindinius patologinius procesus – endotelio disfunkciją, lipidų apykaitos sutrikimus, uždegiminę reakciją ir oksidacinį stresą. 1 lentelėje yra pagrindiniai lipidų, uždegimo, oksidacinio streso ir trombozės žymenys bei keli nauji biocheminiai rodikliai, susiję su ateroskleroze bei ŠKL rizika, kurie bus nagrinėjami šioje literatūros apžvalgoje.

1 lentelė. Ankstyvosios aterosklerozės biocheminiai žymenys

Žymenų kategorija	Žymenys
Lipidų apykaitos žymenys	MTL-Ch, OxMTL, sdMTL, DTL-Ch, ne-DTL-Ch, Lp(a), trigliceridai, ApoB, ApoA1, ApoE, ApoC, ApoM
Uždegimo žymenys	CRB, djCRB, Lp-PLA2, IL-6, TNF- α , IL-1 β , M-CSF, G-CSF, MCP-1, V-CAM, I-CAM, E-selektinas, P-selektinas
Hematologiniai žymenys	RDW, MVP, baltjo kraujo ląstelių skaičius ir jų santykiai
Oksidacinio streso žymenys	MDA, PON1, MPO
Trombozės žymenys	Hcy, fibrinogenas
Epigenetiniai žymenys	MikroRNR

3.3.1. Lipidų apykaitos žymenys

Lipidai atlieka svarbų vaidmenį aterosklerozės patogenezėje. Dėl savo hidrofobinių savybių, kraujo plazmoje cirkuliuojantys lipidai yra transportuojami lipoproteinų pavidalu, susijungus su specifiniais apolipoproteinais. Pagal dydį, tankį bei lipidų ir apolipoproteinų santykį, lipoproteinai skirstomi į klases (19).

3.3.1.1. Mažo tankio lipoproteinų cholesterolis (MTL-Ch)

Mažo tankio lipoproteinai (MTL) yra pagrindiniai cholesterolio pernešėjai į arterijų sieneles, o juose esantis cholesterolio kiekis sudaro didžiąją dalį bendro plazmos cholesterolio. Padidėjusi MTL-Ch koncentracija plazmoje skatina šių lipoproteinų prasiskverbimą per pažeistą endotelį į arterijų intimą transcitozės būdu. Jų kaupimasis stambiuųjų ir vidutinio dydžio arterijų subendoteliniame sluoksnyje yra esminis aterosklerozės pradžios ir progresavimo veiksnys (15).

Tarptautinėse gairėse MTL-Ch koncentracija yra svarbiausias gydymo taikinyss ir vienas iš esminių rodiklių vertinant pacientų kardiovaskulinę riziką (4,20). Nustatyta, kad kiekvieno 1 mmol/L MTL-Ch sumažėjimas sumažina didžiųjų nepageidaujamų kardiovaskulinių reiškinių (angl. *major adverse cardiac event*, MACE) riziką 20-25% (21,22). Didelės apimties retrospektyvinė studija taip pat patvirtino šiuos radinius ir išnagrinėjusi 102245 pacientų, sergančių VAL, duomenis, nustatė, kad 7,9 % pacientų, kurių MTL-Ch koncentracija kraujyje viršija 2,6 mmol/L, patiria MACE 12 mėnesių laikotarpyje, o sergant 2 tipo cukriniu diabetu, šis dažnis išauga iki 11,8 % (23). Tačiau Mortensen ir kt., ištyrę daugiau nei 23 000 pacientų per 16 metų laikotarpį, nustatė, kad MTL-Ch ir kardiovaskulinių įvykių rizikos sąsaja randama tik pacientams, kuriems objektyviai diagnozuota aterosklerozė (CAC>0). Šie rezultatai rodo, kad MTL-Ch labiau tinkamas tolimosioms išeitims vertinti (24).

Kelių multicentrinių studijų rezultatai parodė, kad aterosklerozės progresavimui svarbus padidėjusio MTL-Ch ekspozicijos laikas. Įrodyta, kad ŠKL rizika priklauso nuo bendros kumuliacinės MTL-Ch koncentracijos, tai yra padidėjusio MTL-Ch koncentracijos poveikio trukmės. Lyginant skirtingo amžiaus grupes, turinčios tokį patį aterosklerozės kumuliacinį lygmenį, didesnė rizika susirgti ŠKL ateityje tenka jaunesnio amžiaus grupės pacientams. Todėl svarbu išlaikyti optimalų MTL-Ch kiekį visose pacientų amžiaus grupėse (25,26). Buvo nustatyta, kad ir lipidų koncentracijų svyravimai turi įtakos kardiovaskulinei rizikai – didelis MTL-Ch ir DTL-Ch koncentracijų variabiliškumas siejamas su padidėjusia MI ir bendro mirtingumo rizika (27).

Maži tankūs MTL (sdMTL). MTL molekulės dėl skirtingo dydžio ir tankio yra išskiriamos į du tipus: didelius, plūduriuojančius mažo tankio lipoproteinus (angl. *large-buoyant*, lbLDL) ir mažus, tankius mažo tankio lipoproteinus (angl. *small-dense*, sdLDL). Didesnį aterogeniškumo potencialą

turi sdMTL molekulės, kurios dėl savo mažo dydžio, mažesnio afiniteto MTL receptoriams, ilgiau cirkuliuoja kraujo plazmoje, ko pasekoje yra efektyviau oksiduojamos ir greičiau penetruoja per pažeistą kraujagyslių endotelį. Dėl šių savo savybių sdMTL laikomas aterogeniškiausiu lipoproteinų žymenimi (28,29).

Nustatyta, kad sdMTL-Ch reikšmingai koreliuoja su dj-CRB, bendru leukocitų skaičiumi, jų frakcijų pokyčiais bei fibrinogeno koncentracija. Be to, sdMTL-Ch yra glaudžiai susijęs su hemoglobino ir hemokrito pokyčiais – veiksniais, turinčiais įtakos kraujo viskoziškumui. Šie duomenys leidžia manyti, kad sdMTL-Ch yra stipriai susijęs su uždegimo ir trombozės procesais vykstančiais aterogeneizės metu bei padidėjusia tromboemboline rizika (30).

sdMTL-Ch yra pranašesnis žymuo nei MTL-Ch vertinant miego arterijų intimos storio progresavimą (29,31). Yue Qi ir kt. nustatė, kad sdMTL-Ch padidėjimas virš ribinės vertės susijęs su dvigubai didesne miego arterijų aterosklerozės progresavimo rizika. Ši padidėjusi rizika reikšminga net asmenims, kurių MTL-Ch arba ne-DTL-Ch lygis yra žemas ir patenka į vidutinės arba mažos ŠKL rizikos pacientų grupę (31). Pastaraisiais metais publikuotos prospektyvinės studijos įrodė, kad sdMTL-Ch yra nepriklausomas ir reikšmingas biocheminis žymuo vertinant širdies ir kraujagyslių įvykių riziką tiek sveikiems asmenims, tiek pacientams po MI. Šis žymuo jautrus net ir taikant statinų terapiją ir esant palyginti gerai kontroliuojamiems MTL-Ch ir trigliceridų koncentracijai kraujyje (32–34). Nustatyta, kad sdMTL koncentracija viršijanti 32,6 mg/dL (0,72 mmol/L) yra susijusi su didesniu MACE dažniu (32).

Duran ir kt. prospektyvinio tyrimo išvadose teigiama, kad sdMTL netinkamas PAL rizikos vertinimui. Nors abiejų ligų etiologija siejama su ateroskleroze, išskiriami skirtingi aterosklerozinių plokštelių fenotipai: MI atveju būdingas nestabilių plokštelių susidarymas, susijęs su plonų skaidulinių dangų ir didelių lipidinių šerdžių buvimu, o PAL būdingos stabilesnės, fibrokalcifikuotos plokštelės. Kadangi sdMTL molekulės oksiduojamos greičiau nei MTL, susidaro didesnis oksiduotų MTL dalelių kiekis, kuris yra tiesiogiai siejamas su plokštelių nestabilumu tiek vainikinėse, tiek miego arterijose (35).

Oksiduoti MTL (OxMTL). Įvykus MTL infiltracijai į arterijos sienelę, šie lipoproteinai yra modifikuojami ir įgauna oksiduotą formą. Šie struktūriniai pokyčiai lemia MTL aterogeninių savybių įgyjimą. Procesas vyksta dėl kraujagyslių sienelėje esančių laisvųjų radikalų ir fermentų tokių kaip NADPH oksidazė (NOX), mieloperoksidazė (MPO), lipooksigenazė (LOX), ksantino oksidazė (XO). Oksiduoti mažo tankio lipoproteinai (OxMTL) lemia MCP-1, M-CSF, ICAM-1, VCAM-1 aktyvumą kraujagyslių endoteliocituose, tampa monocitų chemoatraktantai, skatina jų adheziją bei imobilizaciją pažeidimo vietoje, augimo faktorių ir citokinų sekreciją. Oksiduotus MTL atpažįsta „šiukšliniai“ receptoriai (angl. *scavenger receptors*), įskaitant šiai molekulei specifinis į lektiną panašus oxMTL receptorių 1 (LOX-1). Dėl to OxMTL yra fagocituojami makrofagų, o tai lemia

putotųjų ląstelių formavimąsi. Šios ląstelės arterijos intimoje sudaro gelsvos spalvos lipidinį ruoželį, kuris vėliau tampa aterosklerozine plokštele (11,36).

Tačiau OxMTL vaidmuo svarbus ne tik aterosklerozinio proceso pradžioje, bet ir tolimesniuose jo etapuose. Žinoma, kad OxMTL didina MMP genų ekspresiją makrofaguose, fermentų, kurie skaido kolageną kraujagyslių sienelėje, taip veikiant aterosklerozės plokštelės fibrozinę kepurėlę ir didinant plokštelės nestabilumą. Todėl OxMTL žymuo gali būti informatyvus nustatant aterosklerozinių plokštelių būklę. Wozniak ir kt. prospektyvinė studija parodė, kad OxMTL ir MMP-9 koncentracija kraujyje ženkliai padidėja esant nestabilioms aterosklerozinėms plokštelėms. Plokštelių nestabilumui identifikuoti OxMTL žymens jautrumas siekia 91,18 %, o specifiskumas – 78,79 %, taikant 31,14 ng/mL (>125 nmol/L) slenkstinę vertę. Todėl šis žymuo galėtų būti naudojamas klinikinėje praktikoje atrenkant pacientus, kuriems indikuotina pažeistos arterijos endarterektomija (37). Hong ir kt. sisteminės apžvalgos ir metaanalizės rezultatai parodė, kad OxMTL koncentracija reikšmingai padidėjusi pacientams, sergantiems lėtinėmis uždegiminėmis ligomis, patvirtinant šių ligų ryšį su kardiovaskuline rizika (38).

3.3.1.2. Ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolis (ne-DTL-Ch)

Ne didelio tankio cholesterolis (ne-DTL-Ch) yra išvestinis dydis, kuris apskaičiuojamas DTL-Ch koncentraciją atėmus iš bendrojo cholesterio kiekio. Gauta reikšmė apima ne tik MTL, bet ir kitus apoB turinčius ir aterosklerozės vystymuisi svarbius lipidų žymenys, tokius kaip labai mažo tankio lipoproteinus (LMTL), tarpinio tankio lipoproteinus (TTL), lipoproteiną (a) (Lp(a)) bei chilomikronus (19). Tiriant priežastis, kodėl kardiovaskulinė rizika išlieka padidėjusi nepaisant gydymo ir MTL-Ch sumažėjimo, vis daugiau dėmesio skiriama šiems trigliceridais prisotintiems lipoproteinams (angl. *Triglyceride-rich lipoproteins*, TRL) ir juose esančiu likutiniu cholesteroliu (35). Keli pastarųjų metų prospektyviniai tyrimai įrodė, kad ne-DTL-Ch yra tinkamesnis liekamosios MI bei kitų kardiovaskulinių ligų ir mirtingumo nuo jų rizikos įvertinimui pacientams sergantiems išemine širdies liga ir turintiems gerai kontroliuojamą MTL-Ch (39,40). Metaanalizės duomenimis, kurioje buvo analizuojami 29 klinikiniai tyrimai, ne-DTL-Ch slenkstinė vertė mažiau nei 130 mg/dL (3,36 mmol/L) yra susijusi su mažesniu kardiovaskuliniu mirtingumu (41).

Ne-DTL-Ch žymuo, priešingai nei pagal Friedewald formulę apskaičiuojamas MTL-Ch, išlieka tikslus, esant kraujo trigliceridų koncentracijai didesnei nei 4,5 mmol/L. Todėl šis rodiklis laikomas priritetiniu kardiovaskulinės rizikos vertinimo žymeniu pacientams sergantiems cukriniu diabetu ar turintiems metabolinį sindromą. Įvertinus šio biocheminio žymens potencialą, ne-DTL-Ch, kaip naujas kintamas rizikos veiksnys, įtrauktas į 2021 metais Europos kardiologų draugijos (EKD)

širdies kraujagyslių ligų prevencijos gairėse atnaujintą širdies kraujagyslių ligų rizikos vertinimo sistemą SCORE2 (angl. *Systemic Coronary Risk Evaluation 2*, SCORE2) (4).

3.3.1.3. Didelio tankio lipoproteinų cholesterolis (DTL-Ch)

Didelio tankio lipoproteinai (DTL) atsakingi už atvirkštinį cholesterolio transportą, tai yra cholesterolio pernašą iš periferinių audinių į kepenis. Vėliau šis cholesterolis yra sekretuojamas tulžies pavidalu. DTL turi tiesioginį ateroprotekcinį poveikį, kadangi šalina cholesterolio perteklių iš putotų ląstelių, esančių arterijų sienelėse. Šis procesas vyksta per pagrindinį DTL struktūrinį apolipoproteiną Apo-A1, jam prisijungiant cholesterolio daleles (15,42). DTL molekulės taip pat pasižymi antiuždegiminėmis, antioksidacinėmis ir antitrombozinėmis savybėmis, mažindamas adhezijos molekulių aktyvumą bei skatindamas endotelio ląsteles gaminti prostaciklinus ir NO (43).

Nors atvirkštinis ryšys tarp DTL-Ch ir ŠKL rizikos yra gerai žinomas, DTL-Ch antiprotekcinis poveikis nėra universalus – DTL praranda teigiamą efektą esant labai didelėms koncentracijoms, o DTL-Ch koncentracijai pasiekus ≥ 80 mg/dl ($\geq 2,07$ mmol/L) vyrams, ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,59$ mmol/L) moterims tampa padidėjusios kardiovaskulinės rizikos veiksnium (44,45). Atlikti klinikiniai tyrimai parodė, kad DTL-Ch koncentraciją kraujyje didinantys preparatai kaip fibratai, niacinas, cholesterolio esterių pernašos baltymo (CETP) inhibitoriai nesumažina ŠKL rizikos pacientams, gydomiems statiniais (46).

Naujausi eksperimentiniai ir genetiniai tyrimai kelia abejonių dėl priežastinio ryšio tarp DTL-Ch ir sumažėjusios kardiovaskulinių ligų rizikos (47,48). Todėl pastaruoju metu vis daugiau dėmesio skiriama DTL-Ch funkcijos tyrimams, ypač cholesterolio išnešimo gebai. Iki šiol atlikti tyrimai patvirtina, kad didesnė cholesterolio išnešimo geba yra nepriklausomai susijusi su mažesne nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių rizika, todėl ateityje ji gali tapti potencialiu biomarkeriu kardiovaskulinės rizikos vertinimui (49).

3.3.1.4. Trigliceridai

Trigliceridai bei trigliceridais prisotinti lipoproteinai (TRL) laikomi aktyviais aterogenezes proceso mediatoriais (9,50). Hipertigliceridemija pripažįstama kaip liekamasis ŠKL rizikos veiksnys statiniais gydomiems pacientams. Penkerių metų trukmės stebėjimo kohortinėje studijoje, kurioje dalyvavo 27953 statiniais gydomi pacientai, kurių MTL-Ch koncentracija buvo normos ribose, nustatyta, kad hipertigliceridemija (2,2-5,6 mmol/l) nepriklausomai didina MI ir VAL sąlygotos revaskuliarizacijos riziką (51). Šiuo metu aktyviai tiriamas plozasiranas ir zodasiranas – interferuojančių RNR (angl. *small interfering RNA*, siRNR) pagrindu sukurti vaistai. Plozasiranas taikosi į *APOC3* geno informacinę RNR (angl. *messenger RNA*, mRNR), mažina apoC-III baltymo

sintezę kepenyse ir reikšmingai sumažina trigliceridų kiekį kraujyje. Zodasiranas slopina į angiopoetiną panašaus baltymo 3 (angl. *Angiopoietin-like protein 3*, ANGPTL3) genų raišką, sintezę bei sekreciją kepenyse. Šių vaistų veiksmingumas ir saugumas šiuo metu vertinami keliuose klinikiniuose tyrimuose, įskaitant SHASTA-3, SHASTA-4 bei ARCHES-2 (52–54).

