

Н.Г. Никифоров^{1,2,4}, А.Н. Грачев^{1,2}, И.А. Собенин², А.Н. Орехов^{2,3}, Ю.Г. Кжышковска^{1,2}

Взаимодействие нативных и модифицированных липопротеидов низкой плотности с клетками интимы при атеросклерозе

¹ Медицинский факультет Маннгейм Университета Рупрехта-Карла Гейдельберга, Маннгейм, Германия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российской академии медицинских наук, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

³ Научно-исследовательский институт атеросклероза Российской Академии естественных наук, 143025, Москва, Инновационный Центр Сколково, ул. Новая, 100

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а.2

Обзор посвящен основным клеточным и молекулярным процессам, приводящим к образованию и накоплению пенистых клеток: повышенной трансмиграции моноцитов в субэндотелиальное пространство в местах воспаления, активации макрофагов, модификации липопротеидов, различным типам поглощения атерогенно модифицированных, ассоциированных и нативных липопротеидов, а так же участию различных молекулярных систем в обратном транспорте холестерина в макрофагах. Особое внимание уделено последним данным по участию сквенджер-рецепторов, как в процессах поглощения модифицированных липопротеидов, так и в обратном транспорте холестерина. Обсуждаются наиболее актуальные и нерешенные вопросы в области механизмов функциональных взаимодействий между макрофагами и липопротеидами: каковы способы распознавания, поглощения и внутриклеточного процессирования ассоциированных ЛПНП и как ассоциированные ЛПНП влияют на функциональное программирование макрофагов.

Ключевые слова: атеросклероз, липопротеид, эндоцитоз, фагоцитоз, сквенджер-рецептор, моноцит, макрофаг, воспаление

N.G. Nikiforov^{1,2,4}, A.N. Gratchev^{1,2}, I.A. Sobenin², A.N. Orekhov^{2,3}, Yu.G. Kzhyhskowska^{1,2}

Interaction of native and modified low density lipoprotein with intimal cells in atherosclerotic lesion

¹ Medical Faculty Mannheim, Ruprecht-Karls University of Heidelberg,

Mannheim, Germany, Theodor-Kutzer Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Germany

² Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMS, 8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russia

³ Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Centre, 100, Novaya str., 143025, Skolkovo, Moscow Region, Russia

⁴ Russian Cardiology Research Center, 15a, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russia

In the present review we focus on the major cellular and molecular processes leading to the formation and accumulation of foamy cells: increased transmigration of monocytes into sub-endothelial sites of inflammation, activation of macrophages, modifications of lipoproteins, different types of uptake of native and associated lipoproteins (endocytosis, phagocytosis, and less-investigated — patocytosis), as well as participation of different molecular systems in the reverse cholesterol transport in macrophages. Special attention is given to the recent data indicating that scavenger receptors participate not only in the uptake of modified lipoproteins, but also in the reverse cholesterol transport. In conclusion, we discuss most relevant open questions in our understanding of the mechanism and functional consequences of macrophage/lipoprotein interactions: which receptor systems are used for the recognition and internalisation of aggregated lipoproteins, what are the mechanisms of intracellular processing of associated lipoproteins, and how associated lipoproteins affect functional programming of macrophages.

Key words: atherosclerosis, lipoprotein, endocytosis, phagocytosis, scavenger receptor, monocyte, macrophage, inflammation

Возникновение атеросклеротического поражения

Липопротеиды плазмы и клетки интимы, включая макрофаги, играют ключевую роль в развитии атеросклеротического поражения. Взаимодействие последних с атерогенномодифицированными липопротеидами приводит к формированию пенистых клеток [4]. В обзоре обсуждаются основные этапы и механизмы взаимодействия липопротеидов и макрофагов.

Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) преодолевают эндотелиальный слой и проникают в интиму, где накапливаются, в случае, если они были подвергнуты атерогенным модификациям. Модифицированные ЛПНП проявляют также провоспалительный эффект [5]. В участках изменений воспалительного характера повышается локальная концентрация таких цитокинов, как Monocyte chemoattractant protein-1 (моноцитарный хемотактический белок 1, MCP-1/CCL2) (рис. 1). MCP-1/CCL2 является основным цитокином, привлекающим моноциты в воспаленные участки различных тканей и органов [20, 37]. На поверхности эндотелия, покрывающего очаг клеточной реакции, начинает экспрессироваться vascular cell adhesion molecule 1 (молекула межклеточной адгезии 1, VCAM-1) и другие молекулы клеточной адгезии [23]. Моноциты привлекаются в места повышенной концентрации MCP-1 при помощи рецептора к MCP-1/CCR2, распознают VCAM-1 и прикрепляются к поверхности воспаленного эндотелия (рис. 1).

Связывание моноцитов с эндотелием происходит также в результате взаимодействия Р-селектин гликопротеин лиганда 1 (PSGL-1) с эндотелиальными селектинами [51]. Моноциты в результате оказываются прочно прикрепленными к эндотелиальным клеткам из-за взаимодействия интегринов моноцитов с лигандами эндотелиальных клеток. Иммуногистохимические исследования пораженной артерии человека позволяют предположить, что интегрины моноцитов VLA-4 и LFA-1 и соответствующие им лиганды эндотелиальных клеток, VCAM-1 и ICAM-1, могут играть важную роль в процессах раннего атерогенеза [53, 63]. Стоит отметить, что агрегация тромбоцитов на эндотелии пораженных участков может вызывать также взаимодействие моноцитов и эндотелия посредством активации NF- κ B сигналинга и экспрессии адгезионных молекул [51].

В настоящее время все больше экспериментальных подтверждений находит теория, согласно которой, циркулирующие в крови моноциты гетерогенны по способности к миграции в очаг воспаления и дальнейшей амплификации воспалительных реакций. Однако до сих пор является спорным вопрос, какие маркеры моноцитов характеризуют их провоспалительные свойства [31]. Часть исследователей склонна считать, что наиболее интенсивно трансмигрируют в ответ на воспалительные стимулы моноциты, экспрессирующие CD16, которые по разным данным могут составлять до 20% от общего числа моноцитов крови [3, 6, 7, 33].

