

## ТРАНСФОРМУВАННЯ ЗНАНЬ З АТЕРОГЕНЕЗУ: ВИКОРИСТАННЯ НАНО-АСОЦІЙОВАНИХ БІОТЕХНОЛОГІЙ І МЕРЕЖЕВОГО АНАЛІЗУ

О. П. Мінцер, В. М. Заліський

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика*

Розглянуто питання змінення знань про виникнення, розвиток і можливості профілактики атеросклерозу. Показано, що концепція про роль запалення як триггера ядра серцево-судинних захворювань на даний час має першочергове значення. Постулюється також, що мікроби можуть впливати на атерогенез різними прямими або непрямими засобами, тому, їх слід враховувати в якості факторів, сприяючих прогресуванню атеросклерозу. Отже, концепція сприяє подальшому дослідженню в зазначеній області. Підкреслюється думка, що печінковий рецептор LXR<sub>s</sub> лежить на перетині ліпідного обміну, вродженого імунітету, запалення та практично всіх основних шляхів розвитку атеросклеротичних уражень і серцево-судинних захворювань. Важливо зосередити увагу на процесах нано опосередкованого виявлення та терапевтичного контролю розвитку атеросклерозу за допомогою таргетування клітин (макрофагів інтими, «пінистих» клітин, ендотеліоцитів) і процесів (неоангіогенезу, протеолізу, апоптозу, тромбозу, метаболізму ліпопротеїнів високої щільності (HDL) і запалення).

**Ключові слова:** атеросклероз, атерогенез, нанорозмірні сполуки, запалення, сигналінг, печінковий рецептор LXR<sub>s</sub>, моделювання процесів розвитку атерогенезу.

## TRANSFORMATION OF KNOWLEDGE OF ATHEROGENESIS: THE USE OF NANO-ASSOCIATED BIO-TECHNOLOGIES AND NETWORK ANALYSIS

O. P. Mintser, V. M. Zaliskyi

*Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education*

**Background.** The issues of changing knowledge of the occurrence, development and prevention of atherosclerosis are considered. It is shown that the concept of the role of inflammation as a CVD core is currently of paramount importance.

**Materials and methods. Results.** Postulated that microbes can influence atherogenesis in various direct or indirect ways and, therefore, they should be considered as factors contributing to the progression of atherosclerosis. Thus, the concept contributes to further research in this area. It is emphasized that the hepatic receptor LXR<sub>s</sub> lie at the intersection of lipid metabolism, innate immunity, inflammation and all the main pathways for the development of atherosclerotic lesions and CVD.

**Conclusions.** It seems important to focus on the processes of nano-mediated detection and therapeutic control of the development of atherosclerosis using cell targeting (intima macrophages, foam cells, endothelial cells) and processes (neo-angiogenesis, proteolysis, apoptosis, thrombosis, high-density lipoprotein metabolism). (HDL) and inflammation).

**Key words:** atherosclerosis, atherogenesis, nanoscale compounds, inflammation, signalling, liver receptor LXR<sub>s</sub>, modeling of atherogenesis.

## ТРАНСФОРМАЦИЯ ЗНАНИЙ ПО АТЕРОГЕНЕЗУ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНО-АССОЦИИРОВАННЫХ БИОТЕХНОЛОГИЙ И СЕТЕВОГО АНАЛИЗА

О. П. Минцер, В. Н. Залесский

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика*

Рассмотрен вопрос об изменении знаний о возникновении, развитии и возможности профилактики атеросклероза. Показано, что концепция о роли воспаления как триггера ядра сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время имеет первостепенное значение. Постулируется также, что микробы могут влиять на атерогенез различными прямыми или косвенными средствами, поэтому, их следует учитывать в качестве факторов, способствующих прогрессированию атеросклероза. Таким образом, концепция способствует дальнейшему исследованию в указанной области. Подчеркивается мысль, что печеночный рецептор LXR<sub>s</sub> лежит на пересечении липидного обмена, врожденного иммунитета, воспаления и практически всех основных путей развития атеросклеротических поражений и сердечно-сосудистых заболеваний. Важно сосредоточить внимание на процессах нано опосредованного выявления и терапевтического контроля развития атеросклероза при помощи таргетирования клеток (макрофагов интимы, «пенистых» клеток, эндотелиоцитов) и процессов (неоангиогенеза, протеолиза, апоптоза, тромбоза, метаболизма липопротеинов высокой плотности (HDL) и воспаления).

**Ключевые слова:** атеросклероз, атерогенез, наноразмерные соединения, воспаление, сигналинг, печеночный рецептор LXR<sub>s</sub>, моделирование процессов развития атерогенеза.

**Вступ.** Атеросклероз є ключовим фактором патогенезу серцево-судинних захворювань (ССЗ) і відрізняється інтенсивними дослідженнями з використанням методів молекулярної діагностики та сучасних методів індивідуалізованого лікування. Процес розвитку атеросклерозу характеризується своєю винятковою багатофакторністю розвитку при відносно простій схемі, якій властиве накопичення клітин запалення, ліпопротеїнів і фіброзної тканини в артеріальній стінці. Однак, дослідження декількох останніх десятиліть сформувавши нове поняття патогенезу атеросклерозу.

Відповідно останньої з попередніх моделей атеросклероз починається з адгезії запальних моноцитів на активовані ендотеліальні клітини у відповідь на запальні подразники. Ці моноцити можуть далі мігрувати в шар інтими стінки артеріальної судини, де вони диференціюються в макрофаги, що приймають окислені ліпопротеїни низької щільності та виділяють запальні фактори (набуваючи запальний фенотип), щоб посилити місцеву прозапальну реакцію. Після накопичення холестерину, збагачені ліпідами макрофаги перетворюються в «пінисті» клітини, що є відмінною рисою ранньої стадії атеросклерозу. Пінисті клітини можуть гинути в результаті апоптозу або некрозу на тлі розвитку ангиогенезу. Протеази, що виділяються з макрофагів, пінистих і інших клітин руйнують фіброзну покривку та призводять до розриву фіброзної бляшки з подальшим утворенням тромбів. Останні можуть блокувати кровоток, що є основною причиною гострих серцевих подій і інсульту.

Останнім часом постульовано, що в той час як доступні терапевтичні методи не можуть ефективно зорієнтувати специфічні молекули, клітини та процеси в ділянці ураження, наночастинки мають багатообіцяючий потенціал в оптимізації діагностики та лікування атеросклерозу за допомогою прицільного впливу на макрофаги інтими, пінисті клітини, ендотеліоцити, ангиогенез, протеоліз, апоптоз і тромбоз. Системний біологічний підхід, що об'єднує дані великомасштабних вимірювань (наприклад, транскриптоміки, протеоміки та геноміки) сприяє успішній розшифровці регуляторних мереж, котрі лежать в основі реакцій багатьох систем при атеросклерозі. Окремі обчислювальні моделі взаємодії кровотоку — бляшка, включаючи дані МРТ, дозволили розкрити особливості тонкої геометрії атеросклеротичної бляшки, а також здійснити прогноз її можливого розриву, пов'язаного з пульсуючим тиском крові. Математичні моделі, що описують ранню стадію

атеросклерозу, дозволили вивчити процес вербування імунних клітин із кровотоку завдяки участі прозапальних цитокінів — як окремих аспектів складного процесу, що призводить до атеросклерозу. В результаті застосування методу нелінійного передбачення (NPN), розробленого в рамках теорії хаосу, виявлено, що всі, так звані, «старі» повторювані послідовності (Alu-повтори, «Alu-repeat») ДНК у геномі людини мають нові детерміновані (невипадкові) структури, які відрізняються вираженою нелінійною кореляцією, а також сприяють нелінійному прогресуванню атеросклерозу.

Процеси накопичення та відкладення холестерину в артеріальній стінці, а також наступне звуження просвіту кровоносної судини, тривалий час розглядалися як єдина причина атеросклерозу в минулому столітті [71].

У дослідженнях останніх років показана важливість LXR<sub>s</sub> (liver X receptor) у фізіологічному метаболізмі ліпідів і холестеролу. Показано, що LXR<sub>s</sub> може вплинути на розвиток метаболічних розладів, таких як гіперліпідемія й атеросклероз. Уперше виявлені як сирітські рецептори, печінкові рецептори LXR<sub>s</sub> згодом були ідентифіковані як ядерно рецепторна мішень метаболітів холестерину й оксистеролів [102]. Існує 2 рецептора LXR, кодованих різними генами: LXR<sub>α</sub> найбільш сильно виражений у печінці, жировій тканині, нирках, надниркових залозах і макрофагах, а LXR<sub>β</sub> всюдисущий виражений. LXR<sub>s</sub> один із елементів сигналінга, діють як «датчик холестерину», працюючи в зворотному порядку з білками, що зв'язують елемент відповіді на стерол (SREBPs), щоб знизити рівень холестерину через підвищену експресію цільових генів, пов'язаних із зворотним транспортом холестерину, перетворенням холестерину в жовчну кислоту та кишковою абсорбцією холестерину.

Роботи останніх 10 років показали, що шлях LXR регулює як ліпідний обмін, так і запалення через індукцію та через репресію генів-мішеней. З огляду на важливість холестеринової регуляції та запалення в розвитку серцево-судинних захворювань, не дивно, що активація LXR-шляху послаблює різні механізми, які лежать в основі розвитку атеросклеротичних бляшок [103]. У ці ж роки в доклінічних дослідженнях і в клініці доведено, що важливу роль в ініціації та розвитку атеросклерозу крім дисліпідемії грає запалення [3, 8, 54]. Значення ендотеліальних клітин виявлялося вкрай важливим для підтримки цілісності та проникливості кровоносних судин, експресії

молекул адгезії, рекрутингу лейкоцитів і згортання крові [3, 55].

**Мета роботи:** представити нову парадигму про виникнення, розвиток і можливості профілактики атеросклерозу з акцентом на концепцію про роль запалення як тригера ядра серцево-судинних захворювань.

**Результати та їх обговорення.** В умовах фізіологічної норми ендотеліоцити артеріальної стінки блокують прилипання циркулюючих імунних клітин до них [52]. Атерогенні стимули, такі як запалення, артеріальна гіпертензія, паління, гіперліпідемія (особливо, гіперхолестеринемія) підвищують проникність стінок кровоносних судин і підсилюють вихід прозапальних факторів із ендотеліоцитів [71]. Хоча багато імунних клітин сприяють атеросклеротичному процесу, макрофаги інтими мають вирішальне значення в розвитку атерогенезу [3]. Зв'язування моноцитів із ендотеліоцитами (завдяки MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1), а також міграція моноцитів в інтиму призводить до їх диференціювання в макрофаги. Після трансформації макрофагів у «пінисті» клітини та їх загибелі (апоптоз, некроз) клітинні ліпіди відкладаються в інтими артерій, що призводить до утворення атеросклеротичних бляшок. Подальше поглиблення процесу атеросклерозу на тлі запалення та дисліпідемії супроводжується проліферацією гладко м'язових клітин і ремоделюванням позаклітинного матриксу [54].

Цікаво, що LXRс може впливати на біологію макрофагів не тільки через модуляцію ліпідного обміну, а й через вплив на вроджений імунітет [101]. Вивільнення цитокінів із макрофагів призводить до рекрутингу моноцитів, перехрестному спілкуванню з Т-клітинами, увічнює клітинну активацію та надалі сприяє розвитку атеросклеротичного ураження [104, 105]. Протизапальний ефект LXRс був вперше описаний Джозефом і колегами, які продемонстрували, що активація LXR послаблює *E. coli* або ліпополісахарид (LPS) -індуковану експресію прозапальних молекул, включаючи інтерлейкін (IL) -6, запальну синтазу оксиду азоту (iNOS) і циклооксигеназу (COX) -2 в макрофагах [18].

Розрив бляшки відбувається на тлі активації макрофаг-асоційованого запалення, збільшення розмірів ліпідного ядра, появи тонких фіброзних шипиків і нечисленних гладко м'язових клітин [54]. До того ж накопичення макрофагів в інтими супроводжується виробництвом активних форм

кисню (АФК) та підвищенням рівня окислених ліпопротеїнів низької щільності (oxLDL), а також виробництвом матриксних металопротеїназ і протеаз деградації позаклітинного матриксу [52].

Сучасні методи прижиттєвої візуалізації можуть виявляти стенотичні поразки, але не можуть виявити ранні порушення та встановити молекулярно-біологічні аспекти атерогенезу, наприклад, пов'язані з уразливістю атеросклеротичної бляшки [70]. Головні профілактичні та терапевтичні методи основний упор роблять на поліпшення ліпідного профілю, інгібування тромбоутворення та зниження артеріального тиску, проте з їх допомогою поки не вдається забезпечити спрямований контроль процесів в атеросклеротичній бляшці.