3.3.1.5. Lipoproteinas (a)

Lipoproteinas (a) (Lp(a)) yra sferinės formos plazmos lipoproteinas, kurio sudėtis panaši į MTL. Prie jo sudėtinio apolipoproteino B-100 (ApoB-100) kovalentiškai per disulfidinius ryšius yra prisijungęs papildomas glikoproteinas – apolipoproteinas (a) (55). Lp(a) yra paveldimas, genetiškai nulemtas biomarkeris, kurio koncentraciją kraujyje 90 % lemia vieno nukleotido variantai LPA gene. Manoma, kad Lp(a) lygis kraujyje išlieka gana stabilus visą žmogaus gyvenimą, o kas penktas žmogus turi padidėjusį Lp (a) kiekį ($Lp(a) > 120 \text{ nmol/L}$) (55,56). 2019 m. EKD dislipidemijų gydymo gairėse bei 2022 m. Europos aterosklerozės draugijos (EAD) konsensusu rekomenduojama kiekvienam asmeniui bent vieną kartą per gyvenimą išmatuoti Lp(a), siekiant individualiai įvertinti kardiovaskulinę riziką (57,58).

Dėl apolipoproteino (a) savo sandaroje, Lp (a) yra laikomas aterogeniškesniu už MTL (59). Lp(a) pasižymi didesniu afinitetu užląsteliniams kraujagyslių intimos komponentams, todėl kaupiasi proteoglikanų gausiuose intimos regionuose. Šis kaupimasis papildo kitus aterosklerozinius mechanizmus: endotelio barjero pažeidimą, putotų ląstelių formavimąsi bei uždegimą skatinančių citokinų išskyrimą. Lp(a) taip pat stimuliuoja kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių migraciją ir proliferaciją, o dėl apolipoproteino (a) panašumo į plazminogeną, slopinama fibrinolizė ir taip skatinama trombozė (55,56). Manoma, kad lipoproteinų dalelių uždegiminis poveikis daugiausia kyla dėl prie jų prisijungusių oksiduotų fosfolipidų (60).

Nepriklausomai nuo kitų lipoproteinų žymenų, Lp(a) yra susijęs su aterosklerozinėmis širdies ir kraujagyslių ligomis (61,62). Tyrimais įrodyta asociacija tarp Lp(a) ir aortos vožtuvo stenozės, vainikinių ir periferinių arterijų ligų, išeminio insulto ir ŠN (56,63,64). Pastebima atvirkštinė koreliacija su hemoraginio insulto rizika, kuri gali būti siejama su Lp(a) trombotinėmis savybėmis (65). Taip pat Lp(a) koreliuoja su krūtininės aortos, širdies vožtuvų ir koronarinių arterijų kalcifikacija, kas yra naudinga vertinant subklinikinę aterosklerozę be vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos (KT-A) poreikio (66,67). Nors rezultatai prieštaringi ir varijuoja skirtingose pacientų grupėse. Tiriant Lp(a) koncentraciją mažinančių metodų vertę, nustatyta, kad sumažinus lipoproteino (a) kiekį 100 mg/dl, koronarinės širdies ligos rizika gali sumažėti 22–25 %, tai yra panašiai kaip sumažinus MTL-Ch 38,67 mg/dl (1 mmol/l) gydant statiniais (61). MESA (angl.

Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) tyrimo rezultatai parodė, kad Lp(a) neturi stiprios koreliacijos su koronarinių arterijų kalcifikacija lyginant su kitais lipidų žymenimis (68).

Genetiniai asociacijų tyrimai ir ilgalaikiai prospektyvūs tyrimai parodė, kad Lp(a) gali būti vienas svarbiausių genetinių veiksnių, turinčių įtakos žmogaus gyvenimo trukmei ir bendrai sveikatai, dėl jo stipraus ryšio su širdies ir kraujagyslių bei širdies vožtuvų ligomis (69). Jungtinėse Amerikos valstijose atliktas retrospektyvinis tyrimas, kurio tiriamųjų grupę sudarė 8732 pacientai, sergantys ŠKL, parodė, kad pacientai, turintys didesnę Lp(a) koncentraciją, yra dažniau hospitalizuojami, dažniau atliekamos revaskuliarizacijos procedūros ir hospitalizacijos trukmė yra ilgesnė, lyginant su pacientais, kurių Lp(a) koncentracija neviršija ribinės vertės (70).

3.3.1.6. Apolipoproteinai

Apolipoproteinas B (ApoB). ApoB yra pagrindinis baltymas MTL, LMTL ir Lp(a) dalelėse. Šis žymuo yra kiekybinis šių aterogeninių lipoproteinų, cirkuliuojančių kraujotakoje, rodiklis (19). Didelės apimties perspektyvinės studijos kartu su Mendelio atsitiktinių imčių analize patvirtino hipotezę, kad VAL etiologija labiau susijusi su ApoB turinčių dalelių skaičiumi nei su jose esančiu cholesterolio ar trigliceridų kiekiu, pabrėžiant ApoB potencialą kaip jautresnio kardiovaskulinės rizikos žymens nei MTL-Ch (71,72). Taip pat ApoB yra laikomas priežastiniu lipoproteinu siejamu su PAL rizika (73). Jungtinės Karalystės Biobanko Mendelio randomizacijos studijos rezultatai teigia, kad padidėjusi ApoB koncentracija siejama ne tik su ŠKL rizika, trumpesne gyvenimo trukme, bet ir 2 tipo cukrinio diabeto rizika, priešingai nei MTL-Ch (74).

ESC gairėse ApoB minimas kaip alternatyvus žymuo, vertinant kardiovaskulinę riziką pacientams sergantiems hipertrigliceridemija, cukriniu diabetu, metaboliniu sindromu ar turintiems nutukimą (4). ApoB yra laikomas tikslesniu likutinės MI rizikos ir bendro mirtingumo prognozavimo rodikliu nei MTL-Ch žymuo. Johannesen ir kt. atliko pirmąją pacientų, gydytų statiniais, nesutapimų analizę ir įvertino mirties riziką pagal nesutampančius ApoB, ne-HDL-Ch ir MTL-Ch rodiklius. Nustatyta, kad padidėjęs ApoB arba ne-HDL-Ch, bet mažas MTL-Ch kiekis buvo susijęs su padidėjusia kardiovaskulinių įvykių ir mirtingumo rizika, tačiau didelis MTL-Ch ir maža ApoB arba ne-HDL-Ch koncentracija šio ryšio neturėjo. Tad ApoB tinkamas žymuo vertinant kardiovaskulinę riziką pacientams, kuriems nestebimas MTL-Ch padidėjimas (40).

Visgi nepaisant ApoB žymens jautrumo, abejojama ApoB pridėtine verte klinikinėje praktikoje. Jungtinės Karalystės Biobanko atliktame kohortiniame tyrime, į kurį buvo įtraukti 346 686 pacientai, nustatyta, kad ApoB koreliacija su MTL-Ch ir ne-DTL-Ch yra 96%. Buvo padaryta išvada, kad papildomas ApoB ištyrimas kartu su MTL-Ch ar ne-DTL-Ch nepagerina kardiovaskulinės rizikos įvertinimo modelio tikslumo (75). Kitame multicentriniame tyrime, kuriame

buvo tirti lipoproteinų žymenys asocijuojant su koronarinių arterijų kalcifikacija, subklinikinės aterosklerozės forma, ApoB pranašumo prieš standartinius lipidų žymenis taip pat nebuvo pastebėta (76). Khan ir kolegų atlikta 29 klinikinių tyrimų sisteminė apžvalga ir metaanalizė pateikė įrodymų, kad terapinis ApoB mažinimas turi klinikinės naudos, tačiau reikalingi papildomi tyrimai patvirtinti, ar šis poveikis viršija MTL-Ch mažinimo naudą (77).

Apolipoproteinas A1 (ApoA1). ApoA1 yra esminis DTL molekulės struktūrinis bei funkcinis baltymas, kuris dalyvauja atvirkštiniame cholesterolio pernešime, taip mažinant aterosklerozės riziką. Šis apolipoproteinas taip pat pasižymi priešuždegiminėmis savybėmis supresuodamas monocitų, T limfocitų, kraujagyslių ir endotelio adhezijos molekulių ir adipocitų aktyvumą (78). Apo-A1 kiekis yra atvirkščiai proporcingai susijęs su uždegimo žymenimis, įskaitant dj-CRB, TNF- α ir IL-6 (79). Pastebėta, kad maža ApoA1 koncentracija susijusi su silpna cholesterolio pašalinimo geba ir koreliuoja su nekalcifikuotomis aterosklerotinėmis plokštelėmis – ankstyvuojančiu aterosklerozės požymiu, stebimu KT-A (80). ApoA-I koncentracija, žemesnė nei 120,55 mg/dL (1 mmol/L), stebima ir MI pacientų grupėje, todėl šis žymuo galėtų būti potencialus MI rizikos veiksnys (81). Visgi Mendelio atsitiktinių imčių tyrimas reikšmingo priežastinio ryšio tarp ApoA-I koncentracijos ir VAL nenustatė (48). Tai leidžia manyti, jog kiti veiksniai, tokie kaip ApoB ar cholesterolio išnešimo geba gali atlikti svarbesnį vaidmenį ŠKL rizikos vertinime.

Apolipoproteino B ir apolipoproteino A1 santykis (ApoB/ApoA1). ApoB/ApoA1 santykis, atspindintis pusiausvyrą tarp aterogeninių ir antiaterogeninių lipoproteinų, yra reikšmingas kardiometabolinių ligų išsivystymo rizikos žymuo (82). Deng ir kolegų, analizuodami ApoB/ApoA1 santykį pacientams, kuriems atliekama koronarografija, nustatė, kad ūminį koronarinį sindromą (ŪKS) patiriančių pacientų grupėje šis santykis yra reikšmingai didesnis nei pacientams, sergantiems stabilia krūtinės angina. Šis tyrimas pateikia svarbių įrodymų, kad ApoB/A1 yra susijęs su nestabiliomis aterosklerozinėmis plokštelėmis, įskaitant plokštelės kalcifikaciją, eroziją ir plyšimą, ir taip patvirtina jo reikšmę kaip biomarkerio vertinant aterosklerozinių plokštelių pažeidžiamumą (83). Švedų AMORIS kohortinėje studijoje, kurioje dalyvavo 1371000 tiriamųjų, duomenų analizė parodė, kad didelis ApoB/ApoA1 santykis buvo stipriau susijęs su MACE rizika nei vertinant ApoA ir ApoB atskirai (84). Deng ir kolegų atliktoje perspektyvinėje studijoje buvo tirti 36 skirtingi lipidų žymenys ir stipriausią asociaciją su koronarinės širdies ligos rizika sveikų asmenų grupėje turėjo ApoB/ApoA1 santykis bei bendras ApoB kiekis (šansų santykis (OR) $\geq 1,49$ bendroje grupėje, $>1,60$ normolipidemijos grupėje) (85).

Apolipoproteinas C (ApoC). Šie apolipoproteinai gali laisvai judėti tarp skirtingų lipoproteinų dalelių, todėl jų galima rasti susijusių su chilomikronais, LMTL ir DTL, kur jie tiesiogiai dalyvauja lipidų apykaitoje. Apolipoproteinas C-II veikia kaip kofaktorius lipoproteinų lipazei (LPL) – fermentui, atsakingam už trigliceridų hidrolizę TTL, taip skatindamas jų eliminaciją iš organizmo (86). Priešingai, ApoC-III slopina LPL aktyvumą ir inhibuoja apoB turinčių lipoproteinų pašalinimą iš kraujotakos, neleisdamas jiems prisijungti prie ApoB ir ApoE receptorių kepenyse. Dėl šių mechanizmų didėja trigliceridų koncentracija plazmoje, o tai prisideda prie proaterogeninės būklės vystymosi. Be to, padidėjęs ApoC-III kiekis siejamas su padidėjusia trombozės rizika, nes jis koreliuoja su aktyvuotu VII faktoriaus ir antitrombino kompleksu (87). Genetiniai tyrimai pabrėžia priežastinį ryšį tarp ApoC-III kiekio ir širdies bei kraujagyslių ligų rizikos – ištirta, kad APOC3 geno funkcijos praradimo mutacijos yra susijusios su mažesniu trigliceridų kiekiu kraujyje, mažesne VAL bei aortos vožtuvo kalcifikacijos rizika (50,88).

Apolipoproteinas E (ApoE). ApoE yra randamas chilomikronuose, LMTL, TTL ir tam tikroje DTL dalyje. ApoE atlieka ligando funkciją ir sąveikauja su įvairiais receptoriais, tokiais kaip MTL receptoriai (MTLr), heparano sulfato proteoglikanais, su MTLr susijusiu baltymu-1 (LRP1). Šios sąveikos reikalingos efektyviam lipidų liekanų pašalinimui iš kraujo bei cholesterolio apykaitą organizme (89). Dėl apoE koduojančio polimorfinio APOE geno egzistuoja kelios apoE izoformos. Labiausiai ištirti yra trys alelių variantai – $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ir $\epsilon 4$. Šie alelių variantai lemia skirtingą apoE baltymo struktūrą, afinitetą receptoriams ir funkcijas. Nustatyta, kad APOE- $\epsilon 2$ nešiotojams rečiau nustatoma subklinikinė aterosklerozė (90). ApoE4 susijęs su didesniu MTL-Ch kiekiu kraujyje, kadangi slopina MTLr reguliaciją, o tai trikdo lipidų šalinimą iš kraujotakos (91). Todėl ApoE4 siejamas su padidėjusia išeminės širdies ligos rizika (92).

Apolipoproteinas M (ApoM). ApoM, esantis DTL sudėtyje, veikia kaip biologiškai aktyvus sfingolipido sfingozin-1-fosfato (S1P) šaperonas, sudarydamas apoM/S1P kompleksą. Tyrimai parodė, kad šis kompleksas atlieka svarbų vaidmenį palaikant sveiką endotelio barjerą. Būdamas jungtimi tarp DTL ir endotelio ląstelių, apoM/S1P kompleksas sustiprina priešuždegimines ir antiaterogeniškas DTL funkcijas (93). ApoM prisijungus prie S1P receptorių endotelio ląstelėse, slopinamas NF- κ B kelias ir sumažinama ICAM-1, VCAM-1, IL-1 β , IL-6, TNF- α ekspresija. Taip pat sumažėja uždegiminiam procesui būdingos indukuojamos azoto oksido sintazės (iNOS) raiška (94). Chirinos ir kolegų kohortinė studija nustatė, kad sumažėjęs ApoM kiekis yra susijęs su nepalankia prognoze pacientams, sergantiems ŠN (95). Be priešuždegiminio poveikio, apoM/S1P kompleksas pasižymi rezistentiškumo insulinui antiprotektinėmis savybėmis, stiprindamas mitochondrijų funkciją ir skatindamas insulino sekreciją (96). Šios sąveikos su

įvairiais signaliniais keliais, įskaitant insulino ir lipidų apykaitoje, pabrėžia įvairiapusį apoM vaidmenį kardiovaskulinių ligų patogenezėje.

3.3.2. Uždegimo žymenys

3.3.2.1. C-reaktyvus baltymas (CRB)

C reaktyvusis baltymas (CRB) yra gerai žinomas nespecifinis ūminio ir lėtinio uždegimo žymuo. CRB sintezuojamas reaguojant į uždegiminius citokinus, tokius kaip IL-6, TNF- α ir IL-1 β . CRB randamas pažeidžiamų aterosklerozinių plokštelių nekrotinėse zonose. Nustatyta, kad monomerinis CRB (mCRP) aktyvuoja endotelio ir lygiųjų raumenų ląsteles, indukuodamas ROS, kitų uždegiminių citokinių, tokių kaip MCP-1 ir IL-8, išskyrimą bei ICAM-1 ir VCAM-1 ekspresijos didinimą. Be to, mCRB slopina neutrofilų apoptozę ir NO išskyrimą. Padidėjusi CRB koncentracija kraujyje skatina MTL transmembrantinį transportą ir putotų ląstelių susidarymą, taip prisidedant prie aterosklerozės plokštelės formavimosi. CRB taip pat dalyvauja fibrozinės kepurėlės formavimesi, skatindamas lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją per AT-1 receptorių. Vėliau, didindamas MMP ir trombogeninių faktorių (P-selektino, glikoproteino IIb/IIIa) sekreciją, jis prisideda prie aterosklerotinės plokštelės destabilizacijos ir trombozės (12,97).

Klinikinėje praktikoje ŠKL rizikai įvertinti naudojamas didelio jautrumo CRB (dj-CRB). Ši jautresnė ir specifiskesnė CRB forma leidžia tiksliai nustatyti net ir labai mažą CRB koncentraciją kraujyje, todėl yra ypač naudinga diagnozuojant lėtinį uždegimą. Daug aukštos kokybės klinikinių tyrimų patvirtina, kad dj-CRB yra nepriklausomas ŠKL rizikos bei prognostinis žymuo (98–100). Padidėjusi nepalankių širdies ir kraujagyslių įvykių rizika vertinama, kai dj-CRB koncentracija ≥ 2 mg/L (99). Remiantis metaanalizės, į kurią buvo įtraukti 22 602 pacientai iš 26 klinikinių tyrimų, duomenimis, stabilia koronarine širdies liga sergantys pacientai, kurių CRB koncentracija buvo didžiausia, turėjo 77 % didesnę MACE ir net 3,66 karto didesnę bendro mirtingumo riziką palyginti su pacientais, kurių CRB koncentracija buvo mažiausia (101).

Sisteminės apžvalgos duomenimis, pacientams, kuriems išsivystė vainikinių arterijų stentų restenozė, nustatyta didesnė CRB koncentracija, palyginti su tais, kuriems restenozė nepasireiškė (102). Nauja PROMINENT, REDUCE-IT ir STRENGTH tyrimų metaanalizė parodė, kad uždegiminiai žymenys, tame tarpe ir dj-CRB, turi stipresnę asociaciją su būsimais kardiovaskuliniais įvykiais nei MTL-Ch pacientams, vartojantiems statinus (103). MESA studijos rezultatai parodė kad Lp(a) buvo susijęs su ŠKL rizika tik asmenims, kurių CRB lygis buvo padidėjęs, pabrėžiant uždegimo vaidmenį aterosklerozinių kardiovaskulinių ligų vystymesi (104).

