



ATEROSKLEROZ PATOGENEZINING MOLEKULYAR ASOSLARI: mikroRNK, aylana RNK VA PCSK9 ORQALI LIPID VA YALLIG‘LANISH REGULYATSIYASI

¹Xodjamova G.A., ²Abduxalimov A.A.

TDTU 1-son tibbiy radiologiya kafedrası katta o‘qituvchisi

baxoroy1515@gmail.com

TDTU 2-Davolash fakulteti talabasi abduxalimovamriddin@gmail.com

Annotatsiya: Ateroskleroz yurak-qon tomir kasalliklarining asosiy patogen negizi bo‘lib, u faqat xolesterin to‘planishi bilan emas, balki lipid almashinuvi, surunkali yallig‘lanish, oksidlovchi stress va tomir devorining qayta tuzilishi bilan bog‘liq murakkab jarayondir. Ushbu maqolada ateroskleroz patogenezida mikroRNK, aylana RNK va PCSK9 ning molekulyar roli tahlil qilinadi. MikroRNKlar makrofaglarda lipid kirishi, xolesterin effluks va yallig‘lanish signal yo‘llarini tartibga soladi. Aylana RNKlar mikroRNKlarni bog‘lab, gen ekspressiyasiga bilvosita ta‘sir qiladi va blyashka beqarorligini baholashda istiqbolli biomarker sifatida qaraladi. PCSK9 esa LDL retseptorlari degradatsiyasi, yallig‘lanish, tomir silliq mushak hujayralari fenotipik o‘zgarishi va blyashka destabilizatsiyasida ishtirok etadi.

Kalit so‘zlar: ateroskleroz, mikroRNK, aylana RNK, PCSK9, LDL, makrofag, ko‘pik hujayra, yallig‘lanish, oksidlovchi stress, blyashka beqarorligi.

Аннотация: Атеросклероз является основой большинства сердечно-сосудистых заболеваний и представляет собой не только накопление холестерина, но и сложный процесс, включающий нарушение липидного обмена, хроническое воспаление, окислительный стресс и ремоделирование сосудистой стенки. В статье рассматривается молекулярная роль микроРНК, кольцевых РНК и PCSK9 в патогенезе атеросклероза. МикроРНК регулируют поступление липидов, выведение холестерина и воспалительные сигнальные пути в макрофагах. Кольцевые РНК связывают микроРНК,



опосредованно влияют на экспрессию генов и рассматриваются как перспективные биомаркеры нестабильности бляшки. PCSK9 участвует в деградации LDL-рецепторов, воспалении, фенотипическом изменении гладкомышечных клеток сосудов и дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Ключевые слова: атеросклероз, микроРНК, кольцевая РНК, PCSK9, LDL, макрофаг, пеннистая клетка, воспаление, окислительный стресс, нестабильность бляшки.

Abstract: Atherosclerosis is the pathological basis of most cardiovascular diseases and is not limited to cholesterol accumulation. It is a complex process involving lipid metabolism disorder, chronic inflammation, oxidative stress, and vascular wall remodeling. This article analyzes the molecular roles of microRNAs, circular RNAs, and PCSK9 in atherosclerosis pathogenesis. MicroRNAs regulate lipid uptake, cholesterol efflux, and inflammatory signaling pathways in macrophages. Circular RNAs interact with microRNAs, indirectly modulate gene expression, and are considered promising biomarkers of plaque vulnerability. PCSK9 participates in LDL receptor degradation, inflammation, vascular smooth muscle cell phenotypic switching, and atherosclerotic plaque destabilization.

Keywords: atherosclerosis, microRNA, circular RNA, PCSK9, LDL, macrophage, foam cell, inflammation, oxidative stress, plaque vulnerability.

Kirish

Ateroskleroz — yirik va oʻrta kalibrli arteriyalar devorida lipidlar, yalligʻlanish hujayralari, fibroz toʻqima va hujayra parchalanish mahsulotlari toʻplanishi bilan kechadigan surunkali kasallikdir. U koronar yurak kasalligi, miokard infarkti, ishemik insult va periferik arteriya kasalliklarining asosiy morfologik negizini tashkil qiladi. Zamonaviy qarashlarga koʻra, ateroskleroz faqat “tomir ichiga yogʻ yigʻilishi” emas, balki endotelial disfunktsiya, LDL oksidlanishi, monotsit-makrofag faollashuvi, koʻpik hujayralar hosil boʻlishi, tomir silliq mushak hujayralari migratsiyasi va fibroz qopqoq qayta tuzilishidan iborat koʻp bosqichli biologik jarayondir [20].



