

Интенсивность экспрессии CD36 субпопуляциями моноцитов и показатели липидного спектра крови у пациентов без установленных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний

И.И. Долгушин, В.В. Генкель, И.И. Шапошник, И.Л. Батурина, А.С. Кузнецова, А.Ю. Савочкина

Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Резюме

На современном этапе изучения атеросклероза установлено, что хроническая активация врожденного иммунитета, вызывающая персистирующее низкоинтенсивное стерильное воспаление, играет важнейшую роль на всех стадиях атерогенеза. Лабораторная оценка сигнальных путей, связанных с молекулярными паттернами (DAMP), при атеросклерозе и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) может способствовать открытию новых диагностических и прогностических маркеров. Цель исследования – изучить взаимосвязи показателей липидного обмена и экспозиции CD36 на циркулирующих моноцитах у пациентов без установленных ССЗ. **Материал и методы.** В исследование были включены 42 пациента в возрасте 40–64 лет без установленных атеросклеротических ССЗ, 19 (45,2 %) мужчин и 23 (54,7 %) женщины. Определяли концентрацию в сыворотке крови общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, глюкозы, гликированного гемоглобина, измеренного высокочувствительным методом С-реактивного белка (вчСРБ), креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации. Фенотипирование субпопуляций циркулирующих моноцитов проводилось с помощью окрашивания антителами и методом проточной цитометрии на аппарате Navios 6/2 (Beckman Coulter, США). **Результаты и их обсуждение.** Дислипидемия выявлена у 95,2 % пациентов. По результатам исследования уровень ХС, не связанного с ЛПВП (ХС не-ЛПВП), обратно коррелировал с абсолютным ($r = -0,394$; $p = 0,013$) и относительным ($r = -0,432$; $p = 0,006$) количеством моноцитов CD14⁺CD16⁺⁺CD36⁺TLR2⁺. Содержание ХС ЛПНП обратно коррелировало с относительным количеством моноцитов CD14⁺CD16⁺CD36⁺TLR2⁺ ($r = -0,417$; $p = 0,018$). Кроме того, обнаружена отрицательная зависимость между концентрацией ХС не-ЛПВП и интенсивностью экспрессии CD36 на классических ($r = -0,650$; $p < 0,0001$), промежуточных ($r = -0,323$; $p = 0,045$) и неклассических ($r = -0,480$; $p = 0,002$) моноцитах, а также между уровнем ремнантного ХС и интенсивностью экспрессии CD36 на классических ($r = -0,449$; $p = 0,004$) и неклассических ($r = -0,382$; $p = 0,016$) моноцитах. Увеличение уровня ХС не-ЛПВП было связано со снижением экспрессии TLR2 на моноцитах CD14⁺CD16⁺⁺ ($r = -0,381$; $p = 0,018$). Необходимо отметить, что уменьшение экспрессии CD36 на промежуточных моноцитах сопровождалось повышением содержания вчСРБ ($r = -0,657$; $p = 0,003$). **Заключение.** У пациентов без установленных атеросклеротических ССЗ увеличение содержания ХС атерогенных фракций липопротеинов ассоциируется со снижением количества моноцитов CD14⁺CD16⁺⁺ и CD14⁺CD16⁺, ко-экспрессирующих CD36 и TLR2, а также с уменьшением экспрессии CD36 на классических, промежуточных и неклассических моноцитах.

Ключевые слова: липидный обмен, моноциты, экспрессия CD36.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Генкель В.В., e-mail: henkel-07@mail.ru

Для цитирования: Долгушин И.И., Генкель В.В., Шапошник И.И., Батурина И.Л., Кузнецова А.С., Савочкина А.Ю. Интенсивность экспрессии CD36 субпопуляциями моноцитов и показатели липидного спектра крови у пациентов без установленных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (4): 58–65. doi: 10.18699/SSMJ20210408

Intensity of CD36 expression by monocyte subpopulations and blood lipid spectrum parameters in patients without established atherosclerotic cardiovascular disease

I.I. Dolgushin, V.V. Genkel, I.I. Shaposhnik, I.L. Baturina, A.S. Kuznetsova, A.Yu. Savochkina

