

Метаболизм холестерина при ревматических заболеваниях

А.И. Богатырева, Ю.В. Маркина, Т.В. Толстик, Т.В. Кириченко, А.М. Маркин

Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Резюме. Дислипидемия является традиционным фактором риска атеросклероза и наблюдается при большинстве ревматических заболеваний, что обуславливает высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов с аутоиммунной патологией. В обзоре рассмотрены основные аспекты метаболизма холестерина при аутоиммунных ревматических заболеваниях, связанные с дисфункцией моноцитов и макрофагов. Изучение патогенетических механизмов обмена холестерина при хронических воспалительных заболеваниях имеет важное фундаментальное и клиническое значение, поскольку дает возможность разрабатывать новые диагностические алгоритмы и терапевтические подходы для снижения сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов, а также может стать основой для создания альтернативных стратегий воздействия на функции иммунных клеток.

Ключевые слова: метаболизм холестерина, дислипидемия, макрофаги, воспаление, аутоиммунные заболевания

Для корреспонденции: Юлия Владимировна Маркина. E-mail: yu.v.markina@gmail.com

Для цитирования: Богатырева А.И., Маркина Ю.В., Толстик Т.В., Кириченко Т.В., Маркин А.М. Метаболизм холестерина при ревматических заболеваниях. Клини. эксп. морфология. 2023;12(4):5–13. DOI: 10.31088/CEM2023.12.4.5-13.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (№ 123030700024-4).

Статья поступила 12.04.2023. Получена после рецензирования 11.05.2023. Принята в печать 20.06.2023.

Cholesterol metabolism in rheumatic diseases

A.I. Bogatyreva, Yu.V. Markina, T.V. Tolstik, T.V. Kirichenko, A.M. Markin

Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, Russia

Abstract. Dyslipidemia is a conventional risk factor for atherosclerosis and is observed in most rheumatic diseases, which leads to a high cardiovascular risk in patients with autoimmune pathology. The review considers the main aspects of cholesterol metabolism associated with dysfunction of monocytes and macrophages in autoimmune rheumatic diseases. The study of the pathogenetic mechanisms of cholesterol metabolism in chronic inflammatory diseases is of great fundamental and clinical importance, since it allows the development of new diagnostic algorithms and therapeutic approaches to reduce cardiovascular risks in these patients. Moreover, it can be used for creating alternative strategies to modify the functions of the immune system.

Keywords: cholesterol metabolism, dyslipidemia, macrophages, inflammation, autoimmune diseases

Corresponding author: Yuliya V. Markina. E-mail: yu.v.markina@gmail.com

For citation: Bogatyreva A.I., Markina Yu.V., Tolstik T.V., Kirichenko T.V., Markin A.M. Cholesterol metabolism in rheumatic diseases. Clin. exp. morphology. 2023;12(4):5–13 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.4.5-13.

Funding. The study was carried out within the framework of State Assignment to Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery" (No. 123030700024-4).

Received 12.04.2023. Received in revised form 11.05.2023. Accepted 20.06.2023.

Введение

Аутоиммунные заболевания представляют собой группу гетерогенных болезней, поражающих множество органов и систем, которые приводят к высокой смертности и инвалидизации населения. С каждым

годом их распространенность увеличивается, однако сложная этиология в настоящий момент ограничивает понимание патогенеза аутоиммунных заболеваний. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что данная группа нозологий возникает

в результате взаимодействия как экологических, так и генетических факторов риска при относительном отсутствии защитных факторов [1]. Распространенность аутоиммунных заболеваний, по разным оценкам, в разных популяциях колеблется от 3 до 10% [2]. Они входят в число десяти ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире. Известно около 100 различных аутоиммунных ревматических заболеваний [3], среди которых наиболее распространены являются ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системный склероз, синдром Шегрена, системный васкулит, псориатический артрит и другие [4].

В настоящее время активно изучаются механизмы взаимодействия иммунной системы с процессами метаболизма в патогенезе аутоиммунных ревматических заболеваний. Исследования сосредоточены на основных метаболических путях, включающих гликолиз, цикл трикарбоновых кислот, пентозофосфатный путь, окисление и синтез жирных кислот, а также метаболизм аминокислот и липидов [5]. Системное хроническое воспаление сопровождается ревматическими заболеваниями и представляет собой важный патогенетический фактор прогрессирования ряда болезней, включая атеросклероз [6, 7]. Стоит отметить, что дислипидемия – традиционный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и наблюдается при большинстве ревматических болезней. Повышенный уровень общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ), а также низкое содержание липопротеинов высокой плотности (ЛВП) коррелируют с риском развития атеросклероза [8]. В целом, атеросклероз представляет собой многофакторное хроническое заболевание, при котором ключевую роль играет системное воспаление, поражающее крупные и средние сосуды. Атеросклероз рассматривают как болезнь накопления холестерина в интиме сосудов [9]. Хорошо известен факт, что модифицированные атерогенные ЛНП поглощаются клетками иммунной системы, в частности макрофагами, что приводит к образованию пенных клеток и дальнейшему развитию атеросклеротических поражений [10]. В ряде исследований показано, что современные методы лечения ревматических заболеваний оказывают положительный эффект на метаболизм липидов и могут использоваться не только для терапии аутоиммунных осложнений, но и для коррекции сопутствующих сердечно-сосудистых [11].

