



УДК 616.132

DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-3-105-123

СОВРЕМЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Д.А. Савенков¹, Д.Р. Мамбетова², М.У. Саидова², П.М. Эрсиноева², Д.А. Пийтер², М.Д. Попова²,
Я.А. Ковтун³, Э.Р. Кантемирова³, В.А. Мишенин⁴, З.Ф. Биккужина⁵, А.А. Агаронян⁶,
А.А. Шахалиев⁷, З.С. Айдемирова⁸, Ю.Р. Рузимуратова⁵, К.С. Асрян⁹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, 1, Москва, Российская Федерация, 117997; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Российская Федерация, 414000; ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проспект Острякова, 2, Владивосток, Приморский край, Российская Федерация, 690000; ⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», проспект Академика Вернадского, 4, Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация, 295007; ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Краткое наименование – ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ул. Ленина, 3, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация, 450008; ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, 4, Краснодар, Краснодарский край, Российская Федерация, 350063; ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», ул. Чернышевского, 173, Нальчик, Республика Кабардино-Балкария, Российская Федерация, 360004; ⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344022; ⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Советская, 4, Тверь, Тверская область, Российская Федерация, 170100

Основные положения

- Современный подход к лечению ишемической болезни сердца (ИБС) выходит за рамки традиционных инвазивных методик, включая чрескожные коронарные вмешательства и аортокоронарное шунтирование. Несмотря на эффективность этих процедур, они сопряжены с риском осложнений у пациентов с полиморбидным фоном, что обуславливает необходимость поиска более безопасных и персонализированных решений. Особую актуальность приобретают молекулярные и регенеративные технологии, направленные на ключевые патогенетические звенья заболевания, такие как хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушение липидного обмена и ремоделирование сосудистой стенки и миокарда.
- Нанотехнологии, РНК-терапия и клеточные платформы демонстрируют потенциал к трансформации клинической практики. Применение полимерных, липидных и металлических наночастиц обеспечивает адресную доставку лекарств, снижение воспаления и стабилизацию атеросклеротических бляшек. Интерферирующие РНК (siRNA и miRNA) модулируют экспрессию генов, регулирующих липидный обмен и воспаление, а стволовые клетки способствуют регенерации миокарда и иммуномодуляции. Эти направления формируют основу перспективного направления в развитии прецизионной терапии ИБС, находящегося в настоящее время преимущественно на стадии доклинических и ранних клинических исследований.
- Интеграция искусственного интеллекта в кардиологическую практику усиливает аналитический потенциал диагностики и прогноза. Алгоритмы искусственного интеллекта (например, системы для анализа коронарной КТ-ангиографии, автоматического расчета индекса кальция, анализа электрокардиографии, такие как HeartFlow, KardiaAI) успешно применяются для оценки медицинских изображений, стратификации риска, анализа биомаркеров и прогнозирования осложнений. В совокупности, комплексный подход, сочетающий достижения инвазивной кардиологии, молекулярной биологии, регенеративной медицины и цифровых технологий, открывает путь к персонализированному и патогенетически обоснованному лечению ИБС.

Для корреспонденции: Дмитрий Андреевич Савенков, snhfromdol@mail.ru; адрес: ул. Островитянова, 1, Москва, Российская Федерация, 117997

Corresponding author: Dmitriy A. Savenkov, snhfromdol@mail.ru; address: 1, Ostrovityanova St., Moscow, Russian Federation, 117997

Резюме

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности, несмотря на значительный прогресс в кардиологической практике. Статья представляет системный обзор современных подходов к лечению ИБС, включая традиционные инвазивные методы, наномедицину, генную терапию и клеточные технологии. Чрескожное коронарное вмешательство и аортокоронарное шунтирование остаются основой лечения критических стенозов. Однако у части пациентов эти методы сопряжены с высоким риском осложнений: например, нефропатия, фибрилляция предсердий или несостоятельность трансплантата. Поэтому внимание исследователей все больше смещается к высокотехнологичным молекулярным стратегиям. Экспериментальные исследования на животных моделях (*in vivo*) продемонстрировали, что наночастицы на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA), нагруженные питавастатином, обладают способностью снижать воспаление и стабилизировать атеросклеротические бляшки. Доклинические исследования показывают, что использование липосомальных форм преднизолона может обеспечить направленную доставку препарата к участкам рестеноза. Однако клиническая трансляция нанотехнологий сталкивается с проблемами безопасности, токсичности, биораспределения, высокой стоимости производства и регуляторными барьерами. Фотоакустическая и флуоресцентная визуализация с помощью функционализированных наночастиц открывает новые возможности диагностики. Подача малых интерферирующих РНК (siRNA), в частности siPCSK9, с помощью липидных носителей приводит к значимому снижению уровня липопротеинов низкой плотности в экспериментальных моделях. Экспериментальные данные, полученные преимущественно на моделях животных и *in vitro*, связывают применение таких микроРНК, как miR -124 и miR -34, с модуляцией воспаления и апоптоза при атеросклерозе, однако их терапевтический потенциал у человека требует дальнейшего изучения. Стволовые клетки (мезенхимальные стволовые клетки, UCSCs) демонстрируют потенциал в восстановлении миокарда и регуляции иммунного ответа. Также рассматривается роль искусственного интеллекта (например, алгоритмов глубокого обучения для сегментации бляшек, радиомики, прогностических моделей на основе машинного обучения) в анализе данных визуализации, планировании вмешательств и прогнозировании исходов. В совокупности, статья подчеркивает трансформацию лечения ИБС в сторону прецизионной, направленной и биоинженерной терапии, что открывает новые горизонты в кардиологической практике.

Ключевые слова

Ишемическая болезнь сердца • Наночастицы • ЧКВ • АКШ • Стволовые клетки • МикроРНК • РНК-терапия • Атеросклероз • Молекулярная визуализация • Искусственный интеллект

Поступила в редакцию: 18.11.2025; поступила после доработки: 10.12.2025; принята к печати: 03.01.2026

MOLECULAR AND REGENERATIVE APPROACHES TO THE TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE

D.A. Savenkov¹, D.R. Mambetova², M.U. Saidova², P.M. Ersinoeva², D.A. Piiter², M.D. Popova²,
Ia. A. Kovtun³, E.R. Kantemirova⁴, V.A. Mishenin⁴, Z.F. Bikkuzhina⁵, A.A. Agaronyan⁶,
A.A. Shakhaliyev⁷, Z.S. Aidemirova⁸, Yu.R. Ruzimuratova⁵, K.S. Asryan⁹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), 1, Ostrovityanova St., Moscow, Russian Federation, 117997; ² Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, Russian Federation, 414000; ³ Pacific State Medical University, 2, Ostryakova Ave., Vladivostok, Russian Federation, 690000; ⁴ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 4, Akademika Vernadskogo Ave., Simferopol, Russian Federation, 295007; ⁵ Bashkir State Medical University, 3, Lenina St., Ufa, Russian Federation, 450008; ⁶ Kuban State Medical University, 4, Mitrofanina Sedina St., Krasnodar, Russian Federation, 350063; ⁷ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "H.M. Berbekov Kabardino-Balkarian State University", 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Russian Federation, 360004; ⁸ Rostov State Medical University, 29, Nakhichevsky Lane, Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022; ⁹ Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., Tver, Russian Federation, 170100

Highlights

- Contemporary approaches to the treatment of ischemic heart disease (IHD) extend beyond conventional invasive techniques such as percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting. Although these procedures remain effective, they are often associated with significant risks, particularly in patients with multiple comorbidities. This underscores the growing need for safer and more personalized therapeutic strategies. Increasing attention is being directed toward molecular and regenerative technologies aimed at targeting the underlying pathogenic mechanisms of the disease.
- Nanotechnology, RNA-based therapy, and cell-based platforms have demonstrated promising potential to transform clinical practice. The use of polymeric, lipid-based, and metallic nanoparticles enables targeted drug delivery, attenuation of inflammation, and stabilization of atherosclerotic plaques. Small interfering RNAs (siRNAs) and microRNAs (miRNAs) regulate gene expression involved in lipid metabolism and inflammatory responses, while stem cells promote myocardial regeneration and immunomodulation. These innovations are forming the foundation of a new paradigm in precision IHD therapy.
- The integration of artificial intelligence (AI) into cardiology practice enhances the analytical potential of diagnosis and prognosis. AI algorithms (e.g., systems for coronary CT angiography analysis, automatic calcium index calculation, and ECG analysis, such as HeartFlow and KardiaAI) are successfully applied to medical image evaluation, risk stratification, biomarker analysis, and complication prediction. Taken together, this comprehensive approach, combining advances in invasive cardiology, molecular biology, regenerative medicine, and digital technologies, paves the way for personalized and pathogenetically based treatment of coronary artery disease.

Abstract

Coronary artery disease (CAD) remains a leading cause of death, despite significant progress in cardiology. This article presents a systematic review of current approaches to CAD treatment, including traditional invasive methods, nanomedicine, gene therapy, and cell technologies. Percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting remain the mainstays of treatment for critical stenoses. However, in some patients, these methods are associated with a high risk of complications, such as nephropathy, atrial fibrillation, or graft failure. Therefore, the attention of researchers is increasingly shifting to high-tech molecular strategies. Experimental studies in animal models (*in vivo*) have demonstrated that pitavastatin-loaded nanoparticles based on the copolymer of lactic and glycolic acids (PLGA) have the ability to reduce inflammation and stabilize atherosclerotic plaques. Preclinical studies indicate that the use of liposomal forms of prednisolone can provide targeted delivery of the drug to sites of restenosis. However, the clinical translation of nanotechnology faces challenges related to safety, toxicity, biodistribution, high production costs, and regulatory barriers. Photoacoustic and fluorescence imaging using functionalized nanoparticles opens up new diagnostic possibilities. Delivery of small interfering RNA (siRNA), particularly siPCSK9, via lipid carriers leads to a significant reduction in low-density lipoprotein levels in experimental models. Experimental data, primarily obtained in animal models and *in vitro*, link the use of microRNAs such as miR-124 and miR-34 to the modulation of inflammation and apoptosis in atherosclerosis, but their therapeutic potential in humans requires further study. Stem cells (MSCs, UCSCs) demonstrate potential for myocardial regeneration and immune response regulation. The role of artificial intelligence (e.g., deep learning algorithms for plaque segmentation, radiomics, and machine-learning-based prognostic models) in imaging data analysis, intervention planning, and outcome prediction is also discussed. Overall, the article highlights the transformation of coronary heart disease treatment toward precision, targeted, and bioengineered therapies, opening new horizons in cardiology practice.

Keywords

Ischemic heart disease • Nanoparticles • PCI • CABG • Stem cells • MiRNA • RNA therapy • Atherosclerosis • Molecular imaging • Artificial intelligence

Received: 18.11.2025; received in revised form: 10.12.2025; accepted: 03.01.2026

Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование	ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ИИ – искусственный интеллект	

Введение

По данным отчетов Росстата и исследований за 2022–2024 гг., ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности в России. В структуре всех причин смерти в 2022 г. ИБС составила 23,8%, а среди болезней системы кровообращения – 54,2% [1]. Хронические формы ИБС доминируют – они отвечают за порядка 89% смертей от ИБС, в то время как острый инфаркт миокарда – за оставшиеся ≈ 11% [2]. Также отмечается, что смертность от хронической ИБС на 100 000 населения за период с 2014 по 2023 гг. снизилась приблизительно на 14,6% – с ~196,2 до ~167,5 случаев [3].