South-Ural State Medical University of Minzdrav of Russia
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64

Abstract

Introduction. At the current stage of the study of atherosclerosis, it has been established that chronic activation of innate immunity, causing persistent low-intensity sterile inflammation, plays a crucial role at all stages of atherogenesis. Laboratory evaluation of signaling pathways associated with molecular patterns (DAMPs) in atherosclerosis and related to cardiovascular diseases (CVD) may contribute to the discovery of new diagnostic and prognostic markers. **Objective:** to study the relationship between lipid metabolism parameters and CD36 exposure to circulating monocytes in patients without established CVD. **Material and methods.** The study included 42 patients aged 40–64 years without established atherosclerotic CVD, 19 (45.2 %) men and 23 (54.7 %) women. Dyslipidemia was detected in 95.2 % of patients. The blood serum concentrations of total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides, glucose, glycated hemoglobin, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), creatinine were determined with subsequent calculation of glomerular filtration rate. Phenotyping of circulating monocyte subpopulations was performed by flow cytometry on a Navios 6/2 device (Beckman Coulter, USA). **Results and discussion.** According to the results of correlation analysis, non-HDL cholesterol levels were inversely correlated with absolute ($r = -0.394$; $p = 0.013$) and relative ($r = -0.432$; $p = 0.006$) content of CD14⁺CD16⁺⁺CD36⁺TLR2⁺ monocytes. LDL cholesterol levels were also inversely correlated with the relative content of CD14⁺CD16⁺⁺CD36⁺TLR2⁺ monocytes ($r = -0.417$; $p = 0.018$). According to correlation analysis, the level of non-HDL cholesterol inversely correlated with the intensity of CD36 expression on classical ($r = -0.650$; $p < 0.0001$), intermediate ($r = -0.323$; $p = 0.045$) and non-classical ($r = -0.480$; $p = 0.002$) monocytes. Also, CD36 expression intensity on classical ($r = -0.449$; $p = 0.004$) and non-classical ($r = -0.382$; $p = 0.016$) monocytes was inversely correlated with remnant cholesterol levels. In addition, increased non-HLA cholesterol levels were associated with decreased TLR2 expression on CD14⁺CD16⁺⁺ monocytes ($r = -0.381$; $p = 0.018$). It should be noted that a decrease in CD36 expression on intermediate monocytes was also associated with an increase in hs-CRP ($r = -0.657$; $p = 0.003$). **Conclusion.** In patients without established atherosclerotic CVD, an increase in cholesterol content of atherogenic lipoprotein fractions was associated with a decrease in the number of CD14⁺CD16⁺⁺ and CD14⁺CD16⁺ monocytes co-expressing CD36 and TLR2 as well as with a decrease in CD36 expression on classical, intermediate and non-classical monocytes.

Key words: lipid metabolism, monocytes, CD36 expression.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Genkel V.V., e-mail: henkel-07@mail.ru

Citation: Dolgushin I.I., Genkel V.V., Shaposhnik I.I., Baturina I.L., Kuznetsova A.S., Savochkina A.Yu. Intensity of CD36 expression by monocyte subpopulations and blood lipid spectrum parameters in patients without established atherosclerotic cardiovascular disease. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (4): 58–65. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210408

Введение

На современном этапе изучения атеросклероза установлено, что хроническая активация врожденного иммунитета и персистирующее низкоинтенсивное стерильное воспаление играют важнейшую роль на всех стадиях атерогенеза [1]. При этом среди ведущих индукторов воспалительного ответа рассматриваются эндогенные, связанные с повреждением молеку-

лярные паттерны (damage-associated molecular pattern, DAMP). К ним относятся кристаллы холестерина, мочевая кислота и большое количество других молекул, появляющихся в системной циркуляции в связи с повреждением тканей и клеточным стрессом (HMGB1, белки теплового шока, белки семейства S100 и др.) [2]. Их взаимодействие с паттерн-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors, PRR) иммунокомпетентных клеток способствует

формированию провоспалительного фенотипа последних через активацию зависимых от NF-κB и других сигнальных путей [3]. В патогенезе атеросклероза особую роль играют PRR, которые могут выступать рецепторами для атерогенных липопротеинов – такие как CD36 (SR-B2) и Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) 2, 4 и 6 типов, способные формировать гетеромультимерный комплекс с CD36 в качестве корецептора [4].