РА является наиболее распространенным аутоиммунным ревматическим заболеванием с частотой встречаемости 0,5–1% в мире, сопровождается хроническим воспалением и разрушением суставов [12]. Механизмы, связывающие РА и ССЗ, включают общие медиаторы воспаления, посттрансляционные модификации белков и последующие иммунные реакции, изменения состава и функции липопротеинов, повышенный окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию. Известно,

что провоспалительные цитокины, участвующие в развитии РА, усиливают атерогенез [13].

СКВ – также системное аутоиммунное заболевание, при котором повышается продукция множественных аутоантител, которые связывают различные ядерные антигены. Циркулирующие иммунные комплексы откладываются в разных органах, включая почки, кожу и суставы, вызывая воспаление [14]. Этиология данного заболевания до сих пор точно не выяснена, но выявлены полиморфизмы различных генов, обуславливающие генетическую предрасположенность к развитию СКВ [15]. Показано, что у пациентов с СКВ атеросклероз развивается намного быстрее, чем у не имеющих данной патологии, причем сочетание факторов риска, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, повышенный уровень окисленных липидов, аутоантител и воспаления, может ускорять процессы атерогенеза [16].

Выявление факторов риска и изучение механизмов, способствующих прогрессированию аутоиммунных заболеваний, представляет интерес в современной науке. Все больше данных свидетельствует о центральной роли иммунной системы в патогенезе ССЗ, что открывает новые перспективы для разработки мер своевременной коррекции сердечно-сосудистого риска у пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. В своем обзоре мы обобщили имеющиеся данные о влиянии метаболизма холестерина в макрофагах, ключевых участниках иммунных реакций, на развитие и прогрессирование атеросклероза при аутоиммунных заболеваниях.

Патофизиология обмена холестерина: роль макрофагов

Воспалительные механизмы, лежащие в основе аутоиммунных ревматических заболеваний, играют важную роль как в патогенезе развития сердечно-сосудистых событий, так и в атерогенезе. Неизвестно, являются ли медиаторы воспаления, которые способствуют развитию атеросклероза, общими для всех хронических воспалительных заболеваний [17]. В данной патологии несомненную значимость имеет нарушение процессов обмена холестерина, в частности поглощение холестерина макрофагами в интиме сосудов с образованием пенных клеток [18]. Процессы метаболизма холестерина в организме в настоящее время хорошо изучены. В норме обратный транспорт холестерина является атеропротективным процессом, в котором большое значение имеют ЛВП, действующие как специфические акцепторы холестерина, которые переносят его избыточные запасы из периферических тканей в плазму, а затем доставляют в печень, где холестерин выводится с желчью [19]. Для обратного оттока холестерина должен находиться в незатерифицированной форме. В экспериментах *in vitro* и *in vivo*, в том числе при атеросклерозе, показано, что гидролиз липидных капель в пенных клетках ограничивает скорость об-

ратного транспорта холестерина [20]. Избыток клеточного холестерина откладывается в виде эфиров холестерина, данный процесс катализируется ферментом холестеринацилтрансферазой (ХАТ). В процессе атерогенеза хроническое накопление эфиров холестерина в макрофагах вызывает пеннистость этих клеток и является признаком ранних стадий атеросклероза. В связи с этим ХАТ может стать эффективной лекарственной мишенью для терапии атеросклероза и других воспалительных заболеваний [21].

Известно большое количество ферментов, рецепторов и других факторов, снижение или повышение экспрессии которых может влиять на метаболизм холестерина в клетках. В частности, X-рецепторы печени (liver X receptor, LXR) являются ключевыми транскрипционными факторами в регуляции метаболизма липидов и гомеостаза холестерина. Помимо этого они влияют на врожденный и адаптивный иммунитет, включая ответы на воспалительные стимулы, пролиферацию и дифференцировку, миграцию и апоптоз [22]. Активация LXR приводит к индукции экспрессии генов, кодирующих белки, участвующие в процессах оттока холестерина, в частности АТФ-связывающего кассетного транспортера А1 (ATP binding cassette subfamily a member 1, ABCA1) и G1 (ATP-binding cassette sub-family G member 1, ABCG1), аполипопротеина Е (apolipoprotein E, ApoE). Экспрессия этих факторов способствует переносу избыточного внутриклеточного холестерина к внеклеточным акцепторам (ЛВП, ApoE, аполипопротеин (apolipoprotein) А-I, ApoA-I) и обратному транспорту холестерина из периферических тканей [23]. Показано, что ABCA1 опосредует отток холестерина к ApoA-I, а ABCG1 – отток холестерина в ЛВП. Кроме того, рецептор-мусорщик класса В типа 1 (scavenger receptor class B type 1, SR-B1) также способствует оттоку холестерина в ЛВП [24]. В связи с этим особая роль в процессах метаболизма холестерина отводится ABCA1 и ABCG1, в настоящее время также рассматриваются как малые молекулы, воздействие на которые может служить эффективным средством терапии ССЗ. Показано, что агонисты рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором PPAR α и PPAR γ , увеличивают экспрессию ABCA1 и ABCG1 зависимым от LXR образом и также могут рассматриваться как эффективная терапевтическая мишень [25].

