

Роль активации классического пути системы комплемента и усиления экспрессии гена C3 модифицированными липопротеинами низкой плотности в развитии атеросклероза

О.М. ДРАПКИНА, Б.Б. ГЕГЕНАВА, В.В. ФОМИН

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Изложена роль модифицированного липопротеина низкой плотности в активации классического пути системы комплемента и в увеличении экспрессии гена C3 в человеческих макрофагах, указывается на то, как эти процессы влияют на прогрессирование атеросклеротического поражения кровеносных сосудов.

Ключевые слова: комплемент, модифицированный липопротеин низкой плотности, классический путь, экспрессия гена C3, атеросклероз.

The role of the mLDL-induced activation of the complement system classical pathway and C3 expression stimulation in atherosclerosis

O.M. DRAPKINA, B.B. GEGENAVA, V.V. FOMIN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

The role of modified low density lipoprotein in the activation of the classical pathway of the complement system and increasing expression C3 gene in human macrophages is described, role of these processes on the progression of atherosclerotic vascular lesions is considering.

Keywords: complement, modified LDL, the classical pathway, the C3 gene expression.

ЛПНП – липопротеины низкой плотности
 мЛПНП – модифицированные липопротеины низкой плотности
 LXR – X-рецепторы печени (liver X receptors)
 LXRE – рецептор печени X (LXR-responsive element)
 MASP – MBL-ассоциированные сериновые протеазы (MBL-associated serine proteases)

MBL – маннозсвязывающий лектин (mannose-binding lectin)
 NF-κB – ядерный фактор каппа В
 PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns)
 TLR4 – Toll-подобные рецепторы 4 (Toll-like receptor 4)

Атеросклероз – это хроническое воспаление кровеносных сосудов, характеризующееся аккумуляцией макрофагов и модифицированных липопротеинов низкой плотности (мЛПНП) в сосудистой стенке [1–3]. На сегодняшний день не существует сомнений в том, что в развитии атеросклероза принимают участие иммунные процессы, притом как врожденного, так и приобретенного иммунитета [4–6]. Существуют убедительные данные, свидетельствующие о том, что одну из ключевых ролей в развитии атерогенеза играет система комплемента. Так, в атеросклеротических препаратах человека обнаруживаются не только конечные компоненты системы комплемента, но и C3- [7] и C4-компоненты комплемента [8]. Тем не менее роль отдельных компонентов системы комплемента в патогенезе атеросклероза до сих пор остается не до конца ясной. Например, дефицит C6 оказывает протективный эффект на сосуды у кроликов с диет-индуцированным атеросклерозом [9], в то время как дефицит C5 у мышей со сниженным количеством аполипопротеина, обладающим сильным антиатеросклеротическим эффектом (ApoE^{-/-} мыши), не вызывает уменьшения развития атеросклероза [10]. Дефицит C3 у мышей со сниженным количеством рецепторов ЛПНП (ldlr^{-/-} мыши) приводит к более выраженному атеросклеротическому поражению с повышенным содержанием макрофагов в препарате [11], а отсутствие C3 (но не фактора В) повышает уровень гиперлипидемии в показателях крови

лабораторных ApoE^{-/-}ldlr^{-/-} мышей [12]. Компонент C3 и продукты его расщепления признаны в качестве факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [13], в то время как уровни C3 плазмы крови тесно связаны со степенью развития атеросклероза у человека [14, 15]. Активация системы комплемента также усугубляет процесс атерогенеза вследствие провоспалительных эффектов C3a, C5a и C5b-9.

Есть данные, свидетельствующие о том, что во время развития атеросклеротического процесса у человека происходит активация системы комплемента как по классическому, так и по лектиновому и альтернативному пути [16]. В данной статье мы опишем роль мЛПНП в активации классического пути системы комплемента, так как этот механизм на сегодняшний день наиболее изучен и представляется самым значимым. Также мы коснемся вопроса увеличения экспрессии гена C3 в человеческих макрофагах и укажем на то, как эти процессы влияют на прогрессирование процесса атеросклеротического поражения кровеносных сосудов.

Активация системы комплемента – краткая справка

Комплемент – это система из более чем 30 белков, находящихся в плазме крови и на поверхности клеток. Сум-

марная их концентрация может достигать 3 г/л – около 15% глобулярной фракции плазмы [17]. Эти белки, занимающие определенное положение в иерархической системе, участвуют в каскадах протеолитических реакций, начинающихся с идентификации патогенных поверхностей и приводящих к генерации мощных провоспалительных медиаторов (анафилатоксины). Далее происходит опсонизация патогенной поверхности при помощи различных опсонов – компонентов комплемента (например, C3b) и пенетрация мембраны патогена посредством белков мембраноатакующего комплекса (membrane attack complex, MAC) [18, 19].