Tačiau nepaisant CRB pripažinimo kaip kardiovaskulinės rizikos biomarkerio, tiesioginis CRB vaidmuo aterogenezėje ir ŠKL vystymesi išlieka diskutuotinas. Mendelio randomizacijos tyrimai nepatvirtino priežastinio ryšio su kardiovaskulinėmis ligomis (105). Tačiau manoma, kad tai gali būti susiję su biocheminių tyrimų apribojimais. CRB uždegiminės savybės siejamos su konformaciniais pokyčiais, tačiau standartiniai CRB tyrimai nesugeba atskirti natūraliai cirkuliuojančio pentomerinio CRB (pCRB) nuo prouždegiminio monomerinio CRB (mCRB) izoformos. Tai gali paaiškinti, kodėl genetiniai tyrimai suteikia tik ribotą palaikymą teorijai, kad CRB yra patogeninis veiksnys ŠKL vystymesi (106).

3.3.2.2. Su lipoproteinais susijusi fosfolipazė A2 (Lp-PLA2)

Su lipoproteinais susijusi fosfolipazė A2 (Lp-PLA2) yra makrofagų išskiriamas fermentas, kuris cirkuliuoja kraujotakoje, dažniausiai prisijungęs prie MTL dalelių. Šis fermentas geba hidrolizuoti oxMTL, taip sintetindamas biologiškai aktyvius lipidus - lysofosfatidilcholiną (lysoPC) ir oksiduotas neesterifikuotas riebalų rūgštis (oxNEFA), kurios skatina uždegimą, apoptozę, taip prisidedant prie plokštelių nestabilumo ir plyšimo. Lp-PLA2 yra specifinis kraujagyslių uždegimo žymuo. Padidėję Lp-PLA2 ir lysoPC kiekiai randami plonasienių fibroateromų ir plyšusių plokštelių srityse, tačiau beveik nepastebimos stabiliose plokštelėse (107). Padidėjęs Lp-PLA2 kiekis koreliuoja su pažengusiu aterosklerozės procesu ir didesne kardiovaskulinių įvykių rizika (108,109). Taip pat nustatyta, kad Lp-PLA2 yra ankstyvas biomarkeris, atspindintis miokardo išemijos laipsnį ŪKS sergantiems pacientams, pabrėžiant jo potencialą kaip diagnostinio žymens (110). Nepaisant Lp-PLA2 potencialo kaip aterosklerozės biomarkerio, klinikiniai tyrimai parodė, kad Lp-PLA2 inhibitorių naudojimas neturėjo reikšmingo poveikio kardiovaskulinių įvykių dažnio sumažinimui. Tai rodo, kad nors Lp-PLA2 gali būti naudingas diagnozuojant ir stebint ligos progresavimą, jo terapiniam pritaikymui reikalingi tolimesni tyrimai (107).

3.3.2.3. Citokinai

Citokinai, ląstelių išskiriami baltymai, koordinuojantys tiek specifinio, tiek nespecifinio imuniteto reakcijas, kompleksiskai dalyvauja visuose aterogenezės etapuose, nuo endotelio disfunkcijos ir lipidų kaupimosi kraujagyslių intimoje iki ateromų plokštelių plyšimo (111).

Interleukinas 1 (IL-1). IL-1 citokinų šeimą sudaro 11 ligandų, kurie skirstomi į IL-1, IL-18 ir IL-26 subšeimas (112). Plačiausiai išnagrinėti ir ŠKL etiopatogenezėje svarbiausią vaidmenį atlieka IL-1 β , IL-1 α , IL-18. IL-1 α yra laikomas DAMP (angl. *damage associated molecular patterns*) ir šio citokino prekursorius yra ekspresuojamas mezenchiminėse ląstelėse sveiko žmogaus organizme, tame tarpe ir miokardo bei endotelio ląstelėse. Ląstelių pažeidimo ar nekrozės atveju, IL-1 α yra

išlaisvinamas ir prisideda prie IL-1 β aktyvacijos bei uždegiminio proceso (111,113). IL-1 β ir IL-18 yra aktyvuojami kaspazės-1 per NLRP3 inflammosomos kelią, reaguojant į įvairius veiksnius, tokius kaip cholesterolio kristalai, OxMTL, turbulentinė kraujo tėkmė ar hipoksija. Šioje uždegimo kaskadoje IL-1 β didina leukocitų adheziją prie endotelio ląstelių, lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją, uždegiminių ir prokoaguliacinių mediatorių išskyrimą (114,115). IL-18 dalyvauja gama interferono (IFN- γ) indukavime, taip pat prisideda prie makrofagų ir T ląstelių aktyvacijos (112).

Padidėjusi IL-1 β koncentracija siejama su didesne MACE rizika, mirštamumo rizika po MI bei pacientams sergantiems ŠN (112). IL-1 β veikimo supratimas prisideda prie terapinių strategijų kūrimo naujausiuose tyrimuose – CANTOS III fazės klinikiniame tyrime, įtraukus 10061 pacientus, įrodyta, kad IL-1 β monokloninio antikūno Kanakinumabo skyrimas pacientams, sergantiems stabilia VAL, mažina šių įvykių pasikartojimo riziką (116). Taip pat II fazės klinikiniai tyrimai rodo teigiamus rekombinantinio IL-1 receptorių antagonisto Anakinros rezultatus pacientams, patyrusiems MI su ST segmento pakilimu (STEMI), bei pacientams, sergantiems ŠN su sumažėjusia KSIF (113). COLCOT klinikinio tyrimo išvadose nurodoma, kad kolchicinas, IL-1 β inhibitorius, sumažina išeminių širdies ir kraujagyslių įvykių riziką pacientams, pesirgusiems MI (117).

Interleukinas 6 (IL-6). IL-6, kurį kaip atsaką į uždegimą, oksidacinį stresą ar kraujagyslių pažeidimą išskiria įvairių tipų ląstelės, tokie kaip makrofagai, endotelio ląstelės, adipocitai, hemopoetinės ląstelės, fibroblastai, yra esminis citokinas kardiovaskulinių ligų patogenezėje (111). IL-6 sekrecija siejama su IL-1, kadangi IL-6 yra glaudžiai susijęs su daugiabaltyminio komplekso NLRP3 inflammosomos keliu, kuriame dalyvauja IL-1 β ir IL-18 (115).

IL-6 pasižymi proaterogeninėmis ir prokoaguliacinėmis savybėmis, kadangi skatina ūmios fazės baltymų, tokių kaip CRB ir trombozės prekursorių - fibrinogeno ir plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus-1 (PAI-1) sintezę (118). CIRT (angl. *Cardiovascular Inflammation Reduction Trial*) tyrimas parodė, kad IL-6 ir CRB yra tinkami prognostiniai žymenys vertinant MACE riziką (119). Tačiau skirtingai nei CRB, Mendelio atsitiktinės imties analizės rezultatai patvirtino IL-6 koncentracijos ir kardiovaskulinių reiškinių ryšį (120). Keli plataus masto klinikiniai tyrimai pavirtino IL-6 pranašumą prieš CRB. Nustatyta, kad cirkuliuojančio IL-6 padidėjimas kraujyje (≥ 3.3 pg/mL) turi stipresnę asociaciją su ateroskleroze, ŠN ir kardiovaskuliniu mirtingumu nei dj-CRB (119,121,122). Guo ir kolegų prospektyvinis tyrimas parodė, kad padidėjęs IL-6 kiekis buvo tikslesnis stentų restenozės prognostinis rodiklis nei dj-CRB (123). IL-6 yra potencialus biomarkeris STEMI prognozei vertinti – pastebėta IL-6 koncentracijos koreliacija su miokardo pažeidimo mastu ir miokardo funkcija, įvertintą po 4 mėnesių pacientams su STEMI (124). Cirkuliuojančio IL-6 koncentracija turi nepriklausomą koreliaciją su miego arterijų aterosklerozinių plokštelių būkle ir progresavimo laipsniu, o tai paaiškina ir tyrimais įrodytą IL-6 sąsają su išeminio insulto rizika

(125,126). Tiriant uždegiminių profilių skirtumus skirtingose amžiaus grupėse, nustatyta, kad IL-6, CRP ir VCAM-1 lygis buvo reikšmingai didesnis ankstyvosios VAL grupės pacientams (jaunesniems nei 45 metai) (127). Antrinė CANTOS tyrimo analizė parodė, kad liekamoji ŠKL įvykių rizika po IL-1 β inhibicijos siejama su IL-6 koncentracija, taip patvirtinant tiesioginį ryšį tarp IL-6 ir kardiovaskulinių ligų rizikos ir potencialiai dar veiksmingesnę terapinę strategiją ateityje (119).

Tumoro nekrozės faktorius alfa (TNF- α). Sekretuojamas makrofagų ir kardiomiocitų, TNF- α kartu su kitais citokinais, tokiais kaip IL-1 β ir IL-6, atlieka reikšmingą vaidmenį uždegiminėje kaskadoje, kuri lemia endotelio disfunkciją ir aterosklerozinių plokštelių formavimąsi. TNF- α skatina leukocitų infiltraciją ir adhezijos molekulių (VCAM-1, ICAM-1) ekspresiją. Šis citokinas taip pat aktyvuoja endotelio ląstelių ir miocitų apoptozę (111). Nustatyta, kad TNF- α didina cholesterolio absorbciją makrofaguose, veikdamas per šiukšlinių receptorių ekspresiją (128).

Monocitų chemotaksinis baltymas-1 (MCP-1), dar kitaip žinomas kaip chemokino ligandas 2 (CCL2), yra svarbus limfoidinių ir mieloidinių ląstelių chemoatraktantas ir yra susijęs su aterosklerozinių plokštelių formavimusi. MCP-1 sintezė yra skatinama daugybės citokinių, įskaitant IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-6 ir TNF- α . Šis chemokinas dalyvauja pradinėse aterogenezės stadijose, skatindamas monocitų migraciją ir infiltraciją į arterijos sienelę, taip prisidedamas prie putotų ląstelių ir plokštelių susidarymo (129). Didesnis MCP-1 kiekis siejamas su didesne kitų citokinių, MMP ir kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (VEGF), pagrindiniu plokštelių neovaskuliarizacijos veiksnio, koncentracija (130). Septynių kohortinių tyrimų metaanalizės rezultatai parodė, kad aukštesnė MCP-1 koncentracija yra susijusi su didesne ilgalaikė ŠKL mirtingumo rizika bendrojoje populiacijoje (131). Georgakis ir kolegos, taikydami dviejų imčių Mendelio randomizacijos metodą išanalizavus 41 skirtingą citokiną, nustatė, kad genetinis polinkis į didesnę MCP-1 kiekį yra susijęs su didesne VAL ir MI bei insulto rizika (132). Kohortinėje studijoje, tiriant 917 pacientų su išemine širdies liga, nustatyta, kad MCP-1 yra prognostinis pasikartojančių ūminių išeminių įvykių rodiklis, ypač pacientams, kuriems išlieka lėtinis uždegimas (CRP>2 mg/L). Be to, MCP-1 ir CRP biomarkerių derinys gali pagerinti širdies ir kraujagyslių įvykių prognostinį tikslumą (133).

MCP-1 yra siejamas ne tik su aterogenezės pradžia, bet ir su plokštelių pažeidžiamumu ir stabilumu - tiriant 1199 pacientų, kuriems dėl miego arterijos stenozės buvo atliekama endarterektomija, buvo pastebėta, kad MCP-1 kiekis aterosklerozinėse plokštelėse koreliuoja su histopatologiniais jų pažeidžiamumo požymiais, tokiais kaip didesnis lipidų branduolys, mažesnis kolageno kiekis ir didesnė makrofagų infiltracija. Tuo tarpu plazmoje cirkuliuojančio MCP-1 sąsajų su šiais požymiais nenustatyta, todėl šis biocheminis kraujo žymuo greičiausiai nėra tinkamas ateromų nestabilumui vertinti (130).

Kolonijas stimuliuojantys faktoriai. Makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius (M-CSF, CSF-1) ir granuliocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius (G-CSF, CSF-2) yra glikoproteinai, veikiantys hematopoetinių kamieninių bei jau subrendusių mieloidinių ląstelių proliferaciją, diferenciaciją ir mobilizaciją (134). M-CSF ir G-CSF dalyvauja makrofagų poliarizacijoje, veikiant M1 ir M2 makrofagų fenotipų ekspresiją (111). Mendelio randomizacijos analizė patvirtina, kad M-CSF yra priežastinis VAL mediatorius (135). M-CSF ekspresija didėja endotelio ląstelėse ir makrofaguose, veikiant oksiduotam mažo tankio lipoproteinui (134). Be to, reikšmingai padidėjusi jo koncentracija kraujyje nustatoma ŪKS atvejais, palyginti su stabilia krūtinės angina (136). Romero-Trevejo ir kolegų klinikiniame tyrime buvo tirtas įvairių citokinų kiekis ašarose asimptomine koronarine širdies liga sergantiems pacientams ir nustatyta, kad G-CSF žymens ištyrimas pagerina tradicinių kardiovaskulinių rizikos veiksnių prognostinį modelį (AUC 0,91), atveriant naujas galimybes šių ligų grupės rizikos vertinimo metodologijos plėtrai (137).

3.3.2.4. Adhezijos molekulės

Adhezijos molekulės skirstomos į integrinus, selektinus, kadherinus ir į imunoglobulinų superšeimos narius (I-CAM, V-CAM).

Tarpląstelinės adhezijos molekulės-1 (ICAM-1) ir kraujagyslių adhezijos molekulės-1 (VCAM-1) yra imunoglobulinų superšeimai priklausantys glikoproteinai, kurie sinergiškai dalyvauja leukocitų ir trombocitų migracijoje bei jų prisijungime prie endotelio, atspindėdami endotelio aktyvaciją. Sveiko žmogaus organizme šių adhezijos molekulių aktyvumas yra minimalus, o VCAM-1 paprastai nėra aptinkamas, tačiau jų ekspresiją gali suaktyvinti prouždegiminiai citokinai, endotelinas-1, laisvieji radikalai, šlyties stresas, oxLDL (138). MMP poveikyje šie glikoproteinai įgauna tirpią formą ir randami kraujo plazmoje, todėl VCAM-1 ir ICAM-1 laikomi potencialūs žymenys nustatant endotelio disfunkciją ankstyvosiose aterosklerozės stadijose, o taip pat stebimas šių adhezijos molekulių koncentracijos padidėjimas esant ŪKS (139,140). Įvairios studijos parodė, kad VCAM-1 yra pranašesnis biomarkeris nei ICAM-1 (127). Manoma, kad ICAM-1 labiau susijęs su bendra uždegimine aplinka, o VCAM-1 ekspresija specifiskai aktyvinama aterogenezės proceso metu (141). Tačiau tyrimų rezultatai nėra vienareikšmiški (138,142). Konkretus VCAM-1 ir ICAM-1 vaidmuo ŠKL patofiziologijoje vis dar nėra iki galo išaiškintas ir reikalingi tyrimai tikslioms ribinėms vertėms nustatyti.

Selektinai yra grupė transmembraninių glikoproteinų, atsakingų už konkrečių ląstelių judėjimą ir adheziją prie pažeisto endotelio. L-selektinas randamas visų leukocitų paviršiuje, E-selektinas - endotelyje, o P-selektinas deponuojamas trombocitų alfa granulėse bei endotelio ląstelėse

(143). Selektinai atspindi endotelio ląstelių ir trombocitų aktyvaciją aterosklerozės metu (17). Pacientams, sergantiems VAL, stebima padidėjusi P-selektino ir E-selektino koncentracija kraujyje, tačiau šių molekulių kiekis mažėja vartojant statinus (144,145). Taip pat rasta šių selektinų koreliacija su aortos sienelės storiu ir standumu jaunų žmonių populiacijoje, taip įrodant jų vaidmenį ankstyvosios aterosklerozės vystymesi (146). Genetinių tyrimų rezultatai parodė, kad E-selektino geno polimorfizmai yra reikšmingai susiję su stabilia krūtinės angina ir MI (147). E-selektinas dalyvauja ŠN patogenezės procese ir atspindi prastesnę KSIF (148). P-selektinas laikomas aterosklerozinių plokštelių progresijos žymeniu periferinėse arterijose (149).

3.3.3. Hematologiniai žymenys

Kraujo ląstelės aktyviai dalyvauja aterosklerozės progresavime, sekretuojant citokinus ir kitas aktyvias medžiagas (150). Eritrocitų apimties variacijos (angl. *Red blood cell distribution width*, RDW), vidutinis trombocitų tūris (angl. *Mean platelet volume*, MPV), baltojo kraujo kūnelių indeksai bei iš jų išvesti santykiai išskiriami kaip reikšmingi uždegimo ir širdies bei kraujagyslių sistemos būklės rodikliai, suteikiant informacijos apie kardiovaskulinių ligų sunkumo laipsnį ir prognozę.