Следующий шаг после переноса холестерина на частицы ЛВП – его этерификация лецитинхолестеринацилтрансферазой (ЛХАТ) с образованием наиболее гидрофобной формы – эфиров холестерина (ЭХ). Ремоделирование холестерина ЛВП может происходить посредством гидролиза триглицеридов, опосредованного печеночной липазой, или фосфолипидов ЛВП за счет эндотелиальной липазы. Холестерин может проникать в макрофаги в результате поступления липопротеинов внутрь клетки или в результате эфферозитоза апоптотических клеток [26]. С целью предотвращения ток-

сичности избыток холестерина выводится из клеток к акцепторам или превращается в эфир холестерина, который хранится в цитозольных липидных каплях.

Помимо роли LXR в метаболизме холестерина важным механизмом регуляции повышенного уровня клеточного холестерина является ингибирование процессинга белка, связывающего регуляторный элемент стерола (sterol regulatory element-binding protein, SREBP), которое приводит к снижению экспрессии генов, регулирующих синтез (HMG-CoA reductase, *HMGCR*) и обратный захват холестерина (low density lipoprotein receptor, *LDLR*) [27]. Выделяют две разновидности белка: SREBP1 участвует в основном в регуляции генов, контролирующих синтез жирных кислот, а SREBP2 регулирует экспрессию генов биосинтеза холестерина, в том числе в ответ на его низкие уровни в клетках [28, 29]. В интронной области *SREBP* вследствие избытка клеточного холестерина происходит снижение экспрессии микроРНК, miR-33, мишенями репрессии трансляции которой являются мРНК, кодирующие многочисленные факторы метаболизма холестерина, в том числе ABCA1 [30]. Неактивные формы SREBP находятся в мембране эндоплазматического ретикула, транспорт которых осуществляется в аппарат Гольджи SCAP – белком, активирующим расщепление SREBP. N-концевые домены SCAP могут объединяться с инсулининдуцированным геномным белком (INSIG), образуя комплекс INSIG/SCAP/SREBP. При снижении уровня стеролов SCAP диссоциирует от INSIG и опосредует SREBP, транспортируя комплекс SCAP/SREBP из эндоплазматического ретикула в аппарат Гольджи. Далее в аппарате Гольджи SREBP расщепляется сериновыми протеазами S1P и S2P, высвобождая транскрипционно активные N-концевые домены, после чего перемещается в ядро и связывается с регуляторными элементами генов, контролирующими синтез холестерина и ненасыщенных жирных кислот [31].

Известно, что SCAP регулирует метаболизм липидов в органах и тканях, таких как печень и мышцы, однако влияние дефицита SCAP, специфичного для макрофагов, в макрофагах жировой ткани у пациентов с метаболическими заболеваниями до конца не изучено. Регуляция сигнального пути SCAP/SREBP в макрофагах может обеспечить новую терапевтическую стратегию в лечении дислипидемий при разных воспалительных заболеваниях [32, 33].

В норме макрофаги поглощают липопротеиды, попадающие в интиму сосудов, таким образом усваивая холестерин, а его избыток возвращается в кровоток, затем поглощается и выводится печенью. Отток холестерина из клеток включает несколько механизмов, один из которых заключается в перемещении холестерина в ЛВП посредством прямого взаимодействия между ЛВП и транспортерами АТФ-связывающей кассеты (ATP-binding cassette, ABC) на поверхности плазматической мембраны. Экспрессия транспортеров ABC регулируется факторами LXR, которые активируются

стеролами [34]. Другим механизмом оттока холестерина из макрофагов является высвобождение так называемых микрочастиц, везикул или экзосом, происходящих из плазматической мембраны и содержащих холестерин [35]. Данный факт способствовал обнаружению того, что ABCA1-дефицитные макрофаги могут переносить холестерин в соседние гладкомышечные клетки (ГМК). В экспериментах в клеточной культуре выявлено, что холестерин перемещается из макрофагов в ГМК через мембранные соединения между различными клетками [36]. Еще один путь транспорта холестерина опосредуется белками, родственными домену связывания оксистерола (OSBP) – ORP [37]. Данные протеины входят в семейство белков, которые могут способствовать неvesикулярному переносу холестерина между липидными бислоями, увеличивая эффективность транспорта холестерина между субклеточными мембранными органеллами [38]. Выявлено, что один из белков этого семейства – ORP6 – регулирует отток холестерина и гомеостаз ЛВП и может представлять собой новый регулятор пути обратного транспорта холестерина. Транскрипция гена этого белка регулируется факторами транскрипции LXR, которые активируются в ответ на повышение уровня клеточного холестерина и координируют экспрессию генов, участвующих в доставке, оттоке и экскреции холестерина [27]. Так, в исследованиях повышение экспрессии LXR в макрофагах оказывало антиатерогенное действие за счет

увеличения оттока холестерина, а потеря LXR приводила к заметному увеличению размера атеросклеротического поражения [39]. Кроме того, на первичной культуре CD4+ Т-клеток человека было показано, что в Т-клетках LXR регулировал метаболизм холестерина и гликофинголипидов, а также активация LXR ослабляла провоспалительную функцию Т-клеток [40]. Тем не менее последние данные показывают, что ингибирование LXR вызывает дифференцировку макрофагов по противовоспалительному фенотипу, и предлагают использование антагонистов LXR в качестве потенциальных терапевтических стратегий лечения иммуновоспалительных заболеваний [41]. На рисунке представлены основные этапы метаболизма холестерина в организме.