Kasallikning dastlabki bosqichi endoteliy shikastlanishi bilan boshlanadi. Giperlipidemiya, gipertenziya, chekish, qandli diabet, insulin rezistentligi va oksidlovchi stress ta'sirida endoteliy himoya xususiyatini yo'qotadi. Natijada azot oksidi ishlab chiqarilishi kamayadi, tomir kengayish qobiliyati pasayadi, VCAM-1 va ICAM-1 kabi adgeziya molekulalari ekspressiyasi ortadi. Bu esa monotsitlarning endoteliyga yopishishi va tomir devorining intima qatlamiga migratsiyasini kuchaytiradi [20].

So'nggi yillarda ateroskleroz patogenezida no-kodlovchi RNKlar — mikroRNKlar va aylana RNKlar — alohida ahamiyat kasb etmoqda. Ular oqsil kodlamaydi, ammo gen ekspressiyasini boshqarib, lipid metabolizmi, yallig'lanish, hujayra o'limi, angiogenez va tomir remodeling jarayonlariga ta'sir qiladi [1; 10; 11; 12]. PCSK9 esa dastlab LDL retseptorlarini degradatsiyaga yo'naltiruvchi oqsil sifatida o'rganilgan bo'lsa-da, hozirgi tadqiqotlar uning yallig'lanish, immun javob, tomir silliq mushak hujayralari faolligi va blyashka beqarorligidagi rolini ham ko'rsatmoqda [2; 4; 7; 19].

Normal endoteliy qon va tomir devori o'rtasida selektiv to'siq vazifasini bajaradi. U azot oksidi ajratib, vazodilatatsiyani ta'minlaydi, trombositlar yopishishini kamaytiradi va yallig'lanishni cheklaydi. Ammo arterial bosimning yuqoriligi, oksidlovchi stress, qandli diabet yoki LDL ko'pligi endotelial hujayralarni shikastlaydi. Shikastlangan endoteliy o'zining antitrombotik va antiyallig'lanish xususiyatlarini yo'qotadi.

Past zichlikdagi lipoproteinlar — LDL — endoteliy ostidagi intima qatlamiga kirib, proteoglikanlar bilan bog'lanadi va oksidlanadi. Oksidlangan LDL (ox-LDL) oddiy lipid tashuvchi zarracha emas, balki kuchli yallig'lanish signali sifatida ta'sir qiladi. U endotelial hujayralarni faollashtiradi, monotsitlarni chaqiradi va makrofaglarda scavenger retseptorlar orqali yutiladi [20].

Monotsitlar intima qatlamiga o'tgach, makrofaglarga aylanadi. Makrofaglar ox-LDL ni CD36, LOX-1 va SR-A kabi scavenger retseptorlar orqali yutadi. Klassik LDL retseptorlaridan farqli ravishda, bu retseptorlar hujayra ichida xolesterin ko'payganida avtomatik ravishda to'xtamaydi. Shu sababli makrofag ichida



xolesterin esterlarining ortiqcha to'planishi yuz beradi va ko'pik hujayralar shakllanadi [10; 20].

Ko'pik hujayralar aterosklerotik blyashkaning markaziy komponentlaridan biridir. Ular faqat lipid saqlovchi hujayra emas, balki faol yallig'lanish manbai hamdir. Ular IL-1 β , IL-6, TNF- α va boshqa mediatorlarni ajratib, atrofdagi endoteliy, makrofag va silliq mushak hujayralarini faollashtiradi. Natijada blyashka ichida yallig'lanish o'z-o'zini kuchaytiruvchi patologik siklga aylanadi [3; 10; 17].

MikroRNKlar — uzunligi taxminan 20–24 nukleotiddan iborat kichik no-kodlovchi RNKlar bo'lib, ular maqsadli matritsa RNKga bog'lanib, oqsil sintezini kamaytiradi yoki mRNK degradatsiyasini kuchaytiradi. Bitta mikroRNK bir nechta genni, bitta gen esa bir nechta mikroRNK tomonidan nazorat qilinishi mumkin. Shu sababli mikroRNKlar hujayra ichidagi murakkab signal tarmoqlarini nozik darajada boshqaradi [9; 10; 17].