Наномедицина з кожним роком завойовує все більш широкий горизонт застосування при атеросклерозі. Оскільки більшість біологічних процесів, включаючи й атерогенез, відбувається на нанорівні, нанотехнології представляють складне завдання для молекулярної візуалізації і таргентної обробки атеросклеротичних поразок [45, 57, 66]. Наночастинки можуть підвищити стабільність, розчинність у воді та процес всмоктування діагностичних або терапевтичних з'єднань, подовжити час їх циркуляції, забезпечити високу ефективність їх зв'язування та поглинання в клітинах-мішенях (або тканинах), захистити їх від деградації ферментами в тканинах, зменшити їх побічні ефекти та токсичність [57]. У зв'язку з цим, представляється важливим зосередити увагу на процесах нано опосередкованого виявлення та терапевтичного контролю розвитку атеросклерозу за допомогою таргетування клітин (макрофагів інтими, «пінистих» клітин, ендотеліоцитів) і процесів (неоангіогенезу, протеолізу, апоптозу, тромбозу, метаболізму ліпопротеїнів високої щільності (HDL) і запалення).

Це необхідно для повнішого розуміння особливості інтеграції специфічного масиву даних із результатами інформаційного аналізу сучасних підходів у вивченні атерогенезу, якими є зокрема теорія хаосу та вивчення динамічних систем для концептуальної оцінки і пошуку складних рішень контролю «хаотичної» компоненти в розвитку атеросклерозу.

Біотехнології для функціональної візуалізації та лікування із застосуванням наночастинок. Цифровізація в процесі функціональної візуалізації.

**Моделювання прогресування атеросклерозу за допомогою нанорозмірних з'єднань.** З метою виявлення молекулярних особливостей атеросклеротичних уражень судинної стінки артеріального русла широко використовуються томографічні підходи:

1) магнітно-резонансна томографія й ангіографія (MRT і MRA), засновані на застосуванні наночастинок хелатів гадолінію (Gd) супер парамагнітних частинок оксиду заліза (SPiO<sub>3</sub>), парамагнітних частинок оксиду заліза (USPiO<sub>3</sub>) в якості молекулярного контрасту зображення з роздільною здатністю 10-100 мкм;

2) комп'ютерна томографія СТ (КТ) використовує кодовані молекули як контрастування зображення та рентгенівське випромінювання з дозволом 50 мкм для клінічної візуалізації;

3) позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) — двухфотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT) — методи формування зображень на основі <sup>18</sup>F, <sup>64</sup>Cu, <sup>11</sup>C, <sup>99m</sup>Tc, <sup>123</sup>I/<sup>124</sup>I/<sup>125</sup>I/<sup>131</sup>I; в ядерній медицині з дозволом ~ 2 мкм;

4) оптична когерентна томографія (ОКТ);

5) оптична ангіоскопія (ОА);

6) внутрішньо судинна ультразвукова томографія;

7) оптична інфрачервона флуороскопія (NIRF) [4, 88].

Макрофаги та їх похідні пінисті клітини є детермінантами атеросклеротичного процесу завдяки їх здатності підсилювати запальну реакцію і накопичувати ліпіди [54, 62]. Тому таргетування маркерів інтими та пеністих клітин є перспективним способом виявлення та лікування атеросклерозу. Наночастки оксиду заліза набули поширення при MRT-виявленні макрофагів інтими завдяки фагоцитозу макрофагами.

Існує два основних типи наночастинок заліза: з розміром більше 50 нм (SPiO) в діаметрі та від

18 до 50 нм (USPiO) [12]. Магнітні наночастинки для MRT містять наностержні магніту (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) і магнетиту (γ-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), а їх поверхні допрацьовуються гідрофільним, декстрановим покриттям (карбоксидекстран, хітозан, крохмаль, полі-вініловий спирт, PEG, polyethylen glycerol, PGA, polylactic-coglycolic acid, полі-метилметакрилат, поліакрилова кислота та полівінілпірромедон) [3].

Макрофаги інтими зв'язують і накопичують окислені ліпопротеїни низької щільності з холестерином oxLDL через сімейство скавенджер-рецепторів, що включає CD36, MCR1 / CD204 / CR-A1, LOX-1 (Lectin-like oxidised low density lipoprotein receptor 1), SR-B1, CD68, MARCO (macrophage receptor with collagen structure) та інші [35].

Докладну інформацію про різні типи наночастинок, орієнтованих на макрофаги, та їх цільові механізми в раніше опублікованих доклінічних і клінічних дослідженнях надано у табл. 1, де застосовано такі позначення: Au – золото, APOE – миші з дефіцитом на Аполіпопротеїн е, Cy 5.5 – барвник для ближньої ІУ-флуоресцентної візуалізації, FVB – вірус В Friend-лейкозу, Fe – залізо, GD – гадоліній, I.V – внутрішньо венне введення, LOX-1 – лектин, пов'язаний із окислюючими ліпопротеїнами низької щільності, рецептор – 1, MSR 1 – скавенджер, рецептор макрофагів – 1, MBq – мегабекерель, одиниця радіоактивності, PEG – поліетилен гліколь, TEM – просвічуюча (трансмисивна) електронна мікроскопія, USPIOS – парамагнітні частинки оксиду заліза, VSOPS – дуже малі частки оксиду заліза.

Найважливішою проблемою залишається доставка терапевтичних з'єднань, зокрема малих РНК (siRNA) та інших білкових молекул до макрофагів інтими, що є інноваційним і перспективним підходом у лікуванні атеросклерозу.

**Виявлення атеросклерозу за допомогою наночастинок, спрямованих на макрофаги інтими**

Молекулярні та функціональні цілі	Наночастинки	Платформи оброблення зображень	Біологічні моделі, пацієнти, дозування, маршрутизація	Результати	Рік посилення
Фагоцитоз макрофагів	VSOPS наночастинок електростатично стабілізовані з яблочною кислотою, виннокислою, етідреновою кислотою, димеркаптосукциновою кислотою (DMSA)	Спектроскопія магнітних частинок (MRS), TEM, MRT	АРОЕ –/– миші, Fe – 500 мкг/кг	Всі чотири види VSOPS накопичувались у ділянках атеросклероза віцевих судин. Всі чотири види VSOPS накопичувались у фаголізосомах, ендотеліоцитах і макрофагах в осередках ураження	2015 [78]
Фагоцитоз макрофагів	USPIOS вкриті бікарбоксілованим PEG	MRI/SPECT	АРОЕ –/– миші, технецій 18,5 MBq / миша, мітка анексін V	Система наночастинок (аннексин V-гібрид) виявив атерогенні ділянки, що утримують апоптотичні макрофаги	2015 [19]
Фагоцитоз макрофагів	Пегілірованні дендримерні наночастинок золота (AuDENPS)	СТ	АРОЕ –/– миші, Au – 0,1 mol/100 мкл, I.V.	Накопичування AuDENPS в макрофагах на фоні їх домінування в лізосомі	2014 [69]
LOX-1	131I-labelled LOX-1 USPIOS, антитіла LOX-1 ліганда	MRT	АРОЕ –/– миші, 3μCi131I – з міткою LOX-1, таргетовані USPIO, I.V.	Високе поглинання лише в активованих клітинах, лінії RAW 264.7 накопичування USPIOS в LOX-1 – асоційованих макрофагах сонних артерій	2014 [89]
CD44	HA-NPS – гіалуронан (HA) магнітні гліоко наночастинок	MRT	Модель атеросклерозу у кроля Fe – 0,21 мг/кг маси тіла, I.V.	Селективне зв'язування HA-NPS з CD44. Ефективність низьких доз HA-NPS виявилась дуже суттєвою	2014 [27]
Макрофаги при інфаркті міокарда	USPIOS	MRT	Пацієнти з гострим інфарктом міокарду USPIO – 17 мл, з вмістом Fe – 510 мг, I.V.	Задовільна візуалізація процесу макрофагальної інфільтрації USPIO контрастом	2013 [95]
Фагоцитоз макрофагів	Вкриті декстраном (D-USPIO) та маннандекстраном вкриті USPIOS (DM-USPIO)	MRT, MRA	Модель Watanabe у кролів (гіперліпемії), Fe – 0,08; 0,4; 0,8 ммоль/кг, I.V.	Візуалізація за допомогою DM-USPIO відрізнялась більш високою ефективністю в порівнянні з D-USPIO	2012 [86]

Молекулярні та функціональні цілі	Наночастинки	Платформи оброблення зображень	Біологічні моделі, пацієнти, дозування, маршрутизація	Результати	Рік посилання
Фагоцитоз макрофагів	Ферритин інкапсульовані в магнітні наночастинки або коньюговані з Су 5.5	MRT, флуоресцентна томографія	Миші, лінія FVB	Наночастинки ферритину, накопичуються в макрофагах атеросклеротичних змінених сонних артеріях, виявляли вразливі осередки атеросклерозу	2011 [84]
Фагоцитоз макрофагів	MION-47 – монокристалічні наночастинки оксиду заліза – 47	MRT	Новозеландські кролі Fe – 10 мг/кг, I.V.	MION-47 накопичувався в імунореактивних макрофагах при атеросклерозі та допоміг оцінити навантаження на макрофаги <i>in vivo</i>	2010 [63]
Фагоцитоз макрофагів	Наночастинки з 23-мерполігуаніном олігонуклеотида («poly G»)	Система для візуалізації флуоресцентного зображення	Клітинна модель макрофагів (RAW 264.7) та їхніх похідних THP-1 <i>in vitro</i>	Наночастинки олігонуклеотидів знаходили високу спорідненість з RAW264.7 та THP-1 макрофагами, а також із пеністими клітинами	2010 [77]
CD36	GD – ліпідні наночастинки, модифіковані антитілами CD36	MRT	Зразки аорти людини ( <i>ex vivo</i> ), C1D – 1 ммоль/кг маси	Наночастинки, направлені на CD36. Відрізнялись високою спорідненістю до макрофагів і покращували процес знаходження вразливості атероматозної бляшки	2009 [55]
Фагоцитоз макрофагів	Магнітно-офлуоресцентні наночастинки (MFNPS) для близької інфрачервоної флуоресцентної (NIRF) візуалізації	Лазерна скануюча флуоресценція мікроскопія (LSFM)	APOE –/– миші	MFNP – залежна візуалізація атероматоза сонних артерій продемонструвала чіткий сигнал NIRF в імунופарбованих макрофагах	2007 [82]
Фагоцитоз макрофагів	USPIOS	MRT	Пацієнти з Fe – 26 мг/кг маси, I.V.	USPIOS дозволили ідентифікувати макрофаги на стадії попереднього розриву атероматозної бляшки	2003 [48]

Авторами зроблено аналіз і узагальнення терапевтичних підходів впливу на атеросклеротичний процес із використанням наночастинок, орієнтованих на макрофаги та їх попередники (табл. 2). Позначення в табл. 2: APOE – миші з дефіцитом на аполіпопротеїн е, CCR2 – рецептор Хемокіні С-С, тип 2, IL-1 $\beta$  – інтерлейкін 1 $\beta$ , MSR 1 – сквенджер, рецептора 1 макрофагів, PLGA – полі (молочно-когліолова кислота), PEG – поліетилен гліколь; L-PLP – ліпосомальний фосфат преднізолону, siRNA – коротка (мала) інтерферуюча РНК, TNF

– фактор некрозу пухлини, I.V – внутрішньовенне введення.

Однак, специфічність наночастинок до молекул-мішеней (CD36, LOX-1, CR-B1 та іншим) макрофагів іншими залишається низькою через їх націленості також і на інші типи клітин. Тому майбутні дослідження можуть забезпечити селективну націленість наночастинок на конкретний фенотип макрофагів і моноцитів із метою зниження запалення в межах вогнищ атеросклерозу [21, 74, 75].

Роль активації та дисфункції ендотелію при атеросклерозі досить істотна. Дисфункціональні клітини ендотелію впливають на адгезію, рекрутинг лейкоцитів, активацію тромбоцитів і тромбоутворення [61]. Ендотелій таргетованих наночастинок у поєднанні з методами медичної візуалізації (MRT, PET, CT) активно розробляється для проведення функціонального аналізу структур атеросклеротичних уражень інтими [4]. Ці ж мультимодальні наночастинок можуть

брати участь у процесі лікування атеросклерозу шляхом адресної доставки терапевтичних з'єднань в активовані або дисфункціональні ендотеліоцити [44, 64]. При цьому пептид (VHSPNKK) – модифіковані наночастинок відрізнялися (~ в 12 разів) вищим зв'язуванням і спорідненістю до VCAM-1 (endothelial vascular adhesion molecule – 1), у порівнянні з VCAM-1 – антитілами, а також мали низьку прив'язку до макрофагів [44].

