

МАКРОФАГИ И МЕТАБОЛИЗМ ЛИПОПРОТЕИДОВ В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ

Никифоров Никита Геннадьевич^{1,2,4}, Грачев Алексей Николаевич^{1,2}, Собенин Игорь Александрович², Орехов Александр Николаевич^{2,3}, Кжышковска Юлия Георгиевна^{1,2}

¹Медицинский Факультет Маннгейм Университета Рупрехта-Карла Гейдельберга, Маннгейм, Германия (Теодор-Куцер-Уфер 1-3, 68167 Маннгейм, Германия, Тел: +49 621 383 2440, Факс: +49 621 383 3815, E-Mail: julia.kzhyshkowska@umm.de), ²Научно-исследовательский Институт Общей Патологии и Патофизиологии Российской Академии Медицинских Наук, Москва, Россия; ³Научно-исследовательский Институт Атеросклероза, Инновационный Центр Сколково; ⁴Московский Физико-Технический Институт (Государственный Университет).

Резюме

Атеросклероз является причиной наиболее опасных заболеваний, приводящим к инфаркту миокарда, нестабильной стенокардии, внезапной сердечной смерти и инсульту головного мозга. Развитие атеросклероза сопровождается процессами, характерными для хронического воспаления, вызывая поражение интимы крупных артерий. Патологические взаимодействия между липопротеидами плазмы и клетками интимы, в том числе моноцитами/макрофагами приводит к образованию пенистых клеток - основного компонента атеросклеротической бляшки и играют ключевую роль в развитии атеросклеротического поражения. Настоящий 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 (эндоцитоз, фагоцитоз, и наименее изученный - патоцитоз), а так же участию различных молекулярных систем в обратном транспорте холестерина в макрофагах. Особое внимание уделено последним данным по участию скавенджер-рецепторов, как в процессах поглощения модифицированных липопротеидов, так и в обратном транспорте холестерина. В заключение, обсуждается наиболее актуальные и нерешенные вопросы в области механизмов функциональных взаимодействий между

макрофагами и липопротеидами: каковы способы распознавания, поглощения и внутриклеточного процессирования ассоциированных ЛНП и как ассоциированные ЛНП влияют на функциональное программирование макрофагов.

Ключевые слова:

Атеросклероз, липопротеид, эндоцитоз, фагоцитоз, скавенджер-рецептор, моноцит, макрофаг, воспаление.

MACROPHAGES AND LIPOPROTEIN METABOLISM IN ATHEROSCLEROTIC LESION

Nikiforov Nikita^{1,2,4}, Gratchev Alexei^{1,2}, Sobenin Igor², Orekhov Alexander^{2,3}, and Julia Kzhyhskowska^{1,2}

¹Medical Faculty Mannheim, Ruprecht-Karls University of Heidelberg, Mannheim, Germany (Theodor-Kutzer Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Germany, Tel: +49 621 383 2440, Fax: +49 621 383 3815, E-Mail: julia.kzhyhskowska@umm.de); ²Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia; ³Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Centre; ⁴Moscow Institute of Physics and Technology (State University).

Abstract

Atherosclerosis is one of the most life-threatening human disorders leading to myocardial infarction, unstable angina, sudden cardiac death, and ischemic stroke. Currently it is established that atherosclerosis is a chronic inflammatory disorder characterised by the development of lesions in intima of major arteries. Key role in the development of atherosclerosis play pathological cross-talk between plasma lipoproteins and cells of intima, such as monocytes/macrophages, resulting in the development of foamy cells that constitute a major component of atherosclerotic plaque. In our 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

Атеросклероз является следствием поражения интимы, слоя, располагающегося между эндотелием и медией, заселенной гладкомышечными клетками. Последствиями развития атеросклероза могут являться: инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть и инсульт. Липопротеиды плазмы и клетки интимы, включая макрофаги, играют ключевую роль в развитии атеросклеротического поражения. Взаимодействие атерогенных модифицированных липопротеидов и интимальных клеток приводит к формированию пенистых клеток [1]. В настоящем обзоре будут описаны основные этапы и механизмы взаимодействия липопротеидов и макрофагов.

Липопротеиды низкой плотности (ЛНП) преодолевают эндотелиальный слой и проникают в субэндотелиальную интиму, сосудистый субэндотелиальный слой, где они накапливаются, в том случае, если были подвергнуты атерогенным модификациям. Модифицированные ЛНП проявляют провоспалительные эффекты [2]. В месте протекания реакции воспалительного характера повышается локальная концентрация цитокинов, таких, как MCP-1/CCL2 (Monocyte chemotactic protein-1, моноцитарный хемотактический белок 1) (Рисунок 1). MCP-1/CCL2 является основным цитокином,

привлекающим моноциты в воспаленные участки различных тканей и органов [3,4]. На поверхности эндотелия, покрывающего очаг клеточной реакции, начинает экспрессироваться VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1, молекула межклеточной адгезии 1) и другие молекулы клеточной адгезии [5]. Моноциты привлекаются в места повышенной концентрации MCP-1 при помощи рецептора к MCP-1/CCR2, распознают VCAM и прикрепляются к поверхности воспаленного эндотелия (Рисунок 1).