Eritrocitų apimties variacija (RDW). Aterosklerozės metu esanti uždegiminė aplinka supresuoja EPO geno transkripciją lemiant neefektyvią eritropoezę ir didesnių, nesubrendusių eritrocitų išsiskyrimą iš kaulų čiulpu, dėl to atsiranda anizocitozė ir padidėja RDW. Oksidacinis stresas ir laisvieji radikalai taip pat didina RDW, sutrikdant eritrocitų brendimą bei pažeidžiant eritrocitų membranas (151,152). Atsiranda duomenų, kad RDW yra patikimas prognostinis rodiklis ŠN, prieširdžių virpėjimu ir išemine širdies liga sergantiems pacientams. Metaanalizės duomenimis, įtraukus 13 tyrimų su 10410 pacientais, mažesnė RDW reikšmė siejama su sumažėjusia MACE rizika po ŪKS (152).

Vidutinis trombocitų tūris (MPV). Endotelio disfunkcija sumažina trombocitų inhibitorių NO ir prostaciklino išsiskyrimą, todėl aterogenezės metu trombocitų aktyvumas didėja. Trombocitų dydis reflektuoja jų aktyvumą (153). Kardiovaskulinėmis ligomis sergantiems pacientams MPV padidėjimas siejamas su esančia audinių išemija, trombocitų sunaudojimu aterosklerozinėse plokštelėse ir citokinių, tokių kaip IL-3 ir IL-6, sekrecija, kuri veikia megakariocitų ploidiją, didina trombocitų dydį, skatina jų deformaciją ir aktyvių formų išsiskyrimą. Šie didesni ir aktyvesni trombocitai skatina adheziją ir agregaciją, išskirdami CD40L ligandą, tromboksaną A2, von Willebrando faktorių, fibrinogeną, adenosino difosfatą ir adenosino trifosfatą, taip prisidedami prie ŠKL etiopatogenezės (151). MPV gali būti vertingas kaip ūmios fazės biomarkeris diagnozuojant ar

prognozuojant ŪMI, nes padidėja per pirmąsias valandas, tačiau nėra pakankamai patikimas kaip ilgalaikis ligos sunkumo rodiklis (154).

Baltojo kraujo ląstelių indeksai. Ankstyvosios aterosklerozės metu monocitai yra dominuojanti imuninių ląstelių populiacija, dalyvauja putotų ląstelių susidaryme ir vėliau, išskirdami proteolitinius fermentus, tokius kaip MMP, skatina aterosklerozinės plokštelės destabilizaciją (7).

Neutrofilai taip pat aktyviai dalyvauja aterogenezės procese - aktyvuoti neutrofilai degranuliuoja, išskirdami MTL oksidacijai reikalingą MPO, citokinus ir chemokinus, taip pat ROS ir proteazes, skatinant monocitų pritraukimą ir pažeidžiant endotelį, taip leidžiant oxMTL prasiskverbti į kraujagyslių sienelę (155,156). Pažengusiose aterosklerozės stadijoje neutrofilai prisideda prie plokštelės nestabilumo, išskirdami NETs (angl. *Neutrophil extracellular traps*) ir proteolizinius fermentus, tokius kaip neutrofilų elastazė ir kolagenazė, kurie ardo plokštelės fibrozinį dangalą, lizuoja kraujagyslių lygiuosius raumenų ląsteles bei endotelio bazinės membranos komponentus ir skatina nestabilių plokštelių formavimąsi (157,158). Neutrofilai taip pat inicijuoja koaguliacinius mechanizmus - aktyvuodami trombocitus ir išskirdami prokoaguliacinius granzimus (156). Nustatyta, kad ŪKS atveju bendras leukocitų kiekis, ypatingai neutrofilų, reikšmingai padidėja (150,159). Kopenhagos bendrosios populiacijos tyrimas, apėmęs daugiau nei 100 000 dalyvių, nustatė reikšmingą ryšį tarp neutrofilijos ir 9 skirtingų kardiovaskulinių išeičių, tokių kaip MI, PAL, ŠN, išeminis insultas (155).

Limfocitai, konkrečiai reguliuojančių T ląstelių (Treg) subtipas, turi antiaterosklerozinį poveikį, kadangi sekretuoja prieuždegiminius citokinus TGF- β ir IL-10 (11). Limfopenija asocijuojama su didesne kardiovaskulinių reiškinių rizika (157,160).

Taigi, vertinant leukocitų klases atskirai, gaunama vertingų įžvalgų apie aterosklerozės vystymąsi. Tačiau manoma, kad tam tikrų santykių taikymas turi dar didesnę diagnostinę vertę (160).

Neutrofilų-limfocitų santykis (NLR) (angl. *Neutrophil to Lymphocyte Ratio*). Sisteminė apžvalga ir metaanalizė, įtraukusi 38 tyrimus, parodė, kad aukštas NLR buvo susijęs su VAL, ŪKS, insultu ir kompleksiniais širdies ir kraujagyslių įvykiais ir padidina šių ligų riziką iki 3,86 kartų (157). Prospektyvinėje kohortinėje studijoje nustatyta, kad NLR yra tikslesnis prognostinis rodiklis vertinant bendrą mirtingumą bendrojoje populiacijoje nei NHR (156).

Neutrofilų-didelio tankio lipoproteinų cholesterolio santykis (NHR) (angl. *Neutrophil-to-HDL-cholesterol ratio*). NHR sulaukia vis daugiau dėmesio kardiovaskulinių ligų prevenciniuose tyrimuose, nes atspindi uždegiminę būklę ir lipidų apykaitą (158). Epidemiologiniai tyrimai parodė, kad padidėjęs NHR yra stiprus ir nepriklausomas bendrojo bei kardiovaskulinio mirtingumo prognostinis rodiklis (161). Kelių tyrimų duomenims, NHR yra pranašesnis už kitus baltąjo kraujo ląstelių ir lipoproteinų santykius tarpusavyje, vertinant ŪKS pacientų prognozę (156,162).

Limfocitų-monocitų santykis (LMR) (angl. *Lymphocyte to Monocyte Ratio*). Metaanalizės duomenimis, mažesnė LMR reikšmė gali būti informatyvus rodiklis prognozuojant tiek trumpalaikį, tiek ilgalaikį mirtingumą ar MACE pavojų pacientams, persirgusiems ŪKS (163).

Trombocitų-limfocitų santykis (PLR) (angl. *Platelet to Lymphocyte Ratio*). Reaktyvioji trombocitozė yra būdinga ūmios fazės reakcija, įskaitant aterosklerozę, todėl PLR taip pat buvo nustatytas kaip nepriklausomas progresuojančios VAL prognozės žymuo. PLR koncentracijos yra didesnės pacientams, sergantiems ŪKS, palyginti su stabilia koronarine širdies liga (150).

3.3.4. Trombozės žymenys

3.3.4.1. Fibrinogenas

Fibrinogenas yra didelės molekulinės masės glikoproteinas, žinomas kaip I krešėjimo faktorius, aktyviai dalyvaujantis kraujo krešėjimo kaskadoje, skatinant koaguliaciją, trombocitų agregaciją ir didinant kraujo viskoziškumą. Fibrinogenas taip pat priklauso ūmios fazės baltymų grupei ir dalyvauja aterogenezeje didindamas adhezijos ir vazoaktyvių molekulių ekspresiją endotelio cituose, aktyvuodamas trombocitus, ko pasekoje išskiriami citokinai ir progresuoja endotelio disfunkcija (164,165). Padidėjęs fibrinogeno kiekis plazmoje nusėda arterijų sienelėse ir atlieka svarbų vaidmenį MTL absorbcijoje. Ši savybė paaiškina, kodėl net esant padidėjusiai MTL-Ch koncentracijai, tačiau mažam cirkuliuojančio fibrinogeno kiekiui, ŠKL rizika nedidėja. Fibrinogeno ryšys su kardiovaskulinėmis ligomis yra stipriausias iš visų krešėjimo faktorių (166). Klinikiniai tyrimai nuosekliai rodo fibrinogeno asociaciją su ŠKL rizika bei ligos prognoze (64,167). ŪKS metu stebimas padidėjęs trombotiškumas ir fibrinogeno koncentracija (168). Metaanalizės duomenimis, fibrinogenas yra susijęs su VAL sergančių pacientų kardiovaskuliniu ir bendru mirtingumu pacientams, todėl turi potencialo būti naudojamas kaip žymuo didelės rizikos pacientų identifikavimui (165). O fibrinogeno ir albumino santykio vertinimas yra dar vertingesnis biomarkeris pirminės ir antrinės ŠKL rizikos vertinimui (169). Tačiau priežastinis ryšys tarp fibrinogeno ir kardiovaskulinių ligų išsivystymo diskutuotinas, kadangi Mendelio atsitiktinės randomizacijos tyrimai parodė tik silpną sąsają (170).

Tyrimai, nagrinėjantys fibrinogeno koncentracijos ir insulto rizikos koreliaciją, pateikia nevienareikšmius rezultatus. Hsien ir kt. prospektyvinėje kohortinėje studijoje vertinant insulto riziką, reikšmingo ryšio nenustatyta (171). McCabe ir kt. sisteminėje apžvalgoje, apžvelgiant 11 klinikinį tyrimą, nustatyta, kad po išeminio insulto didesnė fibrinogeno koncentracija yra susijusi su padidėjusia pasikartojančių MACE ir insulto rizika, jei matuojama po ūminio laikotarpio (praėjus

pirmosioms 14 dienų) (172). Padidėjęs fibrinogeno kiekis pastebimas pacientams, sergantiems ŠN ir laikomas nepriklausomu mirties rizikos prognostiniu rodikliu lėtinio ŠN paūmėjimo atveju (173).

3.3.4.2. Homocisteinas (Hcy)

Homocisteinas (Hcy) yra sieros turinti aminorūgštis, metionino apykaitos tarpinis produktas. Dėl gretutinių ligų, genetinių ar aplinkos veiksnių, tokių kaip nevisavertė mityba, lemianti folio rūgšties ar B grupės vitaminų trūkumą, didėja homocisteino kiekis kraujyje plazmoje (174). Hiperhomocisteinemija lemia oksidacinį stresą ir endotelio pažeidimą, skatindama ROS gamybą ir aktyvuodama NLRP3 inflamosomą bei NF-κB kelią. Taip pat turi veikdamas eNOS, mažina NO gamybą. Be to, homocisteinas pasižymi protrombotiniu poveikiu, o miokarde sukelia struktūrinius pokyčius ir prisideda prie jo remodeliacijos (175).

Dėl šių veikimo mechanizmų, hiperhomocisteinemija siejama su išeminėmis širdies ligomis, ŠN, posturalinės tachikardijos sindromu (174,176). Be to, rasta reikšmingų sąsajų su aterosklerozine širdies liga jaunų ir nutukusių pacientų grupėje (177). Nustatyta, kad padidėjęs Hcy kiekis kraujyje plazmoje ir arterinė hipertenzija turi sinerginį poveikį, kuris reikšmingai didina bendro mirtingumo ir letalių išeičių dėl ŠKL riziką (178). Hcy skatina lygiųjų raumenų ląsteles sintetinti MMP ir kolageną, kuris kaupiamas arterijų sienelėje ir taip didina kraujagyslių standumą (179). Cao ir kt. atlikto tyrimo metu nustatyta, kad Hcy koncentracija 1357 dalyvių grupėje, kurioje buvo miego ar intrakranijinės arterijų stenozė, buvo pastebimai didesnė, palyginti su kontroline grupe (180). 30 klinikinių tyrimų metaanalizės rezultatai parodė, kad asmenims, kuriems nustatyta hiperhomocisteinemija, PAL rizika buvo 1,47 karto didesnė nei tiems, kurių homocisteino kiekis serume buvo normos ribose, o su kiekvieno 1 μmol/l homocisteino koncentracijos padidėjimu kraujyje serume PAL rizika padidėja 7 % (64).

Nustatyta, homocisteinas lemia ir širdies elektrofiziologinius pokyčius. Metaanalizė, apimanti 11 tyrimų, parodė, kad pacientai, turintys aukštesnį serumo homocisteino lygį, turi 2,21 karto didesnę tikimybę susirgti prieširdžių virpėjimu (95% CI: 1,16–4,21) ir 3,81 karto didesnę tikimybę patirti pasikartojančius prieširdžio virpėjimo epizodus (95% CI: 3,11–4,68), lyginant su pacientais, kurių homocisteino koncentracija neviršija ribinės vertės (181). Žinoma, kad folio rūgšties, vitamino B12 ir B6 trūkumas yra viena iš hiperhomocisteinemijos priežasčių, tad tiriamas šių papildų poveikis mažinant kardiovaskulinę riziką (182).

3.3.5. Oksidacinio streso žymenys

3.3.5.1. Malondialdehidas (MDA)

Malondialdehidas (MDA) yra galutinis lipidų peroksidacijos produktas, susidarantis dėl laisvųjų radikalų inicijuoto polinesočiųjų riebalų rūgščių oksidacinio skilimo aterogenezės metu. Jo koncentracija teigiamai koreliuoja su padidėjusiu ROS lygiu ir jis laikomas svarbiu oksidacinio streso žymeniu (183). Laisvųjų radikalų poveikyje oksiduotas MTL sukaupia reikšmingą kiekį MDA, dėl to susidaro MDA modifikuotas MTL, kuris taip pat yra tiriamas kaip potencialus ŠKL rizikos biocheminis žymuo klinikinėje praktikoje. Nustatyta, kad MDA koncentracija tiesiogiai susijusi su VAL progresavimu ir pažengusiomis ligos formomis, pavyzdžiui, daugelio kraujagyslių pažeidimu (184). Išanalizavus 556 pacientus, hospitalizuotus dėl ŪKS, nustatyta, kad didesnės MDA koncentracijos buvo susijusios su prastesne ligos išeitimi. MDA ribinė reikšmė, viršijanti 33,1 $\mu\text{mol/L}$ pasirodė esanti tikslus prognostinis rodiklis prognozuojant mirtingumą ligoninėje, turint 85 % jautrumą ir 88,17 % specifiskumą (185). Kadangi MDA biožymuo atspindi pataloginės būklės sunkumą, tai leidžia manyti kad MDA galėtų būti naudojamas kaip prognostinis rodiklis.

3.3.5.2. Paraoksonazė-1 (PON1)

DTL antioksidacinį aktyvumą daugiausia lemia prie jo prisijungęs fermentas paraoksonazė-1 (PON1), kadangi ji pasižymi gebėjimu hidrolizuoti oksiduotą MTL cholesterolį. Be to, PON1 gali metabolizuoti homocisteino tiolaktoną ir polinesočiųjų riebalų rūgščių laktonus (PUFA) - junginius, kurie gali būti susiję su aterosklerozės vystymusi. Klinikiniuose tyrimuose matuojamas PON1 aktyvumas, kuris yra tikslesnis žymuo nei koncentracija (186). Šio fermento aktyvumo sumažėjimą lemia oksidacinis stresas (187). Priešingai nei antagonistinio veikimo mieloperoksidazė (MPO), PON1 susijęs su mažesne kardiovaskuline rizika bendroje populiacijoje. Be to, sumažėjęs PON1 aktyvumas stebimas uždegiminių būklių metu, siejant su didesne ŠKL rizika, ypač esant padidėjusiems CRB ir DTL-Ch kiekiams (188). Tiriamos terapinės strategijos, skirtos PON1 aktyvumo didinimui, siekiant pagerinti ŠKL gydymą (186).

3.3.5.3. Mieloperoksidazė (MPO)

Mieloperoksidazė (MPO) yra hemo peroksidazių šeimos fermentas, kurį išskiria neutrofilai ir makrofagai įgimto imuninio atsako metu. MPO gamina hipochloro rūgštį (HOCl) - stiprų oksidantą, galintį pažeisti audinius ir skatinti uždegimą. MPO pasižymi antimikrobiniu poveikiu, tačiau šis fermentas taip pat yra kardiovaskulinių, neurodegeneracinių ir onkologinių ligų prekursorius (189). MPO dalyvauja aterogenezeje oksiduodami MTL daleles ir ApoA-I, pagrindinį DTL lipoproteinų baltymą, taip sutrikdant grįžtamąjį cholesterolio transportą (190). MPO randama tik tų kraujagyslių, kuriose vyksta aterosklerozės procesas, endotelioje (191). Monocitų brendimas į makrofagus susijęs

su mažesne MPO raiška. Tačiau GM-CSF gali reguliuoti makrofagų MPO ekspresiją žmogaus ateroskleroziniuose pažeidimuose (189).

MPO slopindama azoto oksido sintazės aktyvaciją ir mažindama NADPH – esminio azoto oksido sintazės kofaktoriaus – prieinamumą, slopina NO išskyrimą endotelio ląstelėse (190). MPO taip pat prisideda prie protrombozinės aplinkos kūrimo, skatinant endotelio ląsteles išskirti audinių veiksnius ir didinant trombocitų agregaciją. MPO aktyvuoja MMP, kurių veikimo mechanizmas grindžiamas ekstraląstelinio matrikso remodeliacija ir degradacija, dėl ko formuojasi nestabilios aterosklerozinės plokštelės. Todėl MPO taip pat laikomas aterosklerozinių plokštelių destabilizacijos žymeniu, o jo terapinis slopinimas gali potencialiai prisidėti prie didelės rizikos aterosklerozinių plokštelių stabilizavimo (191). Jaunų suaugusiųjų grupėje nustatytas reikšmingas ryšys tarp MPO ir troponino T koncentracijos diagnozuojant MI. Pastebėta, kad net esant neigiamam troponino rezultatui, padidėjęs MPO lygis gali prognozuoti ŪKS (192). Mendelio randomizacijos tyrimai parodė, kad padidėjęs MPO kiekis yra susijęs su didesne kardiomiopatijos, išeminio insulto, ŠN, MI ir prieširdžių virpėjimo rizika (193).