Aterosklerozda mikroRNKlar uch asosiy yo'nalishda muhim: lipidlarning hujayraga kirishini boshqarish, xolesterinning hujayradan chiqarilishini nazorat qilish va yallig'lanish signal yo'llarini modulyatsiya qilish. Masalan, ayrim mikroRNKlar CD36 yoki LOX-1 ekspressiyasini oshirib, ox-LDL yutilishini kuchaytiradi; boshqalari esa ABCA1 va ABCG1 transportyorlariga ta'sir qilib, xolesterin effluksini pasaytiradi yoki kuchaytiradi [10].

Xolesterin effluks — makrofag ichidagi ortiqcha xolesterinning hujayradan tashqariga chiqarilish jarayonidir. Bu jarayon asosan ABCA1 va ABCG1 transportyorlari orqali amalga oshadi. ABCA1 xolesterinni apolipoprotein A-I ga uzatadi, ABCG1 esa xolesterinni yuqori zichlikdagi lipoproteinlarga — HDL ga — yo'naltiradi. Agar effluks yaxshi ishlasa, makrofag ko'pik hujayraga aylanishdan saqlanadi.

MikroRNKlar ushbu transportyorlar ekspressiyasini boshqaradi. Agar mikroRNK ABCA1 ni bostirsa, xolesterin hujayradan kam chiqadi va lipid tomchilari ko'payadi. Aksincha, xolesterin effluksni qo'llab-quvvatlovchi mikroRNK profili blyashka progressiyasini sekinlashtirishi mumkin. Shu sababli



mikroRNKlar aterosklerozda faqat biomarker emas, balki potensial terapevtik nishon sifatida ham ko‘rilmoqda [9; 10; 19].

Aterosklerozda yallig‘lanishning asosiy signal yo‘llaridan biri NF- κ B hisoblanadi. NF- κ B faollashganda sitokinlar, kemokinlar va adgeziya molekulalari ishlab chiqarilishi ortadi. MikroRNKlar bu yo‘lni ikki tomonlama boshqarishi mumkin: ayrimlari NF- κ B faolligini kuchaytirib, M1 tipdagi proyallig‘lanish makrofaglar sonini oshiradi; boshqalari esa yallig‘lanishni susaytirib, M2 tipdagi tiklovchi makrofaglar ustunligini ta‘minlaydi [9; 17].

M1 makrofaglar ko‘proq IL-1 β , IL-6, TNF- α ajratadi va blyashka beqarorligini oshiradi. M2 makrofaglar esa yallig‘lanishni pasaytirish, to‘qima tiklanishi va efferotsitozda ishtirok etadi. Demak, mikroRNKlar makrofag polaryatsiyasi orqali blyashkaning yallig‘lanish darajasi va klinik xavfini belgilaydi [17].

Aylana RNKlar — kovalent yopiq halqa shaklidagi RNK molekulalaridir. Ularning 5' va 3' uchlari bo‘lmagani uchun ular ribonukleazalar ta‘siriga nisbatan chidamli, ya‘ni chiziqli RNKlarga qaraganda barqarorroq hisoblanadi. Shu xususiyat ularni periferik qon, mononuklear hujayralar va to‘qima namunalariida aniqlash imkonini beradi [1; 11; 12].

Aylana RNKlar gen ekspressiyasini bir nechta mexanizm orqali boshqaradi. Eng mashhur mexanizm — mikroRNKlarni “yutib qolish” yoki sponging qilishdir. Bunda aylana RNK mikroRNKga bog‘lanib, uning maqsadli mRNKga ta‘sir qilishini kamaytiradi. Natijada mikroRNK tomonidan odatda bostiriladigan genlar qayta faollashadi [1; 6; 12].

Aterosklerotik blyashka barqaror yoki beqaror bo‘lishi mumkin. Barqaror blyashkada fibroz qopqoq qalinroq, yallig‘lanish kamroq va nekrotik yadro kichikroq bo‘ladi. Beqaror blyashkada esa fibroz qopqoq yupqalashadi, makrofaglar va metalloproteinazalar ko‘payadi, nekrotik yadro kengayadi va yorilish xavfi ortadi.