На пересечении молекулярной биологии, нанотехнологий и регенеративной медицины формируется новый терапевтический ландшафт. Применение наночастиц для адресной доставки препаратов, интерференционных РНК (siRNA, miRNA) для генной терапии и стволовых клеток для восстановления перфузии и кардиомиоцитов открывает перспективы не только для лечения, но и для потенциального регресса атеросклеротических изменений, однако данные о возможности регресса атеросклеротических бляшек у человека ограничены и требуют дальнейшего изучения. Дополнительно усиливается интерес к созданию тераностических препаратов, совмещающих терапевтическую и диагностическую функции в едином носителе.

Таким образом, изучение современных и перспективных подходов к лечению и диагностике ИБС, включая клеточные, генетические и нанотехнологические решения, представляется крайне актуальным. Это направление открывает новые горизонты в борьбе с одной из самых тяжелых и распространенных патологий XXI века.

Методология поиска исследований

Для подготовки настоящего обзора был проведен целенаправленный и систематизированный поиск научной литературы, посвященной современным подходам к диагностике и лечению ИБС, с акцентом на инвазивные, молекулярные, клеточные и цифровые технологии. Поиск источников осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, eLibrary, а также в регистрах клинических исследований ClinicalTrials.gov и WHO ICTRP для оценки современного состояния клинической разработки перспективных методов. Для анализа одобренных терапий (например, РНК-препаратов) привлекалась информация с сайтов регуляторных агентств (FDA, EMA). В процессе поиска источников использовались следующие комбинации ключевых слов: «ischemic heart disease», «coronary artery disease», «PCI», «CABG», «nanoparticles», «RNA therapy», «microRNA», «stem cell therapy», «artificial intelligence in cardiology»,

«atherosclerosis», «molecular imaging». Для русскоязычных публикаций использовались термины: «ишемическая болезнь сердца», «атеросклероз», «чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ)», «аортокоронарное шунтирование» (АКШ), «наночастицы», «РНК-терапия», «микроРНК», «стволовые клетки», «искусственный интеллект (ИИ) в кардиологии», «молекулярная визуализация».

Включению подлежали оригинальные статьи, систематические обзоры, клинические рекомендации, метаанализы и публикации, отражающие современные экспериментальные и клинические данные по теме, опубликованные преимущественно за последние 10 лет (2015–2025 гг.). Предпочтение отдавалось публикациям с высоким уровнем доказательности, индексируемым в рецензируемых международных журналах. Также были учтены актуальные российские клинические рекомендации и данные отечественных эпидемиологических исследований (включая серию ЭССе-РФ).

Процесс отбора включал первичный анализ заголовков и аннотаций, после чего осуществлялось чтение полного текста с последующей оценкой релевантности, новизны и методологической строгости. В результате отбора были включены 63 источника, на основании которых сформированы разделы настоящего обзора.

Новые достижения в диагностике и лечении ИБС

Развитие нанотехнологий открыло новые горизонты в диагностике и терапии ИБС, обеспечив создание высокоточных систем доставки лекарств, улучшение молекулярной визуализации и повышение биодоступности терапевтических агентов. Благодаря уникальным физико-химическим свойствам, наночастицы стали перспективной платформой для адресной терапии и диагностики атеросклероза, лежащего в основе патогенеза ИБС [4].

Наночастицы

Современные наноматериалы, включая липосомы, дендримеры, полимерные носители, металлические и твердые липидные наночастицы, позволяют осуществлять инкапсуляцию и направленную доставку лекарственных препаратов, обеспечивая их защиту от ферментативного разрушения и повышение биодоступности. Липосомы, благодаря своей биосовместимости и способности к модификации поверхности, активно применяются для транспорта гидрофильных и липофильных соединений. Дендримеры – это высокоразветвленные полимеры с контролируемой архитектурой, позволяющие точно настраивать фармакокинетику препарата. Полимерные наночастицы и твердые липидные формы обеспечивают пролонгированное высвобождение, минимизируя колебания плазмен-

ной концентрации действующего вещества [5].

Особое внимание уделяется металлическим наночастицам – в частности, золота (AuNP, типичные размеры 1–100 нм) и серебра (AgNP). Хотя одобренных металлических наночастиц для кардиологии пока не существует, примером успешной клинической трансляции в онкологии могут служить наночастицы золота или оксида железа [5, 6]. Их можно функционализировать для адресной доставки, а также использовать в фотоактивируемой терапии и визуализации [5]. Кроме того, наночастицы на основе биополимеров, таких как пектин, гиалуроновая кислота, хитозан и гепарин, не только обладают высоким уровнем биосовместимости, но и способностью к молекулярному распознаванию структур, вовлеченных в атеротромбоз [7].

Применение наночастиц значительно повышает точность и безопасность доставки лекарственных веществ за счет увеличенного отношения площади поверхности к объему, высокой клеточной активности и способности модифицировать адгезию белков. Такие системы превосходят традиционные формы по стабильности, контролю скорости высвобождения и селективности действия. Они обеспечивают активную транспортировку терапевтических агентов к участкам воспаления или нестабильной бляшки, минимизируя системные побочные эффекты [8].

Важно отметить, что клиническая трансляция нанотехнологий в кардиологии сталкивается с рядом существенных ограничений. Подавляющее большинство данных получено в доклинических моделях (например, мыши ApoE^{-/-}), и их применимость к человеку требует подтверждения. К ключевым проблемам относятся: потенциальная токсичность (цитотоксичность полиэтиленimina (PEI) за счет повреждения мембран и лизосом, генерация активных форм кислорода; неизученность долгосрочного применения AuNP и AgNP в организме; преимущественное накопление в органах ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезенка) и связанный с этим off-target эффект; риск комплемент-опосредованных псевдоаллергических реакций (CARPA), особенно для липосом; сложность таргетинга в условиях высокого сдвигового напряжения в коронарных артериях, что делает эффект усиленной проницаемости и задержки (EPR) менее предсказуемым, чем в опухолях; требования к стандартизации производства (надлежащая производственная практика, GMP), стерильности и воспроизводимости партий. Для липосом дополнительными ограничениями являются быстрый захват макрофагами и необходимость РЕГиирования для продления времени циркуляции, что, в свою очередь, может индуцировать иммунные реакции.

Нанотехнологии также активно внедряются в диагностическую практику. Визуализация атеро-

склеротических бляшек с использованием ультрамалых суперпарамагнитных частиц оксида железа (USPIO), меченных флуоресцентными зондами (например, родамином), позволяет точно выявлять воспаленные участки сосудистой стенки. Эксперименты на модели мышей ApoE^{-/-}, получающих атерогенную диету, продемонстрировали накопление этих частиц в области бляшек, что проявлялось как участки потери сигнала (T2/T2*-снижение) на МРТ-снимках вследствие суперпарамагнитного эффекта. Накопление происходит в течение 24–72 часов. В клинических исследованиях применяются такие агенты, как ферумокситол (Feraheme®) и ферумоскран (Combidex®) [9–11].

Ранее в диагностике использовались перфторуглеродные наночастицы с гадолинием и липопротеиноподобные наноструктуры в качестве контрастных агентов для МРТ. Сегодня флуоресцентная молекулярная визуализация, особенно в ближнем инфракрасном диапазоне (NIRF), обеспечивает высокое пространственное разрешение и чувствительность при визуализации воспаления, ангиогенеза и нестабильных атеросклеротических бляшек *in vivo*. Важно отметить, что интраваскулярная NIRF-визуализация является инвазивной (катетерной) методикой, а глубина проникновения света *in vivo* ограничена несколькими миллиметрами [12].

Инкапсуляция лекарственных средств в наночастицы служит двум ключевым целям: защите организма от токсического действия фармакологических агентов и повышению их биодоступности за счет адресной доставки в патологически измененные участки сосудистой стенки. Однако значительной проблемой остается off-target накопление и высвобождение действующего вещества в ретикулоэндотелиальной системе (печень, селезенка), что может снижать эффективность терапии и повышать риск системной токсичности. Такой подход также предотвращает разрушение или инактивацию действующего вещества до достижения мишени, обеспечивая стабильность и пролонгированное высвобождение в биологической среде [12].

Среди активно изучаемых и применяемых наноструктур можно выделить наночастицы кремнезема, углеродные нанотрубки, полимерные мицеллы, нанокристаллы, нановолокна, квантовые точки и липосомы. Нанокристаллы и квантовые точки, обладающие уникальными оптическими и электронными свойствами, используются не только в терапии, но и для высокоточной визуализации, включая фотоакустическую и флуоресцентную диагностику. Наночастицы золота, покрытые диоксидом кремния, способны эффективно подавлять флуоресцентный сигнал при *in vivo*-визуализации воспаления сосудистой стенки, что демонстрирует их потенциал в качестве двойных тераностических агентов [13–15].

Полимерные наночастицы приобрели широкое признание благодаря возможности точно настраивать их гидрофобность, скорость биодegradации и фармакокинетические параметры. Используемые в медицине полимеры подразделяются на природные (целлюлоза, хитозан, крахмал, декстран) и синтетические: полилактид (Polylactic acid, PLA), сополимер молочной и гликолевой кислот (Poly(lactic-co-glycolic acid, PLGA), поли-ε-капролактон (Polycaprolactone, PCL) отличающиеся высокой биосовместимостью и способностью к контролируемому высвобождению. Такие системы успешно применяются не только в кардиологии, но и в онкологии, неврологии и регенеративной медицине [16].

Наночастицы, содержащие питавастатин, показали эффективность в профилактике разрыва атеросклеротической бляшки. Инкапсуляция данного статина в PLGA-матрицу обеспечила стабильную доставку в эндотелиальные клетки, моноциты и клетки гладкой мускулатуры сосудов, способствуя снижению воспалительной активности и стабилизации бляшки. Кроме того, гидрогелевые носители на основе RAD16-II использовались для доставки факторов ангиогенеза (например, VEGF) при восстановлении миокарда после инфаркта в доклинических исследованиях. Применение VEGF сопряжено с потенциальным риском неконтролируемого ангиогенеза, формирования неполноценных «протекающих» сосудов, а также требует учета узкого «терапевтического окна» [8].

Технологии визуализации также совершенствуются за счет комбинирования флуоресцентных зондов с наночастицами оксида железа и индоцианинового зеленого, что обеспечивает усиление сигналов от макрофагов, экспрессирующих провоспалительные маркеры в бляшке. Это позволяет количественно оценивать активность воспаления в реальном времени [15, 17].

Одним из перспективных направлений является доставка противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, посредством полимерных носителей на основе поли-аминоэфиров (РВАЕ). Покрытие таких систем лигандами, специфичными к молекулам адгезии (например, VHPK-пептидами), обеспечивает направленное связывание с VCAM-1-позитивными клетками в области воспаления. В экспериментальных моделях такая терапия продемонстрировала снижение экспрессии провоспалительных цитокинов и отсутствие признаков цитотоксичности [18].

Интересным примером нанотерапии атеросклероза является применение биндарита (BIN), ингибитора MCP-1 и TNF-α, инкапсулированного в полиэтиленминовую капсулу с ламинариновым покрытием, специфически взаимодействующую с рецепторами дектина-1 на макрофагах. Такая си-

стема показала эффективное накопление в пенистых клетках, снижение уровня воспаления и предотвращение прогрессирования бляшек у мышей с нокаутом по ApoE [19].