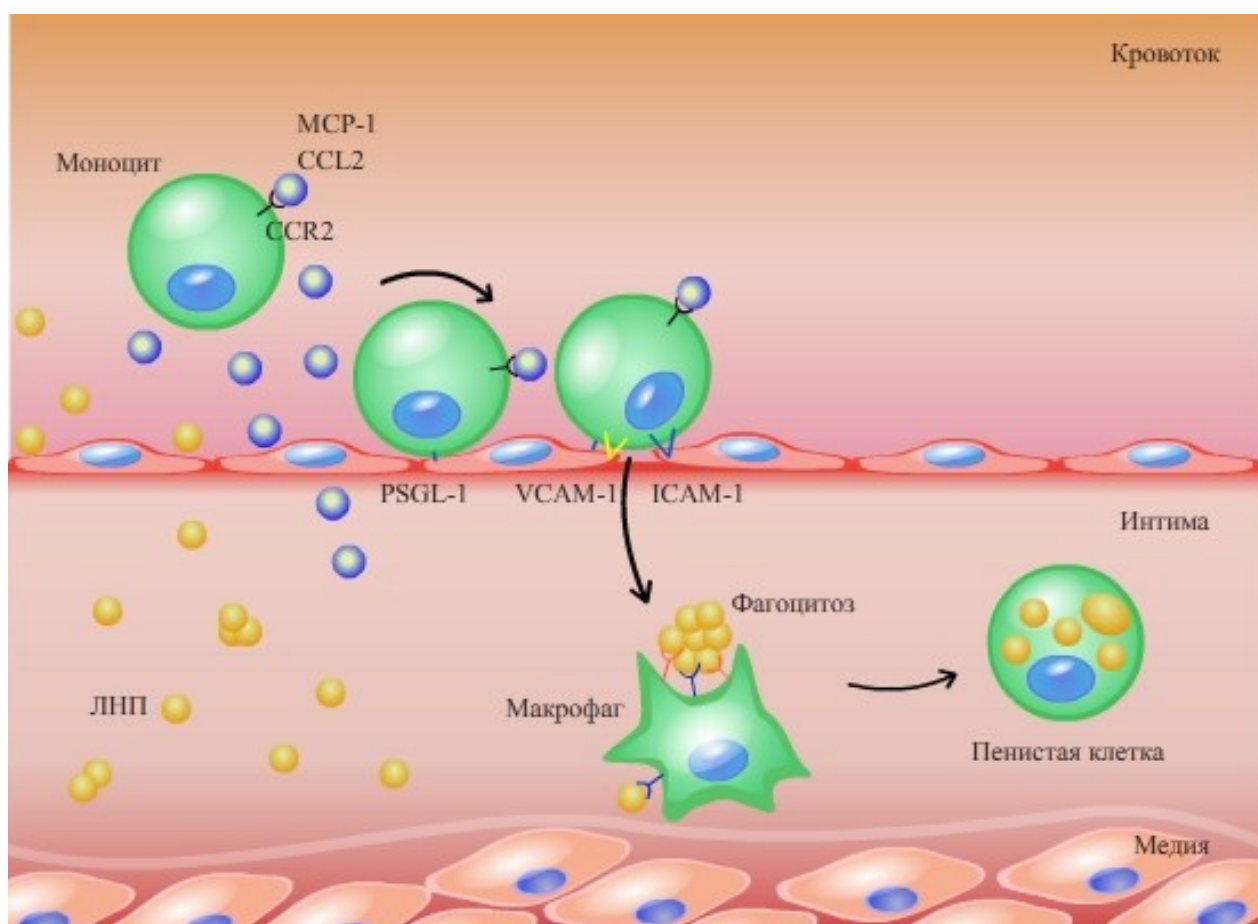


Рисунок 1. Инфильтрация моноцитов в интиму. ЛНП проникают в интиму, связываются с протеогликанами. Модификации также способствуют ассоциации липопротеидов, что ведет к их накоплению в клетках. Эти процессы вызывают ответ характеризующийся секрецией хемокинов (MCP-1/CCL2) и изменениями в экспрессии молекул клеточной адгезии. Повышенная экспрессия VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) способствует адгезии моноцитов в области поражения.

Связывание моноцитов с эндотелием происходит так же в результате взаимодействия Р-селектин гликопротеин лиганда 1 (PSGL-1) с эндотелиальным селектинами [6]. Моноциты в результате оказываются крепко 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 их соответствующие лиганды эндотелиальных клеток, VCAM-1 и ICAM-1, могут играть важную роль в процессах раннего атерогенеза [7,8]. Стоит отметить, что агрегация тромбоцитов на эндотелии атеросклеротического поражения может также вызывать взаимодействие моноцитов и эндотелия посредством активации NF- κ B сигналинга и экспрессии адгезионных молекул [6].

В настоящее время все больше экспериментальных подтверждений находит теория, что циркулирующие в крови моноциты гетерогенны по своим способностям трансмигрировать в места воспалений и способствовать дальнейшей амплификации воспалительных реакций. Однако, до сих пор является спорным вопрос, какие маркеры моноцитов характеризуют их провоспалительные свойства [9]. 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 [10-13].

Наше недавнее исследование совместно с коллегами из университета Йены (Германия) показало, что у больных с семейной [\(наследственной\) гиперхолестеринемией, при которой повышается уровень липопротеидов низкой плотности \(ЛПНП\)](#), экспрессия 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 [14].

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 [15] (). 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 к разрыву и образованию тромбов [8,16-18].

Активация макрофагов

Макрофаги играют важную роль в развитии атеросклероза. При помощи эндоцитоза и фагоцитоза макрофаги поглощают ассоциированные модифицированные ЛНП (ас-ЛНП), 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 [19-21], зависящие от цитокинов, производимых Т-хелперами 1 и 2 типов соответственно. Активация 1 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 так же, 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 [22-24]. 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 стабилин-1 [23,25,26]. Нашей лабораторией ранее было показано, 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 [27]. В тоже время процессы эндоцитоза и фагоцитоза активно стимулируются именно дексаметазоном, но не цитокинами. Одним из механизмов усиления дексаметазоном эндоцитоза и фагоцитоза является стимуляция поверхностной экспрессии скавенджер-рецепторов (scavenger receptors, SR) - основного класса

рецепторов отвечающих за поглощение модифицированных липопротеидов, апоптотических телец и других эндогенных молекул, молекулярных комплексов и частиц [27-31]. Нами было изучено влияние атерогенных условий в 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 М1 или ИЛ-4 – для М2. Исследовалась зависимость продукции типичных для М1 (ФНО-альфа) и М2 (ССЛ18) цитокинов от условий культивирования. Было показано, что наличие в среде сыворотки крови пациентов с атеросклерозом вызывает усиление продукции как ФНО-альфа, так и ССЛ18 [9,32].