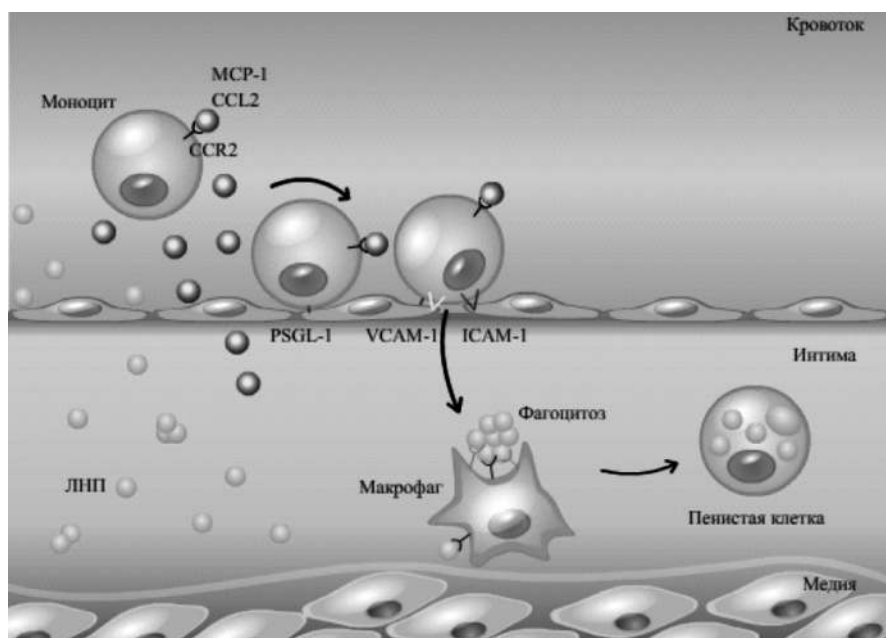


Рис. 1. Миграция моноцитов в интиму. ЛПНП, проникая в интиму, связываются с протеогликанами. Модификации также способствуют ассоциации липопротеидов, что ведет к их накоплению в клетках. Эти процессы вызывают ответ, характеризующийся секрецией хемокинов (MCP-1/CCL2) и изменениями в экспрессии молекул клеточной адгезии. Повышенная экспрессия VCAM-1 способствует адгезии моноцитов в области поражения.

Наше недавнее исследование совместно с коллегами из университета Йены (Германия) показало, что у больных с семейной экспрессией стабиллина-1 на CD14+CD16+ моноцитах ассоциирована с про-атеросклеротическим программированием этих клеток. Так, повышенная адгезия к активированным эндотелиальным клеткам была обнаружена у CD14(+)/CD16(+) моноцитов, экспрессирующих повышенное количество CD68, stabilin-1 и CD11 [54].

После адгезии моноциты транс-мигрируют в субэндотелиальные слои по градиенту MCP-1. Воспалительные сигналы приводят к накоплению моноцитов в интиме, где они дифференцируются в макрофаги и поглощают модифицированные липопротеиды, формируя пенные клетки [46] (рис. 1). По мере развития атеросклеротического поражения, гладкомышечные клетки и Т-клетки также проникают в интиму, и захват ЛПНП усиливается. Уязвимые бляшки характеризуются увеличением количества апоптотических клеток, образованием фагоцитозной трещины (эффероцитоз), что в результате приводит к образованию липофильного некротического ядра. Уменьшение внешнего фиброзного слоя уменьшает стабильность поражения, что делает его подверженным разрыву и образованию тромбов [21, 34, 53, 62].

Активация макрофагов

Макрофаги играют важную роль в развитии атеросклероза. При помощи эндоцитоза и фагоцитоза макрофаги поглощают ассоциированные модифицированные ЛПНП (ас-ЛПНП), фагоцитируют апоптотические клетки и секретируют широкий спектр факторов, регулирующих воспаление и фиброз. В частности, макрофаги вырабатывают компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ) и могут способствовать деградации ВКМ посредством выработки матричных металлопротеиназ и их ингибиторов. Эти функции макрофагов зависят от характера активации последних, которая, в свою очередь, регулируется цитокинами, ростовыми факторами и гормонами из микроокружения. Наиболее распространенной является концепция, описывающая два основных типа активации макрофагов: M1 и M2 [26, 28, 76], зависящие от цитокинов, производимых Т-хелперами 1 и 2 типов соответственно. Активация 1-го типа (M1) или классическая активация является ответом на провоспалительные стимулы, такие как интерферон-гамма (ИФН-гамма) или липополисахарид (ЛПС). Для M1 характерна секреция активных форм кислорода (АФК) и провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и интерлейкин (ИЛ) -1, -6, -12, а также экспрессией Fc-гамма рецепторов 1, 2, 3. Второй тип (M2) или альтернативная активация макрофагов — результат

влияния противовоспалительных цитокинов, таких, как ИЛ-4, -10, -13 и трансформирующий фактор роста бета или других противовоспалительных медиаторов, например глюкокортикоидов [9, 27, 29]. Результатом альтернативной активации макрофагов является экспрессия противовоспалительных цитокинов — антагонист рецептора ИЛ-1, ИЛ-10, CCL18 и экспрессия таких маркеров как рецептор гаптоглобина CD163, маннозный рецептор (CD206) и стабиллин-1 [29, 32, 44]. Нашей лабораторией ранее было показано [30], что глюкокортикоиды имеют специфическое и отличное от других факторов альтернативной активации влияние на функцию макрофагов. Так, синтез внеклеточного матрикса стимулируется ИЛ-4, но ингибируется глюкокортикоидом дексаметазоном, а секреция хемокинов ассоциированных с фенотипом M2 активированная ИЛ-4 модулируется дексаметазоном разнонаправлено [36]. В то же время процессы эндоцитоза и фагоцитоза активно стимулируются именно дексаметазоном, но не цитокинами. Одним из механизмов усиления дексаметазоном эндоцитоза и фагоцитоза является стимуляция поверхностной экспрессии сквенджер-рецепторов (scavenger receptors, SR) — основного класса рецепторов отвечающих за поглощение модифицированных липопротеидов, апоптотических телец и других эндогенных молекул, молекулярных комплексов и частиц [36, 39, 41-43]. Нами было изучено влияние атерогенных факторов крови больных атеросклерозом на способность моноцитов реагировать на сигналы, направляющие их дифференцировку. Для этого моноциты, выделенные из крови здоровых доноров, культивировались в присутствии сыворотки крови пациентов с атеросклерозом или здоровых доноров, а так же, в присутствии стимуляторов: ИФН-гамма для активации M1 или ИЛ-4 — для M2. Исследовалась зависимость продукции типичных для M1 (ФНО-альфа) и M2 (CCL18) цитокинов от условий культивирования. Было показано, что наличие в среде сыворотки крови пациентов с атеросклерозом вызывает усиление продукции как ФНО-альфа, так и CCL18 [31, 55].