Особую роль играют липосомальные формы преднизолона, направленные на снижение рестеноза после стентирования. Они обеспечивают высокую концентрацию глюкокортикоида в зонах повреждения сосудистой стенки, способствуя модуляции внеклеточного матрикса и предотвращая гиперплазию интимы. В исследованиях на кроликах с атеросклерозом применение таких препаратов в доклинических моделях на кроликах сопровождалось достоверным снижением частоты рестеноза [14, 16]. В клинической практике профилактика рестеноза обеспечивается в первую очередь имплантацией стентов с лекарственным покрытием [14, 16].

Таким образом, нанотехнологические платформы представляют собой мощный инструмент для разработки направленных, биосовместимых и многофункциональных терапевтических агентов при атеросклерозе и ИБС (табл. 1). Их потенциал заключается в способности объединять функции диагностики и терапии, повышая эффективность лечения и снижая риск системных осложнений.

РНК-терапия

Малые интерферирующие РНК

Одним из перспективных направлений молекулярной медицины в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС, является терапия на основе малых интерферирующих РНК (siRNA). Эти короткие двухцепочечные молекулы РНК обеспечивают высокоспецифичную посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов, направленную на инактивацию патологически активных мишеней. Однако их клиническое применение осложняется высокой чувствительностью к нуклеазной деградации и ограниченной способностью проникновения в клетки-мишени из-за их гидрофильности и отрицательного заряда [8].

Основной проблемой доставки РНК-терапевтических агентов к коронарному эндотелию являются высокие сдвиговые напряжения в сосудах и тонкий гликокаликс, что затрудняет эффективный таргетинг. В результате большинство существующих систем доставки (LNP, полимерные наночастицы) преимущественно захватываются гепатоцитами и клетками ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезенка), что объясняет, почему успешные доклинические стратегии, направленные на печень, демонстрируют лучшую трансляцию в клинику по сравнению с подходами, нацеленными на сосуды.

Для преодоления этих ограничений активно используются нанотехнологические платформы доставки, в частности липидные наночастицы

Таблица 1. Применение наночастиц в диагностике и лечении атеросклероза и ИБС
Table 1. Application of nanoparticles in the diagnosis and treatment of atherosclerosis and CAD

Тип НЧ / NP Type	Основные характеристики / Key Characteristics	Области применения / Application Areas	Стадия исследований / Research Stage	Основные ограничения / риски / Key Limitations / Risks	Источники / References
Липосомы / Liposomes	Биосовместимость, возможность модификации поверхности / Biocompatibility, surface modification capability	Доставка гидрофильных и липофильных ЛС / Delivery of hydrophilic and lipophilic drugs	Доклиника / ранняя клиника / Preclinical / early clinical	Быстрый захват макрофагами печени/селезенки, необходимость PEG-модификации, риск иммунных реакций	[5]
Дендримеры / Dendrimers	Разветвленная структура, точная настройка фармакокинетики / Branched structure, precise pharmacokinetic tuning	Контролируемая доставка ЛС / Controlled drug delivery	Доклиника / Preclinical	Потенциальная цитотоксичность, проблемы клиренса / Potential cytotoxicity, clearance issues	[5]
Полимерные и липидные НЧ / Polymeric and lipid NPs	Пролонгированное высвобождение, контроль биодоступности / Sustained release, bioavailability control	Кардиология, онкология, неврология / Cardiology, oncology, neurology	Доклиника / ранняя клиника / Preclinical / early clinical	RES-накопление, вариабельность биодеградации, GMP-стандартизация / RES accumulation, biodegradation variability, GMP standardization	[5, 16]
Металлические НЧ (AuNP, AgNP) / Metallic NPs (AuNP, AgNP)	Оптические и тепловые свойства, фотоактивация / Optical and thermal properties, photoactivation	Тераностика, визуализация / Theranostics, imaging	Доклиника / Preclinical	Долгосрочная токсичность, ROS-генерация, непредсказуемый EPR-эффект / Long-term toxicity, ROS generation	[5, 13–15]
Биополимерные НЧ / Biopolymeric NPs	Молекулярное распознавание, биосовместимость / Molecular recognition, biocompatibility	Таргетная доставка при атеротромбозе / Targeted delivery in atherothrombosis	Доклиника / Preclinical	Быстрая деградация, нестабильность / Rapid degradation, instability	[7]
USPIO + флуоресцентные зонды / USPIO + fluorescent probes	Суперпарамагнетизм, родамин; T2/T2* снижение сигнала на МРТ; макрофагальный таргетинг / Superparamagnetism, rhodamine; T2/T2* signal reduction on MRI; macrophage targeting	МРТ-визуализация воспаления / MRI visualization of inflammation	Доклиника / ранняя клиника / Preclinical / early clinical	Накопление в RES, ограниченная длительность сигнала / RES accumulation, limited signal duration	[9]
NIRF-визуализация / NIRF imaging	Высокая чувствительность, пространственное разрешение / High sensitivity, spatial resolution	Ангиогенез, нестабильные бляшки / Angiogenesis, vulnerable plaques	Доклиника / Preclinical	Ограниченная глубина проникновения, инвазивность (катетерные методы) / Limited penetration depth, invasiveness (catheter-based methods)	[10]
PLGA + питавастатин / PLGA + pitavastatin	Таргетная доставка, стабилизация эндотелия / Targeted delivery, endothelial stabilization	Стабилизация бляшек (доклиника) / Plaque stabilization (preclinical)	Доклиника / Preclinical	RES-накопление, вариабельность высвобождения / RES accumulation, release variability	[8]
Гидрогели RAD16-II + VEGF / RAD16-II hydrogels + VEGF	Самоорганизующиеся пептиды, доставка факторов роста / Self-assembling peptides, growth factor delivery	Восстановление миокарда после ИМ; ангиогенез / Myocardial repair after MI; angiogenesis	Доклиника / Preclinical	Риск неконтролируемого ангиогенеза («протекающие сосуды»), узкое терапевтическое окно / Risk of uncontrolled angiogenesis ("leaky vessels"), narrow	[8]
PBAE + IL-10 + VHPK	Полимерные носители + лиганды к VCAM-1 / Polymeric carriers + VCAM-1 ligands	Иммуносупрессия, доклиника (грызуны) / Immunosuppression, preclinical (rodents)	Доклиника / Preclinical	Ограниченная трансляция, необходимость оптимизации доз / Limited translation, need for dose optimization	[18]
PEI + BIN + ламинарин / PEI + BIN + laminarin	Полимерная капсула, таргетинг макрофагов / Polymeric capsule, macrophage targeting	Снижение воспаления, доклиника (ApoE-/- мыши) / Inflammation reduction, preclinical (ApoE-/- mice)	Доклиника / Preclinical	PEI – потенциальная цитотоксичность (мембраны, лизосомы, ROS) / PEI – potential cytotoxicity (membranes, lysosomes, ROS)	[19]
Липосомальный преднизолон / Liposomal prednisolone	Направленная доставка ГКС / Targeted GCS delivery	После стентирования (доклинические модели кролика) / Post-stenting (preclinical rabbit models)	Доклиника / Preclinical	RES-накопление, CARPA-реакции, ограниченная циркуляция / RES accumulation, CARPA reactions, limited circulation	[14,16]

Примечание: ГКС – Глюкокортикостероиды; ЛС – лекарственные средства; НЧ – наночастицы; AgNP – наночастицы серебра; AuNP – наночастицы золота; BIN – биндарит; CARPA – риск комплемент-опосредованных псевдоаллергических реакций; GMP – надлежащая производственная практика; IL-10 – интерлейкин-10; NIRF – ближняя инфракрасная флуоресценция; PBAE – поли(β-аминоэфир); PEI – полиэтиленимин; PLGA – сополимер молочной и гликолевой кислот; RAD16-II – пептидный гидрогель (ацетилированный-Arg-Ala-Asp-Ala); RES – ретикулоэндотелиальная система; USPIO – ультрамалые суперпарамагнитные оксиды железа; VCAM-1 – молекула адгезии сосудистых клеток; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Note: AgNP – silver nanoparticles; AuNP – gold nanoparticles; BIN – bindarit; CARPA – risk of complement-mediated pseudoallergic reactions; GCS – Glucocorticosteroids; GMP – Good Manufacturing Practice; IL-10 – interleukin-10; NIRF – near-infrared fluorescence; NPs – nanoparticles; PBAE – poly(β-amino esters); PEI – polyethylenimine; PLGA – poly(lactic-co-glycolic acid); RAD16-II – peptide hydrogel (acetylated-Arg-Ala-Asp-Ala); RES – reticuloendothelial system; USPIO – ultrasmall superparamagnetic iron oxides; VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule-1; VEGF – vascular endothelial growth factor.

(LNP), обычно состоящие из ионизируемого липида, вспомогательного фосфолипида, холестерина и PEG-липидов, которые обеспечивают защиту siRNA от разрушения и способствуют эффективному клеточному захвату. В доклинических исследованиях инкапсуляция siRNA, специфичной к аполипопротеину В, в LNP привела к достоверному снижению уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у приматов, что подтверждает терапевтический потенциал данной стратегии [20].

Дополнительные носители, такие как катионные полимеры (например, циклодекстрин) и гибридные ядро-оболочечные структуры, модифицированные гиалуроновой кислотой и аполипопротеином А-I, обеспечивают направленную доставку siRNA к эндотелиальным клеткам и макрофагам. Такой подход продемонстрировал антиатеросклеротическое действие через подавление экспрессии LOX-1 – рецептора, вовлеченного в захват окисленных ЛПНП [21].

Генетическая регуляция уровня холестерина также может быть достигнута путем таргетирования гена PCSK9, мутации которого способствуют развитию аутосомно-доминантной гиперхолестеринемии. В частности, missense-мутации в кодонах 127 (S127R) и 216 (F216L) приводят к повышенной активности PCSK9 и ускоренному разрушению рецепторов ЛПНП, тем самым нарушая обратный захват холестерина печенью [22, 23]. В доклинических исследованиях инкапсуляция siRNA, направленной против PCSK9 (siPCSK9), в ионизируемые липидные наночастицы (LNP) при системном введении грызунам обеспечивала выраженное снижение уровня ЛПНП в сыворотке крови. Однако в клинической практике для таргетинга печени успешно применяется иная стратегия: конъюгация siRNA с N-ацетилгалактозамином (GalNAc), который специфически захватывается асиалогликопротеиновыми рецепторами (ASGPR) на гепатоцитах. Именно GalNAc-конъюгированные siRNA (инкиспан, пр. Левио) продемонстрировали мощное и длительное снижение ЛПНП у пациентов и одобрены к применению [24]. Для доставки siRNA к сосудистой стенке активно исследуются альтернативные носители и лиганды [24].

Хотя доставка РНК-агентов с помощью вирусных векторов, в частности аденоассоциированного вируса серотипа 9 (AAV9), позволяет обеспечить длительную экспрессию микроРНК в миоцитах, такая стратегия сопряжена с рисками иммуногенности и воспалительной реакции. В отличие от этого, липидные наночастицы обладают более благоприятным профилем безопасности, сниженной иммуногенностью и меньшей сложностью производства, что делает их предпочтительным носителем для системной РНК-доставки [25].

Таким образом, использование наночастиц в РНК-терапии открывает новые перспективы в персонализированном лечении ИБС, позволяя влиять на ключевые молекулярные звенья атерогенеза и метаболизма холестерина. Будущие клинические исследования должны быть направлены на оптимизацию стабильности, специфичности и доставки siRNA к пораженным участкам сосудистой стенки с целью реализации концепции высокоточной молекулярной интервенции (табл. 2).