3.3.6. Epigenetiniai žymenys

3.3.6.1. MikroRNR

MikroRNR (miRNR) yra mažos, 18-22 nukleotidų ilgio viengrandės nekoduojančios RNR molekulės, kurios veikia kaip potranskripciniai genų raiškos reguliatoriai. Prisijungdamos prie mRNR skatina jos degradaciją arba inhibiciją, taip kontroliuojant baltymų sintezę. MiRNR gebėjimas moduluoti genų ekspresiją yra svarbus organizmo homeostazės palaikymui, o jų disreguliacija siejama su įvairių ligų, įskaitant kardiovaskulines ligas, vystymusi (194,195). MiRNR reguliuoja uždegiminius procesus, lipidų apykaitą, dalyvauja endotelio funkcijos ir įvairių ląstelių proliferacijos moduliavime, veikia aterosklerozinės plokštelės formavimąsi ir plyšimą.

MiRNR pasižymi audinių specifiškumu, o cirkuliuojantis kiekis kraujyje yra santykinai lengvai aptinkamas, todėl šie epigenetiniai žymenys tampa patrauklia sritimi tiek moksliniams tyrimams, tiek klinikiniam pritaikymui. Išskirti konkretūs miRNR, kurios skatina uždegiminius procesus bei endotelio disfunkciją, pavyzdžiui, miR-21, didinantis VCAM-1 ir MCP-1 ekspresiją endoteliocituose, taip pat NF- κ B signalinį kelią veikiantys miR-92a ir miR-155, kuris dalyvauja makrofagų poliarizacijoje. Žinoma, kad miR-155 ir miR-221/222 mažina eNOS raišką. MiR-21, miR-192-5p, miR-18a-5p aktyvuoja lygiųjų raumeninių ląstelių proliferaciją ir koreliuoja su CIMT (196–198). Nustatytas ryšys tarp miR-122, miR-132 ir miR-133 ekspresijos bei arterijų standumo rodiklių pokyčių (199). Identifikuoti ir aterosklerotinių plokštelių nestabilumą didinantys mikroRNR, tokios

kaip miR-18a, miR-92a, miR-130, miR-133 miR-134 ir miR-155, kurie skatina angiogenezę ir ekstraląstelinio matrikso degradaciją, bei priešingo veikimo ir miR-100, miR-145, miR-210, miR-233 (200). Pagrindinių miRNR funkcijos ir jų reikšmė kardiovaskulinių ligų etiopatogenezėje pateikta 2 lentelėje.

2 lentelė. MikroRNR ir jų funkcija bei reikšmė kardiovaskulinių ligų etiopatogenezėje

mikroRNR	Funkcija	Klinikinė reikšmė	Šaltinis
miR-1	- Reguliuoja kardiomiocitų diferenciaciją ir proliferaciją kardiogenezės metu - Skatina oksidacinį stresą ir pažeistų kardiomiocitų apoptozę	Padidėjusi koncentracija kraujotakoje po MI, sumažėjusi hipertrofijos atveju	(201,202)
miR-18a	Skatina angiogenezę, lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją, migraciją ir diferenciaciją	Ankstyvosios aterosklerozės diagnostinis žymuo, nepalankių kardiovaskulinių išiečių prognostinis rodiklis	(196)
miR-21	- Skatina lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją - Prideda prie širdies hipertrofijos vystymosi - Didina VCAM-1 ir MCP-1 ekspresiją - Skatina eNOS raišką bei NO gamybą	Teigiama koreliacija su VAL sunkumu, miokardo hipertrofija, ŠN	(195,197, 200)
miR-33	- Slopina grįžtamąjį cholesterolio transportą ir DTL formavimąsi - Skatina putliųjų ląstelių susidarymą	Lemia padidėjusią MTL koncentraciją kraujyje	(200)
miR-92a	- Dalyvauja endotelio uždegime, lygiųjų raumenų ląstelių proliferacijoje - Skatina apoptozę, oksidacinį stresą ir MMP-9 aktyvumą - Slopina angiogenezę	Padidėjęs kiekis VAL, MI ir ŠN atveju, nepriklausomas kardiovaskulinių įvykių prognostinis rodiklis PAL pacientams	(200,203)
miR-126	- Stiprina endotelio regeneraciją ir angiogenezę aktyvuodamas VEGF - Slopina VCAM-1	Sumažėjimas stebimas esant nestabilioms plokštelėms ir pažengusiai miego arterijų stenozei	(200,204)
miR-133	- Slopina kardiomiocitų proliferaciją, pažeistų kardiomiocitų apoptozę ir širdies remodeliaciją slopindamas Sp1 bei kaspazės-9 genus - Inhibuoja kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją, veikdamas MMP-9	Neigiama koreliacija su VAL sunkumu Tinkamas diferenciacijai tarp STEMI ir NSTEMI	(195,200, 201,205)
miR-155	- Moduliuoja endotelio uždegimą - Dalyvauja makrofagų polarizacijoje, skatinant M1 prouždegiminį fenotipą	Plazmoje randama koncentracija atvirkščiai proporcinga su VAL sunkumu	(206)
miR-208	- Skatina kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją, slopindamas p21 - Skatina širdies fibrozę, hipertrofiją ir ŠN progresavimą, reguliuodamas TGF-β	Ankstyvas specifinis miokardo pažeidimo diagnostinis žymuo Netinkamas VAL diagnostikoje Koreliuoja su ŠN sunkumu	(202,207)

2 lentelė. MikroRNR ir jų funkcija bei reikšmė kardiovaskulinių ligų etiopatogenezėje (tęsinys)

miR-210	– Didina fibrininių plokštelių stabilumą brandžioje aterosklerozinėse plokštelėse	Potencialus aterosklerozinių plokštelių stabilumo žymuo	(200)
miR-221/ 222	– Skatina kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių kontraktilinio fenotipo pasikeitimą į sintetinį – Slopina oxMTL sukeltą oksidacinį stresą ir ląstelių apoptozę – Mažina eNOS raišką	Teigiama koreliacija su Gensini balu, potencialus biožymuo diagnozuojant vainikinių arterijų stenozę ir ŪKS	(208,209)
miR-499a	– Reguliuoja miozino sunkiasias grandines, palaikant širdies kontraktiškumą – Slopina Sox6 geno raišką, taip skatinant miokardo fibrozę ir apoptozę – NF-κB kelio slopinimas	Koncentracija didėja kraujotakoje po MI ir koreliuoja su KSIF, todėl laikomas ligos prognostiniu veiksnio	(194,201, 202,210)
Let-7	– Inhibuoja LOX-1 receptoriaus ekspresiją – Priešuždegiminis veikimas per NF-κB kelią	Pažengusios aterosklerozės diagnostinis žymuo	(211,212)

Santrumpos: MI – miokardo infarktas, STEMI – miokardo infarktas su ST segmento pakilimu, NSTEMI – miokardo infarktas be ST segmento pakilimo, ŪKS – ūminis koronarinis sindromas, ŠN – širdies nepakankamumas, PAL – periferinių arterijų liga, MTL – mažo tankio lipoproteinai, DTL – didelio tankio lipoproteinai, VAL – vainikinių arterijų liga, MCP-1 – monocitų chemotaksinis baltymas-1, VCAM-1 – kraujagyslių adhezijos molekulė-1, VEGF – kraujagyslių endotelio augimo faktorius, eNOS – endotelio azoto oksido sintetazė, NO – azoto oksidas, MMP-9 – matriksinio metaloproteinazės 9, NF-κB – branduolinio faktoriaus kappa B kelias, SP1 – specifinis transkripcijos faktorius 1, kaspazės-9 genas – apoptozės aktyvinime dalyvaujantis genas, p21 – ciklinų priklausomų kinazių inhibitorius, LOX-1 – lecitino tipo oksiduotų MTL receptorių-1, KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija.

Žinoma, kad miR-1 ir miR-133a dalyvauja ankstyvosiose kardiogenezės stadijose ir širdies elektrofiziologiniuose mechanizmuose, tuo tarpu miR-208 ir miR-499 yra svarbūs vėlyvajame širdies vystymosi etape. Su kardiomiocitų funkcija susijusių miR-1, miR-208, miR-133 ir miR-499 ekspresija sutrinkdama miokardo pažeidimo metu, todėl yra potencialūs MI diagnostiniai biomarkeriai (201,202,210). Be to, miR-133a gali būti naudojamas diferencijuojant STEMI nuo NSTEMI (195). Taip pat pažymėtinas miR-499 prognostinis vaidmuo - cirkuliuojančio miR-499 koncentracija susijusi su miokardo pažeidimo mastu ir KSIF leidžiant įvertinti širdies funkcijos sutrikimus po infarkto (194,204). Remiantis Zhao ir kt. metaanalizės duomenimis, plazmos miR-499 pasižymi dideliu jautrumu (84%) ir specifiškumu (97%) MI atveju ir yra efektyvesnis diagnostinis žymuo nei miR-1 ir miR-208 (210). Tačiau kitame klinikiniam tyrime buvo nustatyta, kad miRNR jautrumas yra ribotas esant mažesniems didelio jautrumo širdies troponino kiekiams, suteikiant pranašumą baltyminiams markeriams (213). Šiuo metu nėra vieningos nuomonės dėl konkrečių mikroRNR, kurios pagerintų kardiovaskulinių ligų rizikos vertinimą. HUNT tyrimo duomenimis, optimalus logistinė regresija pagrįstas mikroRNR rizikos prognozavimo modelis galėtų būti miR-21-5p, miR-26a-5p, miR-29c-3p, miR-144-3p ir miR-151a-5p kombinacija (214). 3 lentelėje pateikti miRNR ekspresijos pokyčiai esant skirtingoms kardiovaskulinėms būklėms.

3 lentelė. miRNR ekspresijos pokyčiai esant skirtingoms klinikinėms būklėms

Klinikinė išraiška	Pagrindiniai miRNR ir jų raiškos pokyčiai	Šaltinis
Ūminio miokardo infarkto diagnostika	↑ miR-1, miR-17-5p, miR-18a-5p, miR-21, miR-122, miR-126-5p, miR-145, miR-146a, miR-208, miR-221-3p, miR-223, miR-499 ↓ miR-133a, miR-133b, miR-191	(194,195,201, 202,215)
Ankstyva vainikinių arterijų ligos diagnostika	↑ miR-18a-5p, miR-21, miR-34a, , miR-192-5p ↓ miR-17, miR-92a, miR-125b, miR-126, miR-133a, miR-145, miR-155, miR-208, miR-423-3p	(195,196, 198,199,209, 210,216)
Vainikinių arterijų ligos sunkumas	↑ miR-18a-3p, miR-21, miR-26a-5p, mir-27, miR-32-3p, miR-122, miR-133a, miR-142, miR-155-5p, miR-203, miR-221/222, miR-3149, let-7i-5p, let-7b-5p ↓ miR-133b, miR-149-3p	(195,199, 203,208,211, 212,214)
Širdies nepakankamumas	↑ miR-21-5p, miR-208a, miR-423-5p, miR-499 ↓ miR-26a, miR-92, miR-125b, miR-133-3p	(202,207,217)
Aterosklerozinių plokštelių nestabilumas	↑ miR-21, miR-92a miR-100, miR-125a, miR-127, miR-133a, miR-145, miR-200c, miR-221, miR-233 ↓ miR-126, miR-143-3p, miR-181-5p, miR-223, miR-638	(203,218)
Kardiovaskulinių įvykių ir mirtingumo prognozė	↑ miR-18a, miR-21-5p, miR-26a-5p, miR-92a, miR-142, miR-144-3p, miR-150-5p, miR-151a-5p, miR-155, miR-223, miR-499 ↓ miR-29c-3p, miR-122-5p, miR-145-5p, miR-150-5p, miR-192-5p, miR-193a-5p, miR-193b-3p, miR-195-5p, miR-423-3p	(194,196,203, 214,216,219)

Tam tikrų cirkuliuojančių miRNR (miR-18a-3p, miR-21, miR-26a-5p, mir-27a, miR-32-3p, miR-122, miR-133a, miR-155-5p, miR-221/222, miR-130b-5p, miR-203, let-7i-5p) koncentracijos pokyčiai gali proporcingai atspindėti koronarinės širdies ligos progresiją, taip padedant identifikuoti pacientus, kuriems reikalinga intervencija (195,208,211). Zhou ir kt. tyrime miR-133a koncentracijos pokyčiai siejami su periprocedūrine miokardo pažeida perkutaninės koronarinės intervencijos metu (220). Kumar ir kt. atvejo kontrolės tyrime su 147 pacientais nustatė, kad miR-133b koncentracija mažėja proporcingai ligos sunkumui: 2 kartus esant preaterosklerozei, 3 kartus sergant stabilia krūtinės angina ir pažengusia ateroskleroze, bei 8,45 karto esant ŪKS. Tuo tarpu miR-21 lygis tiesiogiai koreliavo su ligos progresavimu (195). Vis dėlto kitų tyrimų duomenys rodo priešingas tendencijas – kai kuriuose miR-133b koncentracija didėja ligai progresuojant (194,195,201).

Mompeon ir kt. tyrimo rezultatai parodė, kad cirkuliuojančių miRNR koncentracija varijuoja nuo kraujo mėginio tipo. Pavyzdžiui, miR-21 parodė priešingą ekspresijos modelį tarp mėginių: jis buvo sumažėjęs plazmoje, tačiau padidėjęs serume NSTEMI atveju (221). Atsižvelgiant į nevienareikšmius tyrimų rezultatus, galima daryti išvadą, kad miRNR koncentracijos pokyčiai kraujyje gali priklausyti nuo įvairių veiksnių, tokių kaip tyrimo metodologija ar tiriamųjų kohortos ypatumai. Be to, cirkuliuojančių miRNR ir audiniuose ekspresuojamų miRNR sąsaja nėra iki galo išaiškinta, nes nustatyta, kad kraujo tyrimai ne visuomet tiksliai atspindi miRNR ekspresijos pokyčius audiniuose (205,217). Todėl norint geriau suprasti miRNR reikšmę kardiovaskulinių ligų

patogenezėje ir diagnostikoje, būtini tolimesni tyrimai, taip pat rodiklių standartizavimas, siekiant užtikrinti rezultatų patikimumą.

4. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS

Kiekvienas patogenetinis kelias, susijęs su aterosklerozės vystymusi, gali atskleisti specifinius biomarkerius, kurie galėtų būti naudojami vertinant kardiovaskulinių ligų riziką ar prognozę. Šioje apžvalgoje minėti biocheminiai žymenys gali būti suskirstyti pagal aterogeneizės etapus, kaip pateikta 4 lentelėje.

4 lentelė. Biocheminių žymenų vaidmuo skirtinguose aterogeneizės etapuose

Aterosklerozės iniciacija ir progresija	Ateromos destabilizacija ir plyšimas
OxMTL, sdMTL, Lp(a), ApoB dj-CRB, Hcy IL-1, IL-6, TNF- α , MCP-1 M-CGF, G-CGF VCAM-1, ICAM-1, selektinai MDA, PON-1, RDW	OxMTL, ApoB/ApoA1 dj-CRB, Lp-PLA2, fibrinogenas MMP, MPO MCP-1 M-CGF, G-CGF RDW, MPV, neutrofilai

Lipidų ir uždegimo žymenys yra dažniausiai literatūroje aprašomi biomarkeriai šiame kontekste. Pirmiausia, tradicinis lipidų profilis, kurį sudaro MTL-Ch, ne-DTL-Ch ir trigliceridai, yra papildytas genetiškai determinuotu Lp(a), apolipoproteinais ir jų santykiu, suteikiant išsamesnį lipidų apykaitos įvertinimą. Naujausi tyrimai vis daugiau dėmesio skiria specifiniams MTL tipams, ypač sdMTL ir jo modifikuotai formai oxMTL, kurios dėl didelio aterogeniškumo išsiskiria pranašumu prieš MTL-Ch klinikiniuose tyrimuose (31,32). Be to, auga susidomėjimas trigliceridais prisotintais lipoproteinais (TRL) ir juose esančiu likutiniu cholesterolio (35). Mendelio atsitiktinių imčių analizė rodo, kad kardiovaskulinė rizika yra glaudžiau susijusi su ApoB turinčių dalelių skaičiumi nei su jose esančiu cholesterolio kiekiu, pabrėžiant ApoB žymens reikšmę (71,72). Taip pat, atsižvelgiant į abejones dėl DTL-Ch antiaterogeninio poveikio, naujausios studijos apima DTL-Ch funkcinis tyrimus, ypač cholesterolio išnešimo gebą (47–49).

Laikantis aterosklerozės kaip lėtinės uždegiminės ligos koncepcijos, svarbūs tampa sisteminiai uždegimo žymenys. Dj-CRB, išlieka vienu iš svarbiausių uždegiminių biomarkerių, susijusių su aterogeneze ir VAL progresavimu. Jo koncentracija kraujyje atspindi bendrą uždegiminį aktyvumą, o padidėjęs dj-CRB lygis siejamas su padidėjusia MACE rizika. Be dj-CRB, IL-6 taip pat laikomas svarbiu prognostiniu žymeniu (119). Skirtingai nei djCRB, IL-6 koncentracijos ir kardiovaskulinių reiškinių ryšys yra patvirtintas Mendelio atsitiktinės imties analizės rezultatais

(120). Nors uždegiminiai žymenys dažnai koreliuoja tarpusavyje, IL-6 laikomas jautriausiu biocheminiu uždegiminiu žymeniu vertinant kardiovaskulinę riziką (127,142). Hematologiniai rodikliai taip pat suteikia vertingų įžvalgų apie aterosklerozės vystymąsi ir progresiją. Tačiau pastaruoju metu daugiau dėmesio skiriama tam tikrų santykių taikymui, kurie gali turėti dar didesnę diagnostinę vertę (160). Kardiovaskulinių ligų klinikinėje praktikoje tiriamas ir adhezijos molekulių, augimo veiksnių, oksidacinio streso rodiklių, fibrinogeno bei homocisteino vaidmuo. Šie biomarkeriai gali suteikti papildomų diagnostinių įžvalgų, tačiau jų pranašumas prieš kitus uždegiminius rodiklius dar nėra galutinai patvirtintas ir jų pritaikymas klinikinėje praktikoje yra ribotas.