Aylana RNKlar blyashka beqarorligini baholashda istiqbolli biomarker sifatida o‘rganilmoqda. Masalan, periferik qon mononuklear hujayralarida ayrim circRNA profillari karotid blyashka beqarorligi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.



CDR1as kabi ayrim aylana RNKlar yallig‘lanish faolligi bilan korrelyatsiya qilishi va invaziv bo‘lmagan diagnostik marker sifatida ahamiyat kasb etishi mumkin [11].

Aylana RNKlar mikroRNKlar bilan bog‘lanib, raqobatli endogen RNK — ceRNA — tarmog‘ini hosil qiladi. Bu tarmoqda circRNA mikroRNKni “ushlab turadi”, mikroRNK esa mRNKga kamroq ta’sir qiladi. Natijada ma’lum oqsil kodlovchi genlar ekspressiyasi oshadi. Aterosklerozda bunday tarmoqlar endotelial disfunktsiya, makrofag yallig‘lanishi, VSMC proliferatsiyasi va hujayra o‘limini boshqarishi mumkin [1; 8; 12].

Bu mexanizmni soddaroq tushuntirsak, mikroRNK gen ekspressiyasini “pasaytiruvchi tormoz” bo‘lsa, circRNA ayrim holatlarda shu tormozni ushlab qoluvchi molekula vazifasini bajaradi. Natijada tormozlangan genlar yana faol ishlay boshlaydi. Shu sababli circRNA profili o‘zgarsa, aterosklerotik blyashka ichidagi yallig‘lanish, lipid to‘planishi yoki hujayra migratsiyasi ham o‘zgarishi mumkin [6; 11; 12].

PCSK9 — proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9 — asosan jigarda ishlab chiqariladi va LDL retseptorlarini lizosomal degradatsiyaga yo‘naltiradi. LDL retseptorlari kamayganda jigar qondan LDL ni kamroq ushlaydi, natijada plazmada LDL-xolesterin ko‘payadi. Shu sababli PCSK9 inhibitörlari LDL miqdorini kamaytirish va aterosklerotik xavfni pasaytirishda muhim terapevtik guruh hisoblanadi [19; 20].

Biroq PCSK9 ning roli faqat lipid almashinuvi bilan cheklanmaydi. U endoteliy, makrofaglar, trombositlar va tomir silliq mushak hujayralariga ham ta’sir qiladi. PCSK9 NF- κ B, TLR4/MyD88, NLRP3 inflammasoma va oksidlovchi stress bilan bog‘liq yo‘llarni faollashtirib, aterosklerozda yallig‘lanish komponentini kuchaytirishi mumkin [4; 19].

Tomir silliq mushak hujayralari — VSMC — normal sharoitda kontraktill fenotipda bo‘ladi va tomir tonusini boshqaradi. Aterosklerozda ular sintetik fenotipga o‘tadi: proliferatsiya qiladi, intima qatlamiga migratsiya qiladi, ekstrasellyulyar matriks ishlab chiqaradi va fibroz qopqoq shakllanishida qatnashadi.



Bu jarayon dastlab blyashkani barqarorlashtirishi mumkin, ammo haddan tashqari yallig'lanish va hujayra o'limi fibroz qopqoqni zaiflashtiradi [14; 16].

PCSK9 VSMClarda proliferatsiya, migratsiya, kalsifikatsiya, senestsensiya va apoptoz bilan bog'liq signal yo'llariga ta'sir qiladi. U LOX-1 ekspressiyasini oshirib, ox-LDL qabul qilinishini kuchaytirishi va VSMClarning ko'pik hujayraga o'xshash fenotipga o'tishiga yordam berishi mumkin. Shu sababli PCSK9 blyashka hajmi va beqarorligini oshiruvchi omillardan biri sifatida baholanmoqda [2; 4; 7].

Mitoxondriyalar hujayraning energiya ishlab chiqaruvchi asosiy organellalari bo'lib, ular ATP sintezi bilan birga reaktiv kislorod turlari hosil bo'lishida ham qatnashadi. Aterosklerozda mitoxondrial elektron transport zanjiri buzilganda ROS ortiqcha ishlab chiqariladi. ROS LDL oksidlanishini kuchaytiradi, endoteliyga zarar yetkazadi, NF- κ B signal yo'lini faollashtiradi va yallig'lanishni oshiradi [5; 13; 18].