Существует еще несколько цитокинов, выделяемых моноцитами/макрофагами во время атерогенеза, на которые следует обратить внимание [33]. СС-хемокин ССЛ2 продуцируется различными типами клеток в ответ на стимуляцию цитокинами и окислительный стресс [34]. При атерогенезе моноциты и макрофаги являются основным источником ССЛ2 [35], который регулирует их миграцию сквозь эндотелиальный слой в интиму [36] (Рисунок 1). Обнаружение экспрессии рецептора СС-хемокинов ССР5 в артериальных и венозных гладкомышечных тканях [37], а также повышение экспрессии мРНК ССР5 в атеросклеротических поражениях на поздних стадиях их развития [38,39], позволило предположить участие лигандов ССР5 в атерогенезе. Лигандами ССР5 являются СС-хемокины ССЛ3, ССЛ4 и ССЛ5. Различные исследования указывают на то, что ССЛ3 и ССЛ5 участвуют в атерогенезе. Так ССЛ5, выделяемый тромбоцитами, способен накапливаться на поверхности моноцитов и вызывать повышенную экспрессию адгезионных молекул эндотелиальными клетками. Роль ССЛ3 в атерогенезе менее очевидна, однако имеющиеся данные указывают на то, что он участвует в развитии атеромы и проникновении клеток в бляшки [33]. 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 [40,41]. Концентрация Serpin E1 в плазме и тканях очень низка в нормальных условиях, однако, при возникновении патологических процессов его концентрация возрастает [41-43]. Выделение различными типами клеток, в т.ч. макрофагами, Serpin E1 может являться следствием ответа на провоспалительные цитокины ФНО-альфа, ИЛ-1 или АФК [41]. Помимо тромбообразования, Serpin E1

участвует в проникновении макрофагов в сосудистую стенку. В работе Као и коллег 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 ЛНП-рецептором белок 1), тем самым препятствуя адгезии провоспалительных макрофагов [44].

Структура ЛНП

Липопротеиды – это структуры, состоящие из белков и фосфолипидов, которые осуществляют транспорт липидов в крови. ЛНП – это класс липопротеидов с плотностью в интервале 1.019-1.063 г/мл и диаметром 20-25нм [2]. Частицы ЛНП 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].

ЛНП могут подвергаться модификациям: при взаимодействии с компонентами внеклеточного матрикса, под влиянием различных протеаз, свободных радикалов, тромбина [46,47]. Существуют различные химические и структурные процессы, которые приводят к различным типам модификаций частиц ЛНП.

Существует несколько гипотез, согласно которым модифицированные ЛНП играют ключевую роль в развитии атеросклероза [2,45,48]. В частности, гипотеза, согласно которой окисленные ЛНП являются основным фактором формирования пенных клеток, в последнее время являлась наиболее распространенной, хотя и имела несколько противоречий [49-52]. Влияние агрегации ЛНП изучено в меньшей степени и имеет много белых пятен из-за различий в методиках изучения в разных лабораториях. Далее приведен список модификаций ЛНП и соответствующих им рецепторов известных на сегодняшний день.

1. Нативные ЛНП – в исследованиях *in vitro* это частицы, которые выделены из крови доноров и не подвергались никаким модификациям. Нативные ЛНП попадают в клетку посредством ЛНП-рецептора, рецептора липопротеидов очень низкой плотности и LRP1. [48]
2. Агрегированные ЛНП (аг-ЛНП) – частицы, которые подверглись агрегации. Согласно некоторым исследованиям, агрегация ЛНП не обратима и, по сути, является слиянием частиц. Согласно JC Khoo и коллегам (1992) аг-ЛНП распознаются ЛНП-рецептором и LRP1, аналогично нативным ЛНП. Альтернативные пути проникновения аг-ЛНП или ас-ЛНП в клетку не изучены. [53]
3. Окисленные ЛНП. В исследованиях *in vitro* к этому классу относят ЛНП, которые подвергнувшись окислению, не распознаются ЛНП-рецептором, но распознаются скавенджер-рецепторами LOX1, CD36, скавенджер-рецептором А (SR-A), stabilin-1. [45,54-56]
4. Минимально модифицированные ЛНП (мм-ЛНП) – это ЛНП, которые подверглись окислению, но распознаются ЛНП-рецептором. [54]
5. Ацетилированные ЛНП – являются искусственным аналогом окисленных ЛНП, не существуют в природе. Рецепторы, отвечающие за захват ац-ЛНП: CD36, SR-A, Stabilin-1 [25,29,31].
6. Циркулирующие множественно-модифицированные ЛНП (цм-ЛНП). Тертовым В.В. и коллегами были исследованы ЛНП, выделенные из крови больных атеросклерозом [57]. В этом исследовании была обнаружена подфракция ЛНП, способная вызывать накопление липидов и, в первую очередь, эфиров холестерина в гладкомышечных клетках непораженной интимы аорты человека [58]. Такие ЛНП характеризовались пониженным содержанием сиаловой кислоты, меньшим диаметром частиц, повышенной плотностью, низкой скоростью деградации и способностью к спонтанной агрегации [57-62]. Такие ЛНП были названы цм-ЛНП.

Поглощение ЛНП

Процесс поглощения внеклеточных молекул, в том числе ЛНП, макрофагами называется эндоцитозом. Наиболее распространенной формой эндоцитоза, используемой для поглощения ЛНП является клатрин-зависимый рецептор-опосредованный эндоцитоз. В процессе эндоцитоза молекулы ЛНП распознаются рецепторами на поверхности макрофагов. Процесс распознавания ЛНП 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 ЛНП, транспортируются в сортировочный эндосомальный компартмент для дальнейшего транспорта в лизосомы, где ЛНП должен быть расщеплен при помощи лизосомальных ферментов (Рисунок 2.А) [63,64]. Однако, чрезмерная перегрузка макрофагов ЛНП приводит к тому, что макрофаги не справляются с деградацией ЛНП, а внутриклеточное накопление ЛНП 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, является нерешенным. Нами интенсивно разрабатывается несколько гипотез, в том числе недостаток скавенджер рецепторов, неспособность цитоскелета к динамичным перестройкам в ответ на повышение интенсивности эндоцитоза, а так же недостаточное количество лизосомальных ферментов.