МикроРНК

МикроРНК (miRNA) представляют собой короткие некодирующие РНК длиной около 22 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию генов-мишеней на посттранскрипционном уровне. Основные механизмы их действия включают подавление трансляции и дестабилизацию матричной РНК (мРНК), что в совокупности позволяет тонко модулировать клеточную активность. Эти молекулы играют ключевую роль в регуляции широкого спектра физиологических процессов, включая старение, апоптоз, клеточный цикл, ангиогенез, иммунный ответ и поддержание стволового клеточного гомеостаза [26].

МикроРНК приобрели особое значение в контексте сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС, хроническую сердечную недостаточность, аритмии, дилатационную кардиомиопатию, гипертрофию миокарда, атеросклероз, гипертонию и поражения клапанного аппарата. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что экспрессия определенных miRNA изменяется при остром инфаркте миокарда и во время ремоделирования миокарда, что делает их потенциальными биомаркерами и терапевтическими мишенями [26].

Установлено, что miRNA циркулируют в различных биологических жидкостях (включая плазму и сыворотку крови) в составе микровезикул, экзосом и комплексов с белками, что защищает их от деградации рибонуклеазами. Это свойство делает miRNA привлекательными кандидатами для неинвазивной диагностики и мониторинга прогрессирования заболеваний. Особый интерес представляют miRNA, экспрессируемые в эмбриональной и зрелой сердечной ткани, включая miR -21, miR -29a, miR -129, miR -210, miR -320, miR -423 и let-7c [26].

Согласно данным исследования Ali Sheikh и соавт. (2021), у пациентов с ИБС, а также на модели ApoE^{-/-} мышей с атеросклерозом, выявлено снижение экспрессии miR-124. Введение синтетических миметиков miR-124 в этих моделях приводило к угнетению активности провоспалительных цитокинов и снижению апоптоза макрофагов. Этот эффект реализуется, вероятно, через взаимодействие с сигнальным каскадом p38 MAPK. Таким образом, целенаправленное повышение экспрес-

сии miR-124 представляет экспериментальный интерес, однако, учитывая ее преимущественно нейрональную специфичность и ограниченность данных по атеросклерозу (доклинические модели, малые когорты), требуются масштабные клинические исследования для подтверждения ее терапевтического потенциала [26].

Помимо этого, повышенные уровни miR-34a в плазме пациентов с ИБС были ассоциированы со сниженной экспрессией сиртуина-1 (SIRT1) – важного регулятора метаболизма, противовоспалительной активности и клеточной выживаемости. Поскольку SIRT1 ингибирует провоспалительные процессы и способствует защите от оксидативного стресса, его снижение при повышенной экспрессии miR-34 может способствовать прогрессированию атеросклеротического процесса. Эти данные подтверждают роль miR-34 не только в патогенезе ИБС, но и как потенциального биомаркера риска [26].

Кроме того, miRNA могут оказывать влияние на липидный метаболизм, включая регуляцию уровней липопротеинов низкой и высокой плотности. Их модуляция может использоваться как инструмент для терапии гиперлипидемии и профилактики

атеросклероза. Таким образом, miRNA представляют собой перспективную платформу для разработки инновационных методов диагностики и терапии ИБС, интегрируя молекулярную патофизиологию и персонализированный подход (табл. 3).

Терапия стволовыми клетками при ИБС

Терапия стволовыми клетками представляет собой перспективное направление в лечении ИБС, направленное на восстановление перфузии, регенерацию поврежденного миокарда и модуляцию воспалительного ответа. Стволовые клетки используются в клинической практике для лечения различных заболеваний, включая онкопатологию, сахарный диабет I типа и сердечно-сосудистые заболевания. Однако для лечения ИБС и хронической сердечной недостаточности клеточная терапия остается экспериментальным методом и применяется в рамках клинических исследований, не входя в рутинные стандарты лечения [27, 28]. Их терапевтический эффект при ИБС, как полагают, реализуется преимущественно через опосредованное воздействие за счет продукции паракринных факторов (цитокинов, хемокинов, микровезикул, факторов роста), стимулирующих ангиогенез, антиапоптоз,

Таблица 2. РНК-терапия при ИБС
Table 2. RNA Therapy in CAD

Мишень / тип РНК / Target / RNA Type	Носитель / Carrier	Эффект / Effect	Стадия исследований / Research Stage	Ограничения / риски / Limitations / Risks	Источники / References
Apolipoprotein B siRNA	LNP	Снижение ЛПНП и общего холестерина у приматов / LDL and total cholesterol reduction in primates	Доклиника (приматы) / Preclinical (primates)	Преимущественный захват печенью/селезенкой; доставка к сосудистой стенке ограничена / Predominant hepatic/splenic uptake; limited delivery to the vascular wall	[20]
LOX-1 siRNA	Катионные полимеры, модифицированные ГК и ApoA I / Cationic polymers modified with HA and ApoA I	Снижение захвата oxLDL, антиатеросклеротическое действие / Reduced oxLDL uptake, anti-atherosclerotic effect	Доклиника (грызуны) / Preclinical (rodents)	Эффективность снижается при высоком shear stress; возможная иммуногенность носителей / Efficacy decreases under high shear stress; potential carrier immunogenicity	[21]
PCSK9 siRNA (сиPCSK9 в LNP)	Ионизируемые LNP / Ionizable LNPs	Снижение ЛПНП у грызунов с гиперхолестеринемией / LDL reduction in hypercholesterolemic rodents	Доклиника (грызуны) / Preclinical (rodents)	Накопление в печени/RES; ограниченная доставка в коронарный эндотелий / Hepatic/RES accumulation; limited delivery to the coronary endothelium	[23, 24]
PCSK9 siRNA (Inclisiran)	GalNAc конъюгат (ASGPR таргетинг печени) / GalNAc conjugate (ASGPR-mediated hepatic targeting)	Длительное снижение ЛПНП; вторичная профилактика / Sustained LDL reduction; secondary prevention	Клиническая практика / Clinical practice	Таргетинг ограничен печенью; высокая стоимость / Targeting limited to the liver; high cost	[24]
miR 124 / miR 34 (миметики/ингибиторы)	LNP, полимерные НЧ / LNPs, polymeric NPs	Модуляция воспаления и апоптоза (атеросклероз) / Modulation of inflammation and apoptosis (atherosclerosis)	Доклиника (грызуны) / Preclinical (rodents)	Отсутствуют данные у человека; off target эффекты; стабильность in vivo / No human data available; off-target effects; in vivo stability	[26]

Примечание: ГК – гиалуроновая кислота; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; НЧ – наночастицы; ApoA-I – аполипопротеин A-I; ApoB – аполипопротеин B; ASGPR – рецептор асиалогликопротеина; GalNAc – N-ацетилгалактозамин; LNP – липидные наночастицы; LOX-1 – лектин-подобный рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности (Lectin-like oxidized LDL receptor-1); miR – микроРНК; PCSK9 – проконвертин-субтилизин/кексин типа 9; RES – ретикулоэндотелиальная система; siRNA – малые интерферирующие РНК.

Note: ApoA-I – apolipoprotein A-I; ApoB – apolipoprotein B; ASGPR – asialoglycoprotein receptor; GalNAc – N-acetylgalactosamine; HA – hyaluronic acid; LDL – low-density lipoproteins; LNP – lipid nanoparticles; LOX-1 – lectin-like oxidized LDL receptor-1; miR – microRNA; NPs – nanoparticles; PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; RES – reticuloendothelial system; siRNA – small interfering RNA.

модуляцию иммунного ответа и ремоделирование ткани. Прямая дифференцировка в кардиомиоциты и замещение утраченных клеток *in vivo* проблематичны ввиду низкой эффективности интеграции трансплантированных клеток в миокард, риска на-

рушения электрофизиологической проводимости и потенциальной аритмогенности [27, 28].

Для клеточной терапии сердца применяются различные типы стволовых клеток, включая клетки костного мозга, жировой ткани, сердца, гемопоэти-

Таблица 3. miRNA при ИБС
Table 3. miRNA in CAD

miRNA	Мишени / сигнальные пути / Targets / Signaling Pathways	Клиническое значение / эффекты / Clinical Significance / Effects	Направление изменения (ИБС/ОИМ) / Direction of Change (CAD/AMI)	Уровень доказательности / Level of Evidence	Источники / References
miR-1	Кардиомиоциты; ионные каналы, сократительный аппарат / Cardiomyocytes; ion channels, contractile apparatus	Ранний биомаркер некроза миокарда; связь с тяжестью ИМ / Early biomarker of myocardial necrosis; association with MI severity	↑ при ОИМ (в плазме); ± при стабильной ИБС / ↑ in AMI (plasma); ± in stable CAD	Клинические ассоциации / многоцентровая валидация / Clinical associations / multicenter validation	[26]
miR-133a	Сокращение/апоптоз кардиомиоцитов; MAPK-пути / Cardiomyocyte contraction/apoptosis; MAPK pathways	Диагностика ОИМ; прогноз неблагоприятных исходов / AMI diagnosis; prediction of adverse outcomes	↑ при ОИМ; ± при стабильной ИБС / ↑ in AMI; ± in stable CAD	Клинические ассоциации / многоцентровая валидация / Clinical associations / multicenter validation	[26]
miR-208	Кардиоспецифичная; миозиновые тяжелые цепи (МУН) / Cardiac-specific; myosin heavy chains (MYH)	Высокоспецифичный сердечный биомаркер; прогноз / Highly specific cardiac biomarker; prognosis	↑ при ОИМ / ↑ in AMI	Клинические ассоциации / многоцентровая валидация / Clinical associations / multicenter validation	[26]
miR-499	Кардиоспецифичная; тропомиозин, сократительные белки / Cardiac-specific; tropomyosin, contractile proteins	Диагностика ОИМ; динамика в первые 24–48 ч / AMI diagnosis; dynamics within	↑ при ОИМ / ↑ in AMI	Клинические ассоциации / многоцентровая валидация	[26]
miR-126	Эндотелий; VEGF/PI3K/Akt; ангиогенез / Endothelium; VEGF/PI3K/Akt; angiogenesis	Эндотелиальная функция; риск сердечно-сосудистых событий / Endothelial function; cardiovascular event risk	↓ при ИБС/атеросклерозе / ↓ in CAD/atherosclerosis	Клинические ассоциации / Clinical associations	[26]
miR-145/143	Фенотип ГМК (контрактильный → синтетический); KLF4 / SMC phenotype (contractile → synthetic); KLF4	Стабильность бляшки; ремоделирование сосудистой стенки / Plaque stability; vascular wall remodeling	↓ при ИБС/атеросклерозе (в тканях/плазме) / ↓ in CAD/atherosclerosis (tissue/plasma)	Клинические ассоциации / Clinical associations	[26]
miR-92a	Эндотелий; KLF2/4; антиангиогенный эффект / Endothelium; KLF2/4; anti-angiogenic effect	Эндотелиальная дисфункция; ухудшение регенерации / Endothelial dysfunction; impaired regeneration	↑ при ИБС/атеросклерозе / ↑ in CAD/atherosclerosis	Доклиника (ингибиторы) / клинические ассоциации / Preclinical (inhibitors) / clinical associations	[26]
miR-33a/b	Холестериновый обмен: ABCA1/ABCG1; HDL-экспорта / Cholesterol metabolism: ABCA1/ABCG1; HDL export	Дислипидемия, атерогенез; мишень для терапии / Dyslipidemia, atherogenesis; therapeutic target	↑ при ИБС/атеросклерозе / ↑ in CAD/atherosclerosis	Доклиника / клинические ассоциации / Preclinical / clinical associations	[26]
miR-124	p38 MAPK; провоспалительные цитокины; апоптоз макрофагов / p38 MAPK; pro-inflammatory cytokines; macrophage apoptosis	Потенциальная противовоспалительная терапия (миметики) / Potential anti-inflammatory therapy (mimetics)	↓ при ИБС (экспрессия); ↑ после введения миметика в доклинике / ↓ in CAD (expression); ↑ after mimetic administration in preclinical studies	Доклиника (грызуны) / клинические ассоциации (ограничено) / Preclinical (rodents) / clinical associations (limited)	[26]
miR-34a	SIRT1; апоптоз/старение; воспаление / SIRT1; apoptosis/senescence; inflammation	Биомаркер риска и ремоделирования; потенциальная мишень / Risk and remodeling biomarker; potential target	↑ при ИБС/атеросклерозе / ↑ in CAD/atherosclerosis	Клинические ассоциации / Clinical associations	[26]