Mitoxondrial DNK shikastlanganda u sitoplazmaga chiqib, xavf signali sifatida qabul qilinadi. Bu cGAS-STING, TLR9 va NLRP3 inflammasoma yo'llarini faollashtiradi. NLRP3 inflammasoma kaspaza-1 ni ishga tushirib, IL-1 β va IL-18 ni faol shaklga aylantiradi. Natijada makrofaglarda pyroptoz va kuchli yallig'lanish javobi yuzaga keladi [5; 13; 18].

Aterosklerozning eng xavfli klinik oqibati — blyashka yorilishi va tromb hosil bo'lishidir. Blyashka beqaror bo'lishi uchun bir necha mexanizm qo'shilishi kerak: lipid yadro kattalashadi, fibroz qopqoq yupqalashadi, makrofaglar metalloproteinazalar ishlab chiqaradi, VSMC apoptozi kuchayadi va yallig'lanish mediatorlari ortadi [15; 20].

MikroRNKlar bu jarayonda makrofag yallig'lanishi va xolesterin effluksni boshqaradi. Aylana RNKlar mikroRNKlarning ta'sirini modulyatsiya qilib, gen ekspressiyasi tarmog'ini qayta sozlaydi. PCSK9 esa LDL ko'payishi, VSMC fenotipik o'zgarishi, yallig'lanish va oksidlovchi stress orqali blyashka destabilizatsiyasini kuchaytiradi. Shu sababli ushbu uch molekulyar yo'nalish ateroskleroz patogenezining yagona integratsiyalashgan tizimi sifatida ko'rilishi kerak [2; 10; 11; 19].

Molekulyar mexanizmlar bo'yicha taqqoslash jadvali



Molekulyar omil	Asosiy ta'sir joyi	Patogenetik natija	Klinik ahamiyati
MikroRNK	Makrofag, endoteliy, VSMC	Lipid kirishi, xolesterin effluks va yallig'lanishni boshqaradi	Biomarker va terapevtik nishon bo'lishi mumkin
Aylana RNK	Qon hujayralari, endoteliy, blyashka to'qimasi	MikroRNKlarni bog'lab, gen ekspressiyasini modulyatsiya qiladi	Blyashka beqarorligini baholashda istiqbolli marker
PCSK9	Jigar, endoteliy, makrofag, VSMC	LDLR degradatsiyasi, yallig'lanish, VSMC proliferatsiyasi	PCSK9 inhibitörlari orqali nishonga olinadi
Mitoxondrial disfunktsiya	Endoteliy, makrofag, VSMC	ROS ortishi, mtDNA chiqishi, NLRP3 faollashuvi	Oksidlovchi stress va yallig'lanishni kuchaytiradi
VSMC fenotipik o'zgarishi	Tomir media va intima qavati	Fibroz qopqoq, kalsifikatsiya, blyashka remodeling	Blyashka barqarorligi yoki beqarorligini belgilaydi

Integratsiyalashgan patogenez sxemasi

Bosqich	Jarayon	Molekulyar asos	Natija
1-bosqich	Endotelial disfunktsiya	NO kamayishi, VCAM-1/ICAM-1 ortishi	Monotsitlar tomir devoriga yopishadi
2-bosqich	LDL infiltratsiyasi va oksidlanishi	ROS, ox-LDL	Makrofaglar faollashadi
3-bosqich	Ko'pik hujayra hosil bo'lishi	CD36, LOX-1, SR-A, ABCA1/ABCG1 disbalansi	Lipid yadro shakllanadi



Bosqich	Jarayon	Molekulyar asos	Natija
4-bosqich	No-kodlovchi RNK regulyatsiyasi	miRNA va circRNA tarmoqlari	Gen ekspressiyasi qayta dasturlanadi
5-bosqich	PCSK9 faolligi	LDLR degradatsiyasi, NF- κ B, NLRP3	LDL va yallig'lanish kuchayadi
6-bosqich	VSMC remodeling	Proliferatsiya, migratsiya, ECM ishlab chiqarish	Fibroz qopqoq va blyashka o'sadi
7-bosqich	Blyashka destabilizatsiyasi	MMP, apoptoz, nekrotik yadro, yallig'lanish	Yorilish va tromboz xavfi ortadi

Adabiyotlar tahlili aterosklerozni faqat lipid metabolizmi buzilishi sifatida tushuntirish yetarli emasligini ko'rsatadi. LDL-xolesterin kasallikning asosiy boshlovchi omillaridan biri bo'lsa-da, blyashkaning rivojlanishi va yorilishi ko'proq yallig'lanish, hujayra o'limi, VSMC fenotipik o'zgarishi, mitoxondrial stress va gen ekspressiyasi regulyatsiyasi bilan belgilanadi [3; 15; 20].