Если частицы ас-ЛНП своими размерами превышают несколько десятков нанометров, захват ЛНП может происходить посредством фагоцитоза. Во время фагоцитоза большие частицы ЛНП могут связываться с несколькими рецепторами (Рисунок 1). Образование фагосом происходит посредством образования псевдоподий, при котором необходимыми процессами являются как локальная реорганизация субмембранного актинового цитоскелета, так и активное привлечение микротрубочек. (Рисунок 2.Б) [65-67]

Существуют отдельные наблюдения, указывающие на третий тип поглощения ЛНП макрофагами [68]. Исследуя свойства аг-ЛНП было обнаружено, что процесс захвата аг-

ЛНП макрофагами происходит атипичным образом. При помощи электронной микроскопии были визуализированы цепочки аг-ЛНП, которые находились в так называемых соединенных между собой мембранных компартментах. Данный процесс был назван патоцитозом (Рисунок 2В). В этой экспериментальной модели макрофаги были получены из моноцитов, при помощи инкубации в культуре в течение 2 недель. Аг-ЛНП добавлялись в концентрации 100мкг/мл, время инкубации с аг-ЛНП 1 день. Следует отметить, что данный процесс не был подробно изучен, и нет подтверждений тому, что он имеет место *in vivo*.

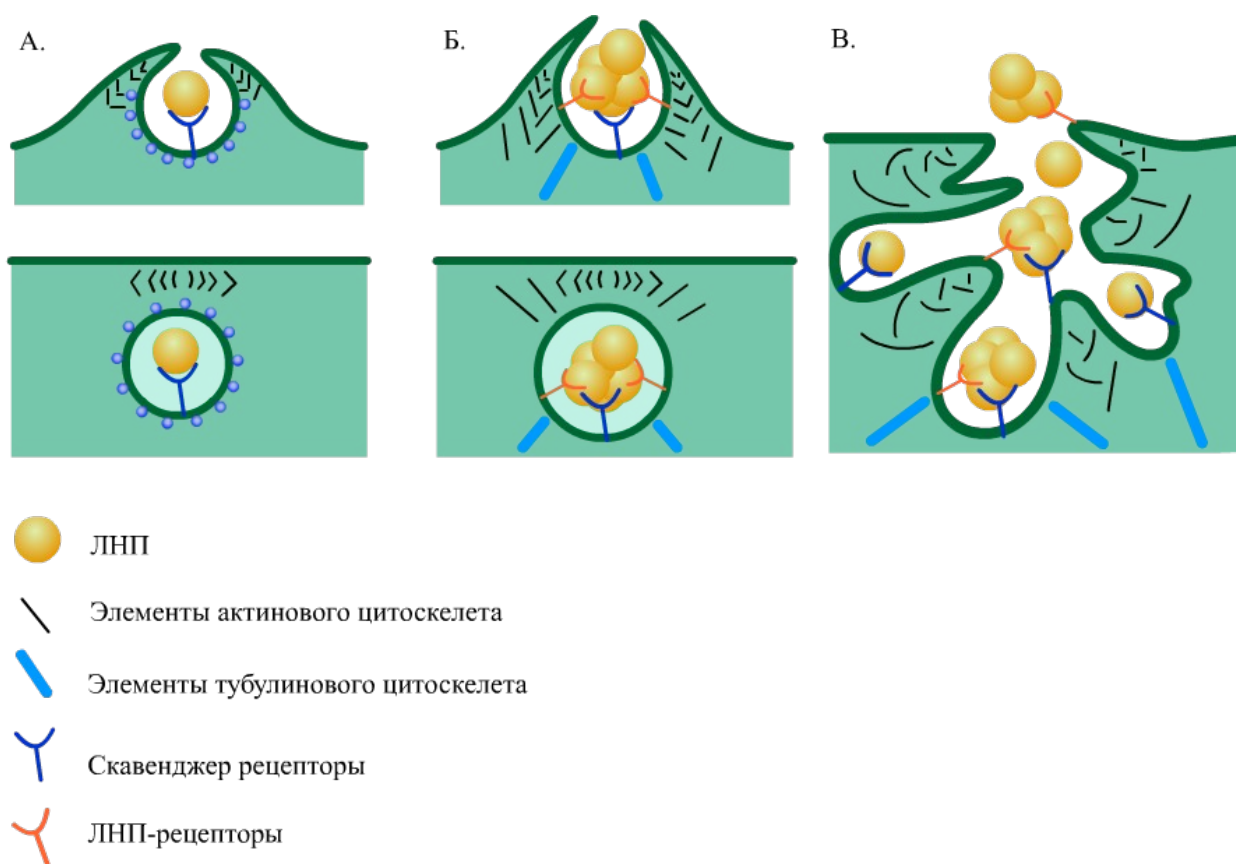


Рисунок 2. Визуализация процесса поглощения аг-ЛНП макрофагом. А. Одиночные молекулы модифицированных ЛНП или маленькие агрегаты (<0.1 мкм), связавшись со скавенджер рецептором, захватываются в везикулу (размер везикул около 0.4 мкм), покрытую клатрином. Б. Крупные агрегаты (>0.1 мкм) связываются с группой рецепторов и захватываются в фагосомы (размер фагосом около 1.4 мкм) [68]. В. Агрегированные ЛНП вследствие патоцитоза оказываются в соединенных между собой мембранных компартментах.

Отток холестерина

Начальным этапом процесса обратного транспорта холестерина, обеспечивающего его транспортировку в печень для утилизации, является процесс оттока холестерина из клетки. Нарушения в этом процессе вместе с высоким уровнем захвата ЛНП 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) [69].