Примечание: Стрелки: ↑ – повышение уровня/экспрессии; ↓ – снижение. ГМК – гладкомышечные клетки; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ABCA1/ABCG1 – транспортеры холестерина; HDL – липопротеины высокой плотности; KLF2/4 – факторы транскрипции Krüppel like; PI3K/Akt – фосфоинозитид 3 киназа/серин треониновая киназа; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Note: Arrows: ↑ – increased level/expression; ↓ – decreased. ABCA1/ABCG1 – cholesterol efflux transporters; AMI – acute myocardial infarction; CAD – coronary artery disease; HDL – high-density lipoproteins; KLF2/4 – Krüppel-like transcription factors 2 and 4; MI – myocardial infarction; PI3K/Akt – phosphoinositide 3-kinase/serine-threonine kinase; SMCs – vascular smooth muscle cells; VEGF – vascular endothelial growth factor.

ческие клетки, а также индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSC) [28, 29]. Мононуклеарные клетки костного мозга легко доступны и широко исследуются в клинических протоколах [29]. Жировая ткань также является удобным источником стволовых клеток, причем извлечение из нее сопровождается меньшими затратами и травматичностью [30]. Плюрипотентные стволовые клетки обладают высоким потенциалом к дифференцировке, однако требуют строгого контроля, поскольку в случае неадекватной регуляции могут способствовать образованию тератом [28]. Дополнительными условиями являются обеспечение полной и однородной дифференцировки в зрелые, электромеханически стабильные кардиомиоциты, не подверженные аритмогенности вследствие трансплантации. Стволовые клетки сердца имеют ограниченную репаративную активность *in vivo*, но демонстрируют высокую пролиферативную способность в условиях экспериментального культивирования [28, 31].

Ранние клинические исследования применения клеток костного мозга у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, демонстрировали умеренное и зачастую кратковременное улучшение фракции выброса левого желудочка в первые месяцы после трансплантации. Однако более поздние мета-анализы показали нейтральные результаты в отношении долгосрочного улучшения фракции выброса левого желудочка [28, 32]. Использование клеток, полученных из сердечной ткани, таких как клетки, производные от кардиосфер (cardiosphere-derived cells, CDC) – смешанной популяции клеток-предшественников и стромальных клеток. Исследование CADUCEUS показало безопасность процедуры и сокращение размера рубца по данным МРТ у пациентов после инфаркта миокарда. Однако устойчивого значительного улучшения фракции выброса левого желудочка *observed* не было. Следует отметить, что ключевое исследование SCPIO, посвященное *c-kit*⁺ клеткам сердца, было отозвано [28, 33].

Для повышения выживаемости трансплантируемых клеток и усиления их терапевтического действия используется комбинация с наноматериалами. В частности, инкапсуляция мелатонина в наночастицы на основе сополимера PLGA, модифицированного метоксиполиэтиленгликолем (poly(lactic-co-glycolic acid)-methoxy polyethylene glycol, PLGA-mPEG), позволяет защитить мезенхимальные стволовые клетки от окислительного стресса. Такая комбинация (Mel-NPs + MSCs) показала эффективность в экспериментальных моделях инфаркта миокарда, улучшая регенерацию и сократительную функцию ЛЖ [34].

iPSC, полученные путем перепрограммирования соматических клеток пациента, представляют собой важный шаг к персонализированной терапии, устраняя риск иммунного отторжения. Однако

их безопасность в долгосрочной перспективе требует дальнейших исследований [28].

Дополнительным направлением является использование стволовых клеток пуповины (UCSCs), обладающих выраженным иммуномодулирующим эффектом. Исследования на модели кроликов, получавших диету с высоким содержанием жиров, показали, что внутривенное введение UCSCs способствовало снижению экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), увеличению уровня противовоспалительных факторов (TGF- β , IL-10) и торможению созревания дендритных клеток. Это сопровождалось снижением уровня триметиламин-N-оксида – микробиом-зависимого метаболита, усиливающего атерогенез, а также ослаблением экспрессии макрофагами рецепторов поглощения ox-LDL (CD36 и SRA1) [35].

Другим важным аспектом клеточной терапии является возможность модулировать симпатическую активность за счет доставки нейротропных клеток в структуры центральной нервной системы. Повышенная передача сигналов ангиотензина II в центральных отделах мозга способствует прогрессированию сердечной недостаточности, и ее регуляция посредством клеточной терапии может стать дополнительной стратегией в борьбе с хронической сердечной недостаточности [35].

Одним из наиболее перспективных направлений стала разработка кардиокластеров – клеточных комплексов, включающих сердечные предшественники, мезенхимальные и эндотелиальные клетки, а также фибробласты. Такие структуры обладают высокой способностью к взаимодействию и синхронной секреции регуляторных факторов, усиливающих регенерацию ткани миокарда [36]. Трансплантация может осуществляться с помощью интрамиокардиальных инъекций или внутрикоронарных инфузий. Для повышения эффективности при внутрикоронарной доставке используется техника с применением блок-баллона, временно предотвращающего ретроградный ток крови для увеличения времени контакта клеток с эндотелием. Однако этот метод сопряжен с риском преходящей ишемии, микроэмболизации и характеризуется низкой ретенцией клеток. Более инвазивные методы (интрамиокардиальные или эпикардиальные инъекции, имплантация клеточных «заплаток») обеспечивают лучшую локальную задержку клеток, но несут свои риски [37].

Таким образом, клеточная терапия при ИБС остается многообещающим, но экспериментальным направлением трансляционной кардиологии, ее широкому внедрению препятствуют нерешенные вопросы, включая стандартизацию производства в соответствии с надлежащей производственной практикой (Good Manufacturing Practice, GMP), определение оптимального типа клеток,

дозирования, времени введения и путей доставки, а также демонстрация долгосрочного профиля безопасности и эффективности в крупных исследованиях (табл. 4). Комбинирование стволовых клеток с нанотехнологиями, а также расширение области применения до системной и нейроциркуляторной регуляции открывает путь к созданию мультифакторных терапевтических платформ будущего.

Искусственный интеллект в диагностике и лечении ИБС

Интеграция методов ИИ в клиническую практику представляет собой перспективное направление в диагностике и лечении ИБС, способствуя точной визуализации, прогнозированию осложнений и персонализации терапии. ИИ представляет собой группу вычислительных методов, включая машинное обучение (ML), глубокое обучение и компьютерное зрение, способных обрабатывать сложные многомерные медицинские данные. Современные ИИ-алгоритмы успешно применяются для обработки медицинских изображений, анализа электрокардиографии, интерпретации больших массивов клинических данных и предсказания исходов заболевания [38].

Прогностическое моделирование и стратификация риска

Традиционные шкалы оценки риска, такие как Framingham Risk Score и pooled cohort equations, ограничены статической природой и неспособностью учитывать индивидуальные особенности пациента [39]. Современные ML-модели, например градиентный бустинг, обученные на больших массивах данных из электронных медицинских карт, показали более высокую точность прогнозирования событий атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (ASCVD) по сравнению с традиционными методами (AUC 0.835 против 0.775) [40]. Кроме того, ML-модели, такие как XGBoost, позволяют идентифицировать дополнительные предикторы, включая частоту визитов к врачу и уровень образования, улучшая вторичную профилактику [41].

Биомаркеры и омиксные технологии

ИИ активно применяется в области геномики, протеомики и липидомики для стратификации риска ИБС. Полигенные рискованные шкалы, например GPSMult, продемонстрировали превосходство над предыдущими инструментами при валидации в мультиэтнических когортах [42]. Протеомные мо-

Таблица 4. Типы стволовых клеток и их терапевтическое значение при ИБС
Table 4. Stem cell types and their therapeutic significance in CAD

Подход / Approach	Мишень / механизм / Target / Mechanism	Эффект / Effect	Стадия / уровень доказательности / Stage / Level of Evidence	Источники / References
Стволовые клетки (CPC, MSC, iPSC) / Stem cells (CPC, MSC, iPSC)	Паракринная секреция, ангиогенез, ремоделирование / Paracrine secretion, angiogenesis, remodeling	Улучшение функции ЛЖ, снижение рубца / Improved LV function, scar reduction	Доклиника (грызуны, приматы) / ранние клинические испытания (CADUCEUS, SCPIO – отозвано) / Preclinical (rodents, primates) / early clinical trials (CADUCEUS, SCPIO – retracted)	[33, 34]
Экзосомы (MSC-Exo, CPC-Exo) / Exosomes (MSC-Exo, CPC-Exo)	Передача miRNA/белков, иммуномодуляция / miRNA/protein transfer, immunomodulation	Антиапоптозный и ангиогенный эффект / Anti-apoptotic and angiogenic effect	Доклиника (грызуны, свиньи) / Preclinical (rodents, pigs)	[35]
RAD16-II гидрогели + VEGF / RAD16-II hydrogels + VEGF	Доставка факторов роста, ангиогенез / Growth factor delivery, angiogenesis	Неоангиогенез, улучшение перфузии / Neoangiogenesis, improved perfusion	Доклиника (грызуны) / Preclinical (rodents)	[36]
Синтетические матрицы (PEG, PLGA-гидрогели) / Synthetic matrices (PEG, PLGA hydrogels)	Локальное высвобождение VEGF/FGF / Local VEGF/FGF release	Стимуляция ангиогенеза / Stimulation of angiogenesis	Доклиника (грызуны, кролики) / Preclinical (rodents, rabbits)	[37]
Кардиоспецифичные miRNA (миметики / анти-miR) / Cardiac-specific miRNA (mimetics / anti-miR)	Регуляция экспрессии генов выживания и роста / Regulation of survival and growth gene expression	Снижение апоптоза, улучшение сократимости / Reduced apoptosis, improved contractility	Доклиника (грызуны) / Preclinical (rodents)	[26]
Аллогенные CSC (cardiac stem cells) / Allogeneic	Репопуляция, дифференцировка / Repopulation, differentiation	Положительные эффекты в малых исследованиях / Positive effects in small-scale studies	Ранние клинические испытания (Phase I/II) / Early clinical trials (Phase I/II)	[38]
РКИ ESCORT, CHART-1 / RCTs ESCORT, CHART-1	Терапия клетками / Cell therapy	Гетерогенные результаты / Heterogeneous results	РКИ (многоцентровые, фаза IIb) / RCTs (multicenter, Phase IIb)	[39, 40]

Примечание: ЛЖ – левый желудочек; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; CPC – cardiac progenitor cells (кардиальные прогениторные клетки); CSC – cardiac stem cells (кардиальные стволовые клетки); FGF – фактор роста фибробластов; iPSC – induced pluripotent stem cells (индуцированные плюрипотентные стволовые клетки); MSC – mesenchymal stem cells (мезенхимальные стволовые клетки); VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста.
Note: CPC – cardiac progenitor cells; CSC – cardiac stem cells; FGF – fibroblast growth factor; iPSC – induced pluripotent stem cells; LV – left ventricle; MSC – mesenchymal stem cells; RCT – randomized controlled trial; VEGF – vascular endothelial growth factor.