MikroRNKlar bu tizimda "mayda, lekin kuchli regulyator" sifatida ishlaydi. Ular makrofaglarda lipid qabul qilinishi va xolesterin effluksni o'zgartirib, ko'pik hujayralar sonini belgilaydi. Shu bilan birga, NF- κ B va boshqa signal yo'llari orqali yallig'lanishning kuchayishi yoki pasayishiga ta'sir qiladi. Shuning uchun mikroRNKlar aterosklerozning ham diagnostik, ham terapevtik yo'nalishida muhim molekulyar vosita sifatida qaralmoqda [9; 10; 17].

Aylana RNKlar esa barqarorligi va qonda aniqlanishi tufayli klinik diagnostika uchun qiziqarli markerlardir. Ular mikroRNKlarni bog'lab, gen ekspressiyasiga bilvosita ta'sir qiladi. Bu xususiyat, ayniqsa, karotid blyashka beqarorligini baholashda ahamiyatli bo'lishi mumkin [11; 12].

PCSK9 esa aterosklerozda ikki tomonlama rol bajaradi. Bir tomondan, u LDL retseptorlarining degradatsiyasi orqali LDL-xolesterinni oshiradi. Ikkinchi tomondan, u tomir devorida yallig'lanish, oksidlovchi stress, VSMC migratsiyasi, kalsifikatsiya va blyashka beqarorligiga ta'sir qiladi. Shu sababli PCSK9 inhibitörlari



faqat lipid tushiruvchi dori sifatida emas, balki blyashka barqarorligiga ta'sir qiluvchi terapevtik vosita sifatida ham baholanmoqda [2; 4; 7; 19].

Xulosa qilib aytganda ateroskleroz murakkab va ko'p bosqichli kasallik bo'lib, uning rivojlanishi oddiy xolesterin to'planishi bilan cheklanmaydi. Endotelial disfunktsiya, LDL oksidlanishi, makrofaglarning ko'pik hujayralarga aylanishi, yallig'lanish mediatorlari, mitoxondrial disfunktsiya va tomir silliq mushak hujayralarining fenotipik o'zgarishi birgalikda aterosklerotik blyashka shakllanishiga olib keladi.

MikroRNKlar lipid almashinuvi va yallig'lanishni post-transkripsion darajada boshqaradi. Aylana RNKlar mikroRNKlar bilan o'zaro ta'sirlashib, gen ekspressiyasini modulyatsiya qiladi va blyashka beqarorligini aniqlashda biomarker sifatida istiqbolga ega. PCSK9 esa LDL retseptorlarini kamaytirish bilan birga, yallig'lanish, oksidlovchi stress, VSMC proliferatsiyasi va blyashka destabilizatsiyasida muhim rol o'ynaydi.

Shunday qilib, mikroRNK, aylana RNK va PCSK9 alohida mexanizmlar emas, balki ateroskleroz patogenezida o'zaro bog'langan yagona molekulyar tarmoqning qismlaridir. Ushbu tarmoqni chuqur o'rganish kelajakda aterosklerozni erta aniqlash, blyashka xavfini baholash va individual davolash strategiyalarini ishlab chiqish uchun muhim ilmiy asos yaratadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Alali, R., va boshq. Circular RNAs in Cardiovascular Disease: Mechanisms, Biomarkers and Therapeutic Perspectives. *Biomolecules*. 2025;15(10):1455. DOI: 10.3390/biom15101455. Domen: mdpi.com.
2. Amorosi, A., Varret, M. PCSK9 in vascular smooth muscle cells: biology, pathology, and inhibition to fight atherosclerosis. *Atherosclerosis Plus*. 2026;64:9–23. DOI: 10.1016/j.athplu.2025.12.001. Domen: sciencedirect.com.
3. Araujo, G., va boshq. Atherosclerosis: from lipid-lowering and anti-inflammatory strategies to precision medicine. *Frontiers in Immunology*. 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1485801. Domen: frontiersin.org.