Выступая в роли скэвинджер-рецепторов на поверхности макрофагов, CD36 захватывают модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), инициируя сигнальные каскады, включая активацию киназ (ERK5, MEKK2, JNK1/2) и NF-κB, которые опосредуют поглощение окисленных ЛПНП, а также индуцируют синтез провоспалительных цитокинов и регулируют экспрессию других связанных с атеросклерозом белков [3, 5].

Предполагается, что лабораторная оценка сигнальных путей, связанных с DAMP, при атеросклерозе и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) может способствовать открытию новых диагностических и прогностических маркеров [6–8]. Экспрессия CD36 и TLR на моноцитах, вероятно, может отражать как наличие факторов риска атеросклероза, так и в целом бремя системного атеросклероза [9]. Вместе с тем результаты исследований *in vitro* и *in vivo* крайне противоречивы [4, 10]. В различных работах установлено как снижение, так и увеличение экспрессии CD36 на моноцитах, связанные с факторами риска развития атеросклероза, а именно гиперхолестеринемией, повышением концентраций фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6 [9, 11].

Цель исследования – изучить взаимосвязи показателей липидного обмена и экспозиции CD36 на циркулирующих моноцитах у пациентов без установленных ССЗ.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках локальной программы по ранней диагностике атеросклероза. В исследование включали пациентов в возрасте 40–64 лет с выявленными факторами риска ССЗ (в том числе гиперлипидемией), но без установленных атеросклеротических заболеваний. Оценка сердечно-сосудистого риска проводилась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по коррекции дислипидемий 2019 г. Критериями дислипидемии служили следующие лабораторные изменения: содержание общего холестерина (ХС) >4,9 ммоль/л

и/или ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л и/или ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у мужчин <1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у женщин <1,2 ммоль/л (46 мг/дл) и/или триглицеридов >1,7 ммоль/л. Все обследованные подписывали информированное согласие, протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 10 от 27.10.2018). Критериями невключения в исследование или исключения из него являлись следующие клинические состояния: установленные ранее атеросклеротические ССЗ (цереброваскулярная болезнь в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий), тяжелые нарушения функции печени и почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м²), злокачественные новообразования, установленные хронические воспалительные заболевания, острые воспалительные или инфекционные заболевания в предшествующие 28 дней, вторичные нарушения липидного обмена.

Определяли следующие биохимические лабораторные показатели крови после как минимум 8 часов голодания: содержание общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов, глюкозы, гликированного гемоглобина, измеренного высокочувствительным методом С-реактивного белка (вчСРБ), креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI.

Фенотипирование субпопуляций циркулирующих моноцитов проводили методом проточной цитометрии на аппарате Navios 6/2 (Beckman Coulter, США). Забор крови осуществляли после как минимум 8 часов голодания в пробирки с антикоагулянтом К2 ЭДТА. Для фенотипирования субпопуляций моноцитов использовали конъюгаты моноклональных антител: к антигенам CD16 (PE-Cy7, eBioscience, США), CD14 (PerCP-Cy5.5, eBioscience), CD282 (TLR2) (Alexa Flour 647, BioLegend, США), CD36 (FITC, BD Biosciences, США). Цельную кровь (100 мкл) инкубировали с моноклональными антителами в течение 30 мин при температуре 4 °C, затем удаляли эритроциты с помощью лизирующего буфера (IOtest 3 Lysing Solution, Beckman Coulter, США). Окрашенные клетки отмывали фосфатно-солевым буфером и анализировали на проточном цитофлуориметре. В каждом образце проанализировано не менее 30000 событий. Оценивали абсолютное и относительное количество моноцитов CD14++CD16– (классические моноциты), CD14+CD16+ (промежуточные моноциты), CD14+CD16++ (неклассические моноциты), экспрессирующих CD36 и

TLR2. Экспрессию CD36 и TLR2 на указанных субпопуляциях циркулирующих моноцитов определяли по средней интенсивности флуоресценции. Калибровку выполняли при смене реагентов и/или после технического обслуживания прибора. Перед выполнением каждого протокола исследования проводили контроль качества на контрольных материалах.

Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (n (%)), количественные – медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала [Q1; Q3] в случае несоответствия распределения величины нормальному, средним (M) и стандартным отклонением (SD) – в случае нормального распределения величины. В целях определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Для оценки значимости различий между двумя группами использовали критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при критическом уровне значимости 0,05. Для оценки зависимости одной

количественной переменной от другой применяли методику линейной регрессии.

Результаты

В исследование были включены 42 пациента без установленных атеросклеротических ССЗ, 19 (45,2 %) мужчин и 23 (54,7 %) женщины. Клинико-лабораторная характеристика обследованных представлена в табл. 1, из которой видно, что дислипидемия наблюдалась почти у всех включенных в исследование. В табл. 2 представлены результаты определения количества моноцитов, относящихся к различным субпопуляциям, и экспрессии на них CD36 и TLR2.

При выполнении корреляционного анализа установлено, что уровень ХС не-ЛПВП обратно коррелировал с абсолютным ($r = -0,394$; $p = 0,013$) и относительным ($r = -0,432$; $p = 0,006$) количеством моноцитов CD14+CD16++CD36+TLR2+, а также интенсивностью экспрессии CD36 на классических ($r = -0,650$; $p < 0,0001$), промежуточных ($r = -0,323$;

Таблица 1. Клиническая и лабораторная характеристика пациентов

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients

Показатель	Величина
Возраст, лет	52,0 [44,0; 58,0]
Индекс массы тела, кг/м ²	26,0 [22,7; 28,6]
Ожирение, n (%)	11 (26,2)
Окружность талии, см	83,5 [78,0; 94,5]
Абдоминальное ожирение, n (%)	23 (54,7)
Курение, n (%)	6 (14,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	24 (57,1)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	6 (14,3)
Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, n (%)	10 (23,8)
Диуретики, n (%)	4 (9,52)
Статины, n (%)	8 (19,0)
Дислипидемия, n (%)	40 (95,2)
Содержание общего ХС, ммоль/л	5,96 [4,88; 7,58]
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	3,57 [2,55; 4,42]
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,34 [1,21; 1,52]
Содержание ТГ, ммоль/л	1,09 [0,81; 1,68]
Содержание ХС не-ЛПВП, ммоль/л	4,91 [3,56; 6,12]
Содержание ремнантного ХС, ммоль/л	0,73 [0,45; 1,50]
Содержание глюкозы, ммоль/л	5,34 [4,94; 5,82]
Содержание гликированного гемоглобина, %	5,42 [5,20; 5,80]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	65,5 [61,0; 72,8]
вЧСРБ, мг/л	2,02 [1,20; 3,01]

Таблица 2. Количество классических, промежуточных и неклассических моноцитов и интенсивность экспрессии на них CD36 и TLR2

Table 2. Number of classical, intermediate, and non-classical monocytes and expression CD36 and TLR2

Субпопуляция моноцитов	Количество клеток в 1 мкл	Доля клеток, %	Интенсивность флуоресценции, усл. ед.
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ CD36 ⁺	344 [274; 499]	100 [65,0; 100,0]	2,34 [0,94; 4,22]
CD14 ⁺ CD16 ⁺ CD36 ⁺	409 [329; 515]	99,3 [96,8; 99,8]	46,9 [37,7; 60,0]
CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺ CD36 ⁺	347 [306; 496]	100 [82,4; 100,0]	2,64 [0,95; 5,14]
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ TLR2 ⁺	136 [14,0; 319]	36,6 [3,45; 83,3]	7,35 [4,41; 9,33]
CD14 ⁺ CD16 ⁺ TLR2 ⁺	408 [325; 515]	98,3 [96,7; 99,4]	9,60 [7,46; 11,5]
CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺ TLR2 ⁺	405 [320; 518]	98,4 [89,4; 100,0]	4,40 [2,74; 6,21]
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ CD36 ⁺ TLR2 ⁺	28,0 [10,0; 205]	7,81 [2,53; 43,5]	
CD14 ⁺ CD16 ⁺ CD36 ⁺ TLR2 ⁺	405 [319; 514]	96,9 [90,8; 98,5]	
CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺ CD36 ⁺ TLR2 ⁺	30,0 [11,0; 68,0]	62,9 [55,5; 73,7]	

Примечание. % – доля от общего количества моноцитов конкретной популяции.