MiRNR yra daug žadanti epigenetinių biožymenų grupė, kuri pastaraisiais metais intensyviai tirinama. Daugybė tyrimų parodė, kad miRNA gali būti patikimi cirkuliuojantys kardiovaskulinių ligų biomarkeriai, nes jų ekspresija kinta progresuojant VAL, manifestuojant įvairioms kardiovaskulinėms ligoms, tokioms kaip ŪKS ar ŠN (202,215,217). Šie biomarkeriai gali būti tinkami prognozuoti kardiovaskulinių įvykių ar mirtingumo riziką. Šiuo metu nėra vieningos nuomonės dėl konkrečių mikroRNR, kurios pagerintų kardiovaskulinių ligų rizikos ar prognozės vertinimą. Vis dar nėra pilnai išaiškinta cirkuliuojančių miRNR ir audiniuose ekspresuojamų miRNR sąsaja, todėl būtini tolesni tyrimai, taip pat įverčių standartizavimas, siekiant užtikrinti rezultatų patikimumą (205,217).

5. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

1. Nustatyta, kad kardiovaskulinė rizika labiau susijusi su ApoB turinčių dalelių skaičiumi nei su cholesterolio kiekiu jose, pabrėžiant ApoB žymens svarbą.
2. Išskirtas konkretus MTL potipis sdMTL, kuris laikomas labiau aterogenišku ir pasižymi didesniu potencialu kaip diagnostinis žymuo.
3. MiRNA reguliuoja daugelį procesų, tokių kaip angiogenezė, ląstelių proliferacija, miokardo hipertrofija ir fibrozė. Jų ekspresijos pokyčiai gali būti ankstyvas širdies ir kraujagyslių ligų vystymosi indikatorius.
4. Klinikiniuose tyrimuose IL-6 ir ICAM-1 laikomi vienais jautriausių biocheminių uždegiminių žymenų vertinant kardiovaskulinę riziką.
5. Oksidacinio streso žymenų, tokių kaip MDA, PON1 reikšmė aterogenezeje neabejotina, tačiau jų klinikinis pritaikymas kol kas yra ribotas. Tiriamos terapinės strategijos, pagrįstos PON1 ir MPO reguliacija, siekiant pagerinti širdies ir kraujagyslių ligų išėitis.
6. Nustatyta, kad ApoB/A1, OxMTL, Lp-PLA2, MPO koreliuoja su nestabiliomis aterosklerozinėmis plokštelėmis, todėl turi potencialo tapti prognostiniais žymenimis, leidžiančiais diferencijuoti didelės rizikos pacientus.

7. M-CSF, fibrinogeno ir MPV koncentracija kraujyje reikšmingai padidėja ŪKS atvejais, o homocisteinas yra svarbus žymuo vertinant PAL, prieširdžių virpėjimo riziką ir arterijų stenozę laipsnį.
8. Atsižvelgiant į biocheminių žymenų svarbą ir potencialą kardiovaskulinių ligų diagnostikoje bei gydymo optimizavime, būtini tolesni tyrimai siekiant standartizuoti jų klinikinį taikymą.

6. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010
2. Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari SM, et al. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. *European Journal of Preventive Cardiology.* Published online September 13, 2024:zwae281. doi:10.1093/eurjpc/zwae281
3. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Mirties priežastys 2023. Published online Vilnius 2024. https://www.hi.lt/uploads/Institutas/leidiniai/Statistikos/Mirties_priezastys/Mirties_priezastys_2023.pdf
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal.* 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
5. Reijnders E, van der Laarse A, Jukema JW, Cobbaert CM. High residual cardiovascular risk after lipid-lowering: prime time for Predictive, Preventive, Personalized, Participatory, and Psycho-cognitive medicine. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1264319. doi:10.3389/fcvm.2023.1264319
6. Schipper HS, de Ferranti S. Atherosclerotic Cardiovascular Risk as an Emerging Priority in Pediatrics. *Pediatrics.* 2022;150(5):e2022057956. doi:10.1542/peds.2022-057956
7. Cimmino G, Muscoli S, De Rosa S, et al. Evolving concepts in the pathophysiology of atherosclerosis: from endothelial dysfunction to thrombus formation through multiple shades of inflammation. *Journal of Cardiovascular Medicine.* 2023;24(Supplement 2):e156. doi:10.2459/JCM.0000000000001450
8. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation.* 2015;131(24):2104-2113. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310
9. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: Recent developments. *Cell.* 2022;185(10):1630-1645. doi:10.1016/j.cell.2022.04.004
10. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):1-18. doi:10.1038/s41572-019-0106-z
11. Munjal A, Khandia R. Atherosclerosis: orchestrating cells and biomolecules involved in its activation and inhibition. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2020;120:85-122. doi:10.1016/bs.apcsb.2019.11.002
12. Zhao X, Gao C, Chen H, Chen X, Liu T, Gu D. C-Reactive Protein: An Important Inflammatory Marker of Coronary Atherosclerotic Disease. *Angiology.* Published online August 10, 2024:00033197241273360. doi:10.1177/00033197241273360
13. Milutinović A, Šuput D, Zorc-Pleskovič R. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;20(1):21-30. doi:10.17305/bjbms.2019.4320
14. Higashi Y. Roles of Oxidative Stress and Inflammation in Vascular Endothelial Dysfunction-Related Disease. *Antioxidants.* 2022;11(10):1958. doi:10.3390/antiox11101958
15. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3346. doi:10.3390/ijms23063346
16. Fernando S, Bursill CA, Nicholls SJ, Psaltis PJ. Pathophysiology of Atherosclerosis. In: Fitridge R, ed. *Mechanisms of Vascular Disease: A Textbook for Vascular Specialists.* Springer International Publishing; 2020:19-45. doi:10.1007/978-3-030-43683-4_2
17. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, et al. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines.* 2021;9(7):781. doi:10.3390/biomedicines9070781

18. Henein MY, Vancheri S, Longo G, Vancheri F. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):12906. doi:10.3390/ijms232112906
19. Carr SS, Hooper AJ, Sullivan DR, Burnett JR. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *Pathology*. 2019;51(2):148-154. doi:10.1016/j.pathol.2018.11.006
20. al DKA et. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines | EndNote Click. Accessed December 15, 2024. <https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1161%2Fcirc.0000000000000678&token=.eJyLNrYwMzA3NtZRMjTQMzQ0M9RPzizSM0AGZuYWSrEAsdUInw.jAOfSLifWNYrxVs8IHPgPR1DPkA>
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-1405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4
22. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *European Heart Journal*. 2021;42(3):243-252. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1011
23. Morgan CL, Durand A, McCormack T, Hughes E, Berni TR, Lahoz R. Risk of major adverse cardiovascular events associated with elevated low-density lipoprotein cholesterol in a population with atherosclerotic cardiovascular disease with and without type 2 diabetes: a UK database analysis using the Clinical Practice Research Datalink. *BMJ Open*. 2023;13(11):e064541. doi:10.1136/bmjopen-2022-064541
24. Mortensen MB, Dzaye O, Botker HE, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is Predominantly Associated With Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events in Patients With Evidence of Coronary Atherosclerosis: The Western Denmark Heart Registry. *Circulation*. 2023;147(14):1053-1063. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061010
25. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(13):1507-1516. doi:10.1016/j.jacc.2020.07.059
26. Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al. Association Between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure During Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. *JAMA Cardiol*. 2021;6(12):1406-1413. doi:10.1001/jamacardio.2021.3508
27. Liu X, Wu S, Song Q, Wang X. Visit-to-visit variability of lipid measurements and the risk of myocardial infarction and all-cause mortality: A prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2020;312:110-116. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.003
28. Ikezaki H, Lim E, Cupples LA, Liu C, Asztalos BF, Schaefer EJ. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is the Most Atherogenic Lipoprotein Parameter in the Prospective Framingham Offspring Study. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(5):e019140. doi:10.1161/JAHA.120.019140
29. Ikezaki H, Furusyo N, Yokota Y, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Carotid Intimal Medial Thickness Progression. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(10):1108-1122. doi:10.5551/jat.54130
30. Hsu SHJ, Jang MH, Torng PL, Su TC. Positive Association Between Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration and Biomarkers of Inflammation, Thrombosis, and Prediabetes in Non-Diabetic Adults. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(7):624-635. doi:10.5551/jat.43968
31. Qi Y, Liu J, Wang W, et al. High sdLDL Cholesterol can be Used to Reclassify Individuals with Low Cardiovascular Risk for Early Intervention: Findings from the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(7):695-710. doi:10.5551/jat.49841
32. Imamura T, Hori M, Narang N, Ueno H, Kinugawa K. Prognostic Implication of Small Dense LDL-Cholesterol Levels following Acute Coronary Syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(1):158. doi:10.3390/medicina59010158
33. Higashioka M, Sakata S, Honda T, et al. The Association of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Coronary Heart Disease in Subjects at High Cardiovascular Risk. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(1):79-89. doi:10.5551/jat.55350
34. Balling M, Nordestgaard BG, Langsted A, Varbo A, Kamstrup PR, Afzal S. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Predicts Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the Copenhagen General Population Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(22):2873-2875. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.072
35. Duran EK, Aday AW, Cook NR, Buring JE, Ridker PM, Pradhan AD. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol, Small Dense LDL Cholesterol, and Incident Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(17):2122-2135. doi:10.1016/j.jacc.2020.02.059
36. Jiang H, Zhou Y, Nabavi SM, et al. Mechanisms of Oxidized LDL-Mediated Endothelial Dysfunction and Its Consequences for the Development of Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9. doi:10.3389/fcvm.2022.925923

37. Woźniak A, Satała J, Gorzelak-Pabiś P, et al. OxLDL as a prognostic biomarker of plaque instability in patients qualified for carotid endarterectomy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2024;28(14):e18459. doi:10.1111/jcmm.18459
38. Hong C, Florida E, Parel P, Mehta N, Sorokin A. Oxidized low-density lipoprotein associates with cardiovascular disease by a vicious cycle of atherosclerosis and inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;9. doi:10.3389/fcvm.2022.1023651
39. Hansen MK, Mortensen MB, Olesen KKW, Thrane PG, Maeng M. Non-HDL cholesterol and residual risk of cardiovascular events in patients with ischemic heart disease and well-controlled LDL cholesterol: a cohort study. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2024;36. doi:10.1016/j.lanepe.2023.100774
40. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(11):1439-1450. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.027
41. Masson W, Lobo M, Siniawski D, Molinero G, Huerín M, Nogueira JP. Impact of Lipid-Lowering Therapy on Mortality According to the Baseline Non-HDL Cholesterol Level: A Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;26(4):263-272. doi:10.1007/s40292-019-00330-8
42. Shea S, Stein JH, Jorgensen NW, et al. Cholesterol Mass Efflux Capacity, Incident Cardiovascular Disease, and Progression of Carotid Plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(1):89-96. doi:10.1161/ATVBAHA.118.311366
43. Lu Y, Cui X, Zhang L, et al. The Functional Role of Lipoproteins in Atherosclerosis: Novel Directions for Diagnosis and Targeting Therapy. *Aging Dis*. 2022;13(2):491-520. doi:10.14336/AD.2021.0929
44. Razavi AC, Jain V, Grandhi GR, et al. Does Elevated High-Density Lipoprotein Cholesterol Protect Against Cardiovascular Disease? *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(2):321-332. doi:10.1210/clinem/dgad406
45. Girona J, Amigó N, Ibarretxe D, et al. HDL Triglycerides: A New Marker of Metabolic and Cardiovascular Risk. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3151. doi:10.3390/ijms20133151
46. Riaz H, Khan SU, Rahman H, et al. Effects of high-density lipoprotein targeting treatments on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(5):533-543. doi:10.1177/2047487318816495
47. Prats-Urbe A, Sayols-Baixeras S, Fernández-Sanlés A, et al. High-density lipoprotein characteristics and coronary artery disease: a Mendelian randomization study. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 2020;112. doi:10.1016/j.metabol.2020.154351
48. Karjalainen MK, Holmes MV, Wang Q, et al. Apolipoprotein A-I concentrations and risk of coronary artery disease: A Mendelian randomization study. *Atherosclerosis*. 2020;299:56-63. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.002
49. Lee JJ, Chi G, Fitzgerald C, et al. Cholesterol Efflux Capacity and Its Association With Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8. doi:10.3389/fcvm.2021.774418
50. Goyal S, Tanigawa Y, Zhang W, et al. APOC3 genetic variation, serum triglycerides, and risk of coronary artery disease in Asian Indians, Europeans, and other ethnic groups. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):113. doi:10.1186/s12944-021-01531-8
51. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, Granowitz CB, Fazio S. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(2):366-371. doi:10.1111/dom.13537
52. Gaudet DG, Rosenson RS, Hegele RA, et al. Rationale and design of the SHASTA-3 and SHASTA-4 studies: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies of plogasiran in patients with severe hypertriglyceridemia. *European Heart Journal*. 2024;45(Supplement_1):ehae666.2872. doi:10.1093/eurheartj/ehae666.2872
53. Ballantyne CM, Vasas S, Azizad M, et al. Plogasiran, an RNA Interference Agent Targeting APOC3, for Mixed Hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2024;391(10):899-912. doi:10.1056/NEJMoa2404143
54. Rosenson R, Gaudet D, Hegele R, et al. Zodasiran silences hepatic ANGPTL3 leading to deep and durable reductions in atherogenic lipids and lipoproteins in mixed dyslipidemia patients: Final results from arches-2, double-blind period. *Atherosclerosis*. 2024;395. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.118515
55. Wu MF, Xu KZ, Guo YG, Yu J, Wu Y, Lin LM. Lipoprotein(a) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Current Understanding and Future Perspectives. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(6):739-748. doi:10.1007/s10557-019-06906-9
56. Trinder M, Uddin MM, Finneran P, Aragam KG, Natarajan P. Clinical Utility of Lipoprotein(a) and LPA Genetic Risk Score in Risk Prediction of Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiology*. 2021;6(3):287-295. doi:10.1001/jamacardio.2020.5398
57. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455

58. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *European Heart Journal*. 2022;43(39):3925-3946. doi:10.1093/eurheartj/ehac361
59. Björnsen E, Adiels M, Taskinen MR, et al. Lipoprotein(a) Is Markedly More Atherogenic Than LDL: An Apolipoprotein B-Based Genetic Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(3):385-395. doi:10.1016/j.jacc.2023.10.039
60. Boffa MB, Koschinsky ML. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(5):305-318. doi:10.1038/s41569-018-0153-2
61. Burgess S, Ference BA, Staley JR, et al. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiology*. 2018;3(7):619-627. doi:10.1001/jamacardio.2018.1470
62. Littmann K, Hagström E, Häbel H, et al. Plasma lipoprotein(a) measured in the routine clinical care is associated to atherosclerotic cardiovascular disease during a 14-year follow-up. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;28(18):2038-2047. doi:10.1093/eurjpc/zwab016
63. Arnold M, Schweizer J, Nakas CT, et al. Lipoprotein(a) is associated with large artery atherosclerosis stroke aetiology and stroke recurrence among patients below the age of 60 years: results from the BIOSIGNAL study. *Eur Heart J*. 2021;42(22):2186-2196. doi:10.1093/eurheartj/ehab081
64. Wang H, Wu P, Jiang D, et al. Relationship between serum homocysteine, fibrinogen, lipoprotein-a level, and peripheral arterial disease: a dose-response meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):261. doi:10.1186/s40001-022-00870-1
65. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):54-66. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.524
66. Chung YH, Lee BK, Kwon HM, et al. Coronary calcification is associated with elevated serum lipoprotein (a) levels in asymptomatic men over the age of 45 years. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(9):e24962. doi:10.1097/MD.00000000000024962
67. Obisesan OH, Kou M, Wang FM, et al. Lipoprotein(a) and Subclinical Vascular and Valvular Calcification on Cardiac Computed Tomography: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(11):e024870. doi:10.1161/JAHA.121.024870
68. Jackson CL, Garg PK, Guan W, et al. Lipoprotein(a) and coronary artery calcium in comparison with other lipid biomarkers: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Lipidol*. 2023;17(4):538-548. doi:10.1016/j.jacl.2023.06.002
69. Arsenault BJ, Pelletier W, Kaiser Y, et al. Association of Long-term Exposure to Elevated Lipoprotein(a) Levels With Parental Life Span, Chronic Disease-Free Survival, and Mortality Risk: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2):e200129. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.0129
70. Fonseca AF, Byrne H, Laguna A, et al. Burden of lipoprotein(a) for patients with atherosclerotic cardiovascular disease: A retrospective analysis from the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023;29(5):519-529. doi:10.18553/jmcp.2023.29.5.519
71. Marston NA, Giugliano RP, Melloni GEM, et al. Association of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins and Risk of Myocardial Infarction in Individuals With and Without Atherosclerosis: Distinguishing Between Particle Concentration, Type, and Content. *JAMA Cardiol*. 2022;7(3):250-256. doi:10.1001/jamacardio.2021.5083
72. Richardson TG, Sanderson E, Palmer TM, et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: A multivariable Mendelian randomisation analysis. *PLoS Med*. 2020;17(3):e1003062. doi:10.1371/journal.pmed.1003062
73. Levin MG, Zuber V, Walker VM, et al. Prioritizing the Role of Major Lipoproteins and Subfractions as Risk Factors for Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2021;144(5):353-364. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053797
74. Richardson TG, Wang Q, Sanderson E, et al. Effects of apolipoprotein B on lifespan and risks of major diseases including type 2 diabetes: a mendelian randomisation analysis using outcomes in first-degree relatives. *Lancet Healthy Longev*. 2021;2(6):e317-e326. doi:10.1016/S2666-7568(21)00086-6
75. Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, et al. Comparison of Conventional Lipoprotein Tests and Apolipoproteins in the Prediction of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019;140(7):542-552. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041149
76. Cao J, Nomura SO, Steffen BT, et al. Apolipoprotein B discordance with low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol in relation to coronary artery calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of Clinical Lipidology*. 2020;14(1):109-121.e5. doi:10.1016/j.jacl.2019.11.005
77. Khan SU, Khan MU, Valavoor S, et al. Association of lowering apolipoprotein B with cardiovascular outcomes across various lipid-lowering therapies: Systematic review and meta-analysis of trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(12):1255-1268. doi:10.1177/2047487319871733