Метаболизм холестерина в макрофагах при аутоиммунных ревматических заболеваниях

Ревматоидный артрит

РА является независимым сердечно-сосудистым фактором риска, повышающим риск развития атеросклероза примерно на 50%, включая пациентов с ранней и субклинической стадией [42]. Механизмы, способствующие ускорению данного процесса, до конца не изучены, но ведущую роль в этом играет системное воспаление, которое считается основным фактором атерогенеза при РА [43]. Показано, что у пациентов с РА по

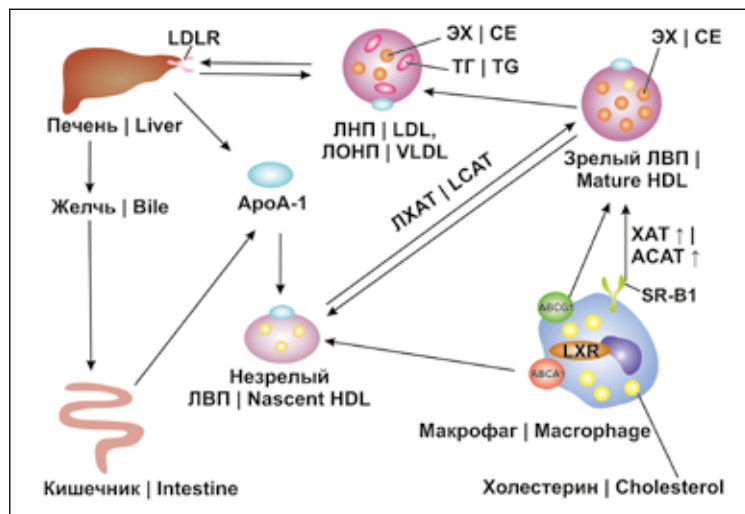


Рис. Метаболизм холестерина

ЛНП – липопротеины низкой плотности, ЛВП – липопротеины высокой плотности, ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности, ТГ – триглицериды, ЭХ – эфиры холестерина, LXAT – лецитинхолестеринацилтрансфераза, XAT – холестеринацилтрансфераза, LDL-R – рецептор липопротеинов низкой плотности, LXR – X-рецепторы печени, SR-B1 – рецептор-мусорщик класса В типа 1, ABCA1 – АТФ-связывающий кассетный транспортер А1, ABCG1 – АТФ-связывающий кассетный транспортер G1, ApoA-I – аполипопротеин А1

Fig. Cholesterol metabolism

LDL – low density lipoprotein, HDL – high-density lipoprotein, VLDL – very-low-density lipoprotein, TG – triglycerides, CE – cholesterol ester, LCAT – lecithin cholesterol acyltransferase, CAT – cholesterol acyltransferase, LDLR – low-density lipoprotein receptor, LXR – liver X receptor, SR-B1 – scavenger receptor class B type 1, ABCA1 – ATP binding cassette transporter A1, ABCG1 – ATP binding cassette transporter G1, ApoA-I - apolipoprotein A-I

сравнению со здоровыми людьми наблюдается большее количество циркулирующих CD14+ моноцитов в крови, причем после стимуляции ЛПС они продуцируют провоспалительные медиаторы (IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-27, CXCL10, CXCL11) с большей экспрессией [44].

Плюрипотентные гемопоэтические стволовые клетки, а также образующиеся из них миелоидные клетки (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты и другие) регулируют отток холестерина, как было описано ранее, через АТФ-связывающие кассетные транспортеры ABCA1 и ABCG1 и их внутренний клеточный лиганд ApoE [45]. В исследованиях показано, что у пациентов с РА наблюдается нарушение оттока холестерина из-за подавления экспрессии генов *ABCA1* и *ABCG1*, а также *ApoE* [46]. Данные нарушения метаболизма холестерина в макрофагах могут способствовать изменению гомеостаза клеточного холестерина, увеличению секреции воспалительных цитокинов, повышая риск ССЗ [47].

В исследованиях на животных обнаружено, что ревматоидный артрит может ускорять процессы атерогенеза независимо от системного уровня холестерина в плазме крови [48]. В результате развития системного воспаления происходит нарушение метаболизма внутриклеточного холестерина, которое приводит к гиперпролиферации клеток-предшественников и усилению миелопоэза. Миелоидные клетки сохраняют этот дефект в метаболизме холестерина, что способствует появлению пенистых клеток и увеличению частоты сердечно-сосудистых осложнений при прогрессировании РА [48]. У пациентов с РА нарушено участие ЛВП в оттоке холестерина, что коррелирует с показателями системного воспаления и антиоксидантными свойствами ЛВП, в частности повышенной активностью миелопероксидазы, которая также повышена при сердечно-сосудистых поражениях, в том числе при атеросклерозе [49].