Существует еще несколько цитокинов, выделяемых моноцитами/макрофагами во время атерогенеза, на которые следует обратить внимание [64]. СС-хемокин CCL2 продуцируется различными типами клеток в ответ на стимуляцию цитокинами и окислительный стресс [22]. При атерогенезе моноциты и макрофаги являются основным источником CCL2 [80], который регулирует их миграцию в интиму [79] (рис. 1). Обнаружение экспрессии рецептора СС-хемокинов CCR5 в артериальных и венозных гладкомышечных тканях [67], а также повышение экспрессии mPNC CCR5 в атеросклеротических поражениях на поздних стадиях их развития [1, 59], позволило

предположить участие лигандов CCR5 в атерогенезе. Лигандами CCR5 являются СС-хемокины CCL3, CCL4 и CCL5. Различные исследования указывают на то, что CCL3 и CCL5 участвуют в атерогенезе. Так CCL5, выделяемый тромбоцитами, способен накапливаться на поверхности моноцитов и вызывать повышенную экспрессию адгезионных молекул эндотелиальными клетками. Роль CCL3 в атерогенезе менее очевидна, однако имеющиеся данные указывают на то, что он участвует в развитии атеромы и проникновении клеток в бляшки [64]. Кроме СС-хемокинов важную роль в атерогенезе играет Serpin E1 (или PAI-1), являющийся основным ингибитором активаторов плазминогена тканевого (tPA) и урокиназного (uPA) типов. Эти две молекулы превращают неактивный плазминоген в плазмин [18, 25]. Концентрация Serpin E1 в плазме и тканях очень низка в нормальных условиях, однако при возникновении патологических процессов его концентрация возрастает [15, 18, 50].

Выделение различными типами клеток, в том числе макрофагами, Serpin E1 может являться следствием ответа на провоспалительные цитокины ФНО-альфа, ИЛ-1 или АФК [18]. Помимо тромбообразования, Serpin E1 участвует в проникновении макрофагов в сосудистую стенку. Было показано, что нейтрализация tPA молекулами Serpin E1 увеличивает связывание ингибитора комплекса интегрин-протеазы с рецептором LRP1 (low-density lipoprotein receptor-related protein, связанный с ЛПНП-рецептором белок 1), тем самым препятствуя адгезии провоспалительных макрофагов [14].

Структура ЛПНП

Лipoproteиды — это структуры, состоящие из белков и фосфолипидов, которые осуществляют транспорт липидов в крови. ЛПНП — это класс липопротеидов с плотностью в интервале 1,019-1,063 г/мл и диаметром 20-25 нм [5]. Частицы ЛПНП состоят из гидрофобного ядра, в котором находятся триглицериды и эфиры холестерина (1600 молекул). Ядро окружает гидрофильная оболочка из фосфолипидов (700 молекул), свободного холестерина (600 молекул) и белков, в основном АпоВ-100 белок (1 молекула), который является лигандом для мембранных рецепторов [45]. ЛПНП могут подвергаться модификациям: при взаимодействии с компонентами внеклеточного матрикса, под влиянием различных протеаз, свободных радикалов, тромбина [60, 68]. Существуют различные химические и структурные процессы, которые приводят к различным типам модификаций частиц ЛПНП.

Существует несколько гипотез, согласно которым, модифицированные ЛПНП играют ключевую роль в

развитии атеросклероза [5, 45, 61]. В частности, гипотеза, согласно которой, окисленные ЛПНП являются основным фактором формирования пенных клеток, в последнее время являлась наиболее распространенной, хотя и имела некоторые противоречия [65, 69, 75, 78]. Влияние агрегации ЛПНП изучено в меньшей степени и имеет много белых пятен из-за различий в методиках исследования, используемых в разных лабораториях. Далее приведен список модификаций ЛПНП и соответствующих им рецепторов известных на сегодняшний день.

1. Нативные ЛПНП — в исследованиях *in vitro* это частицы, которые выделены из крови доноров и не подвергались никаким модификациям. Нативные ЛПНП попадают в клетку посредством ЛПНП-рецептора, рецептора липопротеидов очень низкой плотности (KGJYG) и LRP1 [61];

2. Агрегированные ЛПНП (аг-ЛПНП) — частицы, которые подверглись агрегации. Согласно некоторым исследованиям, агрегация ЛПНП не обратима и, по сути, является слиянием частиц. Согласно J.C. Khoo и с соавторами (1992), аг-ЛПНП распознаются ЛПНП-рецептором и LRP1, аналогично нативным ЛПНП. Альтернативные пути проникновения аг-ЛПНП или ас-ЛПНП в клетку не изучены [56];

3. Окисленные ЛПНП. В исследованиях *in vitro* к этому классу относят ЛПНП, которые в результате окисления, не распознаются ЛПНП-рецептором, но распознаются сквенджер-рецепторами LOX1, CD36, сквенджер-рецептором А (SR-A), stabilin-1 [16, 17, 45, 52];

4. Минимально модифицированные ЛПНП (мм-ЛПНП) — это ЛПНП, которые подверглись окислению, но распознаются ЛПНП-рецептором [52];

5. Ацетилированные ЛПНП (ацЛПНП) — искусственные аналоги окисленных ЛПНП, не существуют в природе. Рецепторы, отвечающие за захват ацЛПНП: CD36, SR-A, Stabilin-1 [39, 41, 44];

6. Циркулирующие множественно-модифицированные ЛПНП (цм-ЛПНП). В.В. Тертовым с соавторами были исследованы ЛПНП, выделенные из крови больных атеросклерозом [74]. В этом исследовании была обнаружена подфракция ЛПНП, способная вызывать накопление липидов и, в первую очередь, эфиров холестерина в гладкомышечных клетках непораженной интимы аорты человека [71]. Такие ЛПНП характеризовались пониженным содержанием сиаловой кислоты, меньшим диаметром частиц, повышенной плотностью, низкой скоростью дегградации и способностью к спонтанной агрегации [58, 70—74]. Такие ЛПНП были названы цм-ЛПНП.