Также важную роль в процессе оттока холестерина играют 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 [70]. Так же макрофагами экспрессируется ABCG1 [71]. Этот транспортёр осуществляет отток внутриклеточного холестерина и фосфолипидов из макрофагов в молекулы ЛВП [71,72].

Роль скавенджер рецепторов в формировании пенных клеток определяется не только их участием в процессе захвата модифицированных ЛНП, но также и их ролью в процессе оттока холестерина [31]. Скавенджер рецептор B1 (SR-B1) связывается с широким спектром аполипопротеинов и частиц липопротеидов и усиливает транспорт холестерина по градиенту концентрации по направлению к фосфолипид-содержащим акцепторам [69,73,74]. В гепатоцитах (SR-B1) 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-B1. При этом экспрессия мРНК SR-B1 была показана в утолщенной интиме аорты апоЕ-нокаутных мышей с атеросклерозом [73].

Вклад SR-B1 и ABC-транспортёров в формирование 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 транспортеры ABCG1 [75]. Кроме того, была обнаружена обратная зависимость между SR-B1-зависимым оттоком холестерина в частицы ЛВП2 и толщиной интимы-медии [75]. Однако, для ответа на вопрос, вызвано ли это нарушением активности SR-BI или нет, необходимо проведение экспериментальных исследований.

Также 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 [76]. Более того, была выявлена строгая взаимосвязь между полиморфизмами единичных нуклеотидов в гене CD36 и уровнем холестерина в ЛВП [77]. Популяционное исследование влияния пятнадцати полиморфизмов единичных нуклеотидов в гене CD36 на экспрессию моноцитов 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 липопротеидов очень низкой плотности, но обратно коррелировал с уровнем ЛВП [77]. 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^{-/-} мышах [78]. У CD36^{-/-} мышей наблюдалось усиление оттока холестерина и фосфолипидов, хотя уровень накопления холестерина был снижен. Такая роль CD36 может быть связана с системой ABC-транспортеров посредством как внутриклеточного сигналинга, так и транспорта [79]. Суммируя данные полученные в популяционных исследованиях и на мышинных моделях, можно сделать вывод, что CD36 своим участием в процессе оттока холестерина может способствовать развитию атеросклероза.

Заключение

Механизмы накопления холестерина и образования пенистых клеток до конца не изучены. В последнее время гипотеза о том, что окисленные ЛНП играют ключевую роль в развитии атеросклероза, имела наибольшую популярность, однако, получить какие-либо результаты по использованию антиоксидантов в качестве лечения сердечнососудистых заболеваний не удавалось [54]. Изучение ассоциированных ЛНП, в свою очередь, пользовалось меньшей популярностью, и результаты, получаемые разными исследователями, неоднозначны. Во многом это происходит из-за различий в методиках агрегации ЛНП в лабораторных условиях. Многие исследователи используют интенсивное взбалтывание ЛНП, полученных из крови здоровых доноров [68,80,81]. Такие условия эксперимента пока еще очень далеки от ситуации имеющей место в организме. Использование ЛНП, выделенных из крови больных атеросклерозом, в состав которых входит подфракция цм-ЛНП, а также инициация спонтанной агрегации таких ЛНП в условиях 37⁰С в течение 4-6 часов позволяют максимально приблизить экспериментальную модель для изучения клеточных механизмов развития атеросклероза к ситуации *in vivo*.

Каковы способы поверхностного связывания ассоциированных ЛНП? Каков путь их захвата и накопления, а так же характер активации макрофагов в ответ на присутствие ассоциированных ЛНП? Ответы на эти вопросы намного приблизят нас к пониманию развития атеросклероза и предотвращению многих сердечнососудистых заболеваний.

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

Список литературы

1. *Update on lipids, inflammation and atherothrombosis.* **Badimon L, Storey RF, Vilahur G.** 2011 г., *Thromb Haemost.*, Т. 1, стр. S34-42.
2. *Lipoproteins, Platelets, and Atherothrombosis.* **Badimón L, Vilahur G, Padró T.** 2009 г., *Rev Esp Cardiol.*, Т. 62(10), стр. 1161-78.
3. *Inflammation, endoplasmic reticulum stress, autophagy, and the monocyte chemoattractant protein-1/CCR2 pathway.* **Kolattukudy PE, Niu J.** 2012 г., *Circ Res.*, Т. 110(1), стр. 174-89.
4. *Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview.* **Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE.** 2009 г., *J Interferon Cytokine Res.*, Т. 29(6), стр. 313-26.
5. *Leukocyte influx in atherosclerosis.* **Galkina E, Ley K.** 2007 г., *Curr Drug Targets.*, Т. 8(12), стр. 1239-48.
6. *Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis.* **Mestas J, Ley K.** 2008 г., *Trends Cardiovasc Med.*, Т. 18(6), стр. 228-32.
7. *Microparticles, vascular function, and atherothrombosis.* **Rautou PE, Vion AC, Amabile N, Chironi G, Simon A, Tedgui A, Boulanger CM.** 2011 г., *Circ Res.*, Т. 109(5), стр. 593-606.
8. *Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis.* **Moore KJ, Tabas I.** 2011 г., *Cell.*, Т. 145(3), стр. 341-55.
9. *Monocytes as a diagnostic marker of cardiovascular diseases.* **Gratchev A, Sobenin I, Orekhov A, Kzhyshkowska J.** 2012 г., *Immunobiology*, Т. 217, стр. 476-482.
10. *Expression of the VEP13 antigen (CD16) on native human alveolar macrophages and cultured blood monocytes.* **Baumgartner I, Scheiner O, Holzinger C, Boltz-Nitulescu G, Klech H, Lassmann H, Rumpold H, Förster O, Kraft D.** 1988 г., *Immunobiology*, Т. 177(3), стр. 317-26.