Системная красная волчанка

При СКВ одной из ведущих причин смертности являются ССЗ, в основе которых лежит атеросклероз [50]. У пациентов, страдающих СКВ, наблюдаются снижение уровня ЛВП, нарушение антиоксидантных функций, а также эффективного оттока холестерина. В исследованиях показано, что у пациентов с СКВ в 10 раз чаще наблюдалось снижение функциональной активности ЛВП, чем у не имеющих данной патологии, причем эта способность обратно коррелировала с наличием атеросклеротических бляшек в бассейне сонных артерий [51]. В другом исследовании при СКВ отмечены повышенные уровни окисленных ЛНП, которые были связаны с ССЗ в анамнезе и утолщением слоя интима-медиа сонных артерий [52]. Ключевым атеропротективным механизмом является удаление избыточного холестерина из макрофагов. Как уже было отмечено, в этом процессе важную роль играет обратный транспорт холестерина из макрофагов с участием

ЛВП [53]. Снижение способности ЛВП к регуляции оттока холестерина при СКВ ассоциировано с повышением уровня белка сывороточного амилоида А (serum amyloid A, SAA). В исследованиях показано, что повышенные уровни SAA способствуют дисфункции ЛВП и снижают способность выведения холестерина из макрофагов и транспорта эфиров холестерина в печень [54]. Сообщается, что SAA обладает провоспалительными и проатерогенными свойствами и, таким образом, может влиять на развитие атеросклероза при данной патологии [55]. Кроме того, нарушение процесса оттока холестерина может быть связано с окислением ApoA-I, в результате которого ЛВП изменяют свои функции. При окислении остатка метионина в ApoA-I ЛВП теряют способность взаимодействовать с ЛХАТ, в связи с чем ApoA-I может быть ключевым фактором нарушения процесса оттока холестерина при СКВ [56]. Также ЛВП могут непосредственно воздействовать на воспалительные процессы, ослабляя передачу сигналов толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR) и уменьшая этим выработку провоспалительных цитокинов. Помимо этого, ЛВП могут индуцировать экспрессию активирующего фактора транскрипции 3 (ATF3), который играет ключевую роль в транскрипции генов врожденного иммунного ответа, и тем самым снижать экспрессию TLR-индуцированных провоспалительных цитокинов. ЛВП также снижают экспрессию молекул клеточной адгезии, активируемых ядерным фактором-кВ (NF-кВ), чем оказывают проатерогенное действие [57]. В исследованиях показано, что ЛВП, полученные от пациентов с СКВ, индуцируют провоспалительный ответ, в отличие от ЛВП здоровых людей. В частности, ЛВП при СКВ не способны ингибировать TLR-опосредованную индукцию цитокинов [58, 59]. Помимо этого у пациентов с СКВ ЛВП способны напрямую активировать рецептор тромбоцитарного фактора роста β (PDGFR β), а также увеличивать хемотаксис и высвобождение ФНО- α , усиливающих воспаление [58].

Другие аутоиммунные ревматические заболевания

РА и СКВ являются наиболее распространенными и изученными аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Однако при других заболеваниях также происходят нарушения в метаболизме холестерина, способствующие прогрессированию болезни и развитию сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Так, при рассеянном склерозе провоспалительные липопротеины обуславливают возникновение некоторых типичных клинических симптомов, характерных для аутоиммунных ревматических заболеваний, в частности это отек, боль, скованность в суставах [11]. В нескольких исследованиях подтверждена связь нарушения метаболизма холестерина с неблагоприятными клиническими исходами при рассеянном склерозе [60]. Кроме того, для пациентов с рассеянным склерозом свойственно повышение уровня ApoB и ЛНП, которые

положительно коррелируют с развитием заболевания, а также участие LXR в данных процессах [61]. Для псориаза, тоже являющегося аутоиммунным заболеванием, характерно нарушение метаболизма липидов [62]. Данные исследований показывают значительное повышение уровня общего холестерина и ЛНП у пациентов с псориазом в отличие от здоровых людей [63].