78. Tao X, Tao R, Wang K, Wu L. Anti-inflammatory mechanism of Apolipoprotein A-I. *Front Immunol.* 2024;15. doi:10.3389/fimmu.2024.1417270
79. Dong H, Wang J, Hu P, Lu N. Association of Apolipoprotein A1, High Density Lipoprotein Cholesterol, and Their Ratio with Inflammatory Marker in Chinese Adults with Coronary Artery Disease. *Angiology.* 2023;74(8):765-773. doi:10.1177/00033197221121002
80. Teague HL, Li H, Berg AR, et al. The Relationship between Circulating APOA-1 and Atherosclerosis Initiation and Progression in Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2023;143(10):1947-1954.e4. doi:10.1016/j.jid.2023.01.044
81. Giantini A, Pratiwi NG, Sukmawan R, et al. The association of apolipoprotein in the risk of ST-elevation myocardial infarction in patients with documented coronary artery disease. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2023;18:200194. doi:10.1016/j.ijcrp.2023.200194
82. Fu C, Liu D, Liu Q, et al. Revisiting an old relationship: the causal associations of the ApoB/ApoA1 ratio with cardiometabolic diseases and relative risk factors—a mendelian randomization analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):51. doi:10.1186/s12933-024-02140-2
83. Deng F, Li D, Lei L, et al. Association between apolipoprotein B/A1 ratio and coronary plaque vulnerability in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: an intravascular optical coherence tomography study. *Cardiovascular Diabetology.* 2021;20(1):188. doi:10.1186/s12933-021-01381-9
84. Walldius G, Faire U de, Alfredsson L, et al. Long-term risk of a major cardiovascular event by apoB, apoA-1, and the apoB/apoA-1 ratio—Experience from the Swedish AMORIS cohort: A cohort study. *PLOS Medicine.* 2021;18(12):e1003853. doi:10.1371/journal.pmed.1003853
85. Deng K, Pan XF, Voehler MW, et al. Blood Lipids, Lipoproteins, and Apolipoproteins With Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Study Among Racially Diverse Populations. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(10):e034364. doi:10.1161/JAHA.124.034364
86. Wolska A, Reimund M, Remaley AT. Apolipoprotein C-II: the re-emergence of a forgotten factor. *Curr Opin Lipidol.* 2020;31(3):147-153. doi:10.1097/MOL.0000000000000680
87. Martinelli N, Baroni M, Castagna A, et al. Apolipoprotein C-III Strongly Correlates with Activated Factor VII–Anti-Thrombin Complex: An Additional Link between Plasma Lipids and Coagulation. *Thrombosis and Haemostasis.* 2019;119:192-202. doi:10.1055/s-0038-1676817
88. Bortnick AE, Buzkova P, Otvos JD, et al. High-Density Lipoprotein and Long-Term Incidence and Progression of Aortic Valve Calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(10):1272-1282. doi:10.1161/ATVBAHA.122.318004
89. Alagarsamy J, Jaeschke A, Hui DY. Apolipoprotein E in Cardiometabolic and Neurological Health and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(17):9892. doi:10.3390/ijms23179892
90. Ismail AB, Balcioglu Ö, Özdemir B, Ergoren MÇ. APOE Gene Variation's Impact on Cardiovascular Health: A Case-Control Study. *Biomedicines.* 2024;12(3):695. doi:10.3390/biomedicines12030695
91. Civeira-Marín M, Cenarro A, Marco-Benedí V, et al. APOE Genotypes Modulate Inflammation Independently of Their Effect on Lipid Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(21):12947. doi:10.3390/ijms232112947
92. Liu S, Liu J, Weng R, Gu X, Zhong Z. Apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2019;19(1):213. doi:10.1186/s12872-019-1194-0
93. Mattisson IY, Christoffersen C. Apolipoprotein M and its impact on endothelial dysfunction and inflammation in the cardiovascular system. *Atherosclerosis.* 2021;334:76-84. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.039
94. Shi Y, Liu H, Liu H, et al. Increased expression levels of inflammatory cytokines and adhesion molecules in lipopolysaccharide-induced acute inflammatory apoM^{-/-} mice. *Molecular Medicine Reports.* 2020;22(4):3117-3126. doi:10.3892/mmr.2020.11426
95. Chirinos JA, Zhao L, Jia Y, et al. Reduced Apolipoprotein M and Adverse Outcomes Across the Spectrum of Human Heart Failure. *Circulation.* 2020;141(18):1463-1476. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045323
96. Kurano M, Tsukamoto K, Shimizu T, et al. Protection Against Insulin Resistance by Apolipoprotein M/Sphingosine-1-Phosphate. *Diabetes.* 2020;69(5):867-881. doi:10.2337/db19-0811
97. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3850. doi:10.3390/ijms22083850

98. Rolver MG, Emanuelsson F, Nordestgaard BG, Benn M. Contributions of elevated CRP, hyperglycaemia, and type 2 diabetes to cardiovascular risk in the general population: observational and Mendelian randomization studies. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):165. doi:10.1186/s12933-024-02207-0
99. Carrero JJ, Andersson Franko M, Obergfell A, Gabrielsen A, Jernberg T. hsCRP Level and the Risk of Death or Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Myocardial Infarction: a Healthcare-Based Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(11):e012638. doi:10.1161/JAHA.119.012638
100. Gholoobi A, Askari VR, Naghedinia H, Ahmadi M, Vakili V, Baradaran Rahimi V. Colchicine effectively attenuates inflammatory biomarker high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Inflammopharmacology.* 2021;29(5):1379-1387. doi:10.1007/s10787-021-00865-0
101. Luo S, Zhang J, Li B, Wu H. Predictive value of baseline C-reactive protein level in patients with stable coronary artery disease: A meta-analysis. *Medicine.* 2022;101(35):e30285. doi:10.1097/MD.00000000000030331
102. Rai H, Reddi Bathuni R, Fitzgerald S, et al. C-reactive protein levels and coronary in-stent restenosis: A systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal.* 2023;44(Supplement_2):ehad655.2213. doi:10.1093/eurheartj/ehad655.2213
103. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *The Lancet.* 2023;401(10384):1293-1301. doi:10.1016/S0140-6736(23)00215-5
104. Zhang W, Speiser JL, Ye F, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein Modifies the Cardiovascular Risk of Lipoprotein(a): Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(11):1083-1094. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.016
105. Markozannes G, Koutsoumpa C, Cividini S, et al. Global assessment of C-reactive protein and health-related outcomes: an umbrella review of evidence from observational studies and Mendelian randomization studies. *Eur J Epidemiol.* 2021;36(1):11-36. doi:10.1007/s10654-020-00681-w
106. Zeller J, Bogner B, McFadyen JD, et al. Transitional changes in the structure of C-reactive protein create highly pro-inflammatory molecules: Therapeutic implications for cardiovascular diseases. *Pharmacology & Therapeutics.* 2022;235:108165. doi:10.1016/j.pharmthera.2022.108165
107. Pantazi D, Tellis C, Tselepis AD. Oxidized phospholipids and lipoprotein-associated phospholipase A (Lp-PLA) in atherosclerotic cardiovascular disease: An update. *BioFactors.* 2022;48(6):1257-1270. doi:10.1002/biof.1890
108. Zhang H, Gao Y, Wu D, Zhang D. The relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity with the seriousness of coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2020;20(1):295. doi:10.1186/s12872-020-01580-4
109. Dong L, Tong J, Fan S. Association between the serum lipoprotein-associated phospholipase A2 level and acute coronary syndrome. *Cardiovasc J Afr.* 2023;34(5):273-277. doi:10.5830/CVJA-2022-056
110. Yang F, Ma L, Zhang L, et al. Association between serum lipoprotein-associated phospholipase A2, ischemic modified albumin and acute coronary syndrome: a cross-sectional study. *Heart Vessels.* 2019;34(10):1608-1614. doi:10.1007/s00380-019-01403-3
111. Zhang H, Dhalla NS. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024;25(2):1082. doi:10.3390/ijms25021082
112. González L, Rivera K, Andia ME, Martínez Rodríguez G. The IL-1 Family and Its Role in Atherosclerosis. *IJMS.* 2022;24(1):17. doi:10.3390/ijms24010017
113. Abbate A, Toldo S, Marchetti C, Kron J, Van Tassell BW, Dinarello CA. Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2020;126(9):1260-1280. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.315937
114. Sethwala AM, Goh I, Amerena JV. Combating Inflammation in Cardiovascular Disease. *Heart Lung Circ.* 2021;30(2):197-206. doi:10.1016/j.hlc.2020.09.003
115. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circulation Research.* 2021;128(11):1728-1746. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
116. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation.* 2019;139(10):1289-1299. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010
117. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2497-2505. doi:10.1056/NEJMoa1912388
118. Libby P. Targeting Inflammatory Pathways in Cardiovascular Disease: The Inflammasome, Interleukin-1, Interleukin-6 and Beyond. *Cells.* 2021;10(4):951. doi:10.3390/cells10040951

119. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, Bradwin G, Hasan AA, Rifai N. Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice: secondary analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *Eur Heart J*. 2020;41(31):2952-2961. doi:10.1093/eurheartj/ehaa160
120. Georgakis MK, Malik R, Richardson TG, et al. Associations of genetically predicted IL-6 signaling with cardiovascular disease risk across population subgroups. *BMC Med*. 2022;20(1):245. doi:10.1186/s12916-022-02446-6
121. Ferreira JP, Vasques-Nóvoa F, Neves JS, Zannad F, Leite-Moreira A. Comparison of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein for cardiovascular risk assessment: Findings from the MESA study. *Atherosclerosis*. 2024;390:117461. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.117461
122. Gager GM, Biesinger B, Hofer F, et al. Interleukin-6 level is a powerful predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome. *Vascul Pharmacol*. 2020;135:106806. doi:10.1016/j.vph.2020.106806
123. Guo S, Zhang Z, Wang L, et al. Six-month results of stenting of the femoropopliteal artery and predictive value of interleukin-6: Comparison with high-sensitivity C-reactive protein. *Vascular*. 2020;28(6):715-721. doi:10.1177/1708538120921005
124. Groot HE, Al Ali L, van der Horst ICC, et al. Plasma interleukin 6 levels are associated with cardiac function after ST-elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(6):612-621. doi:10.1007/s00392-018-1387-z
125. Kamtchum-Tatuene J, Saba L, Heldner MR, et al. Interleukin-6 Predicts Carotid Plaque Severity, Vulnerability, and Progression. *Circ Res*. 2022;131(2):e22-e33. doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.320877
126. Papadopoulos A, Palaiopoulos K, Björkbacka H, et al. Circulating Interleukin-6 Levels and Incident Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *Neurology*. 2022;98(10):e1002-e1012. doi:10.1212/WNL.0000000000013274
127. Shukor MFA, Musthafa QA, Mohd Yusof YA, Wan Ngah WZ, Ismail NAS. Biomarkers for Premature Coronary Artery Disease (PCAD): A Case Control Study. *Diagnostics*. 2023;13(2):188. doi:10.3390/diagnostics13020188
128. Markin AM, Markina YV, Bogatyreva AI, et al. The Role of Cytokines in Cholesterol Accumulation in Cells and Atherosclerosis Progression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(7):6426. doi:10.3390/ijms24076426
129. Gencer S, Evans BR, van der Vorst EPC, Döring Y, Weber C. Inflammatory Chemokines in Atherosclerosis. *Cells*. 2021;10(2):226. doi:10.3390/cells10020226
130. Georgakis MK, van der Laan SW, Asare Y, et al. Monocyte-Chemoattractant Protein-1 Levels in Human Atherosclerotic Lesions Associate With Plaque Vulnerability. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2021;41(6):2038-2048. doi:10.1161/ATVBAHA.121.316091
131. Georgakis MK, de Lemos JA, Ayers C, et al. Association of Circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 Levels With Cardiovascular Mortality. *JAMA Cardiol*. 2021;6(5):587-592. doi:10.1001/jamacardio.2020.5392
132. Georgakis MK, Gill D, Rannikmäe K, et al. Genetically Determined Levels of Circulating Cytokines and Risk of Stroke. *Circulation*. 2019;139(2):256-268. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035905
133. Blanco-Colio LM, Méndez-Barbero N, Pello Lázaro AM, et al. MCP-1 Predicts Recurrent Cardiovascular Events in Patients with Persistent Inflammation. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(5):1137. doi:10.3390/jcm10051137
134. Mindur JE, Swirski FK. Growth Factors as Immunotherapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(7):1275-1287. doi:10.1161/ATVBAHA.119.311994
135. Sjaarda J, Gerstein H, Chong M, et al. Blood CSF1 and CXCL12 as Causal Mediators of Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(3):300-310. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.067
136. Maaniitty E, Jalkanen J, Sinisilta S, et al. Differential circulating cytokine profiles in acute coronary syndrome versus stable coronary artery disease. *Sci Rep*. 2024;14(1):17269. doi:10.1038/s41598-024-68333-7
137. Romero-Trevejo JL, Fernandez-Romero L, Delgado J, et al. Choroidal Thickness and Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Tears Improve the Prediction Model for Coronary Artery Disease. Published online January 11, 2022. doi:10.21203/rs.3.rs-1232993/v1
138. Wojciechowska M, Nizio M, Wróbel K, et al. Predictive Value of Selected Plasma Biomarkers in the Assessment of the Occurrence and Severity of Coronary Artery Disease. *Int J Mol Sci*. 2025;26(2):537. doi:10.3390/ijms26020537
139. Abulnaja KO, Kannan K, Al-Manzlawi AMK, Kumosani TA, Qari M, Moselhy SS. Sensitivity, specificity of biochemical markers for early prediction of endothelial dysfunction in atherosclerotic obese subjects. *Afr Health Sci*. 2022;22(2):286-294. doi:10.4314/ahs.v22i2.32
140. Troncoso MF, Ortiz-Quintero J, Garrido-Moreno V, et al. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2021;1867(9):166170. doi:10.1016/j.bbadis.2021.166170