дели, построенные с помощью XGBoost, также показали более высокую точность прогнозирования сердечно-сосудистых событий по сравнению с клиническими шкалами (AUC 0.80 против 0.77) [43]. Аналогичным образом, липидный рискованный индекс (LRS) продемонстрировал улучшенную стратификацию риска в группе пациентов с промежуточным риском [44].

Пациент-генерируемые данные и носимые устройства

ИИ интегрируется с устройствами удаленного мониторинга – умными часами, приложениями и сенсорами, обеспечивая непрерывный сбор данных о ритме сердца, давлении, весе и физической активности. Эти данные используются для построения прогностических моделей, позволяющих выявлять повышенный риск сердечно-сосудистых событий, включая госпитализации по поводу сердечной недостаточности [45, 46].

ИИ в визуализации сердца

ИИ-алгоритмы значительно улучшили оценку кальциноза коронарных артерий. Глубокие нейросети автоматически рассчитывают индекс Агатстона по данным компьютерной томографии, с высокой точностью коррелируя с ручными методами оценки [47]. Оценка кальциноза коронарных артерий с использованием ИИ превзошла традиционный метод прогнозирования коронарных событий на протяжении 1, 5, 10 и 15 лет [48]. Технология радиомики, основанная на извлечении количественных признаков из изображений, продемонстрировала улучшенную прогностическую ценность даже при невысоком уровне кальциноза [49].

ИИ также активно применяется в КТ-ангиографии коронарных артерий. Алгоритмы позволяют оценивать объем и состав бляшек, а также степень стеноза с точностью, сопоставимой с экспертной оценкой (до 99,9%) [50]. В SCOT-HEART trial установлено, что объем бляшки > 238,5 мм³ ассоциирован с повышенным риском инфаркта миокарда (HR 5,36; p = 0,0042) [51].

Электрокардиография и ИИ

ИИ-модели на основе электрокардиографии, такие как SEER и ECG-AI, демонстрируют высокую точность в решении различных задач: выявление бессимптомной систолической дисфункции ЛЖ (AUC ~0,90), прогнозирование фибрилляции предсердий в течение последующих 5 лет (AUC ~0,85), оценка биологического возраста сердца и риска будущих сердечно-сосудистых событий (AUC до 0,94 в отдельных когортах) [52].

Проблемы и перспективы интеграции

Для полноценного внедрения ИИ в клиниче-

скую практику необходимо учитывать риски алгоритмической предвзятости и неравного доступа к цифровым технологиям. Перспективным направлением остается федеративное обучение, позволяющее разрабатывать модели на распределенных данных без передачи конфиденциальной информации.

Для полноценного внедрения ИИ в клиническую практику необходимо учитывать риски алгоритмической предвзятости (bias), возникающей из-за нерепрезентативных данных для обучения (например, недостаточное включение пациентов определенного пола, возраста, расы или этнической принадлежности), и неравного доступа к цифровым технологиям. Интерпретируемость решений «черного ящика» остается одной из главных проблем для врачей. Необходимы четкие регуляторные инструменты (FDA's Software as a Medical Device, SaMD) и стандарты отчетности (например, CONSORT-AI, SPIRIT-AI). Клиническая валидация должна включать проспективные исследования, демонстрирующие, что использование ИИ улучшает процесс принятия решений и исходы для пациентов, а не только техническую точность. Перспективным направлением остается федеративное обучение, позволяющее разрабатывать модели на распределенных данных без передачи конфиденциальной информации.

Таким образом, ИИ представляет собой мощный инструмент повышения точности диагностики, прогноза и персонализации лечения ИБС. Однако его широкое внедрение требует обеспечения справедливости, транспарентности и постоянной валидации алгоритмов в клинических условиях.

Заключение

Современные подходы к диагностике и лечению ИБС демонстрируют значительный прогресс по сравнению с традиционными методами, такими как АКШ и ЧКВ, которые, несмотря на свою эффективность, сопряжены с рядом серьезных рисков. К числу наиболее частых осложнений после АКШ относятся раневая инфекция, острая почечная недостаточность, послеоперационная фибрилляция предсердий, несостоятельность трансплантата, инсульт и летальные исходы. Особенно уязвимыми группами остаются пациенты с ожирением, сахарным диабетом и другими коморбидными состояниями. Проведение ЧКВ, в свою очередь, также может осложняться аллергической реакцией на контрастное вещество, контраст-индуцированной нефропатией и, в редких случаях, острым инфарктом миокарда.

На этом фоне возрастает значимость разработки и внедрения новых технологий, направленных на повышение безопасности, специфичности и эффективности терапии ИБС. Значительный исследовательский интерес вызывают нанотехнологии,

генная и РНК-терапия, клеточные платформы, а также молекулярно-направленные системы доставки лекарств. Данные подходы потенциально могут способствовать таргетной доставке терапевтических агентов и модуляции воспаления; однако их влияние на клинические исходы и профиль безопасности требуют подтверждения в крупных многоцентровых исследованиях.

Особую роль в совершенствовании диагностики и персонализированного планирования терапии приобретает ИИ. Алгоритмы ИИ уже демонстрируют высокую точность в анализе изображений магнитно-резонансной и компьютерной томографии, позволяя количественно оценивать степень атеросклеротического поражения и стратифицировать пациентов по риску. Кроме того, ИИ-инструменты начинают использоваться для поддержки планирования инвазивных вмешательств (АКШ, ЧКВ) и прогнозирования вероятности осложнений. Гипотеза о том, что ИИ-оптимизация может привести к снижению частоты рестеноза, тромбоза или несостоятельности шунтов, нуждается в проверке в проспективных исследованиях.

Таким образом, объединение достижений биомедицины, регенеративной терапии, молекулярной инженерии и ИИ формирует предпосылки для будущего обновления стандартов в лечении ИБС при условии успешной внешней валидации, регулятор-

ного одобрения и получения убедительных доказательств клинической пользы.

Конфликт интересов

Д.А. Савенков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Р. Мамбетова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.У. Саидова заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.М. Эрсиноева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Пийтер заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Д. Попова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Я.А. Ковтун заявляет об отсутствии конфликта интересов. Э.Р. Кантемирова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Мишенин заявляет об отсутствии конфликта интересов. З.Ф. Биккужина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Агаронян заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Шахалиев заявляет об отсутствии конфликта интересов. З.С. Айдемирова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.Р. Рузимуратова заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.С. Асрян заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Савенков Дмитрий Андреевич, студент федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-2884-4418

Мамбетова Динара Рашидовна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0001-4511-8155

Саидова Марина Умаровна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0001-4511-8155

Эрсиноева Пятимат Муссаевна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9412-6322

Пийтер Диана Александровна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9833-5682

Author Information Form

Savenkov Dmitriy A., student, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-2884-4418

Mambetova Dinara R., student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0009-0001-4511-8155

Saidova Marina U., student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-3793-7027

Ersinoeva Pyatimar M., student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9412-6322

Diana Piiter A., student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9833-5682

Попова Мария Дмитриевна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0003-0421-6917

Ковтун Яна Андреевна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-8129-7581

Кантемирова Эмилия Рустамовна, студент федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-9342-3446

Мишенин Владислав Анатольевич, студент федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-5722-9256

Биккужина Зинира Фанилевна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-0232-9348

Агаронян Анаида Артуровна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-1629-4480

Шахалиев Аскер Асланович, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0003-8729-4098

Айдемирова Зайнаб Сиражутдиновна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-На-Дону, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-5316-2101

Рузимуратова Юлдуз Рустамовна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0004-9015-2549

Асрян Кристина Самвеловна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0003-0294-323X

Maria Popova D., student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-0421-6917

Iana Kovtun A., student, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-8129-7581

Emiliya Kantemirova R., student, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-9342-3446

Vladislav Mishenin A., student, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-5722-9256

Zinira Bikkuzhina F., student, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-0232-9348

Anaida Agaronyan A., student, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-1629-4480

Asker Shakhaliyev A., student, H.M. Berbekov Kabardino-Balkarian State University; Nalchik, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-8729-4098

Zainab Aidemirova S., student, H.M. Berbekov Kabardino-Balkarian State University; Nalchik, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-5316-2101

Yulduz Ruzimuratova R., student, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-9015-2549

Kristina Asryan S., student, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-0294-323X

Вклад авторов в статью

СДА – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SDA – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

МДР – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СМУ – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЭПМ – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПДА – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПМД – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КЯА – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КЭР – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МВА – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БЗФ – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ААА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШАА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АЗС – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

РЮР – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АКС – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

MDR – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SMU – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

EPM – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PDA – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PMD – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KyAA – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KER – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MVA – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BZF – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AAA – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShAA – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AZS – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

RYuR – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AKS – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вайсман Д.Ш., Енина Е.Н. Показатели смертности от ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ряде регионов: особенности динамики и структуры. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(7):3975.

2. Бойцов С.А., Проваторов С.И. Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца. Терапевтический архив. 2023;95(1):5–10.

3. Шепель Р.Н., Самородская И.В., Какорина Е.П., Драпки-

на О.М. Смертность от хронических форм ишемической болезни сердца в Российской Федерации: достаточно ли данных для анализа и принятия управленческих решений? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(12):4293.

4. Киденко В.А., Метова М.М., Габриелян Е.Ю., и др. Наночастицы для адресной доставки лекарственных средств в современной кардиологии. Клиническая медицина. 2023;101(9-10):454-466.