Поглощение ЛПНП

Процесс поглощения внеклеточных молекул, в том числе ЛПНП, макрофагами называется эндоцитозом. Наиболее распространенной формой эндоцитоза, используемой для поглощения ЛПНП является клатрин-зависимый рецептор-опосредованный эндоцитоз. В процессе эндоцитоза молекулы ЛПНП распознаются рецепторами на поверхности макрофагов. Процесс распознавания ЛПНП производится внеклеточными доменами рецепторов и индуцирует модификации их внутриклеточных доменов, приводящих к формированию адапторных комплексов, инвагинации плазматической мембраны, формированию клатринового слоя на внутриклеточной поверхности мембраны и в итоге образованию покрытой клатрином везикулы. Покрытые клатрином везикулы, содержащие комплекс рецептора и ЛПНП, транспортируются в сортировочный эндосомальный компартмент для дальнейшего транспорта в лизосомы, где ЛПНП должен быть расщеплен при помощи лизосомальных ферментов (рис. 2А) [12, 13, 77]. Однако чрезмерная перегрузка макрофагов ЛПНП приводит к тому, что макрофаги не справляются с деградацией ЛПНП, а внутриклеточное накопление ЛПНП является критическим фактором образования пенистой клетки. В настоящее время вопрос о том, какой внутриклеточный механизм отказывает первым и что является узким местом в этом процессе, не решен. Нами интенсивно разрабатывается несколько гипотез, в том числе недоста-

ток скавенджер рецепторов, неспособность цитоскелета к динамичным перестройкам в ответ на повышение интенсивности эндоцитоза, а так же недостаточное количество лизосомальных ферментов.

Если частицы ас-ЛПНП своими размерами превышают несколько десятков нанометров, захват ЛПНП может происходить посредством фагоцитоза. Во время фагоцитоза большие частицы ЛПНП могут связываться с несколькими рецепторами (рис. 1). Образование фагосом происходит посредством образования псевдоподий, при котором необходимыми процессами являются как локальная реорганизация субмембранного актинового цитоскелета, так и активное привлечение микротрубочек (рис. 2Б) [10, 40, 49].

Существуют отдельные наблюдения, указывающие на третий тип поглощения ЛПНП макрофагами [38]. При исследовании свойств аг-ЛПНП было обнаружено, что процесс захвата аг-ЛПНП макрофагами происходит атипично. При помощи электронной микроскопии были визуализированы цепочки аг-ЛПНП, которые находились в так называемых соединенных между собой мембранных компартментах. Данный процесс был назван патоцитозом (рис. 2В). В этой экспериментальной модели макрофаги были получены из моноцитов, при помощи инкубации в культуре в течение 2 недель. Аг-ЛПНП добавлялись в концентрации 100 мкг/мл, время инкубации с аг-ЛПНП 1 сут. Следует отметить, что данный процесс не был подробно изучен, и нет подтверждений тому, что он имеет место *in vivo*.

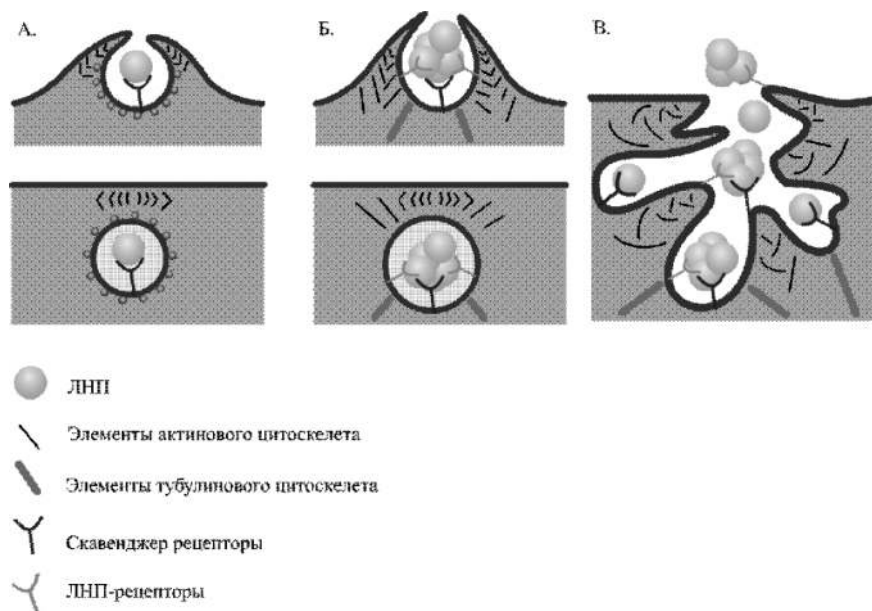


Рис. 2. Визуализация процесса поглощения аг-ЛПНП макрофагом:

А — одиночные молекулы модифицированных ЛПНП или маленькие агрегаты (<math><0,1 \mu\text{m}</math>), связавшись со скавенджер рецептором, захватываются в везикулу (размер везикул около 0,4 мкм), покрытую клатрином; Б — крупные агрегаты (>0,1 мкм) связываются с группой рецепторов и захватываются в фагосомы (размер фагосом около 1,4 мкм) [38]; В — агрегированные ЛПНП вследствие патоцитоза оказываются в соединенных между собой мембранных компартментах.

Отток холестерина

Начальным этапом процесса обратного транспорта холестерина в печень для утилизации, является процесс оттока холестерина из клетки. Нарушения в этом процессе вместе с высоким уровнем захвата ЛПНП могут привести к формированию пенных клеток. Одним из ключевых этапов оттока является перенос холестерина на специфичные внеклеточные акцепторы, такие, как липопротеиды высокой плотности (ЛВП) и составляющие его аполипопротеины (A-I, A-II, E, J, и A-IV) [12, 13].

Важную роль в процессе оттока холестерина играют также ABC-транспортёры (АТФ-связывающий кассетный транспортёр). В основном это два транспортёра ABCA1 и ABCG1. ABCA1 — это трансмембранный белок, состоящий из 2261 аминокислот, массой 240 кДа, который использует энергию АТФ для транспорта различных субстратов через клеточную мембрану [57]. Также макрофагами экспрессируется ABCG1 [24]. Этот транспортёр осуществляет отток внутриклеточного холестерина и фосфолипидов из макрофагов в молекулы ЛВП [24, 36].