Заключение

В обзоре рассмотрены основные аспекты метаболизма холестерина при аутоиммунных ревматических заболеваниях. Дисфункция моноцитов и макрофагов при хронических воспалительных заболеваниях приводит к нарушению липидного обмена и имеет ключевое значение в атерогенезе, что обуславливает высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ревматическими заболеваниями. Изучение патогенетических аспектов обмена холестерина при хронических воспалительных заболеваниях имеет важное фундаментальное и клиническое значение, поскольку дает возможность разработки новых диагностических алгоритмов и терапевтических подходов для снижения сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов, а также может стать основой для создания альтернативных стратегий воздействия на функции иммунных клеток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Schiffenbauer A, Miller FW.* Noninfectious environmental agents and autoimmunity. In: NR Rose, IR Mackay (eds.) *The Autoimmune Diseases*. 6th ed. Academic Press, 2020. P. 345–62. DOI: 10.1016/B978-0-12-812102-3.00020-8.
2. *Vargas-Uricoechea H.* Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease. *Cells*. 2023;12(6):918. DOI: 10.3390/cells12060918.
3. *Simon TA, Kawabata H, Ray N, Baheti A, Suissa S, Esdaile JM.* Prevalence of co-existing autoimmune disease in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Adv Ther*. 2017;34(11):2481–90. DOI: 10.1007/s12325-017-0627-3.
4. *Alexandropoulou I, Grammatikopoulou MG, Gkouskou KK, Pritsa AA, Vassilakou T, Rigopoulou E et al.* Ceramides in autoimmune rheumatic diseases: existing evidence and therapeutic considerations for diet as an anticeramid treatment. *Nutrients*. 2023;15(1):229. DOI: 10.3390/nu15010229.
5. *Rhoads JP, Major AS, Rathmell JC.* Fine tuning of immunometabolism for the treatment of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(5):313–20. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.54.
6. *Ruscitti P, Di Muzio C, Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Navarini L et al.* Cardiometabolic multimorbidity may identify a more severe subset of rheumatoid arthritis, results from a “real-life” study. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(14):e33362. DOI: 10.1097/MD.00000000000033362.
7. *Михалева Л.М., Конопляников А.Г., Кудрявцева Я.Ю., Оленев А.С., Грачева Н.А., Бирюков А.Е. и др.* Экстрагенитальная неинфекционная патология в структуре материнской смертности г. Москвы. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2021;10(2):21–31. DOI: 10.31088/CEM2021.10.2.21-31.
Mikhaleva LM, Konoplyannikov AG, Kudryavtseva YY, Olenev AS, Gracheva NA, Biryukov AE et al. Extragenital noninfectious pathology in the maternal mortality structure in Moscow. *Clinical and experimental morphology*. 2021;10(2):21–31 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2021.10.2.21-31.
8. *Mahmoud NF, Allam NM, Omara II, Fouada HA.* Efficacy of Siwan traditional therapy on erythrocyte sedimentation rate, lipid profile, and atherogenic index as cardiac risk factors related to rheumatoid arthritis. *Medicina (Kaunas)*. 2022;59(1):54. DOI: 10.3390/medicina59010054.
9. *Libby P.* The changing Nature of atherosclerosis: what we thought we knew, what we think we know, and what we have to learn. *Eur Heart J*. 2021;42(47):4781–2. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab438.
10. *Маркин А.М., Маркина Ю.В., Сухоруков В.Н., Хайлов А.М., Орехов А.Н.* Роль физических нагрузок в развитии атеросклеротических поражений сосудистой стенки. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2019;8(4):25–31. DOI: 10.31088/CEM2019.8.4.25-31.
Markin AM, Markina YuV, Sukhorukov VN, Khaylov AM, Orekhov AN. The role of physical activity in the development of atherosclerotic lesions of the vascular wall. *Clinical and experimental morphology*. 2019;8(4):25–31 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2019.8.4.25-31.
11. *Robinson G, Pineda-Torra I, Ciurtin C, Jury EC.* Lipid metabolism in autoimmune rheumatic disease: implications for modern and conventional therapies. *J Clin Invest*. 2022;132(2):e148552. DOI: 10.1172/JCI148552.
12. *Venetsanopoulou AI, Kalpourtzi N, Alamanos Y, Gavana M, Vantarakis A, Hadjichristodoulou C et al.* Prevalence of rheumatoid arthritis in Greece: results from the national health examination survey EMENO. *Rheumatol Int*. 2023;43(7):1349–55. DOI: 10.1007/s00296-023-05316-3.
13. *Fazeli MS, Khaychuk V, Wittstock K, Breznen B, Crockett G, Pourrahmat MM et al.* Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: risk factors, autoantibodies, and the effect of anti-rheumatic therapies. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2021;14:11795441211028751. DOI: 10.1177/11795441211028751.
14. *Yang Y, Liu K, Liu M, Zhang H, Guo M.* EZH2: Its regulation and roles in immune disturbance of SLE. *Front Pharmacol*. 2022;13:1002741. DOI: 10.3389/fphar.2022.1002741.
15. *Ebrahimiyan H, Mostafaei S, Aslani S, Faezi ST, Farhadi E, Jamshidi A et al.* Association between complement gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2022;22(3):427–38. DOI: 10.1007/s10238-021-00758-0.
16. *Kobiyama K, Ley K.* Atherosclerosis: a chronic inflammatory disease with an autoimmune component. *Circ Res*. 2018;123(10):1118–20. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313816.
17. *Thakur M, Evans B, Schindewolf M, Baumgartner I, Döring Y.* Neutrophil extracellular traps affecting cardiovascular health in