5. Yusuf A, Almotairy ARZ, Henidi H, et al. Nanoparticles as Drug Delivery Systems: A Review of the Implication of Nanoparticles' Physicochemical Properties on Responses in Biological Systems. *Polymers (Basel)*. 2023;15(7):1596. doi: 10.3390/polym15071596.
6. Мусаева ФТ, Суменова еР, Исламгулов АХ, и др. Роль искусственного интеллекта и новых методов визуализации в ранней диагностике рака поджелудочной железы: научный обзор. *Digital Diagnostics*. 2025;6(2):317-330.
7. Silva AK, Letourneur D, Chauvierre C. Polysaccharide nanosystems for future progress in cardiovascular pathologies. *Theranostics*. 2014;4(6):579-91. doi: 10.7150/thno.7688
8. Soumya RS, Raghu KG. Recent advances on nanoparticle-based therapies for cardiovascular diseases. *J Cardiol*. 2023;81(1):10-18. doi: 10.1016/j.jcc.2022.02.009.
9. Li Y, Pan Y, Wu X, et al. Dual-modality imaging of atherosclerotic plaques using ultrasmall superparamagnetic iron oxide labeled with rhodamine. *Nanomedicine (Lond)*. 2019;14(15):1935-1944. doi: 10.2217/nmm-2019-0062.
10. Samreen N, Bhatt AA, Glockner J, Lee CU. A Case of Ferumoxylol (Feraheme®) Prompting Critical Modification to Our Patient Prebreast Magnetic Resonance Imaging Questionnaire. *J Clin Imaging Sci*. 2019;9:6. Published 2019 Mar 28. doi:10.25259/JCIS-9-6
11. Hoffman HT, Quets J, Toshiaki T, et al. Functional magnetic resonance imaging using iron oxide particles in characterizing head and neck adenopathy. *Laryngoscope*. 2000;110(9):1425-1430. doi:10.1097/00005537-200009000-00002
12. DiStasio N, Lehoux S, Khademhosseini A, Tabrizian M. The Multifaceted Uses and Therapeutic Advantages of Nanoparticles for Atherosclerosis Research. *Materials (Basel)*. 2018;11(5):754. doi: 10.3390/ma11050754.
13. Kwon SP, Jeon S, Lee SH, et al. Thrombin-activatable fluorescent peptide incorporated gold nanoparticles for dual optical/computed tomography thrombus imaging. *Biomaterials*. 2018;150:125-136. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.10.017
14. Ambesh P, Campia U, Obiagwu C, et al. Nanomedicine in coronary artery disease. *Indian Heart J*. 2017;69(2):244-251. doi: 10.1016/j.ihj.2017.02.007.
15. Ikeda H, Ishii A, Sano K, et al. Activatable fluorescence imaging of macrophages in atherosclerotic plaques using iron oxide nanoparticles conjugated with indocyanine green. *Atherosclerosis*. 2018;275:1-10. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.028.
16. Karimi M, Zare H, Bakhshian Nik A, et al. Nanotechnology in diagnosis and treatment of coronary artery disease. *Nanomedicine (Lond)*. 2016;11(5):513-30. doi: 10.2217/nmm.16.3.
17. Beldman TJ, Senders ML, Alaarg A, et al. Hyaluronan Nanoparticles Selectively Target Plaque-Associated Macrophages and Improve Plaque Stability in Atherosclerosis. *ACS Nano*. 2017;11(6):5785-5799. doi: 10.1021/acsnano.7b01385.
18. Distasio N, Dierick F, Ebrahimian T, et al. Design and development of Branched Poly(β-aminoester) nanoparticles for Interleukin-10 gene delivery in a mouse model of atherosclerosis. *Acta Biomater*. 2022;143:356-371. doi: 10.1016/j.actbio.2022.02.043.
19. Xu C, Yin L, Teng Z, et al. of Obesity Related Diseases through Laminarin-induced targeted delivery of Bindarit. *Theranostics*. 2020;10(21):9544-9560. doi: 10.7150/thno.45788.
20. Ozcan G, Ozpolat B, Coleman RL, et al. Preclinical and clinical development of siRNA-based therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;87:108-19. doi: 10.1016/j.addr.2015.01.007.
21. Leung AK, Tam YY, Cullis PR. Lipid nanoparticles for short interfering RNA delivery. *Adv Genet*. 2014;88:71-110. doi: 10.1016/B978-0-12-800148-6.00004-3.
22. Zhao Y, Gao H, He J, et al. Co-delivery of LOX-1 siRNA and statin to endothelial cells and macrophages in the atherosclerotic lesions by a dual-targeting core-shell nanoparticle: A dual cell therapy to regress plaques. *J Control Release*. 2018;283:241-260. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.05.041.
23. Civeira F, Martín C, Cenarro A. APOE and familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol*. 2024;35(4):195-199. doi: 10.1097/MOL.0000000000000937.
24. Leiter LA, Raal FJ, Schwartz GG, et al. Inclisiran in individuals with diabetes or obesity: Post hoc pooled analyses of the ORION-9, ORION-10 and ORION-11 Phase 3 randomized trials. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(8):3223-3237. doi: 10.1111/dom.15650.
25. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):60-68. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61914-5.
26. Ali Sheikh MS, Alduraywish A, Almaeen A, et al. Therapeutic Value of miRNAs in Coronary Artery Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:8853748. doi: 10.1155/2021/8853748.
27. Парфенова е.В., Дергилев К.В. Клеточная терапия в кардиологии: время надежд. *Кардиологический вестник*. 2023;18(4):7-18. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2023180417>
28. Kandaswamy E, Zuo L. Recent Advances in Treatment of Coronary Artery Disease: Role of Science and Technology. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):424. doi: 10.3390/ijms19020424.
29. Selvakumar D, Clayton ZE, Chong JH. Robust Cardiac Regeneration: Fulfilling the Promise of Cardiac Cell Therapy. *Clin Ther*. 2020;42(10):1857-1879. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.08.008.
30. Ding Y, Su J, Shan B, et al. Brown adipose tissue-derived FGF21 mediates the cardioprotection of dexmedetomidine in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Sci Rep*. 2024 Aug 7;14(1):18292. doi: 10.1038/s41598-024-69356-w.
31. Leri A. Human cardiac stem cells: the heart of a truth. *Circulation*. 2009;120(25):2515-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911107.
32. Fisher SA, Doree C, Mathur A, et al. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD007888. doi:10.1002/14651858
33. Malliaras K, Makkar RR, Smith RR, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells after myocardial infarction: evidence of therapeutic regeneration in the final 1-year results of the CADUCEUS trial (CARDIOSphere-Derived aTologous stem Cells to reverse ventricular dysfunction). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):110-122. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.724
34. Giacca M. Cardiac Regeneration After Myocardial Infarction: an Approachable Goal. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(10):122. doi: 10.1007/s11886-020-01361-7.
35. Li Y, Shi G, Han Y, et al. Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells on aortic atherosclerotic plaque in a high-fat diet rabbit model. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):407. doi: 10.1186/s13287-021-02490-8.
36. Singh RB, Mojto V, Fedacko J, et al. New Technologies for Treatment of Coronary Artery Disease. *Biomed J Sci & Tech Res* 13(3):2019. DOI: 10.26717/BJSTR.2019.13.002411
37. Исламгулов АХ, Богданова АС, Суфияров ДИ, и др. Современные возможности применения технологий искусственного интеллекта в сердечно-сосудистой визуализации. *Digital Diagnostics*. 2025;6(1):116-129.
38. Parsa S, Shah P, Doijad R, Rodriguez F. Artificial Intelligence in Ischemic Heart Disease Prevention. *Curr Cardiol Rep*. 2025;27(1):44. doi: 10.1007/s11886-025-02203-0.
39. Khan SS, Matsushita K, Sang Y, et al. Development and Validation of the American Heart Association's PREVENT Equations. *Circulation*. 2024 Feb 6;149(6):430-449. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067626.
40. Ward A, Sarraju A, Chung S, et al. Machine learning and atherosclerotic cardiovascular disease risk prediction in a multi-ethnic population. *NPJ Digit Med*. 2020;3:125. doi: 10.1038/s41746-020-00331-1.
41. Sarraju A, Ward A, Chung S, et al. Machine learning approaches improve risk stratification for secondary cardiovascular disease prevention in multiethnic patients. *Open Heart*. 2021;8(2):e001802. doi: 10.1136/openhrt-2021-001802.
42. Patel AP, Wang M, Ruan Y, et al. A multi-ancestry polygenic risk score improves risk prediction for coronary artery disease. *Nat Med*. 2023;29(7):1793-1803. doi: 10.1038/s41591-023-02429-x.
43. Nurmohamed NS, Belo Pereira JP, Hoogeveen RM, et al. Targeted proteomics improves cardiovascular risk prediction in secondary prevention. *Eur Heart J*. 2022; 43(16):1569-1577. doi: 10.1093/eurheartj/ehac055.

44. Wu J, Giles C, Dakic A, et al. Lipidomic Risk Score to Enhance Cardiovascular Risk Stratification for Primary Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(5):434-446. doi: 10.1016/j.jacc.2024.04.060.

45. Stehlik J, Schmalfuss C, Bozkurt B, et al. Continuous Wearable Monitoring Analytics Predict Heart Failure Hospitalization: The LINK-HF Multicenter Study. *Circ Heart Fail*. 2020;13(3):e006513. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006513

46. Shufelt CL, Kim A, Joung S, et al. Biometric and Psychometric Remote Monitoring and Cardiovascular Risk Biomarkers in Ischemic Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(18):e016023. doi: 10.1161/JAHA.120.016023.

47. Zhang N, Yang G, Zhang W, et al. Fully automatic framework for comprehensive coronary artery calcium scores analysis on non-contrast cardiac-gated CT scan: Total and vessel-specific quantifications. *Eur J Radiol*. 2021;134:109420. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109420.

48. Naghavi M, Reeves AP, Atlas K, et al. Artificial intelligence applied to coronary artery calcium scans (AI-CAC) significantly improves cardiovascular events prediction. *NPJ Digit Med*. 2024

Nov 5;7(1):309. doi: 10.1038/s41746-024-01308-0.

49. Eslami P, Parmar C, Foldyna B, et al. Radiomics of Coronary Artery Calcium in the Framingham Heart Study. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(1):e190119. doi: 10.1148/ryct.2020190119.

50. Choi AD, Marques H, Kumar V, et al. CT Evaluation by Artificial Intelligence for Atherosclerosis, Stenosis and Vascular Morphology (CLARIFY): A Multi-center, international study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021;15(6):470-476. doi: 10.1016/j.jcct.2021.05.004.

51. Lin A, Manral N, McElhinney P, et al. Deep learning-enabled coronary CT angiography for plaque and stenosis quantification and cardiac risk prediction: an international multicentre study. *Lancet Digit Health*. 2022;4(4):e256-e265. doi: 10.1016/S2589-7500(22)00022-X.

52. Hughes JW, Tooley J, Torres Soto J, et al. A deep learning-based electrocardiogram risk score for long term cardiovascular death and disease. *NPJ Digit Med*. 2023;6(1):169. doi: 10.1038/s41746-023-00916-6.