Роль скавенджер рецепторов в формировании пенных клеток определяется не только их участием в процессе захвата модифицированных ЛПНП, но также и их ролью в процессе оттока холестерина [41]. Скавенджер рецептор B1 (SR-BI) связывается с широким спектром аполипопротеинов и частиц липопротеидов и усиливает транспорт холестерина по градиенту концентрации по направлению к фосфолипид-содержащим акцепторам [12, 13, 35, 66]. В гепатоцитах (SR-BI) отвечает за поглощение холестерина, а в периферических клетках, включая макрофаги, он может быть посредником в процессе оттока холестерина. В разных типах клеток, в том числе и в макрофагах, скорость оттока холестерина, осуществляемого ЛВП или плазмой, коррелирует с уровнем экспрессии SR-BI. При этом экспрессия мРНК SR-BI была показана в утолщенной интиме аорты апоЕ-нокаутных мышей с атеросклерозом [35].

Роль SR-BI и ABC-транспортёров в формировании пенных клеток по-прежнему нуждается в изучении с использованием различных моделей атеросклероза *in vivo*. У больных семейной гиперхолестеринемией часто наблюдается низкий уровень холестерина в ЛВП, что, в свою очередь, может быть связано с нарушениями в процессе обратного транспорта холестерина. Большие частицы ЛВП2, выделенные из крови больных семейной гиперхолестеринемией, проявляют пониженную способность к оттоку свободного холестерина независимо от того, участвуют в этом процессе рецепторы SR-BI, или транспортёры ABCG1 [8]. Кроме того, была обнаружена обратная зависимость между SR-BI-зависимым оттоком холе-

стерина в частицы ЛВП2 и толщиной интимы-медии [8]. Однако, для ответа на вопрос, вызвано ли это нарушением активности SR-BI или нет, необходимо проведение экспериментальных исследований.

Так же как и SR-BI, скавенджер рецептор CD36 способен связываться с ЛВП и переносить эфиры холестерина как внутрь клетки, так и во внеклеточное пространство. Исследование геномных aberrаций показало, что область хромосомы 7q, содержащая ген *CD36*, связана с компонентами метаболического синдрома, включая ЛВП [2]. Более того, была выявлена строгая взаимосвязь между полиморфизмами единичных нуклеотидов в гене *CD36* и уровнем холестерина в ЛВП [48]. Популяционное исследование влияния пятнадцати полиморфизмов единичных нуклеотидов в гене *CD36* на экспрессию моноцитами CD36 и на уровень ЛВП позволило выявить, что 4 из 15 проанализированных полиморфизмов (rs1761667, rs3211909, rs3211913, rs3211938) влияют на экспрессию CD36, причем уровень CD36 коррелировал с уровнем ЛПОНП, но обратно коррелировал с уровнем ЛВП [48]. Эти данные позволяют предположить, что варианты последовательности гена, уменьшающие экспрессию CD36 в моноцитах, способствуют активации защитных метаболических реакций.

Роль CD36 в транспорте холестерина была исследована также на *CD36^{-/-}* мышях [81]. У *CD36^{-/-}* мышей наблюдалось усиление оттока холестерина и фосфолипидов, хотя уровень накопления холестерина был снижен. Такая роль CD36 может быть связана с системой ABC-транспортёров посредством как внутриклеточного сигналинга, так и транспорта [11]. Суммируя данные, полученные в популяционных исследованиях и на мышных моделях, можно сделать вывод, что CD36 своим участием в процессе оттока холестерина может способствовать развитию атеросклероза.

Заключение

Механизмы накопления холестерина и образования пенных клеток до конца не изучены. В последнее время гипотеза о том, что окисленные ЛПНП играют ключевую роль в развитии атеросклероза, имела наибольшую популярность, однако, получить какие-либо результаты по использованию антиоксидантов в качестве лечения сердечно-сосудистых заболеваний не удалось [52]. Изучение ас-ЛПНП, в свою очередь, пользовалось меньшей популярностью, и результаты, получаемые разными исследователями, неоднозначны. Во многом это происходит из-за различий в методиках агрегации ЛПНП в лабораторных условиях. Многие исследователи используют интенсивное взбалтывание ЛПНП, полученных из крови здоровых доноров [19, 38, 47]. Такие условия эксперимента пока еще очень далеки от ситуации имеющей место в организме. Ис-

пользование ЛПНП, выделенных из крови больных атеросклерозом, в состав которых входит подфракция цм-ЛПНП, а также инициация спонтанной агрегации таких ЛПНП в условиях 37°C в течение 4–6 ч позволяют максимально приблизить экспериментальную модель для изучения клеточных механизмов развития атеросклероза к ситуации *in vivo*.

Каковы способы поверхностного связывания ассоциированных ЛПНП? Каков путь их захвата и накопления, а также характер активации макрофагов в ответ на присутствие ассоциированных ЛПНП? Ответы на эти вопросы намного приблизят нас к пониманию развития атеросклероза и предотвращению многих сердечно-сосудистых заболеваний.

Работа была поддержана Министерством образования и науки РФ и Федеральным Министерством образования и науки Германии, проект RUS 10/B05.