- infectious and inflammatory diseases. *Cells*. 2021;10(7):1689. DOI: 10.3390/cells10071689.
18. *Nordestgaard BG*. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res*. 2016;118(4):547–63. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
 19. *Gulshan K*. Crosstalk between cholesterol, ABC transporters, and PIP2 in inflammation and atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1422:353–77. DOI: 10.1007/978-3-031-21547-6_13.
 20. *Goldberg IJ, Reue K, Abumrad NA, Bickel PE, Cohen S, Fisher EA et al*. Deciphering the role of lipid droplets in cardiovascular disease: a report from the 2017 national heart, lung, and blood institute workshop. *Circulation*. 2018;138(3):305–15. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033704.
 21. *Maja M, Tyteca D*. Alteration of cholesterol distribution at the plasma membrane of cancer cells: from evidence to pathophysiological implication and promising therapy strategy. *Front Physiol*. 2022;13:999883. DOI: 10.3389/fphys.2022.999883.
 22. *Liu B, Ma Y, Huang Y, Liu Z, Ruan Q, Qi Y*. Inhibition of human cytomegalovirus particle maturation by activation of liver X receptor. *Front Microbiol*. 2022;13:846386. DOI: 10.3389/fmicb.2022.846386.
 23. *Juhl AD, Wüstner D*. Pathways and mechanisms of cellular cholesterol efflux-insight from imaging. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:834408. DOI: 10.3389/fcell.2022.834408.
 24. *Endo Y, Fujita M, Ikewaki K*. HDL functions-current status and future perspectives. *Biomolecules*. 2023;13(1):105. DOI: 10.3390/biom13010105.
 25. *Frambach SJCM, de Haas R, Smeitink JAM, Rongen GA, Russel FGM, Schirris TJJ*. Brothers in arms: ABCA1- and ABCG1-mediated cholesterol efflux as promising targets in cardiovascular disease treatment. *Pharmacol Rev*. 2020;72(1):152–90. DOI: 10.1124/pr.119.017897.
 26. *Chiang JYL, Ferrell JM, Wu Y, Boehme S*. Bile acid and cholesterol metabolism in atherosclerotic cardiovascular disease and therapy. *Cardiol Plus*. 2020;5(4):159–70. PMID: 34350368.
 27. *Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA*. HDL and reverse cholesterol transport: basic mechanisms and their roles in vascular health and disease. *Circ Res*. 2019;124(10):1505–18. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.312617.
 28. *Li Y, Wu S, Zhao X, Hao S, Li F, Wang Y et al*. Key events in cancer: dysregulation of SREBPs. *Front Pharmacol*. 2023;14:1130747. DOI: 10.3389/fphar.2023.1130747.
 29. *Madison BB*. Srebp2: a master regulator of sterol and fatty acid synthesis. *J Lipid Res*. 2016;57(3):333–5. DOI: 10.1194/jlr.C066712.
 30. *Rayner KJ, Suárez Y, Dávalos A, Parathath S, Fitzgerald ML, Tamehiro N et al*. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. *Science*. 2010;328(5985):1570–3. DOI: 10.1126/science.1189862.
 31. *Le F, Lou HY, Wang QJ, Wang N, Wang LY, Li LJ et al*. Increased hepatic INSIG-SCAP-SREBP expression is associated with cholesterol metabolism disorder in assisted reproductive technology-conceived aged mice. *Reprod Toxicol*. 2019;84:9–17. DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.12.003.
 32. *Lee JH, Lee SH, Lee EH, Cho JY, Song DK, Lee YJ et al*. SCAP deficiency facilitates obesity and insulin resistance through shifting adipose tissue macrophage polarization. *J Adv Res*. 2023;45:1–13. DOI: 10.1016/j.jare.2022.05.013.
 33. *Miyata S, Kodaka M, Kikuchi A, Matsunaga Y, Shoji K, Kuan YC et al*. Sulforaphane suppresses the activity of sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs) by promoting SREBP precursor degradation. *Sci Rep*. 2022;12(1):8715. DOI: 10.1038/s41598-022-12347-6.
 34. *He C, Hu X, Weston TA, Jung RS, Sandhu J, Huang S et al*. Macrophages release plasma membrane-derived particles rich in accessible cholesterol. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(36):E8499–508. DOI: 10.1073/pnas.1810724115.
 35. *Dergunov AD, Baserova VB*. Different pathways of cellular cholesterol efflux. *Cell Biochem Biophys*. 2022;80(3):471–81. DOI: 10.1007/s12013-022-01081-5.
 36. *He C, Jiang H, Song W, Riezman H, Tontonoz P, Weston TA et al*. Cultured macrophages transfer surplus cholesterol into adjacent cells in the absence of serum or high-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(19):10476–83. DOI: 10.1073/pnas.1922879117.
 37. *Radulovic M, Wenzel EM, Gilani S, Holland LK, Lystad AH, Phuyal S et al*. Cholesterol transfer via endoplasmic reticulum contacts mediates lysosome damage repair. *EMBO J*. 2022;41(24):e112677. DOI: 10.15252/embj.2022112677.
 38. *Kentala H, Weber-Boyvat M, Olkkonen VM*. OSBP-related protein family: mediators of lipid transport and signaling at membrane contact sites. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2016;321:299–340. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2015.09.006.
 39. *Teupser D, Kretschmar D, Tennert C, Burkhardt R, Wilfert W, Fengler D et al*. Effect of macrophage overexpression of murine liver X receptor-alpha (LXR-alpha) on atherosclerosis in LDL-receptor deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(11):2009–15. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.175257.
 40. *Waddington KE, Robinson GA, Rubio-Cuesta B, Chrifi-Alaoui E, Andreone S, Poon KS et al*. LXR directly regulates glycosphingolipid synthesis and affects human CD4+ T cell function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(21):e2017394118. DOI: 10.1073/pnas.2017394118.
 41. *de la Aleja AG, Herrero C, Torres-Torresano M, Schiaffino MT, del Castillo A, Alonso B et al*. Inhibition of LXR controls the polarization of human inflammatory macrophages through upregulation of MAFB. *Cell Mol Life Sci*. 2023;80(4):96. DOI: 10.1007/s00018-023-04745-4.
 42. *Gerasimova EV, Popkova TV, Gerasimova DA, Markina YV, Kirichenko TV*. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis at low cardiovascular risk. *Biomedicines*. 2023;11(3):974. DOI: 10.3390/biomedicines11030974.
 43. *Pašková U*. Lipid profile and risks of cardiovascular diseases in conditions of rheumatoid arthritis. *Ceska Slov Farm*. 2019;68(6):219–28. PMID: 31906689.
 44. *McGarry T, Hanlon MM, Marzaioli V, Cunningham CC, Krishna V, Murray K et al*. Rheumatoid arthritis CD14+ monocytes display metabolic and inflammatory dysfunction, a phenotype that precedes clinical manifestation of disease. *Clin Transl Immunology*. 2021;10(1):e1237. DOI: 10.1002/cti2.1237.
 45. *Murphy AJ, Akhtari M, Tolani S, Pagler T, Bijl N, Kuo CL et al*. ApoE regulates hematopoietic stem cell proliferation, monocy-