Таблиця 2

**Лікування атеросклерозу з застосуванням наночастинок, орієнтованих на макрофаги та їх попередники**

Молекулярні та функціональні цілі	Наночастинок	Платформи оброблення зображень	Біологічні моделі, пацієнти, дозування, маршрутизація	Результати	Рік, посилання
Фагоцитоз макрофагів	Пегілірованні наночастинок (PLGA-b) з інкапсульованим антагоністом печінкового X-рецептора (LXR) – GW3965 (NP-LXR)	Не використовували	Миші, лінія Ldlr -/-, GW3965 – 10 мг/кг, I.P.	Дія NP-LXR суттєво знижує противозапальну відповідь і збільшує експресію LXR – таргетного гена в макрофагах <i>in vitro ma in vivo</i> . Дія NP-LXR зменшує рівні CD68 макрофагів без збільшення триглицеридів у плазмі, на фоні гальмування атеросклерозу	2015 [96]
Моноцити	IMPS – імуномодифіковані наночастинок на основі біодеградуєчих PLGA	Не використовували	Миші, лінія C57BL/6, модель інфаркту міокарду, IMPS – 1,4 мг/кг, I.V.	Негативно заряджені IMPS активно поглинаються прозапальними моноцитами, що мігрують у селезінку для каспазо-3 – опосередкованого апоптозу, а не до вогнищ запалення, що сприяє відновленню тканин міокарду	2014 [30]
Фагоцитоз макрофагів	Ліпосомальні дексаметазону	Не використовували	Первинні макрофаги людини ( <i>in vitro</i> )	Дексаметазоном «загружені» ліпосоми блокують міграцію моноцитів і макрофагів, знижують секрецію прозапальних цитокінів (TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6)	2014 [10]
Фосфатидилсерин (PS)	Ліпосоми на основі оксиду заліза, містять PS	MRT	Щури, PS- містять ліпосоми 150 мкл, I.V.	PS-модифікація ліпосом, завдяки сверхрегуляції рецептора маннози макрофагів – CD206, збільшувала секрецію прозапальних цитокінів та зменшувала регуляцію прзапальних цитокінів	2017 [98]

Молекулярні та функціональні цілі	Наночастинки	Платформи оброблення зображень	Біологічні моделі, пацієнти, дозування, маршрутизація	Результати	Рік, посилання
Моноцити	Липідні наночастинки містять, CCR2-siRNA	СТ	АРОЕ –/– миші, CCR2-siRNA – 0,5 мг/кг, I.V.	Наночастинки, містять CCR2-siRNA зупиняли скупчення прозапальних моноцитів шляхом зниження рівнів mRNA CCR2 в атеросклеротичних бляшках і зменшували розміри інфаркту міокарду після оклюзії коронарної артерії	2011 [36, 49]
SRA1 – скевенджер рецептор A1 макрофагів	Нано масштабні амфіфільні молекули, складені з PLGA та GW3965 (NSP-LXR)	Не використовували	Щури, лінії Sprague–Dowley, модель атеросклерозу	Нано розмірні молекули (NSP-LXR) знижують рівень холестерину в інтимі, а також зупиняють скупчення прозапальних макрофагів у вогнищах атеросклерозу	2011 [42]
Фагоцитоз макрофагів	Преднізалону фосфат містить ліпосоми (L-PLP)	PET/CT/MRT	Кроляча модель атеросклерозу L-PLP – 15 мг/кг, I.V.	L-PLP володіє чіткою проти-запальною активністю при атеросклерозі	2010 [56]
Фагоцитоз макрофагів	L-PLP	PET/CT/MRT	Фармакокінетичні дослідження у добровольців, L-PLP – 0,375-15 мг/кг, I.V.	Наноінкапсульовані ліпосоми збільшують період напіввиведення L-PLP у плазмі, а також (до 75 %) допомагає їх накопиченню в прозапальних макрофагах	2015 [87]

Натепер багатопротеїнові мембрани (VCAM-1, ICAM-1, селектин, стаблін-2, IL-4R) активованих або неблагополучних ендотеліоцитів активно розробляються в якості цілей для біоконструювання ендотелій – асоційованих наночастинок [11, 17, 68]. Однак відзначено, що деякі металеві наночастинки можуть призводити до активації ендотеліальних клітин, підвищувати концентрацію АФК, підсилювати ендотеліальне запалення та атерогенез [14, 100].

Неоваскуляризація (ангіогенез) є ключовою реакцією в розвитку атеросклерозу [13], сприяє прогресуванню захворювання та грає важливу роль в дестабілізації і розриві атеросклеротичної бляшки [23]. Розробка тераностичних наночастинок  $\alpha V\beta 3$  інтегрини дозволила виявляти ранні стадії ангіогенезу, блокацію селективного приєднання їх до ендотеліоцитів («in vasa vasorum») на ранній стадії атеросклеротичного процесу [91]. Подальше дозавантаження цих наночастинок фумаглініом (блокатором ангіогенезу) дозволило не тільки

діагностувати, але й загальмувати атерогенез, завдяки уповільненню механізму неоваскулярної сигналізації (більш ніж на 50 %) [92].

Наночастки  $\alpha V\beta 3$  інтегрини були також використані для оцінки антиангіогенних терапевтичних реакцій у пацієнтів із захворюваннями периферичних судин [93].

Протеоліз здійснюється макрофагами інтими та піністими клітинами шляхом екстракції ними протеаз (капсін) і матриксних металопротеїназ (ММП) [7, 51]. Збільшення експресії ММП пов'язано зі зменшенням товщини покришки атеросклеротичної бляшки та її підвищеною вразливістю до атеросклерозу. Експресія ММП тригерується кровозапальними факторами (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), тому процес запалення є функціональним маркером уразливості бляшки при атеросклерозі [52]. Синтез протеаз – специфічних наносенсорів оксиду азоту дозволив за допомогою багатомодальних (FMT, fluorescent molecular tomography, ангіографічного протоколу рентгенівської комп'ютерної томографії,



КТ) візуалізацій локалізувати активність протеази (ММП-9) в атеросклеротичних бляшках, а також, завдяки здійсненню моделювання кінетики сигналу *in silico* на основі використання флуоресцентних зондів (PS-5, PS-25, PS-40), виявити стійкий терапевтичний вплив аторвастатину (завдяки застосуванню PS-40 зонда) на моделі атеросклерозу у мишей [65].

Апоптоз пінистих клітин при атеросклерозі був зафіксований в атероматозних бляшках за допомогою наночастинок (із включенням аннексина V-CLIO) та магнітно-резонансної томографії в експерименті [29] та клініці [46] в процесі аналізу м'язової нестабільності.

Тромбоз пов'язаний з утворенням тромбу на тлі активації тромбоцитів / системи згортання крові. Подальша закупорка кровотоку тромбом часто призводить до інфарктів і інсультів. Виявлення затромбованих ділянок кровотоку здійснюється за допомогою наночастинок із фібриновими антитілами [83], а завантаження фібрин-таргетованих модульних багатофункціональних міцелл ще й антикоагулянтним препаратом дозволило суттєво знизити активність тромбіну в осередках атерогенезу [67].

Відомо, що ліпопротеїни високої щільності (HDL, корисний холестерин) здійснюють перенесення холестерину від макрофагів інтими та депонують його в печінці (зворотний транспорт холестерину) [58]. До того ж встановлено, що підвищена циркуляція Apo A1 в периферичному кровотоці корелює зі зниженням ризику розвитку атеросклерозу.

Останнім часом здійснюється розроблення контрастних сполук на основі нанорозмірних HDL для мультимодальної візуалізації атеросклерозу [79], а також створюються HDL – асоційовані вектори (платформи) для доставки діагностично активних матеріалів до уразливих атеросклеротичних бляшок.

Поряд із цим, багато наночастинок HDL розробляються з застосуванням ліпідів, Apo A1, або його пептидних похідних. Так Apo A-1 (Milano) – фосфоліпід, що містить рекомбінантний комплекс аполіпопротеїна А-1 (володіє антиатерогенним і антитромботичним впливом), виготовлений на основі (реконструйованих) наночастинок HDL (rHDL), після внутрішньовенного введення АРОЕ – / – мишам, індукував зниження рівнів холестерину в аорті, на тлі поліпшення ендотеліальної дисфункції [43].

Застосування шаблонних наночастинок золота дозволило отримати функціональний аналог HDL (fmHDL), що ефективно підтримував вихід холестерину з макрофагів інтими в осередках атерогенезу, завдяки участі всіх білкових посередників дифузії холестерину (Abcg1, SR-B1, ABCA1) [59].

Виявилось, що внутрішньовенна інфузія реконструйованих молекул HDL (rHDL), що містять статини, в АРОЕ – / – мишей сприяла здійсненню доставки статину в осередки атерогенезу, знижувала в них зміст макрофагів (на тлі гальмування місцевої запальної реакції) і блокувала процес прогресування атеросклерозу [24].

**Моделювання прогресування атеросклерозу з використанням даних про наночастинок.** Кількість досліджень, присвячених застосуванню обчислювальних математичних методів в охороні здоров'я досягло безпрецедентного зростання. Це виявилось вкрай важливим у клінічних дослідженнях хронічних (неінфекційних) захворювань, включаючи патологію серцево-судинної системи (ССС). В той же час вивчення та моделювання подібних захворювань обумовлюють необхідність розроблення багатовимірних обчислювальних моделей.

Обчислювальна кардіологія включає в себе математичне моделювання динамічних процесів у серцевій тканині та ССС у цілому в умовах фізіологічного здоров'я та хвороби [85]. Прикладом застосування обчислювальної кардіології може служити вивчення предметно-специфічних комп'ютерних моделей для прогнозування, а також для доклінічного та клінічного оцінювання патологічних процесів таких, як атеросклероз і, пов'язаної з ним, кальцифікації (кальцинозі) [9].

Прогрес, досягнутий в області візуалізації, зондування та ідентифікації бляшок, на тлі особливостей кровотоку (сприяють розвитку атеросклерозу), також дозволив досягти певних успіхів в області моделювання на основі нано розмірних об'єктів. Так, поєднання MRT-візуалізації з високою роздільною здатністю з 256-срезовою ангиографічної рентгенівської томографії (СТА), в умовах введення найменших парамагнітних нано частинок (P904), дозволило отримати дані зображення складних особливостей судинного кровотоку для диференціювання низьких і високих зсувних (shear stress) напружень в артеріях на моделі гіперліпідемії у кролів [31]. Цифрові динамічні масиви показників, отриманих за допомогою цих методів візуалізації, були використані для створення тривимірних

(3D) моделей течії крові коронарних артерій, що потім використовувалися авторами для прогнозування прогресування атеросклерозу та системного запалення судин на тлі низьких значень показників shear-стресу.

Цифрове оброблення MRT-даних і математичне моделювання кровотоку та судинного осадження наночастинок були використані для відстеження розвитку бляшко утворення в артеріальних судинах у пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій, а також для прогнозування *in silico* виникнення ускладнень після хірургічних втручань [38].

Завдяки математичному моделюванню вдалося уточнити фізичні основи регуляції поглинання наночастинок, а отриманий цифровий масив даних виявився важливим в експериментально-клінічних стратегіях проектування нанорозмірних сполук. Як виявилось, розмір наночастинок, що істотно варіює в залежності від наноматеріалу (десятки нанометрів для неорганічних наноматеріалів до сотень нанометрів, або навіть мікрон, для полімерів), може значно модифікувати динаміку їх накопичення всередині стінки кровоносних судин [45] та їх поглинання в осередках атеросклерозу [33].

Розроблені авторами [33] обчислювальні моделі інтерналізації наночастинок ендотелієм виявили як покриті антитілами ICAM-1 нанорозмірні частинки здатні до поглинання ендотеліоцитами клітин артеріальної стінки, завдяки активації ICAM-1 – асоційованого запалення в бляшці. Ці та інші важливі особливості виявилися необхідними для успішного проведення наночастинок судинно-опосередкованого таргетінга, ендотеліоцитів – важливого функціонального компонента атеросклеротичної бляшки.