Как уже было сказано, система комплемента активируется тремя основными путями: классическим, лектиновым и альтернативным [17, 18, 20]. Активация классического пути происходит тогда, когда компонент C1q, вместе с сериновыми протеазами C1r и C1s образуя комплекс C1, связывается с кристаллообразующей областью (fragment crystallizable region, Fc region) комплемент-связывающего антитела (чаще всего IgG1 и IgM), прикрепленного к патогенной поверхности. Автокаталитическая активация C1r и C1s в свою очередь приводит к расщеплению C2 и C4 на крупные (C4b, C2a) и мелкие (C4a, C2b) фрагменты. Крупные фрагменты объединяются в комплекс C4bC2a на патогенной поверхности. Этот комплекс, называемый C3-конвертазой, обладает способностью к расщеплению C3. Следует отметить, что образование C3-конвертазы, которая расщепляет C3 на анафилатоксин C3a и опсонин C3b, – это та точка, где сходятся все три пути активации комплемента [18].

Когда C3 расщепляется до C3b, происходит активация внутренних тиоэфирных связей, что позволяет C3b образовывать прочные ковалентные связи с гидроксильными группами близлежащих углеводов и белков. Подобным образом происходит эффективная «маркировка» микроорганизмов в качестве чужеродных объектов, что приводит к дальнейшей активации системы комплемента на опсонированной поверхности и вокруг нее, а в конечном итоге – к продукции анафилатоксинов и «сборке» комплекса белков атаки на мембрану [17, 20].

Лектиновый путь протекает аналогично, однако независимо от иммуноглобулинов. Рецепторы распознавания антигенов (например, T-клеточные рецепторы) адаптивной иммунной системы гипотетически имеют способность распознавать каждый возможный антиген путем колоссального соматического разнообразия данных рецепторов [21]. При лектиновом пути для определения чужеродных для организма патогенов используются рецепторы опознавания паттерна (pattern-recognition receptors, PRRs), или образ-распознающие рецепторы, такие как маннозосвязывающий лектин (mannose-binding lectin, MBL) и фиколины. Это белки, присутствующие на поверхности клеток иммунной системы и способные узнавать стандартные молекулярные структуры (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны – pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), специфичные для больших групп патогенов [22]. Примеры PAMP включают в себя эндотоксин либо липополисахарид грамотрицательных бактерий, липотейхоевую кислоту

грамположительных бактерий и β -глюкан, содержащийся в стенках клеток грибов [23, 24]. MBL связывается с углеводными паттернами на поверхностях грамположительных, грамотрицательных бактерий, дрожжевых грибов, а также некоторых вирусов и паразитов [25, 26]. Подобно комплексу C1 в классическом пути, MBL соединяется с MBL-ассоциированными сериновыми протеазами (MBL-associated serine proteases, MASPs) -1, -2 и -3, которые функционально и структурно схожи (однако не идентичны) [27–29] с C1s и C1r; т. е. прикрепление MBL к патогенной поверхности приводит к активации MBL-ассоциированных протеаз, расщеплению C2 и C4 и, в конечном счете, к образованию C3-конвертазы. Таким образом, мы видим, что C4bC2a образуется как в классическом, так и в лектиновом пути [22, 23, 27–33].

Альтернативный путь, как уже видно из названия, значительно отличается от классического и лектинового путей. Он инициируется гидролизом C3 с образованием аналога C3b – C3(H₂O), также содержащего активированную тиоэфирную связь. В дальнейшем C3(H₂O) связывается с фактором В, что приводит к расщеплению фактором D фактора В на Vb и Va. В итоге образуется начальная C3-конвертаза альтернативного пути активации комплемента – C3(H₂O)Vb [18]. Запускается так называемая петля усиления (amplification loop), когда C3(H₂O)Vb начинает конвертировать обильно представленный в плазме крови C3 в новые C3b и C3a, так же как и C3-конвертаза (C4bC2a) классического и/или лектинового путей. Новые C3b образуются таким образом, чтобы на патогенной поверхности они находились поблизости от фактора В, который вступает во взаимодействие с фактором D, образуя в итоге C3bVb, конечную C3-конвертазу альтернативного пути активации комплемента [17, 20]. Этот комплекс в дальнейшем стабилизируется при помощи пропердина (фактор P), что помогает усилить развитие альтернативного пути активации комплемента [34].

Активация классического пути системы комплемента модифицированными формами липопротеинов низкой плотности

Интима артерии, как известно, содержит ряд окислительных агентов и протеолитических ферментов, преобразующих частицы ЛПНП в липидные везикулы и капли, обнаруживаемые на ранних стадиях атерогенеза [35–37]. Клеточно-индуцированная модификация либо же длительное нахождение *in vitro* при высоких концентрациях переходных металлов (таких как медь) наделяет получаемые окисленные ЛПНП атерогенными свойствами [38, 39]. С другой стороны, липидные частицы, обогащенные свободным (неэтерифицированным) холестерином, выявляемые в интима артерий, структурно схожи с производными ЛПНП, получаемыми *in vitro* путем последовательной обработки трипсином и холестеролэстеразой (cholesterol esterase, CEase) [40, 41]. Существует теория, что окисленная (oxidized LDL, Ox-LDL) и ферментативно-измененная (enzymatically modified LDL, E-LDL) модификации ЛПНП дополняют друг друга: ферментативно-измененные ЛПНП вовлечены в ранние стадии развития атерогенеза, в то время как окисление играет роль в прогрессировании процесса [42].