REFERENCES

- Vaisman D.Sh., Enina E.N. Coronary artery disease mortality rates in the Russian Federation and a number of regions: dynamics and structure specifics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(7):3975. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3975>.
- Boytsov SA, Provatorov SI. Possibilities of dispensary observation in reducing mortality from coronary heart disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(1):5-10. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.01.202038>
- Shepel R.N., Samorodskaya I.V., Kakorina E.P., Drapkina O.M. Mortality from chronic ischaemic heart disease in the Russian Federation: are there enough data for analysis and decision-making? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4293. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-88002024-4293>.
- Kidenko V.A., Metova M.M., Gabrielyan E.Yu., et al. Nanoparticles for targeted drug delivery in modern cardiology. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2023;101(9-10):454-466. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-454-466>
- Yusuf A, Almotairy ARZ, Henidi H, et al. Nanoparticles as Drug Delivery Systems: A Review of the Implication of Nanoparticles' Physicochemical Properties on Responses in Biological Systems. *Polymers (Basel)*. 2023;15(7):1596. doi: 10.3390/polym15071596.
- Musaeva FT, Sumenova ER, Islamgulov AK, et al. Role of artificial intelligence and novel visualization techniques in the early diagnosis of pancreatic cancer: a review. *Digital Diagnostics*. 2025;6(2):317-330. (In Russ.). doi: 10.17816/DD670193
- Silva AK, Letourneur D, Chauvierre C. Polysaccharide nanosystems for future progress in cardiovascular pathologies. *Theranostics*. 2014;4(6):579-91. doi: 10.7150/thno.7688
- Soumya RS, Raghu KG. Recent advances on nanoparticle-based therapies for cardiovascular diseases. *J Cardiol*. 2023;81(1):10-18. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.02.009.
- Li Y, Pan Y, Wu X, et al. Dual-modality imaging of atherosclerotic plaques using ultrasmall superparamagnetic iron oxide labeled with rhodamine. *Nanomedicine (Lond)*. 2019;14(15):1935-1944. doi: 10.2217/nmm-2019-0062.
- Samreen N, Bhatt AA, Glockner J, Lee CU. A Case of Ferumoxylol (Feraheme®) Prompting Critical Modification to Our Patient Prebreast Magnetic Resonance Imaging Questionnaire. *J Clin Imaging Sci*. 2019;9:6. Published 2019 Mar 28. doi:10.25259/JCIS-9-6
- Hoffman HT, Quets J, Toshiaki T, et al. Functional magnetic resonance imaging using iron oxide particles in characterizing head and neck adenopathy. *Laryngoscope*. 2000;110(9):1425-1430. doi:10.1097/00005537-200009000-00002
- DiStasio N, Lehoux S, Khademhosseini A, Tabrizian M. The Multifaceted Uses and Therapeutic Advantages of Nanoparticles for Atherosclerosis Research. *Materials (Basel)*. 2018;11(5):754. doi: 10.3390/ma11050754.
- Kwon SP, Jeon S, Lee SH, et al. Thrombin-activatable fluorescent peptide incorporated gold nanoparticles for dual optical/computed tomography thrombus imaging. *Biomaterials*. 2018;150:125-136. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.10.017
- Ambesh P, Campia U, Obiagwu C, et al. Nanomedicine in coronary artery disease. *Indian Heart J*. 2017;69(2):244-251. doi: 10.1016/j.ihj.2017.02.007.
- Ikedai H, Ishii A, Sano K, et al. Activatable fluorescence imaging of macrophages in atherosclerotic plaques using iron oxide nanoparticles conjugated with indocyanine green. *Atherosclerosis*. 2018;275:1-10. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.028.
- Karimi M, Zare H, Bakhshian Nik A, et al. Nanotechnology in diagnosis and treatment of coronary artery disease. *Nanomedicine (Lond)*. 2016;11(5):513-30. doi: 10.2217/nmm.16.3.
- Beldman TJ, Senders ML, Alaarg A, et al. Hyaluronan Nanoparticles Selectively Target Plaque-Associated Macrophages and Improve Plaque Stability in Atherosclerosis. *ACS Nano*. 2017;11(6):5785-5799. doi: 10.1021/acsnano.7b01385.
- Distasio N, Dierick F, Ebrahimian T, et al. Design and development of Branched Poly(β-aminoester) nanoparticles for Interleukin-10 gene delivery in a mouse model of atherosclerosis. *Acta Biomater*. 2022;143:356-371. doi: 10.1016/j.actbio.2022.02.043.
- Xu C, Yin L, Teng Z, et al. of Obesity Related Diseases through Laminarin-induced targeted delivery of Bindarit. *Theranostics*. 2020;10(21):9544-9560. doi: 10.7150/thno.45788.
- Ozcan G, Ozpolat B, Coleman RL, et al. Preclinical and clinical development of siRNA-based therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;87:108-19. doi: 10.1016/j.addr.2015.01.007.
- Leung AK, Tam YY, Cullis PR. Lipid nanoparticles for short interfering RNA delivery. *Adv Genet*. 2014;88:71-110. doi: 10.1016/B978-0-12-800148-6.00004-3.
- Zhao Y, Gao H, He J, et al. Co-delivery of LOX-1 siRNA and statin to endothelial cells and macrophages in the atherosclerotic lesions by a dual-targeting core-shell nanoplatfrom: A dual cell therapy to regress plaques. *J Control Release*. 2018;283:241-260. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.05.041.
- Civeira F, Martín C, Cenarro A. APOE and familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol*. 2024;35(4):195-199. doi: 10.1097/MOL.0000000000000937.
- Leiter LA, Raal FJ, Schwartz GG, et al. Inclisiran in individuals with diabetes or obesity: Post hoc pooled analyses of the ORION-9, ORION-10 and ORION-11 Phase 3 randomized trials. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(8):3223-3237. doi: 10.1111/dom.15650.
- Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):60-68. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61914-5.

26. Ali Sheikh MS, Alduraywish A, Almaeen A, et al. Therapeutic Value of miRNAs in Coronary Artery Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:8853748. doi: 10.1155/2021/8853748.
27. Parfyonova YeV, Dergilev KV. Cell therapy in cardiology: a time for a hope. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(4):7-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2023180417>
28. Kandaswamy E, Zuo L. Recent Advances in Treatment of Coronary Artery Disease: Role of Science and Technology. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):424. doi: 10.3390/ijms19020424.
29. Selvakumar D, Clayton ZE, Chong JJH. Robust Cardiac Regeneration: Fulfilling the Promise of Cardiac Cell Therapy. *Clin Ther*. 2020;42(10):1857-1879. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.08.008.
30. Ding Y, Su J, Shan B, et al. Brown adipose tissue-derived FGF21 mediates the cardioprotection of dexmedetomidine in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Sci Rep*. 2024 Aug 7;14(1):18292. doi: 10.1038/s41598-024-69356-w.
31. Leri A. Human cardiac stem cells: the heart of a truth. *Circulation*. 2009;120(25):2515-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911107.
32. Fisher SA, Doree C, Mathur A, et al. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD007888. doi:10.1002/14651858
33. Malliaras K, Makkar RR, Smith RR, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells after myocardial infarction: evidence of therapeutic regeneration in the final 1-year results of the CADUCEUS trial (CARDiosphere-Derived aUTologous stem CELLS to reverse ventricular dysfunction). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):110-122. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.724
34. Giacca M. Cardiac Regeneration After Myocardial Infarction: an Approachable Goal. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(10):122. doi: 10.1007/s11886-020-01361-7.
35. Li Y, Shi G, Han Y, et al. Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells on aortic atherosclerotic plaque in a high-fat diet rabbit model. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):407. doi: 10.1186/s13287-021-02490-8.
36. Singh RB, Mojto V, Fedacko J, et al. New Technologies for Treatment of Coronary Artery Disease. *Biomed J Sci & Tech Res* 13(3):2019. DOI: 10.26717/BJSTR.2019.13.002411
37. Islamgulov AK, Bogdanova AS, Sufiiarov DI, et al. Modern capabilities of artificial intelligence technologies in cardiovascular imaging. *Digital Diagnostics*. 2025;6(1):116-129. (In Russ.). doi: 10.17816/DD640895
38. Parsa S, Shah P, Doijad R, Rodriguez F. Artificial Intelligence in Ischemic Heart Disease Prevention. *Curr Cardiol Rep*. 2025;27(1):44. doi: 10.1007/s11886-025-02203-0.
39. Khan SS, Matsushita K, Sang Y, et al. Development and Validation of the American Heart Association's PREVENT Equations. *Circulation*. 2024 Feb 6;149(6):430-449. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067626.
40. Ward A, Sarraju A, Chung S, et al. Machine learning and atherosclerotic cardiovascular disease risk prediction in a multi-ethnic population. *NPJ Digit Med*. 2020;3:125. doi: 10.1038/s41746-020-00331-1.
41. Sarraju A, Ward A, Chung S, et al. Machine learning approaches improve risk stratification for secondary cardiovascular disease prevention in multiethnic patients. *Open Heart*. 2021;8(2):e001802. doi: 10.1136/openhrt-2021-001802.
42. Patel AP, Wang M, Ruan Y, et al. A multi-ancestry polygenic risk score improves risk prediction for coronary artery disease. *Nat Med*. 2023;29(7):1793-1803. doi: 10.1038/s41591-023-02429-x.
43. Nurmohamed NS, Belo Pereira JP, Hoogeveen RM, et al. Targeted proteomics improves cardiovascular risk prediction in secondary prevention. *Eur Heart J*. 2022; 43(16):1569-1577. doi: 10.1093/eurheartj/ehac055.
44. Wu J, Giles C, Dakic A, et al. Lipidomic Risk Score to Enhance Cardiovascular Risk Stratification for Primary Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(5):434-446. doi: 10.1016/j.jacc.2024.04.060.
45. Stehlik J, Schmalfuss C, Bozkurt B, et al. Continuous Wearable Monitoring Analytics Predict Heart Failure Hospitalization: The LINK-HF Multicenter Study. *Circ Heart Fail*. 2020;13(3):e006513. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006513
46. Shufelt CL, Kim A, Joung S, et al. Biometric and Psychometric Remote Monitoring and Cardiovascular Risk Biomarkers in Ischemic Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(18):e016023. doi: 10.1161/JAHA.120.016023.
47. Zhang N, Yang G, Zhang W, et al. Fully automatic framework for comprehensive coronary artery calcium scores analysis on non-contrast cardiac-gated CT scan: Total and vessel-specific quantifications. *Eur J Radiol*. 2021;134:109420. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109420.
48. Naghavi M, Reeves AP, Atlas K, et al. Artificial intelligence applied to coronary artery calcium scans (AI-CAC) significantly improves cardiovascular events prediction. *NPJ Digit Med*. 2024 Nov 5;7(1):309. doi: 10.1038/s41746-024-01308-0.
49. Eslami P, Parmar C, Foldyna B, et al. Radiomics of Coronary Artery Calcium in the Framingham Heart Study. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(1):e190119. doi: 10.1148/ryct.2020190119.
50. Choi AD, Marques H, Kumar V, et al. CT Evaluation by Artificial Intelligence for Atherosclerosis, Stenosis and Vascular Morphology (CLARIFY): A Multi-center, international study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021;15(6):470-476. doi: 10.1016/j.jct.2021.05.004.
51. Lin A, Manral N, McElhinney P, et al. Deep learning-enabled coronary CT angiography for plaque and stenosis quantification and cardiac risk prediction: an international multicentre study. *Lancet Digit Health*. 2022;4(4):e256-e265. doi: 10.1016/S2589-7500(22)00022-X.
52. Hughes JW, Tooley J, Torres Soto J, et al. A deep learning-based electrocardiogram risk score for long term cardiovascular death and disease. *NPJ Digit Med*. 2023;6(1):169. doi: 10.1038/s41746-023-00916-6.

Для цитирования: Савенков Д.А., Мамбетова Д.Р., Саидова М.У., Эрсиноева П.М., Пийтер Д.А., Попова М.Д., Ковтун Я.А., Кантемирова Э.Р., Мишенин В.А., Биккужина З.Ф., Агаронян А.А., Шахалиев А.А., Айдемирова З.С., Рuzимуратова Ю.Р., Асрян К.С. Современные молекулярные и регенеративные подходы к лечению ишемической болезни сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(3): 105-123. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-3-105-123

To cite: Savenkov D.A., Mambetova D.R., Saidova M.U., Ersinoeva P.M., Piiter D.A., Popova M.D., Kovtun Ia.A., Kantemirova E.R., Mishenin V.A., Bikkuzhina Z.F., Agaronyan A.A., Shakhaliyev A.A., Aidemirova Z.S., Ruzimuratova Yu.R., Asryan K.S. Molecular and regenerative approaches to the treatment of ischemic heart disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2026;15(3): 105-123. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-3-105-123