Створення платформи для зростання культури ендотеліальних клітин за допомогою мікрофлюїдного чіпа (так званої моделі «хвороби на кристалі») підготувало основу для проведення прогнозного оцінювання ефективності платинових наночастинок (PtNPS), що сприяють зниженню утворення активних форм кисню [99]. Незважаючи на багатообіцяючі експериментальні результати досліджень, клінічна безпека даного підходу залишається не вивченою, що стримує його застосування в клініці.

**Застосування мережевого аналізу при атеросклерозі.** Раніше атеросклероз розглядався як пасивний процес накопичення холестерину в судинній стінці, а клінічно його прояви пояснювались насамперед ступенем стенозу. В даний час відомо, що атеросклероз представляється активним

процесом, а його кінцева клінічна картина (клінічний фенотип) обумовлена результатом взаємодії одночасно багатьох типів клітин у системі органів [20].

Системна біологія максимально враховує кількість глобальних наборів біологічних даних із максимально можливого числа ієрархічних рівнів інформації (у тому числі послідовності ДНК, експресію РНК, білка та ліпідів). Це є відправною точкою для формулювання детальних графічних або математичних моделей. Багато циклів цього процесу призводять до більш точних моделей (інтегративно уточненими). Такі моделі можуть дозволити дослідникам виконати два основних завдання: 1) передбачити поведінку системи при будь-якому «обуренні», впливі; 2) перепроектувати молекулярну мережу для створення нових емерджентних властивостей.

За аналогією мережевий аналіз при атеросклерозі дозволяє лікарю клініцисту-досліднику: 1) передбачити реакцію організму, наприклад, спрямовану в бік орієнтації на нову дієтичну програму або лікарський вплив; 2) розробити відповідний підхід, що запобігає розвитку атеросклерозу, або перехід на протилежне атерогенне лікування [73].

Наріжним каменем системного біологічного підходу є, як відомо, побудова мережі, що представляє атеросклеротичний процес, із застосуванням ряду методів, які разом можна називати мережевим аналізом. Мережевий аналіз допомагає визначити механізми зворотного зв'язку та мережеві мотиви, що визначають емерджентні властивості системи: робастної, мульти стабільної та контроль гомеостазу [76].

Для інтеграції даних, побудови мережі та проведення мережевого аналізу є вільно доступні молекулярні бази даних («Reactom», «Bio Carta», «Bio Cys», «Kegg Pathways», «Panter», «MAPP / Wiki Pathways», «Lipid MAPS»), а також публічні бази даних молекулярної взаємодії («Pathway Common», «BIND», «Int Act», «HPRD», «MIND», «BioGRID», «ORegAnno», «NURSA») і програмні засоби («Biological Network», «Cytoscape», «DAVID / EASE», «FAN MOD», «Gene Pattern», «CSEA», «MEME Snite», «Osprey», «SPIA», «visANT»).

Особливою релевантністю до атеросклерозу відрізняються мережі, що включають сигналізацію запальної відповіді в макрофагах [32]. Автори застосували комбінований транскрипційний профілювання й аналіз послідовностей промоторів для виявлення фактора транскрипції AFT3 («activating transcription

factor 3») в якості регулятора реакції макрофагів на бактеріальний ендотоксин («lipopolysaccharide»). На основі мережевого аналізу здійснено прогноз того, як AFT3 виконує функцію негативного регулятора Toll – подібного рецептора 4 (TLR4) при індукуванні експрес прозапальних генів, таких як IL6 і IL12b, з підтвердженням цього передбачення в умовах як *in vitro*, так і *in vivo*.

В іншій праці, відповідно до проведеного картування складної мережі транскрипції у ссавців дано аналіз динамічних транскриптомних реакцій макрофагів на стимуляцію різними агоністами TLR-рецепторів при атеросклерозі [72]. При цьому транскриптомні та цифрові дані були інтегровані в показники сканування послідовностей переглядів після мікрочіпування регуляторних мотивів сайту зв'язування факторів транскрипції (отриманий з бази даних «TRANSFAC») для прогнозування регуляторних кластерів TLR-чутливих генів. Також виявлено роль гомеобоксних білків (TGIF1, TGFβ – induced factor homeobox 1) в якості транскрипційного регулятора кластера, що містить цитокіни Csf2 та Cim1960 [72].

Розширений аналіз цифрових транскриптомних даних, на основі оцінки балки рифмічної інтенсивності зондів PLIER, (Probe Logarithmic Intensity Erog), мічених макрофагів (оброблених окисленими ліпопротеїнами низької і дуже низької щільності – стимулом, що пов'язаний із утворенням пінистих клітин) показав, що застосування алгоритму PLIER дозволило виявити 525 генів диференційної експресії при атеросклерозі загальної генної мережі взаємодії [73]. Мережевий аналіз 525 диференційної експресії генів із використанням програмного засобу «Meta Core» показав зв'язок появи пінистих клітин із трьома основними процесами: регулювання, диференціювання макрофагів, пінистих клітин, а також катаболізму ліпопротеїнів. При цьому, загальна генна мережа взаємодії при атеросклерозі мала зв'язок зі сфінголіпідами, що узгоджується з даними [90], заснованими на результатах дослідження [47].

Використання мережевого аналізу сигнальних шляхів клітин атеросклеротичних уражень судин людини [15] та миші [80] полегшило виявлення біологічно вагомої інформації за результатами досліджень мікрочіпової РНК атеросклеротичних бляшок. Цей тип аналізу дозволив авторам зібрати унікальні дані про процес атеросклерозу та показати, зокрема, наявність невеликої групи генів, реагуючих на надлишок холестерину, що беруть участь у поглинанні ліпідів макрофагами.

Подальший скринінг генної мережі взаємодії інтерпретації РНК (siRNA) з одночасним аналізом накопичення холестерину в макрофагах показав, що використовувані методи абляційного таргетування одиничних молекул siRNA не викликали гальмування процесу утворення пінистих клітин атероми [73].

Інтеграція транскриптомних, протеомних і метаболомних даних при проведенні мережевого аналізу дозволила виявити більш повну картину взаємодій, відповідальних за початок атерогенеза. Застосування такого підходу до мишачої моделі атеросклерозу продемонструвало важливість транскрипційного метаболічного репрограмування клітин печінкової тканини як ключового фактора запального процесу, що лежить в основі атеросклерозу [47].

Оскільки, відомо, що атеросклероз розвивається як процес із динамічним генетичним фоном [6] і з відмінними рисами нелінійного поведіння, а також поводить як система, яка показує високу залежність від початкових умов, це робить довгострокові прогнози прогресування цього захворювання вкрай ненадійними. До того ж багато взаємодій і механізмів зворотного зв'язку з участю ліпідів, клітин, різних молекул і генетичних факторів не пропорційні концентрації (або щільності) стимулу та можуть трансформуватися у відповідь на різну інтенсивність стимуляції. Наприклад, швидкість з якою oxLDLS поглинаються макрофагами обмежена кількістю доступних рецепторів на клітинній поверхні [16], а також залежить від участі комплексного взаємодії регуляторних мереж і екологічних факторів [73]. Математичне моделювання таких систем показує, що ефекти не випадкові, а, навпаки, кількісно й якісно передбачувані [34].

Для порівняння нещодавно запропоновано модель розвитку атеросклеротичної бляшки, до якої включено 32 імунологічних параметри, пов'язані з дією моноцитів і макрофагів, а також пінистих клітин, хемоаттрактантів, ендотеліоцит – стимулюючих цитокінів, модифікованих LDL і HDL [16]. Ця модель припускає, що пошкодження ендотелію лежить в основі трігеризації атерогенеза. Моделювання сприяло якісному аналізу проявів динаміки атеросклерозу як процесу з нелінійною поведінкою, що може призводити до зміни в поведінці бляшки. Така нелінійна система виникає після періоду зростання / розвитку або через зміни складу та функції ЛПВЩ (HDL) з віком [39], або завдяки зниженню припливу ЛПНЩ (LDL) після ефективного лікування статинами [16].

Результати окремих досліджень показали, що морфологія атеросклеротичної бляшки та біомеханічний стрес також розглядаються як основні детермінанти уразливості бляшки [50]. Деякі обчислювальні моделі в тому числі нелінійна тимчасова модель (NTD – nonlinear time-dependent), пов'язані з моделюванням взаємодії потоку крові та атероматозної бляшки, включають дані МРТ з високою роздільною здатністю, що дозволяє використовувати дані бляшкової геометрії. Отримані результати свідчать про те, що суттєві зміни напруги та деформації фіброзної покривки бляшки (при пульсуючому тиску кровотоку) можуть сприяти її розриву.

З іншого боку, визнання основних ролей запалення й імунітету в ініціації та прогресуванні атеросклерозу [3, 52], призвело до розробки математичних моделей на основі RDE (reaction-diffusion equation) рівнянь [25]. Вони дозволяють на ранніх стадіях атеросклерозу вивчити процеси вербування імунних клітин із кровотоку. Проте, ці моделі дозволяють вивчати тільки окремі аспекти системного процесу атеросклерозу, а комплексна математична модель, що пояснює процес в цілому, залишається не розробленою [41].

Застосування побудованої математичної моделі метаболічного процесу атеросклерозу [2] дозволило вивчити вплив рівня концентрації молекул жиру на гомеостазі крові в кровоносних судинах, рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (LDL) на функціонування поліензимної простагліцину – тромбоксанової системи крові. Побудовано кінетичні криві компонентів системи крові, фазово-периферичні біфуркаційні діаграми, аттрактори різних режимів, перетинів і відображення Пуанкаре strange-аттрактора. Розраховані повні спектри показників Ляпунова, дивергенції, горизонти прогнозувань і ляпуновської розмірності фрактальності strange-аттракторів. Автори вважають, що структурно-функціональні зв'язки визначають залежність гомеостазу кровоносної системи від рівня холестерину в крові при атеросклерозі.

За результатами більшості розглянутих досліджень сформувався розуміння системного розвитку процесів хаотичного поведінки при атеросклерозі, завдяки включенню в аналіз унікальних даних фізики кровотоку як на початку, так і на етапі прогресування. Проте, ще більш важливим виявилися дані, що отримані з окремих областей геному, які кодують функціонування клітин і тканин, що беруть участь в атерогенезі [41].

Завдяки застосуванню методу нелінійного передбачення, розробленого в рамках теорії хаосу

виявлено, що всі так звані «старі» Alu-повтори (є найбільш часто повторюваними послідовностями ДНК у геномі людини та учасниками експресії генів) мають нові детерміновані структури і відрізняються вираженою нелінійною кореляцією, відсутньою в послідовності екзонів і інтронів. Крім того, детерміновані структури Alu-повторів із нових підродин розглядаються як унікальні (panlike shapes) форми, що містять вільні від мутацій копії з «головних» генів атеросклерозу. Встановлено, що елементи Aln, в основному, транскриптовані в ряді фізіологічних станів, а також пов'язані з різними захворюваннями та генетичними розладами у людини.

Нелінійні структурні особливості Alu-елементів роблять їх такими, що заслуговують розгляду в плані повнішої характеристики потенційної залученості та генерацію ними хаотичної прогресії в процесі розвитку атеросклерозу [41].

Приблизно один мільйон Alu-елементів колонізують геном людини через ретротранспозицію. Цей процес проникнення істотно впливає не тільки на структуру геному в фізіологічних умовах норми, а й змінює геномний ландшафт захворювань, таких як атеросклероз [18, 97].

Повторювані елементи Alu пов'язані з прогресуванням атеросклерозу різними способами. Так, використання теорії хаосу та методу нелінійного передбачення дозволило виявити вплив Alu-повторів на механізми регуляції експресії генів, особливо виділяючи ті, за допомогою яких Alu-елементи змінюють запальну реакцію [40]. При цьому особливу увагу звернено на їх взаємодію з некодованими РНК (мікроРНК, miRNAs), з довгими некодованими РНК (lncRNAs) та антисенсовою некодованою РНК (antisense noncoding RNA) в локусі INK4 (ANRIL-likus), як генетичних факторів ризику прогресування атеросклерозу [37]. Одночасно з цим підкреслюється здатність елементів Alu рухати регуляторну схему NF- $\kappa$ B сигналізації.

Елементи Alu можуть служити в якості зв'язуючих сайтів для факторів транскрипції, в тому числі NF- $\kappa$ B, а також для підвищення регуляції генів-інгібіторів ІКВ $\alpha$  у AroE-дефіцитних тварин (миші) з прогресуючим атеросклерозом [40]. Порівняно недавно проведений біоінформаційний аналіз показав, що взаємодія Alu-повторів з мікроРНК створює складні регуляторні мережі. При цьому, елементи Alu служать джерелом мікроРНК, що, в свою чергу, націлені на послідовності Alu-елементів [81]. Виявилось, що більшість послідовностей Alu, введених в аналізовані 3'UTR-гени людини,

несуть «сильні» потенційні цільові сайти, принаймні, для 53 різних мікроРНК, виконуючи функцію пересувних (мобільних) регуляторних модулів для мережевої (Alu+ мікро РНК) взаємодії [22].