11. *Transcriptional profiling reveals developmental relationship and distinct biological functions of CD16+ and CD16- monocyte subsets.* **Ancuta P, Liu KY, Misra V, Wacleche VS, Gosselin A, Zhou X, Gabuzda D.** 2009 г., BMC Genomics, Т. 10, стр. 403.
12. *CD14CD16 monocyte subset levels in heart failure patients.* **Barisione C, Garibaldi S, Ghigliotti G, Fabbi P, Altieri P, Casale MC, Spallarossa P, Bertero G, Balbi M, Corsiglia L, Brunelli C.** 2010 г., Dis Markers., Т. 28(2), стр. 115-24.
13. *Increased subpopulations of CD16(+) and CD56(+) blood monocytes in patients with active Crohn's disease.* **Grip O, Bredberg A, Lindgren S, Henriksson G.** 2007 г., Inflamm Bowel Dis., Т. 13(5), стр. 566-72.
14. *Different functions of monocyte subsets in familial hypercholesterolemia: potential function of CD14+ CD16+ monocytes in detoxification of oxidized LDL.* **Mosig S, Rennert K, Krause S, Kzhyskowska J, Neunübel K, Heller R, Funke H.** 2009 г., FASEB J., Т. 23(3), стр. 866-74.
15. *Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis.* **Ley K, Miller YI, Hedrick CC.** 2011 г., Arterioscler Thromb Vasc Biol., Т. 31(7), стр. 1506-16.
16. *Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis.* **Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G.** 2011 г., Chest., Т. 140(2), стр. 534-42.
17. *Inflammatory mechanisms in atherosclerosis.* **Hansson.** 2009 г., J Thromb Haemost., Т. 1, стр. 328-31.
18. *Lipoproteins, macrophage function, and atherosclerosis: beyond the foam cell?* **Rader DJ, Puré E.** 2005 г., Cell Metab., Т. 1(4), стр. 223-30.
19. *Alternative versus classical activation of macrophages.* **Goerdts S, Politz O, Schledzewski K, Birk R, Gratchev A, Guillot P, Hakiy N, Klemke CD, Dippel E, Kodolja V, Orfanos CE.** 1999 г., Pathobiology, Т. 67(5-6), стр. 222-6.
20. *Monocyte and macrophage heterogeneity.* **Gordon S, Taylor PR.** 2005 г., Nat Rev Immunol., Т. 5(12), стр. 953-64.

21. *Alternative activation of macrophages: immune function and cellular biology.* **Varin A, Gordon S.** 2009 г., Immunobiology, Т. 214(7), стр. 630-41.
22. *Antagonistic regulation of macrophage phenotype by M-CSF and GM-CSF: Implication in atherosclerosis.* **Brochérioua I, Maouchea S, Duranda H, Braunersreutherc V, Naourb G, Gratchevd A, Koskasa F, Machc F, Kzhyshkowska J, Ninioa E.** 2011 г., Atherosclerosis, Т. 214, стр. 316-324.
23. *Alternatively Activated Macrophages Differentially Express Fibronectin and Its Splice Variants and the Extracellular Matrix Protein big-H3.* **Gratchev A, Guillot p, Hakiy N, Politz O, Orfanos E, Schledzewski K, Goerdts S.** 2001 : б.н., 2001 г., Scand. J. Immunol, Т. 53, стр. 386-392.
24. *Alternative activation of macrophages: mechanism and functions.* **Gordon S, Martinez FO.** 2010 г., Immunity., Т. 32(5), стр. 593-604.
25. *Stabilin-1, a homeostatic scavenger.* **Kzhyshkowska, J., Gratchev, A., Goerdts, S.** 2006 г., J. Cell Mol. Med., Т. 10, стр. 635–649.
26. *M1 and M2 can be re-polarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals.* **GratchevA, Kzhyshkowska J, Kothe K, Muller-Molinet I, Kannookadan S, Utikal J, Goerdts S.** 2006 г., Immunobiology, Т. 211, стр. 473-486.
27. *Interleukin-4 and dexamethasone counterregulate extracellular matrix remodelling and phagocytosis in type-2 macrophages.* **Gratchev A, Kzhyshkowska J, Utikal J, Goerdts S.** 2005 г., Scand J Immunol., Т. 61(1), стр. 10-17.
28. *Novel function of alternatively activated macrophages: stabilin-1-mediated clearance of SPARC.* **Kzhyshkowska J, Workman G, Cardó-Vila M, Arap W, Pasqualini R, Gratchev A, Krusell L, Goerdts S, Sage EH.** 2006 г., J Immunol., Т. 176(10), стр. 5825-32.
29. *Phosphatidylinositide 3-kinase activity is required for stabilin-1-mediated endosomal transport of acLDL.* **Kzhyshkowska J, Gratchev A, Brundiers H, Mamidi S, Krusell L, Goerdts S.** 2005 г., Immunobiology., Т. 210(2-4), стр. 161-73.

30. *Multifunctional receptor stabilin-1 in homeostasis and disease.* **Kzhyshkowska, J.** 2010 г., ScientificWorldJournal., Т. 10, стр. 2039-53.
31. *Role of macrophage scavenger receptors in atherosclerosis.* **Kzhyshkowska J, Neyen C, Gordon S.** 2012 г., Immunobiology, Т. 217, стр. 492-502.
32. *Induction of intracellular cytokine production in human monocytes/macrophages stimulated with ligands of pattern recognition receptors.* **Mytar B, Gawlicka M, Szatanek R, Woloszyn M, Ruggiero I, Piekarska B, Zembala M.** 2004 г., Inflamm Res, Т. 53(3), стр. 100-6.
33. *Chemokines and atherosclerosis.* **Reape T, Groot P.** 1999 г., Atherosclerosis, Т. 147, стр. 213-225.
34. *Endogenous CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1) modulates human immunodeficiency virus type-1 replication and affects cytoskeleton organization in human monocyte-derived macrophages.* **Fantuzzi L, Spadaro F, Vallanti G, Canini I, Ramoni C, Vicenzi E, Belardelli F, Poli G, Gessani S.** 2003 г., Blood., Т. 102(7), стр. 2334-7.
35. *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.* **Yoshimura T, Yuhki N, Moore SK, Appella E, Lerman MI, Leonard.** 1989 г., FEBS Lett, Т. 244, стр. 487-493.
36. *Propagermanium reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knock-out mice via inhibition of macrophage infiltration.* **Yamashita, T., Kawashima, S., Ozaki, M., Namiki, M., Inoue, N., Hirata, K., Yokoyama, M.** 2002 г., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., Т. 22, стр. 969–974.
37. *Human vascular smooth muscle cells possess functional CCR5.* **Schecter A, Calderon T, Berman A, McManus C, Fallon J, Rossikhina M et al.** 2000 г., J Biol Chem, Т. 275, стр. 5466-5471.
38. *CCR2-mediated antiinflammatory effects of endothelial tetrahydrobiopterin inhibit vascular injury-induced accelerated atherosclerosis.* **Ali ZA, Bursill CA, Douglas G, McNeill E, Papaspyridonos M, Tatham AL, Bendall JK, Akhtar AM, Alp NJ, Greaves DR, Channon KM.** 2008 г., Circulation, Т. 118(14 Suppl), стр. S71-7.