Список литературы

1. **Ali Z.A., Bursill C.A., Douglas G., McNeill E., Papaspyridonos M., Tatham A.L., Bendall J.K., Akhtar A.M., Alp N.J., Greaves D.R., Channon K.M.** CCR2-mediated antiinflammatory effects of endothelial tetrahydrobiopterin inhibit vascular injury-induced accelerated atherosclerosis // *Circulation*. — 2008. — Vol. 118(14 Suppl). — S71-77.
2. **An P., Freedman B.I., Hanis C.L., Chen Y.D., Weider A.B., Schork N.J., Boerwinkle E., Province M.A., Hsiung C.A., Wu X., Quertermous T., Rao D.C.** Genome-wide linkage scans for fasting glucose, insulin, and insulin resistance in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Blood Pressure Program: evidence of linkages to chromosome 7q36 and 19q13 from meta-analysis // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54(3). — P. 909-914.
3. **Ancuta P., Liu K.Y., Misra V., Wacleche V.S., Gosse-lin A., Zhou X., Gabuzda D.** Transcriptional profiling reveals developmental relationship and distinct biological functions of CD16+ and CD16- monocyte subsets // *BMC Genomics*. — 2009. — Vol. 10. — P. 403.
4. **Badimon L., Storey R.F., Vilahur G.** Update on lipids, inflammation and atherothrombosis // *Thromb. Haemost.* — 2011. — Vol. 1. — S34-42.
5. **Badimon L., Vilahur G., Padro T.** Lipoproteins, Platelets, and Atherothrombosis // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2009. — Vol. 62(10). — P. 1161-1178.
6. **Barisione C., Garibaldi S., Ghigliotti G., Fabbì P., Altieri P., Casale M.C., Spallarossa P., Bertero G., Balbi M., Corsiglia L., Brunelli C.** CD14CD16 monocyte subset levels in heart failure patients // *Dis. Markers*. — 2010. — Vol. 28(2). — P. 115-124.
7. **Baumgartner I., Scheiner O., Holzinger C., Boltz-Nitulescu G., Klech H., Lassmann H., Rumpold H., Forster O., Kraft D.** Expression of the VEP13 antigen (CD16) on native human alveolar macrophages and cultured blood monocytes // *Immunobiology*. — 1988. — Vol. 177(3). — P. 317-326.
8. **Bellanger N., Orsoni A., Julia Z., Fournier N., Frisdal E., Duchene E., Bruckert E., Carrie A., Bonnefont-Rousselot D., Pirault J., Saint-Charles F., Chapman M.J., Lesnik P., Le Goff W., Guerin M.** Atheroprotective reverse cholesterol transport pathway is defective in familial hypercholesterolemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2011. — Vol. 31(7). — P. 1675-1681.
9. **Brocheriou I., Maouchea S., Duranda H., Braunersreuther V., Naourb G., Gratchev A., Koskasa F., Mach F., Kzhyskowska J., Ninio E.** Antagonistic regulation of macrophage phenotype by M-CSF and GM-CSF: Implications in atherosclerosis // *Atherosclerosis*. — 2011. — Vol. 214. — P. 316-324.
10. **Brown M.S., Goldstein J.L.** Receptor-mediated endocytosis: insights from the lipoprotein receptor system // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1979. — Vol. 76. — P. 3330-3337.
11. **Bujold K., Rhainds D., Jossart C., Febbraio M., Marleau S., Ong H.** CD36-mediated cholesterol efflux is associated with PPARgamma activation via a MAPK-dependent COX-2 pathway in macrophages // *Cardiovasc. Res.* — 2009. — Vol. 83(3). — P. 457-464.
12. **Burke B., Lewis C.E.** *The Macrophage*, Second Edition. — Oxford: б.н., 2002. — ed. Oxford University Press.
13. **Burke B., Lewis C.E.** *The macrophage*, second edition. — Oxford University Press, 2002.
14. **Cao C., Lawrence D.A., Li Y., Von Arnim C.A., Herz J., Su E.J., Makarova A., Hyman B.T., Strickland D.K., Zhang L.** Endocytic receptor LRP together with tPA and PAI-1 coordinates Mac-1-dependent macrophage migration // *EMBO J.* — 2006. — Vol. 25. — P. 1860-1870.
15. **Cesari M., Pahor M., Incalzi R.A.** Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions // *Cardiovasc. Ther.* — 2010. — Vol. 28(5). — P. 72-91.
16. **Chang M.K., Bergmark C., Laurila A., Horkko S., Han K.H., Friedman P., Dennis E.A., Witztum J.L.** Monoclonal antibodies against oxidized low-density lipoprotein bind to apoptotic cells and inhibit their phagocytosis by elicited macrophages: evidence that oxidation-specific epitopes mediate macrophage recognition // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1999. — Vol. 96(11). — P. 6353-6358.
17. **Chen M., Masaki T., Sawamura T.** LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis // *Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 95(1). — P. 89-100.
18. **Church M.W., Gramling, Frank C.** Plasminogen Activator Inhibitor-1 is an Aggregate Response Factor with Pleiotropic Effects on Cell Signaling in Vascular Disease and the Tumor Microenvironment // *Thromb. Res.* — 2010. — Vol. 125. — P. 377-381.
19. **Costales P., Aledo R., Vernia S., Das A., Shah V.H., Casado M., Badimon L., Llorente-Cortes V.** Selective role of sterol regulatory element binding protein isoforms in aggregated LDL-induced vascular low density lipoprotein receptor-related protein-1 expression // *Atherosclerosis*. — 2010. — Vol. 213(2). — P. 458-468.
20. **Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E.** Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview // *J. Interferon Cytokine Res.* — 2009. — Vol. 29(6). — P. 313-326.
21. **Drager L.F., Polotsky V.Y., Lorenzi-Filho G.** Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis // *Chest*. — 2011. — Vol. 140(2). — P. 534-542.
22. **Fantuzzi L., Spadaro F., Vallanti G., Canini I., Ramoni C., Vicenzi E., Belardelli F., Poli G., Gessani S.** Endogenous CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1) modulates human immunodeficiency virus type-1 replication and affects cytoskeleton organization in human monocyte-derived macrophages // *Blood*. — 2003. — Vol. 102(7). — P. 2334-2337.
23. **Galkina E., Ley K.** Leukocyte influx in atherosclerosis // *Curr. Drug Targets*. — 2007. — Vol. 8(12). — P. 1239-1248.
24. **Gelissen I.C., Harris M., Rye K.A., Quinn C., Brown A.J., Kockx M., Cartland S., Packianathan M., Kritcharides L., Jessup W.** ABCA1 and ABCG1 synergize to mediate cholesterol export to apoA-I // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26(3). — P. 534-540.