Поглиблене вивчення запального процесу, що призводить до ініціації та прогресування атеросклерозу за допомогою одно- і двовимірної моделей, заснованих на участі реакційно-дифузійних систем, в ініціації хронічної запальної відповіді в інтими показало, що високі концентрації ox-LDL відповідали моностабільній системі, коли навіть незначний за інтенсивністю прозапальний стимул сприяв поширенню хвилі, що біжить (travelling wave) (яку ініціює інфекція або травма), кореспондуючі запальну реакцію [25].

Хвильовий рух (хвиля, що біжить) – забезпечує переміщення поверхні рівномірних фаз (хвильового фронту з кінцевою швидкістю для однорідного середовища). Автори наводять докази на основі математичного моделювання існування хвильового рішення реакційно-дифузійної системи й обґрунтовують поширенням хронічного запалення, як процесу, на основі просування хвилі, що біжить, при розвитку атеросклерозу. Надалі було відзначено, що процес руйнуючої атеросклеротичної бляшки також пов'язаний із поширенням таких хвиль [26].

У цілому біоінформаційний аналіз характеризує атерогенез як нелінійну динамічну систему, в якій незначні початкові альтераційні зміни в експресії генів ряду повторюваних молекулярних процесів, так чи інакше ініціюють просування, що веде до зміни фенотипу захворювання, та сприяють нелінійному прогресуванню атеросклерозу.

Отже, атеросклероз є «мовчазним» процесом із прогресуючим перебігом, що не можна легко виявити за допомогою навіть найсучасніших методів візуалізації на ранніх стадіях розвитку. Своєчасні терапевтичні підходи допомагають у лікуванні атеросклерозу системно, а не локально, що часто пов'язано зі зниженням ефективності та посиленням побічного впливу специфічних лікарських засобів.

Опосередкована та спрямована наночастинками доставка діагностичних засобів і терапевтичних з'єднань до цільових молекул, клітин або тканин являє собою інноваційний підхід до діагностики та лікування атеросклерозу. Новим напрямом є й розроблення багатофункціональних наночастинок, що дозволяють здійснити мультимодальну візуалізацію та цільову доставку терапевтичних з'єднань в умовах персоніфікованої медицини [1, 4, 5].

Незважаючи на значні посилення по вивченню ландшафту молекулярних змін, що лежать в основі розвитку атеросклерозу і, незважаючи на процес накопичення нових знань, що постійно розвивається, як і раніше відчувається обмежене сприйняття багатьох механізмів атерогенезу, а також їх взаємодії та взаємних перешкод. Очевидно, що для інтеграції нових інформаційних/регуляторних рівнів потрібні сучасні підходи у вивченні атеросклерозу.

Теорія хаосу й аналіз нелінійних динамічних систем дають нові концептуальні підходи та дозволяють краще розуміти виникаючі складні рішення завдань (щодо контролю хаотичної компоненти розвитку атеросклерозу) [41, 60].

Особлива роль взаємодії довгих некодуючих РНК (lncRNA), а також антисенсової некодуючої РНК в локусі INK4 (ANRIL – як фактора ризику атеросклерозу) і мікроРНК – як «губки» для з'єднання з Alu-елементами, полягає в створенні складних регуляторних мереж кооперативної взаємодії, що ведуть до зміни фенотипу атеросклеротичного процесу.

Можна сподіватися, що досить повна картина того, як розвивається атеросклероз рано чи пізно буде отримана, і ця надія пов'язана, в тому числі з тим, що в його розвитку бере участь кінцевий набір вихідних блоків і вузлів, принципів їх складання та функціонування, систем клітинної сигналізації.

У цьому та інших напрямках розвитку системних досліджень атеросклерозу з оптимізмом чекаємо нові «прориви» в найближчому майбутньому.

**Висновки.** 1. Концепція про те, що запалення може бути ядром ССЗ сьогодні має першочергове значення. Численні дослідження показують, що мікроби можуть впливати на атерогенез різними прямими або непрямими способами й, отже, їх слід враховувати в якості факторів, що сприяють прогресуванню атеросклерозу. Тобто концепція сприяє подальшим дослідженням у цій області.

2. Підкреслено думку, що печінковий рецептор LXRs лежить на перетині ліпідного обміну, вродженого імунітету, запалення та всіх основних шляхів розвитку атеросклеротичних уражень і ССЗ.

3. Важливо зосередити увагу на процесах наоопосередкованого виявлення та терапевтичного контролю розвитку атеросклерозу за допомогою таргетування клітин (макрофагів інтими, «піністич» клітин, ендотеліоцитів) і процесів (неоангіогенезу, протеолізу, апоптозу, тромбозу, метаболізму ліпопротеїнів високої щільності та запалення).

**Література.**

1. Мінцер О. П. Кардіологічні аспекти мережевої медицини / Мінцер О. П., Заліський В. М. // Медична інформатика та інженерія. – 2018. – № 3. – С. 17-27.
2. Грицай Н. В. Математическая модель метаболического процесса атеросклероза / Грицай Н. В. // Укр. біохім. журнал. – 2016. – № 88 (4). – С. 75-84.
3. Залесский В. Н. Аутоиммунные и иммунновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриенты профилактики и терапия: монография / В. Н. Залесский, Т. П. Гавриленко. – К: ВІПОЛ, 2008. – 591 с.
4. Залесский В. Н. Коронарная томографическая диагностика: новые методы визуализации в клинике: монография / В. Н. Залесский, О. Б. Дынник. – К: ВІПОЛ, 2007. – 277 с.
5. Залесский В. Н. Персонализированная медицина: перспективы использования нанобиотехнологий / Залесский В. Н., Мовчан Б. А. // Украинский медицинский журнал. – 2012. – № 1 (87). – С. 38-42.
6. Генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза / Кожанова Т. В., Неудахин Е. В., Жилина С. С. и соавт. // Архив внутр. мед. – 2018. – Том 8. – № 6. – С. 407-417.
7. Кузик Ю. И. Использование матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и её тканевого ингибитора патоморфологической диагностике коронарной патологии / Кузик Ю. И. // Патология. – 2016. – № 1 (36). – С. 37-44.
8. Насонов Е. А. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии / Насонов Е. А., Попкова Т. В. // Тер. Архив. – 2018. – № 5. – С. 4-12.
9. Alimohammadi M., Pichardo-Almarra C., Agu O. "etal Amultiscale modelling approach to understand atherosclerosis // Proc/ Inst. Mech. Eng. H. – 2017. – 231(5). – P. 378-390.
10. Bartneck M., Peters F.M., Warrecha K.T., et al. Liposomal encapsulation of dexamethasone modulates cytotoxicity, inflammatory cytokine response, and migratory properties of primary human macrophages // Nanomedicine. – 2014. – № 10 (6). – P. 1209-1220.
11. Bjarano J., Navarro-Marquer M., M-Zavala F., et al. Nanoparticles for diagnostic and therapy of atherosclerosis and myocardial infarction // Theranostics. – 2018. – № 8 (7). – P. 4710-4732.
12. Boyer C., Whittaker M.R., Bulmus V., et al. The design and utility of polymer stabilized iron-oxide nanoparticles for nanomedicine applications // NPG Asia Materials. – 2010. – № 2. – P. 23-30.
13. Boyle E.C., Sedding D.G., Haverich A. Targeting vasa vasorum dysfunction to prevent atherosclerosis // Vascul Pharmacol. – 2017. – № 96-98. – P. 5-10.
14. Buynkhatipoglu K., Clyne A.M. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles changes endothelial cell morphology and mechanics via reactive oxygen species // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2011. – № 96 (1). – P. 186-195.
15. Cagnin S., Bisciola M., Patuzzo C., et al. Reconstruction and functional analysis of altered molecular pathways in human atherosclerotic arteries // BMC Genomics. – 2009. – № 10. – P. 13.
16. Chalmers A.D., Bursill C.A., Myerscough M.R. Nonlinear dynamics of early atherosclerotic plaque formation may determined the efficacy of high density lipoproteins (HDLs) in plaque regression. // PLoS One. – 2017. – № 12 (11). – P. e0187674.
17. Chacko A.M., Hood E.D., Zem B.J., et al. Targeted Nanocarriers for imaging and therapy of vascular inflammation // Curr. Opin. Colloid Interface Sci. – 2011. – № 16 (3). – P. 215-227.
18. Chen L.L., Yang L. ALUernaive regulation for gene expression // Trends Cell Biol. – 2017. – № 27 (7). – P. 480-490.
19. Cheng D., Li X., Zhang C., et al. Detection of vulnerable atherosclerosis plaques with a dual modal Single-Photon-Emission Computed Tomography. / Magnetic Resonance Imaging probe targeting apoptotic macrophages // ACS Appl. Mater. & Interfaces. – 2015. – № 7. – P. 2847-2855.
20. Corti R., Hutter R., Badimon J.J., et al. Evolution concepts in the trial of atherosclerosis, inflammation and thrombosis // J. Thromb. Thrombolysis. – 2004. – № 17 (1). – P. 35-44.
21. Cukier A.M., Therond P., Didichenko S.A., et al. Structure functional relationships in reconstituted HDL: focus on antioxidative activity and cholesterol efflux capacity // Biochem. Biophys. Akta Mol. Cell. Biol. Lipids. – 2017. – № 1862 (9). – P. 890-900.
22. Daskalova E., Baev V., Rusinov V., et al. 3'VTR – located ALU elements: donors of potential miRNA target cites and mediators of network miRNA based regulatory interactions // Evol. Bioinform. Online. – 2007. – № 2. – P. 103-120.
23. De Vries M.R., Quax P.H. Plaque angiogenesis and its relation to inflammation and atherosclerosis plaque destabilization // Curr. Opin. Lipidol. – 2016. – № 27 (5). – P. 499-506.
24. Duivenvoorden R., Tong J., Cormode D.P., et al. A statin – loaded reconstituted high-density lipoprotein nanoparticle inhibits atherosclerotic plaque inflammation // Nat. Commun. – 2014. – № 5. – P. 3065.
25. El Khatib N., Genieys S., Kazmierczak B., et al. Mathematical modeling of atherosclerosis as an inflammatory diseases. // Philos. Trans. A. Math. Phys. – Eng. Sci. – 2009. – № 367 (1908). – P. 4877-4886.
26. El Khatib N., Genieys S., Kazmierczak B., et al. Reaction-diffusion model of atherosclerosis development // J. Math. Biol. – 2012. – № 65 (2). – P. 349-374.
27. El Dakdonki M.H., El-Bubbon K., Kamat M., et al. CD44 targeting magnetic gluconanoparticles for atherosclerotic plaque imaging // Pharm. Res. – 2014. – № 3. – P. 1426-1437.