39. *Novel candidate genes in unstable areas of human atherosclerotic plaques.* **Papaspyridonos M, Smith A, Burnand KG, Taylor P, Padayachee S, Suckling KE et al.** 2006 г., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Т. 26, стр. 1837-1844.
40. *PAI-1 in tissue fibrosis.* **Ghosh AK, Vaughan DE.** 2012 г., *J Cell Physiol*, Т. 227(2), стр. 493-507.
41. *Plasminogen Activator Inhibitor-1 is an Aggregate Response Factor with Pleiotropic Effects on Cell Signaling in Vascular Disease and the Tumor Microenvironment.* **Church, Mark W. Gramling and Frank C.** 2010 г., *Thromb Res.*, Т. 125, стр. 377-381.
42. *Plasminogen activator inhibitor-1 and asthma: role in the pathogenesis and molecular regulation.* **Ma Z, Paek D, Oh CK.** 2009 г., *Clin Exp Allergy.*, Т. 39(8), стр. 1136-44.
43. *Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions.* **Cesari M, Pahor M, Incalzi RA.** 2010 г., *Cardiovasc Ther.* , Т. 28(5), стр. 72-91.
44. *Endocytic receptor LRP together with tPA and PAI-1 coordinates Mac-1-dependent macrophage migration.* **Cao C, Lawrence DA, Li Y, Von Arnim CA, Herz J, Su EJ, Makarova A, Hyman BT, Strickland DK, Zhang L.** 2006 г., *EMBO J.*, Т. 25, стр. 1860-1870.
45. *Oxidized LDL: diversity, patterns of recognition, and pathophysiology.* **Levitan I, Volkov S, Subbaiah PV.** 2010 г., *Antioxid Redox Signal.*, Т. 13(1), стр. 39-75.
46. *Lipid peroxidation and decomposition--conflicting roles in plaque vulnerability and stability.* **Parthasarathy S, Litvinov D, Selvarajan K, Garelnabi M.** 2008 г., *Biochim Biophys Acta*, Т. 1781(5), стр. 221-31.
47. *Susceptibility of LDL and its subfractions to glycation.* **Soran H, Durrington PN.** 2011 г., *Curr Opin Lipidol.*, Т. 22(4), стр. :254-61.
48. *Regulation of cholesterol homeostasis in macrophages and consequences for atherosclerotic lesion development.* **Pennings M, Meurs I, Ye D, Out R, Hoekstra M, Van Berkel TJ, Van Eck M.** 2006 г., *FEBS Lett.*, Т. 580(23), стр. 5588-96.

49. *Atherogenic dyslipidemia and oxidative stress: a new look.* **Rizzo M, Kotur-Stevuljevic J, Berneis K, Spinas G, Rini GB, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V, Vekic J.** 2009 г., *Transl Res.*, Т. 153(5), стр. 217-23.
50. *Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity.* **Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL.** 1989 г., *N Engl J Med*, Т. 320(14), стр. 915-24.
51. *Disease stage-dependent accumulation of lipid and protein oxidation products in human atherosclerosis.* **Upston JM, Niu X, Brown AJ, Mashima R, Wang H, Senthilmohan R, Kettle AJ, Dean RT, Stocker R.** 2002 г., *Am J Pathol.*, Т. 160(2), стр. 701-10.
52. *The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans?* **Witztum JL, Steinberg D.** 2001 г., *Trends Cardiovasc Med.*, Т. 11(3-4), стр. 93-102.
53. *Aggregation, fusion, and vesicle formation of modified low density lipoprotein particles: molecular mechanisms and effects on matrix interactions.* **Oörni K, Pentikäinen MO, Ala-Korpela M, Kovanen PT.** 2000 г., *J Lipid Res.*, Т. 41(11), стр. 1703-14.
54. *Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy.* **Mitra S, Deshmukh A, Sachdeva R, Lu J, Mehta JL.** 2011 г., *Am J Med Sci.*, Т. 342(2), стр. 135-42.
55. *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.* **Chang MK, Bergmark C, Laurila A, Hörkkö S, Han KH, Friedman P, Dennis EA, Witztum JL.** 1999 г., *Proc Natl Acad Sci U S A.*, Т. 96(11), стр. 6353-8.
56. *LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis.* **Chen M, Masaki T, Sawamura T.** 2002 г., *Pharmacol Ther.*, Т. 95(1), стр. 89-100.
57. *Isolation of atherogenic modified (desialylated) low density lipoprotein from blood of atherosclerotic patients: separation from native lipoprotein by affinity chromatography.* **Tertov**

VV, Sobenin IA, Tonevitsky AG, Orekhov AN, Smirnov VN. 1990 r., *Biochem Biophys Res Commun*, T. 167:3, стр. 1122-7.

58. *Multiple-modified desialylated low density lipoproteins that cause intracellular lipid accumulation. Isolation, fractionation and characterization.* **Tertov VV, Sobenin IA, Gabbasov ZA, Popov EG, Jaakkola O, Solakivi T, Nikkari T, Smirnov VN, Orekhov AN.** 1992 r., *Lab Invest*, T. 67:5, стр. 665-75.