25. **Ghosh A.K., Vaughan D.E.** PAI-1 in tissue fibrosis // *J. Cell. Physiol.* — 2012. — Vol. 227(2). — P. 493-507.
26. **Goerdts S., Politz O., Schledzewski K., Birk R., Gratchev A., Guillot P., Hakiy N., Klemke C.D., Dippel E., Kodelja V., Orfanos C.E.** Alternative versus classical activation of macrophages // *Pathobiology.* — 1999. — Vol. 67(5-6). — P. 222-226.
27. **Gordon S., Martinez F.O.** Alternative activation of macrophages: mechanism and functions // *Immunity.* — 2010. — Vol. 32(5). — P. 593-604.
28. **Gordon S., Taylor P.R.** Monocyte and macrophage heterogeneity // *Nat. Rev. Immunol.* — 2005. — Vol. 5(12). — P. 953-964.
29. **Gratchev A., Guillot P., Hakiy N., Politz O., Orfanos E., Schledzewski K., Goerdts S.** Alternatively Activated Macrophages Differentially Express Fibronectin and Its Splice Variants and the Extracellular Matrix Protein b1G-H3. 2001: б.н. // *Scand. J. Immunol.* — 2001. — Vol. 53. — P. 386-392.
30. **Gratchev A., Kzhyshkowska J., Utikal J., Goerdts S.** Interleukin-4 and dexamethasone counterregulate extracellular matrix remodelling and phagocytosis in type-2 macrophages // *Scand. J. Immunol.* — 2005. — Vol. 61(1). — P. 10-17.
31. **Gratchev A., Sobenin I., Orekhov A., Kzhyshkowska J.** Monocytes as a diagnostic marker of cardiovascular diseases // *Immunobiology.* — 2012. — Vol. 217. — P. 476-482.
32. **Gratchev A., Kzhyshkowska J., Kothe K., Muller-Moliniet I., Kannookadan S., Utikal J., Goerdts S.** M1 and M2 can be re-polarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals // *Immunobiology.* — 2006. — Vol. 211. — P. 473-486.
33. **Grip O., Bredberg A., Lindgren S., Henriksson G.** Increased subpopulations of CD16(+) and CD56(+) blood monocytes in patients with active Crohn's disease // *Inflamm. Bowel. Dis.* — 2007. — Vol. 13(5). — P. 566-572.
34. **Hansson.** Inflammatory mechanisms in atherosclerosis // *J. Thromb. Haemost.* — 2009. — Vol. 1. — P. 328-331.
35. **Ji Y., Jian B., Wang N., Sun Y., Moya M.L., Phillips M.C., Rothblat G.H., Swaney J.B., Tall A.R.** Scavenger receptor BI promotes high density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272(34). — P. 20982-20985.
36. **Kennedy M.A., Barrera G.C., Nakamura K., Baldan A., Tarr P., Fishbein M.C., Frank J., Francone O.L., Edwards P.A.** ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation // *Cell Metab.* — 2005. — Vol. 1(2). — P. 121-131.
37. **Kolatukudy P.E., Niu J.** Inflammation, endoplasmic reticulum stress, autophagy, and the monocyte chemoattractant protein-1/CCR2 pathway // *Circ. Res.* — 2012. — Vol. 110(1). — P. 174-189.
38. **Kruth H.** Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2002. — Vol. 13(5). — P. 483-488.
39. **Kzhyshkowska J., Gratchev A., Brundiers H., Mami-di S., Krusell L., Goerdts S.** Phosphatidylinositol 3-kinase activity is required for stabilin-1-mediated endosomal transport of acLDL // *Immunobiology.* — 2005. — Vol. 210(2-4). — P. 161-173.
40. **Kzhyshkowska J., Krusell L.** Cross-talk between endocytic clearance and secretion in macrophages // *Immunobiology.* — 2009. — Vol. 214. — P. 576-593.
41. **Kzhyshkowska J., Neyen C., Gordon S.** Role of macrophage scavenger receptors in atherosclerosis // *Immunobiology.* — 2012. — Vol. 217. — P. 492-502.
42. **Kzhyshkowska J., Workman G., Cardo-Vila M., Arap W., Pasqualini R., Gratchev A., Krusell L., Goerdts S., Sage E.H.** Novel function of alternatively activated macrophages: stabilin-1-mediated clearance of SPARC // *J. Immunol.* — 2006. — Vol. 176(10). — P. 5825-5832.
43. **Kzhyshkowska J.** Multifunctional receptor stabilin-1 in homeostasis and disease // *Scientific World Journal.* — 2010. — Vol. 10. — P. 2039-53.
44. **Kzhyshkowska J., Gratchev A., Goerdts S.** Stabilin-1, a homeostatic scavenger // *J. Cell. Mol. Med.* — 2006. — Vol. 10. — P. 635-649.
45. **Levitan I., Volkov S., Subbaiah P.V.** Oxidized LDL: diversity, patterns of recognition, and pathophysiology // *Antioxid. Redox Signal.* — 2010. — Vol. 13(1). — P. 39-75.
46. **Ley K., Miller Y.I., Hedrick C.C.** Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2011. — Vol. 31(7). — P. 1506-1516.
47. **Llorente-Cortes V., Otero-Vignas M., Hurt-Camejo E., Martinez-Gonzalez J., Badimon L.** Human coronary smooth muscle cells internalize versican-modified LDL through LDL receptor-related protein and LDL receptors // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2002. — Vol. 22(3). — P. 387-393.
48. **Love-Gregory L., Sherva R., Sun L., Wasson J., Schappe T., Doria A., Rao D.C., Hunt S.C., Klein S., Neuman R.J., Permutt M.A., Abumrad N.A.** Variants in the CD36 gene associate with the metabolic syndrome and high-density lipoprotein cholesterol // *Hum. Mol. Genet.* — 2008. — Vol. 17(11). — P. 1695-1704.
49. **Luzio J.P., Parkinson M.D., Gray S.R., Bright N.A.** The delivery of endocytosed cargo to lysosomes // *Biochem. Soc. Trans.* — 2009. — Vol. 37. — P. 1019-1021.
50. **Ma Z., Paek D., Oh C.K.** Plasminogen activator inhibitor-1 and asthma: role in the pathogenesis and molecular regulation // *Clin. Exp. Allergy.* — 2009. — Vol. 39(8). — P. 1136-1144.
51. **Mestas J., Ley K.** Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis // *Trends Cardiovasc. Med.* 2008. — Vol. 18(6). — P. 228-232.
52. **Mitra S., Deshmukh A., Sachdeva R., Lu J., Mehta J.L.** Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy // *Am. J. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 342(2). — P. 135-142.
53. **Moore K.J., Tabas I.** Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis // *Cell.* — 2011. — Vol. 145(3). — P. 341-355.
54. **Mosig S., Rennert K., Krause S., Kzhyshkowska J., Neunubel K., Heller R., Funke H.** Different functions of monocyte subsets in familial hypercholesterolemia: potential function of CD14+ CD16+ monocytes in detoxification of oxidized LDL // *FASEB J.* — 2009. — Vol. 23(3). — P. 866-874.
55. **Mytar B., Gawlicka M., Szatanek R., Woioszyn M., Ruggiero I., Piekarska B., Zembala M.** Induction of intracellular cytokine production in human monocytes/macrophages stimulated with ligands of pattern recognition receptors // *Inflamm. Res.* — 2004. — Vol. 53(3). — P. 100-106.
56. **Oorni K., Pentikainen M.O., Ala-Korpela M., Kovanen P.T.** Aggregation, fusion, and vesicle formation of modified low density lipoprotein particles: molecular mechanisms and effects on matrix interactions // *J. Lipid. Res.* — 2000. — Vol. 41(11). — P. 1703-1714.
57. **Oram J.F.** HDL apolipoproteins and ABCA1: partners in the removal of excess cellular cholesterol // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23(5). — P. 720-727.
58. **Orekhov A.N., Tertov V.V., Kudryashov S.A., Smirnov V.N.** Triggerlike stimulation of cholesterol accumulation and DNA and extracellular matrix synthesis induced by atherogenic serum or low density lipoprotein in cultured cells // *Circ. Res.* — 1990. — Vol. 66:2. — P. 311-320.
59. **Papaspyridonos M., Smith A., Burnand K.G., Taylor P., Padayachee S., Suckling K.E.** et al. Novel candidate genes in unstable areas of human atherosclerotic plaques // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26. — P. 1837-1844.