28. Emilson V., Thorleifsson G., Zhang B., et al. Genetics of gene expression and its effect on diseases // *Nature*. – 2008. – № 452 (7186). – P. 423-428.
29. Fadok V.A., Bratton D.L., Frasch S.C., et al. The role of phosphatidylserine in recognition of apoptotic cell by phagocytes // *Cell Death Differ.* – 1998. – № 5. – P. 551-562.
30. Getts D.R., Terry R.L., Getts M.T., et al. Therapeutic inflammatory monocyte modulation using immune-modifying microparticles. // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – № 6 (219). – P. 219ra7.
31. Gitsiondis G., Chatriris Y.S., Wolf P., et al. Combined non-invasive assessment of endothelial shear stress and molecular imagine of inflammation for the prediction of inflamed plaque in hyperlipidacmic rabbit cortas. // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. – 2017. – № 18 (1). – P. 19-30.
32. Gilchrist M., Thorsson V., Li B., et al. System biology approaches identify ATF3 as a negative regulator of Tall-like receptor 4 // *Nature*. – 2006. – № 441. – P. 173-178.
33. Gonzalez-Rodrigner D., Bazakat A.I. Dynamics of receptor-mediated nanoparticle internalization into endothelial cell. // *PLoS ONE*. – 2015. – № 10 (4). – P. e0122097.
34. Hao W., Friedman A. The LDL-HDL profile determines the risk of atherosclerosis: a mathematical model // *PLoS ONE*. – 2014. – № 9 (3). – P. e90497.
35. Harel-Adar T., Ben-Mordechai T., Amsalem Y., et al. Modulation of cardiac macrophages by phosphatidylserine presenting liposomes improves infarct repair. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2011. – № 108 (5). – P. 1827-1832.
36. Holdt L.M., Hoffmann S., Sass K., et al. An element in ANRIL non-coding ANA at chromosome 9p21 modulate atherogenic cell function through trans-regulation of gene network // *PLoS Genet.* – 2013. – № 9 (7). – P. e1003588.
37. Hossain S.S., Zhang Y., Fu X., et al. MRI – based computational modelling of blood flow and nanomedicine deposition in patients with peripheral arterial diseases // *J. R. Soc. Interface*. – 2015. – № 12 (106). – P. 20150001.
38. Holzer M., Trieb M., Konya V., et al. Aging affects high-density lipoprotein composition and function // *Biochan. Biophys. Acta*. – 2013. – № 1831 (9). – P. 1442-1448.
39. Hueso M., De Ramon L., Navarro E., et al. Silencing of CD40 in vivo reduces progression of experimental atherogenesis through an NF-kB/miR125 axis and reveals new potential mediators in pathogenesis of atherosclerosis // *Atherosclerosis*. – 2016. – № 255. – P. 80-89.
40. Hueso M., Crnzado J.M., Torras J., et al. ALUminating the part of atherosclerosis progression. Chaos theory suggest a role for alu repeated is the development atherosclerotic vascular discase // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – № 19 (6). – P. 1734.
41. Iversen N.M., Ilondre N.M., SparKs S.M., et al. Dual use of amphiphilic macromolecules as cholesterol efflux triggers and inhibitors of macrophage athero-inflammation // *Biomaterials*. – 2011. – № 32 (32). – P. 8319-8327.
42. Kaul S., Coin B., Hedayit A., at al. Rapid reversal of endothelial dysfunction in hypercholesterolemic apolipoprotein E-null mice by recombinant apolipoprotein ?1 (Milano) – phospholipid complex // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – № 44 (6). – P. 1311-1319.
43. Kelly K.A., Allpat J.R., Tsourkas A., et al. Detection of vascular adhesion molecule-1 expression using a novel multimodal nanoparticles // *Circ. Res.* – 2005. – № 96. – P. 327-336.
44. Kelley W.J., Safari H., Loper-Cazares G., et al. Vascular-targeted nanocarriers: design considerations and strategies for successful treatment of atherosclerosis and other vascular diseases // *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* – 2016. – № 8 (6). – P. 909-926.
45. Kietselaer B.L., Reutelingsprerger C.P., Heidendal G.A., et al. Noninvasive detection of plague instability with use of radiolabeled annexin A5in patients with carotid-artery atherosclerosis // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – № 350. – P. 1472-1473.
46. Klecman R., Verschuren L., van Erk M.J., et al. Atherosclerosis and liver inflammation induced dietary cholesterol intake: a combined transcritomics and metabolomics analysis // *Genome Biol.* – 2007. – № 8 (9). – P. R200.
47. Kooj M.E., Cappendijk V.C., Cleutjens K.B., et al. Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo MRI // *Circulation*. – 2003. – № 107. – P. 2453-2458.
48. Lenschner F., Dutta P., Gorbato R. Therapeutic siRNA silencing in inflammatory monocytes in mice // *Nat. Biotechnol.* – 2011. – № 29 (11). – P. 1005-1010.
49. Li Z.Y., Howarth S.P., Tang T., et al. How critical is fibrous cap thickness to carotid plaque stability? A flow-plaque interaction model // *Stroke*. – 2006. – № 37 (5). – P. 1195-1199.
50. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // *Circulation*. – 2002. – № 105 (9). – P. 1135-1143.
51. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // *Nature*. – 2002. – № 420 (6917). – P. 868-874.
52. Libby P., DiCarli M., Weissleder R. The vascular biology of atherosclerosis and imaging targets // *J. Nucl. Med.* – 2010. – № 51 (Suppl 1). – P. 33-37.
53. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. // *Artheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – № 32 (9). – P. 2045-2051.
54. Lipinski M.J., Frias J.C., Amirbekian V., et al. Macrophage-specific lipid-based nanoparticles improve cardiac magnetic resonance detection and characterization of human atherosclerosis

- // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2009. – № 2. – P. 637-647.
55. Lobatto M.E., Fayad Z.A., Silvera S., et al. Multimodal clinical imaging to longitudinally assess a nanomedical anti-inflammatory treatment in experimental atherosclerosis // *Mol. Farm.* – 2010. – № 7 (6). – P. 2020-2029.
56. Lobatto M.E., Fuster V., Fayad Z.A., et al. Perspectives and opportunities for nanomedicine in the management of atherosclerosis // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2011. – V. 4, № 10 (11). – P. 835-852.
57. Luthi A.J., Patel P.C., Ko C.H., et al. Nanotechnology for synthetic high-density lipoproteins // *Trends Mol. Med.* – 2010. – № 16 (12). – P. 553-560.
58. Luthi A.J., Lyssen Ko N.N., Quach D., et al. Robust passive and active efflux of cellular cholesterol to a designer functional mimic of HDL // *J. Lipid. Res.* – 2015. – № 56 (5). – P. 972-985.
59. Mangin L., Leseche G., Duprey A., et al. Ventilatory chaos is impaired in carotid atherosclerosis // *PLoS ONE.* – 2011. – № 6. – P. e16297.
60. Meng J., Yang D., Jia L., et al. Impacts of nanoparticles on cardiovascular diseases: modulating metabolism and function of EC // *Curr. Drug. Metab.* – 2012. – № 13 (8). – P. 1123-1129.
61. Moore K.J., Sheedy T.J., Fisher E.A. Macrophages on atherosclerosis: a dynamic balance // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – № 13 (10). – P. 709-721.
62. Morishige K., Kacher D.F., Libby P., et al. High-resolution magnetic resonance imaging enhanced with superparamagnetic nanoparticles measures macrophage burden in atherosclerosis // *Circulation.* – 2010. – № 122. – P. 1707-1715.
63. Nahrendorf M., Jaffer F.A., Kelly K.A., et al. Noninvasive vascular cell adhesion molecule-1 imaging identifies inflammation activation of cells in atherosclerosis // *Circulation.* – 2006. – № 114. – P. 1504-1511.
64. Nahrendorf M., Waterman P., Thurber G., et al. Hybrid in vivo FMT-CT imaging of protease activity in atherosclerosis with customized nanosensors // *Atheroscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2009. – № 29 (10). – P. 1444-1451.
65. Patel S.K., Janji J.M. Macrophage targeted theranostics as personalized nanomedicine strategies for inflammatory diseases // *Theranostics.* – 2015. – № 5 (2). – P. 150-172.
66. Peters D., Kastantin M., Katamraj V.R., et al. Targeting atherosclerosis by using modular, multifunctional micelles // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – № 106 (24). – P. 9815-9819.
67. Pirro M., Simental-Mendia L.E., Bjanconi U., et al. Effect of statin therapy on arterial wall inflammation based on 18 F-FDG PET/CT: a systematic review and meta-analysis of interventional studies // *J. Clin. Med.* – 2019. – № 8 (1). – P. 118.
68. Qin J., Peng C., Zhag B., et al. Noninvasive detection of macrophage in atherosclerotic lesions by computed tomography enhanced with PEGylated gold nanoparticles // *Int. J. Nanomedicine.* – 2014. – № 9. – P. 5575-5590.
69. Quillard T., Croce K., Jaffer F.A., et al. Molecular imaging of macrophage protease activity in cardiovascular inflammation in vivo // *Thromb. Haemostas.* – 2011. – № 105 (5). – P. 828-836.
70. Quillard T., Croce K.J. (Eds.) Cardiovascular imaging: Pathobiology and mechanisms of atherosclerosis. Springer. – 2015. – P. 3-38.
71. Ramsey S.A., Klemm S.L., Zak D.E., et al. Uncovering a macrophage transcriptional program by integrating evidence from motif scanning and expression dynamics // *PLoS Comput. Biol.* – 2008. – № 4 (3). – P. e1000021.
72. Ramsey S.A., Gold E.S., Aderem A. A system biology approach to understanding atherosclerosis // *EMBO Mol. Med.* – 2010. – № 2 (3). – P. 79-89.
73. Rosenson R.S., Brewer H.B., Ansell B.J., et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2016. – № 13 (1). – P. 48-60.
74. Schwertani A., Choi H.Y. HDLs and the pathogenesis of atherosclerosis // *Cur. Opin. Cardiol.* – 2018. – № 33 (3). – P. 311-316.
75. Shalhoub J., Sikkil M.B., Davies K.J., et al. Systems biology of human atherosclerosis // *Vasc. Endovasc. Surg.* – 2014. – № 48 (1). – P. 5-17.
76. Sharma G., She Z-G., Valenta D.T., et al. Targeting of macrophage foam cells in atherosclerotic plaque using oligonucleotide-functionalized nanoparticles // *Nano Life.* – 2010. – № 1 (3-4). – P. 207-214.
77. Scharlach C., Kratz H., Weikhorst F., et al. Synthesis of asid-stabilized iron oxide nanoparticles and comparison for targeting atherosclerotic plaques: evaluation by MRI, quantitative MPS and TEM alternative to ambiguous Prussian blue iron staining // *Nanomedicine: Nanotechn. Biol. Med.* – 2015. – № 11. – P. 1085-1095.
78. Skajaa T., Cormode D.P., Falk E., et al. High-density lipoprotein-based contrast agents for multimodal imaging of atherosclerosis // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* – 2010. – № 30 (2). – P. 169-176.
79. Skogsberg J., Lundstrom J., Kovacs A., et al. Transcriptional profiling uncovers a network of cholesterol // *PLoS Genet.* – 2018. – № 4 (3). – P. e1000036.
80. Spengler R.M., Oakley C.K., Davidson B.L. Functional microRNAs and target sites are created by lineage-specific transposition // *Hum. Mol. Genet.* – 2014. – № 23 (7). – P. 1783-1793.
81. Sosnovik D.E., Nahrendorf M., Deliolouis N., et al. Fluorescence tomography and magnetic resonance imaging of megocardial macrophages infiltration in infarcted // *Circulation.* – 2007. – № 115. – P. 1384-1391.
82. Starmans L.W., Burdinskii D., Haex N.P., et al. Iron oxide nanoparticle-micelles (ION-micelles) for sensitive magnetic particle imaging and MRI // *PLoS One.* – 2013. – № 8 (2). – P. e57335.