$p = 0,045$) и неклассических ($r = -0,480$; $p = 0,002$) моноцитах. Выявлена обратная зависимость между содержанием ХС ЛПНП и долей моноцитов CD14⁺CD16⁺CD36⁺TLR2⁺ ($r = -0,417$; $p = 0,018$), а также между концентрацией ремнантного ХС и интенсивностью экспрессии CD36 на классических ($r = -0,449$; $p = 0,004$) и неклассических ($r = -0,382$; $p = 0,016$) моноцитах. Кроме того, увеличение уровня ХС не-ЛПВП было связано со снижением экспрессии TLR2 на моноцитах CD14⁺CD16⁺⁺ ($r = -0,381$; $p = 0,018$), а уменьшение экспрессии CD36 на промежуточных моноцитах – с повышением содержания в СРБ ($r = -0,657$; $p = 0,003$).

Для определения независимого характера взаимосвязей между ХС не-ЛПВП и интенсивностью экспрессии CD36 на различных субпопуляциях моноцитов проведен линейный регрессионный анализ с поправкой на пол и возраст (табл. 3).

Установлены статистически значимые взаимосвязи между концентрацией ХС не-ЛПВП

и интенсивностью экспрессии CD36 на CD14⁺⁺CD16⁻ и CD14⁺CD16⁺⁺ на моноцитах, без поправки на пол и возраст (рисунок). При этом вариабельность ХС не-ЛПВП могла объяснить 25,5–39,7 % вариабельности экспрессии CD36 на классических и неклассических моноцитах.

Обсуждение

Основным результатом представленного исследования является обнаружение того факта, что увеличение содержания ХС атерогенных фракций липопротеинов у пациентов без установленных атеросклеротических ССЗ ассоциируется со снижением количества моноцитов CD14⁺CD16⁺⁺ и CD14⁺CD16⁺, ко-экспрессирующих CD36 и TLR2, и экспрессии CD36 на классических, промежуточных и неклассических моноцитах, TLR2 – на неклассических моноцитах. При этом вариабельность концентрации ХС не-ЛПВП могла объяснить 25,5–39,7 % вариабельности экс-

Таблица 3. Линейный регрессионный анализ, демонстрирующий взаимосвязи уровня ХС не-ЛПВП и экспрессии CD36 на моноцитах

Table 3. Linear regression analysis showing the relationship between non-HDL cholesterol level and CD36 expression on monocytes

Фенотип	R	R ²	B	95%-й доверительный интервал для B		p
				Нижний предел	Верхний предел	
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻	0,630	0,397	-4,255	-6,208	-2,303	<0,0001
CD14 ⁺ CD16 ⁺	0,410	0,168	-6,227	-11,36	-1,094	0,075
CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺	0,505	0,255	-3,089	-5,033	-1,144	0,011