141. dos Santos JC, Cruz MS, Bortolin RH, et al. Relationship between circulating VCAM-1, ICAM-1, E-selectin and MMP9 and the extent of coronary lesions. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e203. doi:10.6061/clinics/2018/e203
142. Kraaijenhof JM, Nurmohamed NS, Tzolos E, et al. Interleukin 6 plasma levels are associated with progression of coronary plaques. *Open Heart*. 2024;11(2):e002773. doi:10.1136/openhrt-2024-002773
143. Rac M, Rac M, Krzystolik A, Safranow K, Chlubek D, Dziedzic V. Evaluation of Plasma E-Selectin Concentration as a Risk Marker for Atherosclerotic Vascular Damage in Patients with Early CAD. *Biomolecules*. 2024;15(1):22. doi:10.3390/biom15010022
144. Song C, Wu G, Chang S, Bie L. Plasma P-selectin level is associated with severity of coronary heart disease in Chinese Han population. *J Int Med Res*. 2020;48(6):0300060519896437. doi:10.1177/0300060519896437
145. Zinellu A, Mangoni AA. Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect of Statins on Circulating E-Selectin, L-Selectin, and P-Selectin. *Biomedicines*. 2021;9(11):1707. doi:10.3390/biomedicines9111707
146. Eikendal ALM, Bots ML, Gohar A, et al. Circulating levels of P-selectin and E-selectin relate to cardiovascular magnetic resonance-derived aortic characteristics in young adults from the general population, a cross-sectional study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2018;20(1):54. doi:10.1186/s12968-018-0473-8
147. Rahman LQ, Ghareeb RM. E-selectin is associated with stable angina and myocardial infarction in a sample of Kurdish population. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2024;70(3):1-6. doi:10.14715/cmb/2024.70.3.1
148. Patel RB, Colangelo LA, Bielinski SJ, et al. Circulating Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc*. 2020;9(22):e019390. doi:10.1161/JAHA.120.019390
149. Sommer P, Schreinlechner M, Noflatscher M, et al. Increasing Soluble P-Selectin Levels Predict Higher Peripheral Atherosclerotic Plaque Progression. *J Clin Med*. 2023;12(20):6430. doi:10.3390/jcm12206430
150. V URP, K VM, V NB, N SB. Exploring the significance of Hematologic Indices and Diagnostic markers in Acute Coronary Syndrome. *European Journal of Cardiovascular Medicine*. 2024;14:294-299. Accessed February 18, 2025. <https://healthcare-bulletin.co.uk/article/volume-14-issue-3-pages294-299-ra/>
151. Haybar H, Pezeshki SMS, Saki N. Evaluation of complete blood count parameters in cardiovascular diseases: An early indicator of prognosis? *Experimental and Molecular Pathology*. 2019;110:104267. doi:10.1016/j.yexmp.2019.104267
152. Abrahan LL, Ramos JDA, Cunanan EL, Tiongson MDA, Punzalan FER. Red Cell Distribution Width and Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis on Prognosis. *Cardiol Res*. 2018;9(3):144-152. doi:10.14740/cr732w
153. Crafa A, Condorelli RA, Mongioi LM, et al. Mean Platelet Volume as a Marker of Vasculogenic Erectile Dysfunction and Future Cardiovascular Risk. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(8):2513. doi:10.3390/jcm9082513
154. Wang H, Li H, Wang Y, et al. Hematological parameters and early-onset coronary artery disease: a retrospective case-control study based on 3366 participants. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2023;14:20406223221142670. doi:10.1177/20406223221142670
155. Luo J, Thomassen JQ, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R. Neutrophil counts and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2023;44(47):4953-4964. doi:10.1093/eurheartj/ehad649
156. Chuang SM, Liu SC, Chien MN, Lee CC, Lee YT, Chien KL. Neutrophil-to-High-Density Lipoprotein Ratio (NHR) and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) as prognostic biomarkers for incident cardiovascular disease and all-cause mortality: A comparison study. *American Journal of Preventive Cardiology*. 2024;20:100869. doi:10.1016/j.ajpc.2024.100869
157. Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*. 2018;2018(1):2703518. doi:10.1155/2018/2703518
158. Lamichhane P, Agrawal A, Abouainain Y, Abousahle S, Regmi PR. Utility of neutrophil-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio in patients with coronary artery disease: a narrative review. *J Int Med Res*. 2023;51(4):03000605231166518. doi:10.1177/03000605231166518
159. Ma Y. Role of Neutrophils in Cardiac Injury and Repair Following Myocardial Infarction. *Cells*. 2021;10(7):1676. doi:10.3390/cells10071676
160. Candemir M, Kiziltunc E, Nurkoç S, Şahinarslan A. Relationship Between Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and the Severity of Stable Coronary Artery Disease. *Angiology*. 2021;72(6):575-581. doi:10.1177/0003319720987743
161. Jiang M, Sun J, Zou H, et al. Prognostic Role of Neutrophil to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio for All-Cause and Cardiovascular Mortality in the General Population. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9. doi:10.3389/fcvm.2022.807339

162. Ozgeyik M, Ozgeyik MO. Long-term Prognosis after Treatment of Total Occluded Coronary Artery is well Predicted by Neutrophil to High-Density Lipoprotein Ratio: a Comparison Study. *Kardiologia*. 2021;61(7):60-67. doi:10.18087/cardio.2021.7.n1637
163. Quan XQ, Wang RC, Zhang Q, Zhang CT, Sun L. The predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio in the prognosis of acute coronary syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20(1):338. doi:10.1186/s12872-020-01614-x
164. Lan H, Zhao S, Xiong Y, Yan XZ. The emerging role of fibrin(ogen) in cardiovascular disease. *Inflamm Res*. 2024;73(9):1435-1444. doi:10.1007/s00011-024-01916-2
165. Cui Z, Zhao G, Liu X. Blood fibrinogen level as a biomarker of adverse outcomes in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(33):e30117. doi:10.1097/MD.00000000000030117
166. Kryczka KE, Kruk M, Demkow M, Lubiszewska B. Fibrinogen and a Triad of Thrombosis, Inflammation, and the Renin-Angiotensin System in Premature Coronary Artery Disease in Women: A New Insight into Sex-Related Differences in the Pathogenesis of the Disease. *Biomolecules*. 2021;11(7):1036. doi:10.3390/biom11071036
167. Pieters M, Ferreira M, Maat MPM de, Ricci C. Biomarker association with cardiovascular disease and mortality – The role of fibrinogen. A report from the NHANES study. *Thrombosis Research*. 2021;198:182-189. doi:10.1016/j.thromres.2020.12.009
168. Lee SH, Kim HK, Ahn JH, et al. Prognostic impact of hypercoagulability and impaired fibrinolysis in acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2023;44(19):1718-1728. doi:10.1093/eurheartj/ehad088
169. Li M, Tang C, Luo E, Qin Y, Wang D, Yan G. Relation of Fibrinogen-to-Albumin Ratio to Severity of Coronary Artery Disease and Long-Term Prognosis in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Biomed Res Int*. 2020;2020:1860268. doi:10.1155/2020/1860268
170. Ward-Caviness CK, de Vries PS, Wiggins KL, et al. Mendelian randomization evaluation of causal effects of fibrinogen on incident coronary heart disease. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216222. doi:10.1371/journal.pone.0216222
171. Hsieh CT, Chien KL, Hsu HC, et al. Associations between fibrinogen levels and the risk of cardiovascular disease and all-cause death: a cohort study from the Chin-Shan community in Taiwan. *BMJ Open*. 2022;12(4):e054638. doi:10.1136/bmjopen-2021-054638
172. McCabe JJ, Walsh C, Gorey S, et al. Plasma fibrinogen and risk of vascular recurrence after ischaemic stroke: An individual participant and summary-level data meta-analysis of 11 prospective studies. *Eur Stroke J*. 2024;9(3):704-713. doi:10.1177/23969873241246489
173. Meng Z, Zhao Y, He Y. Fibrinogen Level Predicts Outcomes in Critically Ill Patients with Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure. *Dis Markers*. 2021;2021:6639393. doi:10.1155/2021/6639393
174. Azzini E, Ruggeri S, Polito A. Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1421. doi:10.3390/ijms21041421
175. Li X, Zhou Z, Tao Y, He L, Zhan F, Li J. Linking homocysteine and ferroptosis in cardiovascular disease: insights and implications. *Apoptosis*. 2024;29(11):1944-1958. doi:10.1007/s10495-024-01999-6
176. Jin N, Huang L, Hong J, et al. Elevated homocysteine levels in patients with heart failure. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(33):e26875. doi:10.1097/MD.00000000000026875
177. Habib SS, Al-Khlaiwi T, Almushawah A, Alsomali A, Habib SA. Homocysteine as a predictor and prognostic marker of atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(18):8598-8608. doi:10.26355/eurev_202309_33784
178. Zhao W, Gao F, Lv L, Chen X. The interaction of hypertension and homocysteine increases the risk of mortality among middle-aged and older population in the United States. *J Hypertens*. 2022;40(2):254-263. doi:10.1097/HJH.0000000000003002
179. Balint B, Jepchumba VK, Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall. *Biochimie*. 2020;173:100-106. doi:10.1016/j.biochi.2020.02.012
180. Cao L, Guo Y, Zhu Z. Study of the Inflammatory Mechanisms in Hyperhomocysteinemia on Large-Artery Atherosclerosis Based on Hypersensitive C-Reactive Protein-A Study from Southern China. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(7):1816-1823. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.021
181. Dong Y, Huang T, Zhai Z, et al. Lowering serum homocysteine in H-type hypertensive patients with atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation to prevent atrial fibrillation recurrence. *Front Nutr*. 2022;9:995838. doi:10.3389/fnut.2022.995838
182. Yuan S, Mason AM, Carter P, Burgess S, Larsson SC. Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *BMC Med*. 2021;19(1):97. doi:10.1186/s12916-021-01977-8

183. Cordiano R, Di Gioacchino M, Mangifesta R, Panzera C, Gangemi S, Minciullo PL. Malondialdehyde as a Potential Oxidative Stress Marker for Allergy-Oriented Diseases: An Update. *Molecules*. 2023;28(16):5979. doi:10.3390/molecules28165979
184. Chen D, Liang M, Jin C, Sun Y, Xu D, Lin Y. Expression of inflammatory factors and oxidative stress markers in serum of patients with coronary heart disease and correlation with coronary artery calcium score. *Exp Ther Med*. 2020;20(3):2127-2133. doi:10.3892/etm.2020.8958
185. Karakayali M, Ogun M, Artac I, et al. Serum malondialdehyde levels at admission as a predictor of inhospital mortality in patients with acute coronary syndrome. *Coronary Artery Disease*. 2023;10.1097/MCA.0000000000001469. doi:10.1097/MCA.0000000000001469
186. Durrington PN, Bashir B, Soran H. Paraoxonase 1 and atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10. doi:10.3389/fcvm.2023.1065967
187. Işık M, Tunç A, Beydemir Ş. Oxidative Stress and Changes of Important Metabolic Gene Expressions as a Potential Biomarker in the Diagnosis of Atherosclerosis in Leukocytes. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2022;37(4):481-487. doi:10.21470/1678-9741-2020-0378
188. Corsetti JP, Sparks CE, James RW, Bakker SJL, Dullaart RPF. Low Serum Paraoxonase-1 Activity Associates with Incident Cardiovascular Disease Risk in Subjects with Concurrently High Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol and C-Reactive Protein. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(9):1357. doi:10.3390/jcm8091357
189. Jannesar K, Soraya H. MPO and its role in cancer, cardiovascular and neurological disorders: An update. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2025;755:151578. doi:10.1016/j.bbrc.2025.151578
190. Amirfakhryan H, New KJ. The role of myeloperoxidase as a biomarker in atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiology Plus*. 2024;9(3):195. doi:10.1097/CP9.0000000000000097
191. Kosowski M, Basiak M, Hachuła M, Okopień B. Plasma Concentrations of New Biochemical Markers of Atherosclerosis in Patients with Dyslipidemia-A Pilot Study. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(6):717. doi:10.3390/medicina58060717
192. Jaiswal A, Doctor B, Verma MK, Vamne A. Myeloperoxidase and troponin T are linked with myocardial infarction among young Indians. *Bioinformation*. 2022;18(1):66-71. doi:10.6026/97320630018066
193. Wang Y, Jia Y, Xu Q, et al. Association between myeloperoxidase and the risks of ischemic stroke, heart failure, and atrial fibrillation: A Mendelian randomization study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2023;33(1):210-218. doi:10.1016/j.numecd.2022.09.027
194. Hromádka M, Černá V, Pešta M, et al. Prognostic Value of MicroRNAs in Patients after Myocardial Infarction: A Substudy of PRAGUE-18. *Disease Markers*. 2019;2019(1):2925019. doi:10.1155/2019/2925019
195. Kumar D, Narang R, Sreenivas V, et al. Circulatory miR-133b and miR-21 as Novel Biomarkers in Early Prediction and Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Genes*. 2020;11(2):164. doi:10.3390/genes11020164
196. Teng P, Liu Y, Zhang M, Ji W. Diagnostic and Prognostic Significance of serum miR-18a-5p in Patients with Atherosclerosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211050642. doi:10.1177/10760296211050642
197. Holland A, Enrick M, Diaz A, Yin L. Is miR-21 A Therapeutic Target in Cardiovascular Disease? *Int J Drug Discov Pharm*. 2023;2(1):26-36. doi:10.53941/ijddp.0201003
198. Zhao L, Wang B, Sun L, Sun B, Li Y. Association of miR-192-5p with Atherosclerosis and its Effect on Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells. *Mol Biotechnol*. 2021;63(12):1244-1251. doi:10.1007/s12033-021-00376-x
199. Šatrauskienė A, Navickas R, Laucevičius A, et al. Mir-1, miR-122, miR-132, and miR-133 Are Related to Subclinical Aortic Atherosclerosis Associated with Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1483. doi:10.3390/ijerph18041483
200. Badacz R, Przewłocki T, Legutko J, Żmudka K, Kablak-Ziembicka A. microRNAs Associated with Carotid Plaque Development and Vulnerability: The Clinician's Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(24):15645. doi:10.3390/ijms232415645
201. Xiao Y, Zhao J, Tuazon JP, Borlongan CV, Yu G. MicroRNA-133a and Myocardial Infarction. *Cell Transplant*. 2019;28(7):831-838. doi:10.1177/0963689719843806
202. Sharma AK, Bisht P, Gupta B, et al. Investigating miRNA subfamilies: Can they assist in the early diagnosis of acute myocardial infarction? *Drug Discovery Today*. 2023;28(10):103695. doi:10.1016/j.drudis.2023.103695
203. Barbalata T, Moraru OE, Stancu CS, et al. Increased miR-142 Levels in Plasma and Atherosclerotic Plaques from Peripheral Artery Disease Patients with Post-Surgery Cardiovascular Events. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9600. doi:10.3390/ijms21249600

204. Kaur A, Mackin ST, Schlosser K, et al. Systematic review of microRNA biomarkers in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Cardiovascular Research*. 2020;116(6):1113-1124. doi:10.1093/cvr/cvz302
205. Soler-Botija C, Gálvez-Montón C, Bayés-Genís A. Epigenetic Biomarkers in Cardiovascular Diseases. *Front Genet*. 2019;10. doi:10.3389/fgene.2019.00950
206. Morales-Rentería A, Ruiz-Santos A, Amezcua-Castillo LM, et al. MIR-155 as a potential biomarker for disease severity in st-segment elevation myocardial infarction: insights from a university-affiliated cardiovascular center. *Rev Invest Clin*. 2025;77(1):013-025. doi:10.24875/RIC.24000189
207. Zhao X, Wang Y, Sun X. The functions of microRNA-208 in the heart. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;160. doi:10.1016/j.diabres.2020.108004
208. Yu X, Xu J feng, Song M, et al. Associations of Circulating microRNA-221 and 222 With the Severity of Coronary Artery Lesions in Acute Coronary Syndrome Patients. *Angiology*. 2022;73(6):579-587. doi:10.1177/00033197211034286
209. Telkoparan-Akillilar P, Cevik D, Yilmaz A. Expression patterns of miR-34a, miR-125b, miR-221 and antioxidant gene NRF2 in plasma samples of patients with atherosclerosis. *J Biosci*. 2022;47:1.
210. Zhao J, Yu H, Yan P, Zhou X, Wang Y, Yao Y. Circulating MicroRNA-499 as a Diagnostic Biomarker for Acute Myocardial Infarction: A Meta-analysis. *Disease Markers*. 2019;2019(1):6121696. doi:10.1155/2019/6121696
211. Zhang X, Cai H, Zhu M, Qian Y, Lin S, Li X. Circulating microRNAs as biomarkers for severe coronary artery disease. *Medicine*. 2020;99(17):e19971. doi:10.1097/MD.00000000000019971
212. Han S, Fang J, Yu L, et al. Serum-derived exosomal hsa-let-7b-5p as a biomarker for predicting the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease and hyperglycemia. *Mol Med Rep*. 2023;28(5):203. doi:10.3892/mmr.2023.13090
213. Schulte C, Barwari T, Joshi A, et al. Comparative Analysis of Circulating Noncoding RNAs Versus Protein Biomarkers in the Detection of Myocardial Injury. *Circ Res*. 2019;125(3):328-340. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.314937
214. Velle-Forbord T, Eidlaug M, Debik J, et al. Circulating microRNAs as predictive biomarkers of myocardial infarction: Evidence from the HUNT study. *Atherosclerosis*. 2019;289:1-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.024
215. Xue S, Liu D, Zhu W, et al. Circulating MiR-17-5p, MiR-126-5p and MiR-145-3p Are Novel Biomarkers for Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Front Physiol*. 2019;10. doi:10.3389/fphys.2019.00123
216. Wang X, Dong Y, Fang T, et al. Circulating MicroRNA-423-3p Improves the Prediction of Coronary Artery Disease in a General Population — Six-Year Follow-up Results From the China-Cardiovascular Disease Study —. *Circulation Journal*. 2020;84(7):1155-1162. doi:10.1253/circj.CJ-19-1181
217. Ben-Zvi I, Volinsky N, Grosman-Rimon L, et al. Cardiac-peripheral transvenous gradients of microRNA expression in systolic heart failure patients. *ESC Heart Failure*. 2020;7(3):835-843. doi:10.1002/ehf2.12597
218. Zhu L, Wang Y, Qiao F. microRNA-223 and microRNA-126 are clinical indicators for predicting the plaque stability in carotid atherosclerosis patients. *J Hum Hypertens*. 2023;37(9):788-795. doi:10.1038/s41371-022-00760-3
219. Karlin H, Sooda M, Larson M, et al. Plasma Extracellular MicroRNAs Associated With Cardiovascular Disease Risk Factors in Middle-Aged and Older Adults. *Journal of the American Heart Association*. 2024;13(12):e033674. doi:10.1161/JAHA.123.033674
220. Zhou Y, Chen Z, Chen A, Ma J, Qian J, Ge J. Elevated serum miR-133a predicts patients at risk of periprocedural myocardial injury after elective percutaneous coronary intervention. *Cardiology Journal*. 2022;29(2):284-292. doi:10.5603/CJ.a2020.0034
221. Mompeón A, Ortega-Paz L, Vidal-Gómez X, et al. Disparate miRNA expression in serum and plasma of patients with acute myocardial infarction: a systematic and paired comparative analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5373. doi:10.1038/s41598-020-61507-z