83. Terashima M., Uchida M., Kosuge H., et al. Human ferritin cages for imagine vascular macrophages // *Biomaterial.* – 2011. – № 32. – P. 1430-1437.
84. Trayanova N.A., O'hara T., Bayer J.D., et al. Computational cardiology: how computer simulation could be used to develop new therapeutic and advance existing ones // *Europace.* – 2012. – № 14 (Suppl. 5). – P. 82-89.
85. Truchiya K., Nitta N., Sonoda A., et al. Evaluation of atherosclerotic lesions using dextran- and mannan – dextran –coated USPIO: MRI analysis and pathological findings // *Int. J. Nanomed.* – 2012. – № 7. – P. 2271-2281.
86. Vander Volk F.M., van Wijk D.F., Lobatto M.E., et al. Prednisolone-containing liposomes accumulate in human atherosclerotic macrophages upon intravenous administration // *Nanomedicine.* – 2015. – № 11 (5). – P. 1039-1046.
87. Weissleder R., Nahrendorf M., Pittet M.J. Imagine macrophages with nanoparticles // *Nat. Mater.* – 2014. – № 13 (2). – P. 125-138.
88. Wen S., Lin D-F., Cui Y., et al. In vivo MRI detection of carotid atherosclerotic lesions and kidney inflammation in ApoE-deficient mice by using LOX-1 targeted iron nanoparticles // *Nanomedicine: nanotechnology, Biol.&Med.* – 2014. – № 10. – P. 639-649.
89. Wheelock C.E., Wheelock A.M., Kawashima S., et al. Systems biology approaches and pathway tools for investigating cardiovascular disorders. // *Mol. Biosyst.* – 2009. – № 5 (6). – P. 588-602.
90. Winter P.M., Morawski A.M., Caruthers S.D., et al. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis in early-stage atherosclerosis with  $\alpha V\beta 3$ -integrin-targeted nanoparticles // *Circulation.* – 2003. – № 108 (18). – P. 2270-2274.
91. Winter P.M., Caruthers S.D., Zhang H., et al. Antiangiogenic synergism of integrin-targeted fumagillin nanoparticles and atorvastatin in atherosclerosis // *JACC Cardiovascular Imagine.* – 2008. – № 1 (5). – P. 624-634.
92. Winter P.M., Caruthers S.D., Allen J.S., et al. Molecular imagine of angiogenesis therapy in peripheral vascular disease with  $\alpha V\beta 3$ -integrin-targeted nanoparticles // *Magn. Reson. Med.* – 2010. – № 64 (2). – P. 369-376.
93. Yang X., Deignan J.L., Qi N., et al. Validation of candidate causal genes for obesity that affect shared metabolic pathways and network // *Nat. Genet.* – 2009. – № 41 (4). – P. 415-423.
94. Yilmaz A., Dengler M.A., van der Kulp H., et al. Imaging of miocardial infarction using ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles: a human study using MRI approach // *Europ. Heart J.* – 2013. – № 34. – P. 462-475.
95. Zhang X.Q., Even-Or O., Xu X., et al. Nanoparticles containing a liver X receptor agonist inhibit inflammation and atherosclerosis // *Adv. Health Mater.* – 2015. – № 4 (2). – P. 228-236.
96. Zhang L., Chen J.G., Zhao Q. Regulatory roles of Alu transcript on gene expression // *Exp. Cell. Res.* – 2015. – № 338 (1). – P. 113-118.
97. Zhang L., Zu Y., Dhanasekaza S., et al. Detection and treatment of atherosclerosis using nanoparticles // *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* – 2017. – № 9 (1). – P. 10.1002.
98. Zheng W., Hnang R., Jiang B., et al. Detection and treatment of atherosclerosis research model based on microfluidics // *Small.* – 2016. – № 12. – P. 2022-2034.
99. Zhu M.T., Wang B., Wang Y., et al. Endothelial dysfunction and inflammation induced by iron oxide nanoparticle exposure: risk factors for early atherosclerosis // *Toxicol Left.* – 2011. – № 203 (2). – P. 162-171.
100. Calkin A. and Tontonoz P. LXR signaling pathways and atherosclerosis/ *Arterioscler Thromb // Vasc Biol.* 2010 Aug; 30(8).
101. Joseph SB, McKilligin E, Pei L, et al Synthetic LXR ligand inhibits the development of atherosclerosis in mice // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2002. – № 99. – P. 7604-7609.
102. Levin N, Bischoff ED, Daige CL et al Macrophage liver X receptor is required for antiatherogenic activity of LXR agonists. *Arterioscler Thromb // Vasc Biol.* – 2005. – № 25. – P. 135-142.
103. Joseph SB, Castrillo A, Laffitte BA, et al Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors // *Nat Med.* – 2003. – № 9. – P. 213-219.
104. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead // *Cell.* – 2001. – № 104. – P. 503-516.

## References.

1. Mintser, O. P., Zalisky, V. M. (2018). KardIologIchnI aspekti merezhevoYi meditsini [Cardiologic aspects of network medicine]. *Medichna informatika ta inzheneriya (Medical Informatics & Engineering)*, 3, 17–27. [In Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.3.9462>.
2. Hritsai, N. V. (2016). Matematicheskaya model metabolicheskogo protsessa ateroskleroza [Mathematical model of the metabolic process of atherosclerosis]. *Ukrainskiy biomedichniy zhurnal (Ukrainian biomedical journal)*, 88 (4), 75–84. [In Russian].
3. Zalessky, V. N., Gavrilenko, T. P. (2008). Autoimmunnyie i immunovospalitelnyie protsessyi pri ateroskleroze, ego nutrientyi profilaktika i terapiya: Monografiya [Autoimmune and immuno-inflammatory processes in atherosclerosis, its nutrients prevention and therapy: Monograph]. Kiev: VIPOL, 591 p. [In Russian].
4. Zalessky, V. N., Dynnik, O. B. (2007). Koronarnaya tomograficheskaya diagnostika: novyye metodyi vizualizatsii v klinike: Monografiya [Coronary tomographic diagnosis: new methods of imaging in the clinic: Monograph]. Kiev: VIPOL, 277 p. [In Russian].
5. Zalessky, V. N., Movchan, B. A. (2012). Personalizirovannaya meditsina: perspektivy

- ispolzovaniya nanobiotehnologiy [Personalized medicine: the prospects for the use of nanobiotechnology]. *Ukrainskiy meditsinskiy zhurnal (Ukrainian Medical Journal)*, 1 (87), 38–42. [In Ukrainian].
6. Kozhanova, T. V., Neudakhin, E. V., Zhilina, S. S. et al. (2018). Geneticheskaya predraspolozhennost k razvitiyu ateroskleroza [Genetic predisposition to the development of atherosclerosis]. *Arhiv vnutrenney meditsiny (Archive of Internal Medicine)*, V. 8: 6, 407–417. [In Russian].
  7. Kuzik, Yu. I. (2016). Ispolzovanie matriksnoy metalloproteinazy-9 (MMP-9) i eyo tkanevogo ingibitora patomorfologicheskoy diagnostike koronarnoy patologii [The use of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its tissue inhibitor pathomorphological diagnosis of coronary pathology]. *Patologiya (Pathology)*, 1 (36), 37–44. [In Russian].
  8. Nasonov, E. A., Popkova, T. V. (2018). Ateroskleroz: perspektivy protivovospalitelnoy terapii [Atherosclerosis: perspectives of anti-inflammatory therapy]. *Terapevticheskiy arhiv (Therapeutic archive)*, 5, 4–12. [In Russian].
  9. Alimohammadi M., Pichardo–Almarra C., Agu O. (2017). “etal Amultiscale modelling approach to understand atherosclerosis. *Proc/ Inst. Mech. Eng. H*, 231(5), 378–390.
  10. Bartneck M., Peters F.M., Warrecha K.T., et al. (2014). Liposomal encapsulation of dexamethasone neodulates cytotoxicity, inflammatory cytokine response, and migratory properties of primary human macrophages. *Nanomedicine*, 10(6), 1209–1220.
  11. Bjarano J., Navarro Marquer M., M Zavala F., et al. (2018). Nanoparticles for diagnostic and therapy of atherosclerosis and myocardial infarction. *Theranostics*, 8 (7), 4710–4732.
  12. Boyer C., Whittaker M.R., Bulmus V., et al. (2010). The design and utility of polymer stabilized iron oxide nanoparticles for nanomedicine applications. *NPG Asia Materials*, 2, 23–30.
  13. Boyle E.C., Sedding D.G., Haverich A. (2017). Targeting vasa vasorum dysfunction to prevent atherosclerosis. *Vascul Pharmacol*, 96–98, 5–10.
  14. Buynkhatipoglu K., Clyne A.M. (2011). Superparamagnetic iron oxide nanoparticles changes endothelial cell morphology and mechanics via reactive oxygen species. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 96 (1), 186–195.
  15. Cagnin S., Bisciola M., Patuzzo C., et al. (2009). Reconstruction and functional analysis of altered molecular pathways in human atherosclerotic arteries. *BMC Genomics*, 10, 13.
  16. Chalmers A.D., Bursill C.A., Myerscough M.R. (2017). Nonlinear dynamics of early atherosclerotic plaque formation may determined the efficacy of high density lipoproteins (HDLs) in plaque regression. *PLoS One*, 12 (11), e0187674.
  17. Chacko A.M., Hood E.D., Zem B.J., et al. (2011). Targeted Nanocarriers for imaging and therapy of vascular inflammation. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, 16(3), 215–227.
  18. Chen L.L., Yang L. (2017). ALUternafive regulation for gene expression. *Trends Cell Biol.*, 27 (7), 480–490.
  19. Cheng D., Li X., Zhang C., et al. (2015). Detection of vulnerable atherosclerosis plaques with a dual modal Single Photon Emission Computed Tomography. / Magnetic Resonance Imaging probe targeting apoptotic macrophages. *ACS Appl. Mater. & Interfaces*, 7, 2847–2855.
  20. Corti R., Hutter R., Badimon J.J., et al. (2004). Evolution concepts in the trial of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *J. Thromb. Thrombolysis*, 17 (1), 35–44.
  21. Cukier A.M., Therond P., Didichenko S.A., et al. (2017). Structure functional relationships in reconstituted HDL: focus on antioxidative activity and cholesterol efflux capacity. *Biochem. Biophys. Akta Mol. Cell. Biol. Lipids*, 1862 (9), 890–900.
  22. Daskalova E., Baev V., Rusinov V., et al. (2007). 3'VTR located ALU elements: donors of potential miRNA target cites and mediators of network miRNA based regulatory interactions. *Evol. Bioinform. Online*, 2, 103–120.
  23. De Vries M.R., Quax P.H. (2016). Plaque angiogenesis and its relation to inflammation and atherosclerosis plaque destabilization. *Curr. Opin. Lipidol*, 27 (5), 499–506.
  24. Duivenvoorden R., Tong J., Cormode D.P., et al. (2014). A statin loaded reconstituted high density lipoprotein nanoparticle inhibits atherosclerotic plaque inflammation. *Nat. Commun.*, 5, 3065.
  25. El Khatib N., Genieys S., Kazmierczak B., et al. (2009). Mathematical modeling of atherosclerosis as an inflammatory diseases. *Philos. Trans. A. Math. Phys. Eng. Sci.*, 367 (1908), 4877–4886.
  26. El Khatib N., Genieys S., Kazmierczak B., et al. (2012). Reaction diffusion model of atherosclerosis development. *J. Math. Biol.*, 65 (2), 349–374.
  27. El Dakdonki M.H., El Bubbon K., Kamat M., et al. (2014). CD44 targeting magnetic gluconanoparticles for atherosclerotic plaque imaging. *Pharm. Res.*, 3, 1426–1437.
  28. Emilson V., Thorleifsson G., Zhang B., et al. (2008). Genetics of gene expression and its effect on diseases. *Nature*, 452 (7186), 423–428.
  29. Fadok V.A., Bratton D.L., Frasch S.C., et al. (1998). The role of phosphatidylserine in recognition of apoptotic cell by phagocytes. *Cell Death Differ.*, 5, 551–562.
  30. Getts D.R., Terry R.L., Getts M.T., et al. (2014). Therapeutic inflammatory monocyte modulation using immune modifying microparticles. *Sci. Transl. Med.*, 6 (219), 219ra7.
  31. Gitsiondis G., Chatriris Y.S., Wolf P., et al. (2017). Combined non invasive assessment of endothelial shear stress and molecular imagine of inflammation for the