4. Barale, C., va boshq. PCSK9 Expression in Vascular Smooth Muscle Cells Is Influenced by Insulin Resistance and High Glucose. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(3):1003. DOI: 10.3390/ijms26031003. Domen: mdpi.com.
5. Campolo, J., va boshq. The mitochondrial dysfunction, alongside the modifiable cardiovascular risk factors, contributes to early-onset coronary artery disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025. DOI: 10.3389/fcvm.2025.1538202. Domen: frontiersin.org.
6. Cheng, C., va boshq. CircRNAs in atherosclerosis, with special emphasis on the role in vascular smooth muscle cell phenotype. *Cell Cycle*. 2023. DOI: 10.1080/15384101.2022.2133365. Domen: tandfonline.com.
7. Cui, Y., va boshq. PCSK9 Promotes Atherosclerotic Plaque Instability by Regulating Vascular Smooth Muscle Cells. *Research*. 2025. DOI: 10.34133/research.0922. Domen: science.org.
8. Din, Z.U., va boshq. Circular RNAs and endothelial dysfunction. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2025. DOI: 10.1007/s00018-025-05944-x. Domen: springer.com.
9. Euler, G., va boshq. Monocytic microRNAs—Novel targets in atherosclerosis therapy. *British Journal of Pharmacology*. 2025. DOI: 10.1111/bph.16367. Domen: wiley.com.
10. Fan, F., Shang, D.J. Macrophage microRNAs integrating lipid metabolism and inflammation: Implications for atherosclerosis. *Metabolism Open*. 2026;30:100459. DOI: 10.1016/j.metop.2026.100459. Domen: sciencedirect.com.
11. Greco, S., Perego, F., Piella, S.N., Favretto, F., Tastsoglou, S., Milani, V., va boshq. Diagnostic potential of circular RNAs in carotid atherosclerotic plaque vulnerability. *Non-coding RNA Research*. 2026;18:118–127. DOI: 10.1016/j.ncrna.2026.02.001. Domen: sciencedirect.com.
12. Greco, S., va boshq. Circular RNA role in Atherosclerosis Development and Progression. *Current Atherosclerosis Reports*. 2025. DOI: 10.1007/s11883-025-01306-x. Domen: springer.com.



13. Glogowski, P.A., va boshq. Reprogramming the Mitochondrion in Atherosclerosis. *Antioxidants*. 2025;14(12):1462. DOI: 10.3390/antiox14121462. Domen: mdpi.com.
14. Grootaert, M.O.J., Bennett, M.R. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis: time for a re-assessment. *Cardiovascular Research*. 2021;117(11):2326–2339. DOI: 10.1093/cvr/cvab046. Domen: academic.oup.com.
15. Hou, X.Z., Yang, Y.T., Yao, J.M. Vulnerable plaques in atherosclerosis: focus on angiogenesis-associated phenotypic crosstalk. *Frontiers in Pharmacology*. 2026;16:1737140. DOI: 10.3389/fphar.2025.1737140. Domen: frontiersin.org.
16. Lambert, J., Jørgensen, H.F. Epigenetic regulation of vascular smooth muscle cell phenotypes in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2025. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.119085. Domen: sciencedirect.com.
17. Letonja, J., va boshq. A Review of MicroRNAs and lncRNAs in Atherosclerosis as Diagnostic and Therapeutic Targets. *Biomedicines*. 2024;12(6):1322. DOI: 10.3390/biomedicines12061322. Domen: mdpi.com.
18. Liu, Y., Luo, N., Xi, X., Hou, J., Li, X., Xia, M., va boshq. Mitochondrial dysfunction and applications of mitochondrial-targeted delivery systems in atherosclerosis. *Drug Delivery*. 2026;33(1):2627689. DOI: 10.1080/10717544.2026.2627689. Domen: tandfonline.com.
19. Ma, M., va boshq. Effect of PCSK9 on atherosclerotic cardiovascular diseases and its mechanisms: Focus on immune regulation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10:1148486. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1148486. Domen: frontiersin.org.
20. Tam, F.C.C., Lin, M.Q., Lam, T.H., Tse, H.F., Wong, C.K. Atherosclerotic plaque, cardiovascular risk, and lipid-lowering strategies: a narrative review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025;12:1659228. DOI: 10.3389/fcvm.2025.1659228. Domen: frontiersin.org.