59. *Lipoprotein aggregation as an essential condition of intracellular lipid accumulation caused by modified low density lipoproteins.* **Tertov VV, Sobenin IA, Gabbasov ZA, Popov EG, Orekhov AN.** 1989 r., *Biochem Biophys Res Commun*, T. 163:1, стр. 489-94.

60. *Intracellular cholesterol accumulation is accompanied by enhanced proliferative activity of human aortic intimal cells.* **Tertov VV, Orekhov AN, Ryong LH, Smirnov VN.** 1988 r., *Tissue Cell*, T. 20:6, стр. 849-54.

61. *Triggerlike stimulation of cholesterol accumulation and DNA and extracellular matrix synthesis induced by atherogenic serum or low density lipoprotein in cultured cells.* **Orekhov AN, Tertov VV, Kudryashov SA, Smirnov VN.** 1990 r., *Circ Res*, T. 66:2, стр. 311-20.

62. *Characterization of desialylated low-density lipoproteins which cause intracellular lipid accumulation.* **Tertov VV, Sobenin IA, Orekhov AN.** 1992 r., *Int J Tissue React*, T. 14:4, стр. 155-62.

63. *The macrophage, second edition.* **Burke B., Lewis CE.** 2002 r., Oxford University Press.

64. *Phagosome maturation: aging gracefully.* **Vieira OV, Botelh, RJ, Grinstein S.** 2002 r., *Biochem J*, T. 366, стр. 689-704.

65. *Receptor-mediated endocytosis: insights from the lipoprotein receptor system.* **Brown MS, Goldstein JL.** 1979 r., *Proc Natl Acad Sci U S A*, T. 76, стр. 3330-3337.

66. *Cross-talk between endocytic clearance and secretion in macrophages.* **Kzhyshkowska J, Krusell L.** 2009 r., *Immunobiology*, T. 214, стр. 576-593.

67. *The delivery of endocytosed cargo to lysosomes.* **Luzio JP, Parkinson MD, Gray SR, Bright NA.** 2009 г., *Biochem Soc Trans*, Т. 37, стр. 1019-1021.
68. *Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages.* **Kruth, H.** 2002 г., *Curr Opin Lipidol.*, Т. 13(5), стр. 483-8.
69. *The Macrophage, Second Edition.* **Burke B, Lewis CE.** Oxford : б.н., 2002 г., ed. Oxford University Press.
70. *HDL apolipoproteins and ABCA1: partners in the removal of excess cellular cholesterol.* **Oram, JF.** 2003 г., *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, Т. 23(5), стр. 720-7.
71. *ABCA1 and ABCG1 synergize to mediate cholesterol export to apoA-I.* **Gelissen IC, Harris M, Rye KA, Quinn C, Brown AJ, Kockx M, Cartland S, Packianathan M, Kritharides L, Jessup W.** 2006 г., *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, Т. 26(3), стр. 534-40.
72. *ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation.* **Kennedy MA, Barrera GC, Nakamura K, Baldán A, Tarr P, Fishbein MC, Frank J, Francone OL, Edwards PA.** 2005 г., *Cell Metab.*, Т. 1(2), стр. 121-31.
73. *Scavenger receptor BI promotes high density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux.* **Ji Y, Jian B, Wang N, Sun Y, Moya ML, Phillips MC, Rothblat GH, Swaney JB, Tall AR.** 1997 г., *J Biol Chem.*, Т. 272(34), стр. 20982-5.
74. *Cell cholesterol efflux: integration of old and new observations provides new insights.* **Rothblat GH, de la Llera-Moya M, Atger V, Kellner-Weibel G, Williams DL, Phillips MC.** 1999 г., *J Lipid Res.*, Т. 40(5), стр. 781-96.
75. *Atheroprotective reverse cholesterol transport pathway is defective in familial hypercholesterolemia.* **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 MJ, Lesnik P, Le Goff W, Guerin M.** 2011 г., *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, Т. 31(7), стр. 1675-81.
76. *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. **An P, Freedman BI, Hanis CL, Chen YD, Weder AB, Schork NJ, Boerwinkle E, Province MA, Hsiung CA, Wu X, Quertermous T, Rao DC.** 2005 г., *Diabetes.*, Т. 54(3), стр. 909-14.

77. *Variants in the CD36 gene associate with the metabolic syndrome and high-density lipoprotein cholesterol.* **Love-Gregory L, Sherva R, Sun L, Wasson J, Schappe T, Doria A, Rao DC, Hunt SC, Klein S, Neuman RJ, Permutt MA, Abumrad NA.** 2008 г., *Hum Mol Genet.*, Т. 17(11), стр. 1695-704.

78. *Enhanced hepatic apoA-I secretion and peripheral efflux of cholesterol and phospholipid in CD36 null mice.* **Yue P, Chen Z, Nassir F, Bernal-Mizrachi C, Finck B, Azhar S, Abumrad NA.** 2010 г., *PLoS One*, Т. 5(3), стр. e9906.

79. *CD36-mediated cholesterol efflux is associated with PPARgamma activation via a MAPK-dependent COX-2 pathway in macrophages.* **Bujold K, Rhainds D, Jossart C, Febbraio M, Marleau S, Ong H.** 2009 г., *Cardiovasc Res.*, Т. 83(3), стр. 457-64.

80. *Selective role of sterol regulatory element binding protein isoforms in aggregated LDL-induced vascular low density lipoprotein receptor-related protein-1 expression.* **Costales P, Aledo R, Véria S, Das A, Shah VH, Casado M, Badimon L, Llorente-Cortés V.** 2010 г., *Atherosclerosis*, Т. 213(2), стр. 458-68.

81. *Human coronary smooth muscle cells internalize versican-modified LDL through LDL receptor-related protein and LDL receptors.* **Llorente-Cortés V, Otero-Viñas M, Hurt-Camejo E, Martínez-González J, Badimon L.** 2002 г., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Т. 22(3), стр. 387-93.