- prediction of inflamed plaque in hyperlipidemic rabbit cortex. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*, 18 (1), 19–30.
32. Gilchrist M., Thorsson V., Li B., et al. (2006). System biology approaches identify ATF3 as a negative regulator of Toll like receptor 4. *Nature*, 441, 173–178.
  33. Gonzalez Rodriguez D., Bazakat A.I. (2015). Dynamics of receptor mediated nanoparticle internalization into endothelial cell. *PLoS ONE*, 10 (4), e0122097.
  34. Hao W., Friedman A. (2014). The LDL HDL profile determines the risk of atherosclerosis: a mathematical model. *PLoS ONE*, 9 (3), e90497.
  35. Harel Adar T., Ben Mordechai T., Amsalem Y., et al. (2011). Modulation of cardiac macrophages by phosphatidylserine presenting liposomes improves infarct repair. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108 (5), 1827–1832.
  36. Holdt L.M., Hoffmann S., Sass K., et al. (2013). An element in ANRIL non coding RNA at chromosome 9p21 modulate atherogenic cell function through trans regulation of gene network. *PLoS Genet.*, 9 (7), e1003588.
  37. Hossain S.S., Zhang Y., Fu X., et al. (2015). MRI based computational modelling of blood flow and nanomedicine deposition in patients with peripheral arterial diseases. *J. R. Soc. Interface*, 12 (106), 20150001.
  38. Holzer M., Trieb M., Konya V., et al. (2013). Aging affects high density lipoprotein composition and function. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1831 (9), 1442–1448.
  39. Hueso M., De Ramon L., Navarro E., et al. (2016). Silencing of CD40 in vivo reduces progression of experimental atherogenesis through an NF- $\kappa$ B/miR125 axis and reveals new potential mediators in pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 255, 80–89.
  40. Hueso M., Crnizado J.M., Torras J., et al. (2018). ALUminating the part of atherosclerosis progression. Chaos theory suggest a role for Alu repeated is the development atherosclerotic vascular disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 19 (6), 1734.
  41. Iversen N.M., Ilondre N.M., Sparks S.M., et al. (2011). Dual use of amphiphilic macromolecules as cholesterol efflux triggers and inhibitors of macrophage athero inflammation. *Biomaterials*, 32 (32), 8319–8327.
  42. Kaul S., Coin B., Hedayit A., et al. (2004). Rapid reversal of endothelial dysfunction in hypercholesterolemic apolipoprotein E null mice by recombinant apolipoprotein ?1 (Milano) phospholipid complex. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 44 (6), 1311–1319.
  43. Kelly K.A., Allpat J.R., Tsourkas A., et al. (2005). Detection of vascular adhesion molecule 1 expression using a novel multimodal nanoparticles. *Circ. Res.*, 96, 327–336.
  44. Kelley W.J., Safari H., Loper Cazares G., et al. (2016). Vascular targeted nanocarriers: design considerations and strategies for successful treatment of atherosclerosis and other vascular diseases. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, 8 (6), 909–926.
  45. Kietselaer B.L., Reutelingspringer C.P., Heidendal G.A., et al. (2004). Noninvasive detection of plaque instability with use of radiolabeled annexin A5 in patients with carotid artery atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 350, 1472–1473.
  46. Kleemann R., Verschuren L., van Erk M.J., et al. (2007). Atherosclerosis and liver inflammation induced dietary cholesterol intake: a combined transcriptomics and metabolomics analysis. *Genome Biol.*, 8 (9), R200.
  47. Kooj M.E., Cappendijk V.C., Cleutjens K.B., et al. (2003). Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo MRI. *Circulation.*, 107, 2453–2458.
  48. Lenschner F., Dutta P., Gorbato R. (2011). Therapeutic siRNA silencing in inflammatory monocytes in mice. *Nat. Biotechnol.*, 29 (11), 1005–1010.
  49. Li Z.Y., Howarth S.P., Tang T., et al. (2006). How critical is fibrous cap thickness to carotid plaque stability? A flow plaque interaction model. *Stroke*, 37 (5), 1195–1199.
  50. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105 (9), 1135–1143.
  51. Libby P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420 (6917), 868–874.
  52. Libby P., DiCarli M., Weissleder R. (2010). The vascular biology of atherosclerosis and imaging targets. *J. Nucl. Med.*, 51 (Suppl 1), 33–37.
  53. Libby P. (2012). Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 32 (9), 2045–2051.
  54. Lipinski M.J., Frias J.C., Amirbekian V., et al. (2009). Macrophage specific lipid based nanoparticles improve cardiac magnetic resonance detection and characterization of human atherosclerosis. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2, 637–647.
  55. Lobatto M.E., Fayad Z.A., Silvera S., et al. (2010). Multimodal clinical imaging to longitudinally assess a nanomedical anti inflammatory treatment in experimental atherosclerosis. *Mol. Pharm.*, 7 (6), 2020–2029.
  56. Lobatto M.E., Fuster V., Fayad Z.A., et al. (2011). Perspectives and opportunities for nanomedicine in the management of atherosclerosis. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 10 (11), 835–852.
  57. Luthi A.J., Patel P.C., Ko C.H., et al. (2010). Nanotechnology for synthetic high density lipoproteins. *Trends Mol. Med.*, 16 (12), 553–560.
  58. Luthi A.J., Lyssen Ko N.N., Quach D., et al. (2015). Robust passive and active efflux of cellular cholesterol to a designer functional mimic of HDL. *J. Lipid. Res.*, 56 (5), 972–985.
  59. Mangin L., Leseche G., Duprey A., et al. (2011). Ventilatory chaos is impaired in carotid atherosclerosis. *PLoS ONE*, 6, e16297.
  60. Meng J., Yang D., Jia L., et al. (2012). Impacts of nanoparticles on cardiovascular diseases: modulating metabolism and function of EC. *Curr. Drug. Metab.*, 13 (8), 1123–1129.

61. Moore K.J., Sheedy T.J., Fisher E.A. (2013). Macrophages on atherosclerosis: a dynamic balance. *Nat. Rev. Immunol.*, 13 (10), 709–721.
62. Morishige K., Kacher D.F., Libby P., et al. (2010). High resolution magnetic resonance imaging enhanced with superparamagnetic nanoparticles measures macrophage burden in atherosclerosis. *Circulation*, 122, 1707–1715.
63. Nahrendorf M., Jaffer F.A., Kelly K.A., et al. (2006). Noninvasive vascular cell adhesion molecule 1 imaging identifies inflammation activation of cells in atherosclerosis. *Circulation*, 114, 1504–1511.
64. Nahrendorf M., Waterman P., Thurber G., et al. (2009). Hybrid in vivo FMT CT imaging of protease activity in atherosclerosis with customerized nanosensors. *Atheroscler. Tromb. Vasc. Biol.*, 29 (10), 1444–1451.
65. Patel S.K., Janjic J.M. (2015). Macrophage targeted theranostics as personalized nanomedicine strategies for inflammatory diseases. *Theranostics*, 5 (2), 150–172.
66. Peters D., Kastantin M., Katamrajn V.R., et al. (2009). Targeting atherosclerosis by using modular, multifunctional micelles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106 (24), 9815–9819.
67. Pirro M., Simental Mendia L.E., Bjanconi U., et al. (2019). Effect of statin therapy on arterial wall inflammation based on 18 F FDG PET/CT: a systematic review and meta analysis of interventional studies. *J. Clin. Med.*, 8 (1), 118.
68. Qin J., Peng C., Zhag B., et al. (2014). Noninvasive detection of macrophage in atherosclerotic lesions by computed tomography enhanced with PEGylated gold nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine*, 9, 5575–5590.
69. Quillard T., Croce K., Jaffar F.A., et al. (2011). Molecular imaging of macrophage protease activity in cardiovascular inflammation in vivo. *Thromb. Haemostas*, 105 (5), 828–836.
70. Quillard T., Croce K.J. (Eds.) (2015). *Cardiovascular imaging: Pathobiology and mechanisms of atherosclerosis*. Springer, 3–38.
71. Ramsey S.A., Klemm S.L., Zak D.E., et al. (2008). Uncovering a macrophage transcriptional program by integrating evidence from motif scanning and expression dynamics. *PLoS Comput. Biol.*, 4 (3), e1000021.
72. Ramsey S.A., Gold E.S., Aderem A. (2010). A system biology approach to understanding atherosclerosis. *EMBO Mol. Med.*, 2 (3), 79–89.
73. Rosenson R.S., Brewer H.B., Ansell B.J., et al. (2016). Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.*, 13 (1), 48–60.
74. Schwertani A., Choi H.Y. (2018). HDLs and the pathogenesis of atherosclerosis. *Cur. Opin. Cardiol.*, 33 (3), 311–316.
75. Shalhoub J., Sikkil M.B., Davies K.J., et al. (2014). Systems biology of human atherosclerosis. *Vasc. Endovasc. Surg.*, 48 (1), 5–17.
76. Sharma G., She Z.G., Valenta D.T., et al. (2010). Targeting of macrophage foam cells in atherosclerotic plaque using oligonucleotide functionalized nanoparticles. *Nano Life*, 1 (3-4), 207–214.
77. Scharlach C., Kratz H., Weikhorst F., et al. (2015). Synthesis of asid stabilired iron oxide nanoparticles and comparison for targeting atherosclerotic plaques: evaluation by MRI, quantitative MPS and TEM alternative to ambiguous Prussian blue iron staining. *Nanomedicine: Nanotechn. Biol. Med.*, 11, 1085–1095.
78. Skajaa T., Cormode D.P., Falk E., et al. (2010). High density lipoprotein based contrast agents for multimodal imaging of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 30 (2), 169–176.
79. Skogsberg J., Lundstrom J., Kovacs A., et al. (2018). Transcriptional profiling uncovers a network of cholesterol. *PLoS Genet.*, 4 (3), e1000036.
80. Spengler R.M., Oakley C.K., Davidson B.L. (2014). Functional microRNAs and target sites are created by lineage specific transposition. *Hum. Mol. Genet.*, 23 (7), 1783–1793.
81. Sosnovik D.E., Nahrendorf M., Deliolouis N., et al. (2007). Fluorescence tomography and magnetic resonance imaging of megocardial macrophages infiltration in infarcted. *Circulation*, 115, 1384–1391.
82. Starmans L.W., Burdinskii D., Haex N.P., et al. (2013). Iron oxide nanoparticle micelles (ION micelles) for sensitive magnetic particle imaging and MRI. *PLoS One*, 8 (2), e57335.
83. Terashima M., Uchida M., Kosuge H., et al. (2011). Human ferritin cages for imaging vascular macrophages. *Biomaterial*, 32, 1430–1437.
84. Trayanova N.A., O'hara T., Bayer J.D., et al. (2012). Computational cardiology: how computer simulation could be used to develop new therapeutic and advance existing ones. *Europace*, 14 (Suppl. 5), 82–89.
85. Truchiya K., Nitta N., Sonoda A., et al. (2012). Evaluation of atherosclerotic lesions using dextran and mannan dextran coated USPIO: MRI analysis and pathological findings. *Int. J. Nanomed.*, 7, 2271–2281.
86. Vander Volk F.M., van Wijk D.F., Lobatto M.E., et al. (2015). Prednisolone containing liposomes accumulate in human atherosclerotic macrophages upon intravenous administration. *Nanomedicine*, 11 (5), 1039–1046.
87. Weissleder R., Nahrendorf M., Pittet M.J. (2014). Imaging macrophages with nanoparticles. *Nat. Mater.*, 13 (2), 125–138.
88. Wen S., Lin D F., Cui Y., et al. (2014). In vivo MRI detection of carotid atherosclerotic lesions and kidney inflammation in ApoE deficient mice by using LOX 1 targeted iron nanoparticles. *Nanomedicine: nanotechnology, Biol.&Med.*, 10, 639–649.
89. Wheelock C.E., Wheelock A.M., Kawashima S., et al. (2009). Systems biology approaches and pathway tools for investigating cardiovascular disorders. *Mol. Biosyst.*, 5 (6), 588–602.

90. Winter P.M., Morawski A.M., Caruthers S.D., et al. (2003). Molecular imaging of angiogenesis in early stage atherosclerosis with  $\alpha V\beta 3$  integrin targeted nanoparticles. *Circulation.*, 108 (18), 2270–2274.
91. Winter P.M., Caruthers S.D., Zhang H., et al. (2008). Antiangiogenic synergism of integrin targeted fumagillin nanoparticles and atorvastatin in atherosclerosis. *JACC Cardiovascular Image*, 1 (5), 624–634.
92. Winter P.M., Caruthers S.D., Allen J.S., et al. (2010). Molecular imagine of angiogenesis therapy in peripheral vascular disease with  $\alpha V\beta 3$  integrin targeted nanoparticles. *Magn. Reson. Med.*, 64 (2), 369–376.
93. Yang X., Deignan J.L., Qi N., et al. (2009). Validation of candidate causal genes for obesity that affect shared metabolic pathways and network. *Nat. Genet.*, 41 (4), 415–423.
94. Yilmaz A., Dengler M.A., van der Kulp H., et al. (2013). Imaging of miocardial infarction using ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles: a human study using MRI approach. *Europ. Heart J.*, 34, 462–475.
95. Zhang X.Q., Even Or O., Xu X., et al. (2015). Nanoparticles containig a liver X receptor agonist inhibit inflammation and atherosclerosis. *Adv. Healthe Mater.*, 4 (2), 228–236.
96. Zhang L., Chen J.G., Zhao Q. (2015). Regulatory roles of Alu trancript on gene expression. *Exp. Cell. Res.*, 338 (1), 113–118.
97. Zhang L., Zu Y., Dhanasekaza S., et al. (2017). Detection and treatment of atherosclerosis using nanoparticles. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, 9 (1), 10.1002.
98. Zheng W., Hnang R., Jiang B., et al. (2016). Detection and treatment of atherosclerosis research model based on microfluidics. *Small.*, 12, 2022–2034.
99. Zhu M.T., Wang B., Wang Y., et al. (2011). Endothelial dyfunction and inflammation induced by iron exide nanoparticle exposure: risk factors for early atherosclerosis. *Toxicol Left.*, 203 (2), 162–171.
100. Calkin A. and Tontonoz P. (2010). LXR signaling pathways and atherosclerosis/ Arterioscler Thromb Vasc Biol., Aug; 30(8).
101. Joseph SB, McKilligin E, Pei L, et al. (2002). Synthetic LXR ligand inhibits the development of atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99: 7604–7609.
102. Levin N, Bischoff ED, Daige CL et al. (2005). Macrophage liver X receptor is required for antiatherogenic activity of LXR agonists. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 25, 135–142.
103. Joseph SB, Castrillo A, Laffitte BA et al. (2003). Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. *Nat Med.*, 9: 213–219.
104. Glass CK, Witztum JL. (2001). Atherosclerosis. The road ahead *Cell.*, 104:503–516.