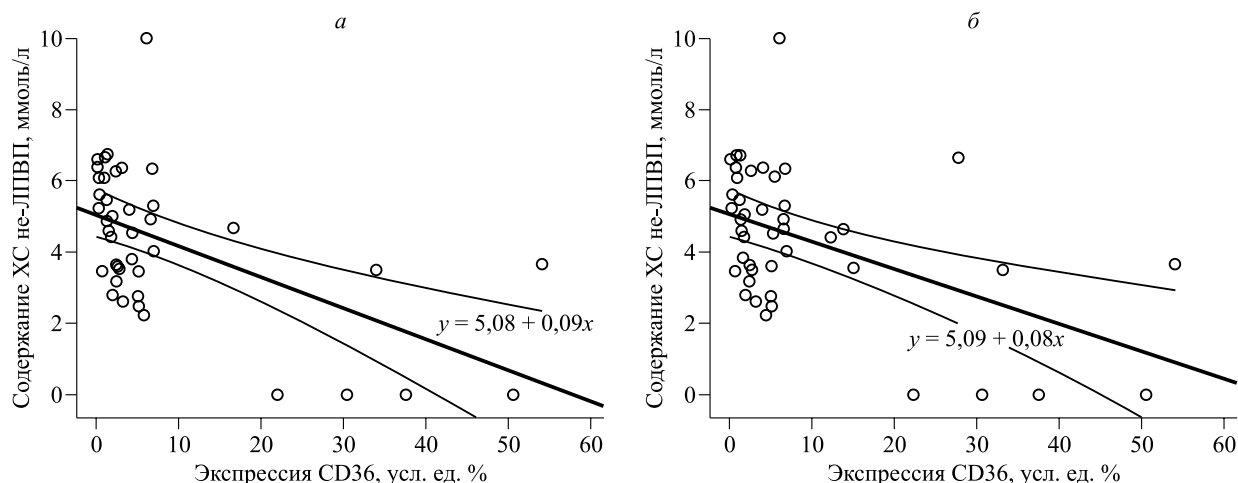


Рис. Взаимосвязь уровня ХС не-ЛПВП и экспрессии CD36 на классических (а) и неклассических (б) моноцитах
Fig. Interrelation between non-HDL cholesterol level and CD36 expression on classical and non-classical monocytes

прессии CD36 на классических и неклассических моноцитах после поправки на пол и возраст.

Результаты клинических исследований, в которых изучались особенности экспрессии CD36 на циркулирующих моноцитах у пациентов с атеросклеротическими ССЗ или субклиническим атеросклерозом, крайне противоречивы. Так, у больных сахарным диабетом 2 типа и ИБС отмечалось увеличение экспрессии CD36 на циркулирующих моноцитах, что прямо коррелировало с уровнем гликированного гемоглобина и ХС ЛПНП [12]. В ряде исследований также установлено повышение интенсивности экспрессии CD36 на моноцитах лиц с острыми кардиоваскулярными событиями [8, 13]. У пациентов без сахарного диабета и установленных атеросклеротических ССЗ, напротив, продемонстрировано снижение выраженности экспрессии CD36 на циркулирующих моноцитах, связанное с субклиническим атеросклерозом или факторами риска ССЗ. Так, в работе E. Gómez-Bañuelos et al., включавшей 67 пациентов с ревматоидным артритом, выявлено уменьшение интенсивности экспрессии CD36 на моноцитах больных с утолщением комплекса «интима-медиа» [11], которая обратно коррелировала с толщиной комплекса «интима-медиа», уровнем окисленно модифицированных ЛПНП, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6. В исследовании L.M. Yassin et al. также установлено снижение экспрессии CD36 на моноцитах пациентов с субклиническим атеросклерозом в сравнении с пациентами без атеросклероза [14].

Предполагается, что уменьшение экспрессии CD36 на циркулирующих моноцитах при дислипидемии и субклиническом атеросклерозе

связано с состоянием хронического низкоинтенсивного воспаления. Известно, что атерогенные фракции липопротеинов, в том числе богатых триглицеридами, индуцируют развитие и поддержание воспалительного ответа, что опосредовано их воздействием на циркулирующие моноциты и нейтрофилы [15–17]. Отчасти это подтверждается данными исследований, в которых увеличение содержания маркеров системного воспаления ассоциировалось со снижением экспрессии CD36 на циркулирующих моноцитах (вчСРБ в настоящем исследовании, фактор некроза опухоли α и интерлейкин-6 в ранее опубликованных работах) [11, 18]. По-видимому, различные DAMP и медиаторы воспаления оказывают модулирующее действие на экспрессию CD36 на моноцитах посредством персистирующей активации TLR, приводящей к снижению уровня мРНК CD36 и уменьшению количества рецепторов CD36 на мембране [19].