60. **Parthasarathy S., Litvinov D., Selvarajan K., Garel-nabi M.** Lipid peroxidation and decomposition — conflicting roles in plaque vulnerability and stability // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2008. — Vol. 1781(5). — P. 221-231.
61. **Pennings M., Meurs I., Ye D., Out R., Hoekstra M., Van Berkel T.J., Van Eck M.** Regulation of cholesterol homeostasis in macrophages and consequences for atherosclerotic lesion development // *FEBS Lett.* — 2006. — Vol. 580(23). — P. 5588-5596.
62. **Rader D.J., Pure E.** Lipoproteins, macrophage function, and atherosclerosis: beyond the foam cell? // *Cell. Metab.* — 2005. — Vol. 1(4). — P. 223-230.
63. **Rautou P.E., Vion A.C., Amabile N., Chironi G., Simon A., Tedgui A., Boulanger C.M.** Microparticles, vascular function, and atherothrombosis // *Circ. Res.* — 2011. — Vol. 109(5). — P. 593-606.
64. **Reape T., Groot P.** Chemokines and atherosclerosis // *Atherosclerosis.* — 1999. — Vol. 147. — P. 213-225.
65. **Rizzo M., Kotur-Stevuljevic J., Berneis K., Spinaz G., Rini G.B., Jelic-Ivanovic Z., Spasojevic-Kalimanovska V., Vekic J.** Atherogenic dyslipidemia and oxidative stress: a new look // *Transl. Res.* — 2009. — Vol. 153(5). — P. 217-223.
66. **Rothblat G.H., de la Llera-Moya M., Atger V., Kellner-Weibel G., Williams D.L., Phillips M.C.** Cell cholesterol efflux: integration of old and new observations provides new insights. 1999 // *J. Lipid Res.* — Vol. 40(5). — P. 781-796.
67. **Schecter A., Calderon T., Berman A., McManus C., Fallon J., Rossikhina M.** et al. Human vascular smooth muscle cells possess functional CCR5 // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 5466-5471.
68. **Soran H., Durrington P.N.** Susceptibility of LDL and its subfractions to glycation // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2011. — Vol. 22(4). — P. 254-261.
69. **Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E., Khoo J.C., Witztum J.L.** Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 320(14). — P. 915-924.
70. **Tertov V.V., Orekhov A.N., Ryong L.H., Smirnov V.N.** Intracellular cholesterol accumulation is accompanied by enhanced proliferative activity of human aortic intimal cells // *Tissue Cell.* — 1988. — Vol. 20:6. — P. 849-854.
71. **Tertov V.V., Sobenin I.A., Gabbasov Z.A., Popov E.G., Jaakkola O., Solakivi T., Nikkari T., Smirnov V.N., Orekhov A.N.** Multiple-modified desialylated low density lipoproteins that cause intracellular lipid accumulation. Isolation, fractionation and characterization // *Lab. Invest.* — 1992. — Vol. 67:5. — P. 665-675.
72. **Tertov V.V., Sobenin I.A., Gabbasov Z.A., Popov E.G., Orekhov A.N.** Lipoprotein aggregation as an essential condition of intracellular lipid accumulation caused by modified low density lipoproteins // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1989. — Vol. 163:1. — P. 489-494.
73. **Tertov V.V., Sobenin I.A., Orekhov A.N.** Characterization of desialylated low-density lipoproteins which cause intracellular lipid accumulation // *Int. J. Tissue React.* — 1992. — Vol. 14:4. — P. 155-162.
74. **Tertov V.V., Sobenin I.A., Tonevitsky A.G., Orekhov A.N., Smirnov V.N.** Isolation of atherogenic modified (desialylated) low density lipoprotein from blood of atherosclerotic patients: separation from native lipoprotein by affinity chromatography // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1990. — Vol. 167:3. — P. 1122-1127.
75. **Upston J.M., Niu X., Brown A.J., Mashima R., Wang H., Senthilmohan R., Kettle A.J., Dean R.T., Stocker R.** Disease stage-dependent accumulation of lipid and protein oxidation products in human atherosclerosis // *Am. J. Pathol.* — 2002. — Vol. 160(2). — P. 701-710.
76. **Varin A., Gordon S.** Alternative activation of macrophages: immune function and cellular biology // *Immunobiology.* — 2009. — Vol. 214(7). — P. 630-641.
77. **Vieira O.V., Botelh R.J., Grinstein S.** Phagosome maturation: aging gracefully // *Biochem J.* — 2002. — Vol. 366. — P. 689-704.
78. **Witztum J.L., Steinberg D.** The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans? // *Trends Cardiovasc. Med.* — 2001. — Vol. 11(3-4). — P. 93-102.
79. **Yamashita T., Kawashima S., Ozaki M., Namiki M., Inoue N., Hirat., K., Yokoyama M.** Propagermanium reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knock-out mice via inhibition of macrophage infiltration // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 969-974.
80. **Yoshimura T., Yuhki N., Moore S.K., Appella E., Lerman M.I., Leonard.** Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). Full-length cDNA cloning, expression in mitogen-stimulated blood mononuclear leukocytes, and sequence similarity to mouse competence gene JE // *FEBS Lett.* — 1989. — Vol. 244. — P. 487-493.
81. **Yue P., Chen Z., Nassir F., Bernal-Mizrachi C., Finck B., Azhar S., Abumrad N.A.** Enhanced hepatic apoA-I secretion and peripheral efflux of cholesterol and phospholipid in CD36 null mice // *PLoS One.* — 2010. — Vol. 5(3). — e9906.

Поступила 12.05.12

Сведения об авторах:

Грачев Алексей Николаевич, д-р биол. наук ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Кжышковска Юлия Георгиевна, канд. биол. наук, зав. лаб. нанопатологии с группой нанохимии ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Орехов Александр Николаевич, д-р биол. наук, проф. зав. лаб. клеточных механизмов атерогенеза ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Собенин Игорь Александрович, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НИИОПП» РАМН, НИИ атеросклероза РАЕН