- toxis, and monocyte accumulation in atherosclerotic lesions in mice. *J Clin Invest.* 2011;121(10):4138–49. DOI: 10.1172/JCI57559.
46. *Quevedo-Abeledo JC, Sánchez-Pérez H, Tejera-Segura B, de Armas-Rillo L, Armas-González E, Machado JD et al.* Differences in capacity of high-density lipoprotein cholesterol efflux between patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(11):1590–6. DOI: 10.1002/acr.24407.
 47. *Duan Y, Gong K, Xu S, Zhang F, Meng X, Han J.* Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: from mechanisms to targeted therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):265. DOI: 10.1038/s41392-022-01125-5.
 48. *Dragoljevic D, Kraakman MJ, Nagareddy PR, Ngo D, Shihta W, Kammoun HL et al.* Defective cholesterol metabolism in haematopoietic stem cells promotes monocyte-driven atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Eur Heart J.* 2018;39(23):2158–67. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy119.
 49. *Charles-Schoeman C, Wang J, Shahbazian A, Wilhalme H, Brook J, Kaeley GS et al.* Power doppler ultrasound signal predicts abnormal HDL function in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2023;43(6):1041–53. DOI: 10.1007/s00296-023-05285-7.
 50. *Richter P, Cardoneanu A, Rezus C, Burlui AM, Rezus E.* Non-traditional pro-inflammatory and pro-atherosclerotic risk factors related to systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20):12604. DOI: 10.3390/ijms232012604.
 51. *McMahon M, Seto R, Skaggs BJ.* Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Immunol Res.* 2021;2(3):157–72. DOI: 10.2478/rir-2021-0022.
 52. *Frostegård J.* Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *J Intern Med.* 2023;293(1):48–62. DOI: 10.1111/joim.13557.
 53. *Fang F, Xiao C, Li C, Liu X, Li S.* Tuning macrophages for atherosclerosis treatment. *Regen Biomater.* 2022;10:rbac103. DOI: 10.1093/rb/rbacC103.
 54. *Zhao L, Zhang Q, Feng Z, Zhang J, He F.* Serum amyloid A-to-albumin ratio as a potential biomarker to predict the activity, severity, and poor prognosis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(3):e24282. DOI: 10.1002/jcla.24282.
 55. *Shridas P, Tannock LR.* Role of serum amyloid a in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2019;30(4):320–5. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000616.
 56. *Shao B, Cavigliolo G, Brot N, Oda MN, Heinecke JW.* Methionine oxidation impairs reverse cholesterol transport by apolipoprotein A-I. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(34):12224–9. DOI: 10.1073/pnas.0802025105.
 57. *Bauer R, Brüne B, Schmid T.* Cholesterol metabolism in the regulation of inflammatory responses. *Front Pharmacol.* 2023;14:1121819. DOI: 10.3389/fphar.2023.1121819.
 58. *Skaggs BJ, Hahn BH, Sahakian L, Grossman J, McMahon M.* Dysfunctional, pro-inflammatory HDL directly upregulates monocyte PDGFR β , chemotaxis and TNF α production. *Clin Immunol.* 2010;137(1):147–56. DOI: 10.1016/j.clim.2010.06.014.
 59. *Ganjali S, Shirmohammadi L, Read MI, Sahebkar A.* High-density lipoprotein functionality in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):769–75. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.011.
 60. *Hardoňová M, Šiarnik P, Siváková M, Suchá B, Vlček M, Imrich R et al.* Autonomic nervous system function in newly diagnosed multiple sclerosis: association with lipid levels and insulin resistance. *Physiol Res.* 2021;70(6):875–82. DOI: 10.33549/physiolres.934695.
 61. *Pineda-Torra I, Siddique S, Waddington KE, Farrell R, Jury EC.* Disrupted lipid metabolism in multiple sclerosis: a role for liver X receptors? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:639757. DOI: 10.3389/fendo.2021.639757.
 62. *Cozzani E, Rosa GM, Burlando M, Parodi A.* Psoriasis as a cardiovascular risk factor: updates and algorithmic approach. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(5):659–65. DOI: 10.23736/S0392-0488.18.06040-6.
 63. *Nowowiejska J, Baran A, Flisiak I.* Aberrations in lipid expression and metabolism in psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6561. DOI: 10.3390/ijms22126561.

Информация об авторах

Анастасия Ильинична Богатырева – младший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Юлия Владимировна Маркина – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Таисия Владимировна Толстик – младший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Татьяна Владимировна Кириченко – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Александр Михайлович Маркин – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Author information

Anastasia I. Bogatyreva – Junior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of the Cardiovascular System, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-1188-1945>

Yuliya V. Markina – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of the Cardiovascular System, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-3781-6340>

Taisiya V. Tolstik – Junior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of the Cardiovascular System, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-2897-4777>

Tatiana V. Kirichenko – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of the Cardiovascular System, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-2899-9202>

Alexander M. Markin – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of the Cardiovascular System, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-6649-7924>