Таким образом, как увеличение, так и снижение экспрессии CD36 на циркулирующих моноцитах может иметь диагностическую значимость в контексте атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Это позволило выдвинуть концепцию «оптимального протективного окна» экспрессии CD36 [4]. Диагностическая и прогностическая значимость экспрессии CD36 на различных популяциях циркулирующих моноцитов может существенно варьировать и требует дальнейшего изучения.

Представленное исследование имеет ряд ограничений: малый объем выборки, отсутствие верификации возможных бессимптомных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

У пациентов без установленных атеросклеротических ССЗ увеличение содержания холестерина атерогенных фракций липопротеинов ассоциируется со снижением количества моноцитов CD14+CD16++ и CD14+CD16+, коэкспрессирующих CD36 и TLR2, а также экспрессии CD36 на классических, промежуточных и неклассических моноцитах.

Список литературы / References

1. Liberale L., Montecucco F., Tardif J.C., Libby P., Camici G.G. Inflamm-aging: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (31): 2974–2982. doi: 10.1093/eurheartj/ehz961
2. Roh J.S., Sohn D.H. Damage-associated molecular patterns in inflammatory diseases. *Immune Netw.* 2018; 18 (4): e27. doi: 10.4110/in.2018.18.e27
3. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Черешнев В.А. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека. *Мед. иммунол.* 2020; 22 (1): 7–48. doi: 10.15789/1563-0625-PAP-1893
- Gusev E.Yu., Zotova N.V., Zhuravleva Yu.A., Chereshev V.A. Physiological and pathogenetic role of litter receptors in humans. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2020; 22 (1): 7–48. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-PAP-1893
4. Zhao L., Varghese Z., Moorhead J.F., Chen Y., Ruan X.Z. CD36 and lipid metabolism in the evolution of atherosclerosis. *Br. Med. Bull.* 2018; 126 (1): 101–112. doi: 10.1093/bmb/ldy006
5. Синицкий М.Ю., Великанова Е.А., Шишкова Д.К., Понасенко А.В., Кутихин А.Г. Экспрессия генов сквенджер-рецепторов и молекул клеточной адгезии в культурах эндотелиальных клеток человека, экспонируемых минерально-органическими наночастицами. *Атеросклероз.* 2018; 14 (4): 5–13. doi: 10.15372/ATER20180401
- Sinitskij M.Yu., Velikanova E.A., Shishkova D.K., Ponosenko A.V., Kutikhin A.G. Expression of scavenger receptor and cell adhesion molecule genes in human endothelial cells exposed to mineral-organic nanoparticles. *Ateroskleroz = Atherosclerosis.* 2018; 14 (4): 5–13. [In Russian]. doi: 10.15372/ATER20180401
6. Zimmer S., Grebe A., Latz E. Danger signaling in atherosclerosis. *Circ. Res.* 2015; 116 (2): 323–340. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.301135
7. Frantz S., Monaco C., Arslan F. Danger signals in cardiovascular disease. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 395278. doi: 10.1155/2014/395278
8. Ганковская Л.В., Стаховская Л.В., Греченко В.В., Кольцова Е.А., Уварова О.С., Демина М.Д., Громова Т.В., Свитич О.А. Гиперэкспрессия TLR2 и TLR4 у больных с ишемическим инсультом в остром периоде заболевания. *Мед. иммунол.* 2020; 22 (4): 665–674. doi: 10.15789/1563-0625-HOT-1971
- Gankovskaya L.V., Stakhovskaya L.V., Grechenko V.V., Koltscova E.A., Uvarova O.S., Demina M.D., Gromova T.V., Svitich O.A. TLR2 and TLR4 hyperexpression in patients with ischemic stroke in the acute period of the disease. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2020; 22 (4): 665–674. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-HOT-197
9. Yazgan B., Sozen E., Karademir B., Ustunsoy S., Ince U., Zarkovic N., Ozer N.K. CD36 expression in peripheral blood mononuclear cells reflects the onset of atherosclerosis. *Biofactors.* 2018; 44 (6): 588–596. doi: 10.1002/biof.1372
10. Park Y.M. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. *Exp. Mol. Med.* 2014; 46 (6): e99. doi: 10.1038/emm.2014.38
11. Gómez-Bañuelos E., Martín-Márquez B.T., Martínez-García E.A., Figueroa-Sanchez M., Nuñez-Atahualpa L., Rocha-Muñoz A.D., Sánchez-Hernández P.E., Navarro-Hernandez R.E., Madrigal-Ruiz P.M., Saldaña-Millan A.A., Duran-Barragan S., Gonzalez-Lopez L., Gamez-Nava J.I., Vázquez-Del Mercado M. Low levels of CD36 in peripheral blood monocytes in subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study in a Mexican population. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 736786. doi: 10.1155/2014/736786
12. Chandran J., Wadhwa N., Madhu S.V., Kumar R., Sharma S. Monocyte CD36 expression associates with atherosclerotic burden in diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 163: 108156. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108156
13. Piechota M., Banaszewska A., Dudziak J., Slomczynski M., Plewa R. Highly upregulated expression of CD36 and MSR1 in circulating monocytes of patients with acute coronary syndromes. *Protein J.* 2012; 31 (6): 511–518. doi: 10.1007/s10930-012-9431-8
14. Yassin L.M., Londoño J., Montoya G., de Sanctis J.B., Rojas M., Ramírez J.A., García L.F., Vázquez G. Atherosclerosis development in SLE patients is not determined by monocytes ability to bind/endoctose Ox-LDL. *Autoimmunity.* 2011; 44 (3): 201–210. doi: 10.3109/08916934.2010.530626
15. Sandesara P.B., Virani S.S., Fazio S., Shapero M.D. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Endocr. Rev.* 2019; 40 (2): 537–557. doi: 10.1210/er.2018-00184
16. Jackson W.D., Weinrich T.W., Woollard K.J. Very-low and low-density lipoproteins induce neutral lipid accumulation and impair migration in monocyte subsets. *Sci. Rep.* 2016; 6: 20038. doi: 10.1038/srep20038
17. Pillon N.J., Chan K.L., Zhang S., Mejdani M., Jacobson M.R., Ducos A., Bilan P.J., Niu W., Klip A. Saturated fatty acids activate caspase-4/5 in human monocytes, triggering IL-1 β and IL-18 release. *Am. J.*

- Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016; 311 (5): 825–835. doi: 10.1152/ajpendo.00296.2016
18. Boyer J.F., Balard P., Authier H., Faucon B., Bernad J., Mazières B., Davignon J.L., Cantagrel A., Pipy B., Constantin A. Tumor necrosis factor alpha and adalimumab differentially regulate CD36 expression in human monocytes. *Arthritis Res. Ther.* 2007; 9 (2): R22. doi: 10.1186/ar2133
19. Zamora C., Cantó E., Nieto J.C., Ortiz M.A., Juarez C., Vidal S. Functional consequences of CD36 downregulation by TLR signals. *Cytokine.* 2012; 60 (1): 257–265. doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.020

Сведения об авторах:

Илья Ильич Долгушин, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0002-0901-8042, e-mail: dol-ii@mail.ru
Вадим Викторович Генкель, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru
Игорь Иосифович Шапошник, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7731-7730, e-mail: shaposhnik@ya.ru
Ирина Леонидовна Батурина, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5960-4189, e-mail: irisha_baturina@mail.ru
Алла Сергеевна Кузнецова, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1136-7284, e-mail: kuzja321@mail.ru
Альбина Юрьевна Савочкина, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0536-0924, e-mail: alina7423@mail.ru

Information about the authors:

Ilya I. Dolgushin, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-0901-8042, e-mail: dol-ii@mail.ru
Vadim V. Genkel, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru
Igor I. Shaposhnik, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7731-7730, e-mail: shaposhnik@ya.ru
Irina L. Baturina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5960-4189, e-mail: irisha_baturina@mail.ru
Alla S. Kuznetsova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1136-7284, e-mail: kuzja321@mail.ru
Albina Yu. Savochkina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0536-0924, e-mail: alina7423@mail.ru

Поступила в редакцию 09.03.2021

После доработки 02.04.2021

Принята к публикации 14.05.2021

Received 09.03.2021

Revision received 02.04.2021

Accepted 14.05.2021