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., член-корр. РАН, первый заместитель директора по научной и лечебной работе, проф. каф. факультетской терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Фомин Виктор Викторович – д.м.н., проф., член-корр. РАН, проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, зав. каф. факультетской терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Контактная информация:

Гегенава Бадри Борисович – врач-терапевт ЛДО №4 УКБ №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: gegenava.badri@gmail.com

В 1990 г. P.S. Seifert и соавт. [43] впервые описали способность производных ЛПНП активировать систему комплемента. Теми же авторами позднее было продемонстрировано, что, в отличие от нативных и окисленных ЛПНП, ферментативно-измененные ЛПНП способны активировать систему комплемента как напрямую, так и посредством С-реактивного белка [44]. G.J. Arlaud и соавт. [45] в 2011 г. проведено исследование, где сравнивались способности окисленных и ферментативно-измененных форм ЛПНП взаимодействовать с комплексом C1. По результатам данного исследования оказалось, что, в отличие от нативных и окисленных форм ЛПНП, E-LDL распознается частицей C1q, что приводит к активации C1 в условиях, близких к физиологическим [45, 46]. Было установлено, что ферментативно-измененные ЛПНП распознаются C1q посредством участков неэтерифицированных жирных кислот, получаемых вследствие воздействия холестеролэстеразы [47]. Факт, что частицы нативной ЛПНП не активируют частицу C1, согласуется с тем, что они не распознаются частицей C1q. Однако следует отметить, что частицы окисленных ЛПНП все-таки чувствительны к C1q и вступают с ними во взаимодействие, образуя связь с аффинностью, схожей с таковой у ферментативно-измененных ЛПНП. Однако, несмотря на это, активации C1 не происходит. Вероятнее всего, обусловлено это тем, что участки связывания с C1q на поверхности окисленных ЛПНП расположены таким образом, что активация C1 становится невозможной. Альтернативное объяснение этого феномена заключается в том, что активация C1 окисленными ЛПНП блокируется ингибитором C1, точно так же как это происходит в отношении других «слабых» неиммунных активаторов C1, таких как ДНК или гепарин [48, 49]. Подтверждением этой версии служит тот факт, что ферментативно-измененные ЛПНП продолжают активировать C1 даже в присутствии избытка ингибиторов C1 *in vitro*. Нет оснований сомневаться в том, что этот процесс, вероятнее всего, имеет место также и *in vivo*.

Как уже было сказано выше, взаимодействие C1 с молекулой ферментативно-модифицированных ЛПНП происходит посредством глобулярного домена C1q, который распознает молекулы неэтерифицированных жирных кислот, образующихся под воздействием холестеролэстеразы. Конверсия нативной ЛПНП в частицу, наделенную способностью к активации C1, требует предварительного воздействия сначала протеолитического фермента, а потом холестеринэстеразы. Кроме трипсина, используемого для опытов *in vitro*, несколько протеаз, обнаруживаемых в атеросклеротических бляшках, способны приводить к созданию частиц ЛПНП с высокой степенью воздействия на C1. Такими протеазами, к примеру, являются плазмин, матриксная металлопротеиназа-2, тромбин, триптаза [50, 51]. Более того, холестеролэстераза также сама по себе присутствует в интиме артерий [41, 52]. Все это говорит о том, что теоретически любая из указанных выше протеаз, содержащихся в организме, может вызывать *in vivo* ферментативную модификацию ЛПНП, запуская классический путь активации системы комплемента и приводя к усилению процессов атерогенеза в пораженном сосуде.

Влияние модифицированных форм липопротеинов низкой плотности на экспрессию гена C3 и секрецию C3 макрофагами

Поглощение мЛПНП макрофагами в артериальной стенке происходит при участии «мусорных» рецепторов

(scavenger receptors) и приводит к образованию «пенистых» клеток. Уровень поглощения ЛПНП регулируется с помощью различных цитокинов и сигнальных молекул, однако, в то же время, трансформация макрофагов в пенистые клетки приводит к дисбалансу продукции цитокинов про- и противовоспалительного профиля [53].

Наши соотечественники Д.А. Могиленко, И.В. Кудрявцев и др. в своей работе 2012 г. [54] установили, что ацетилированные или окисленные формы ЛПНП активируют экспрессию гена C3, а также непосредственно его секрецию в человеческих макрофагах. Оперированная мЛПНП стимуляция экспрессии гена C3 контролируется X-рецепторами печени (liver X receptors, LXRs). Также было установлено, что мЛПНП стимулируют секрецию C3 посредством активации Toll-подобных рецепторов 4 (Toll-like receptor 4, TLR4), в то время как C3a, продукт расщепления C3, в свою очередь, повышает поглощение окисленного ЛПНП и экспрессию C3 макрофагами человека. Эти данные указывают на неизвестные ранее механизмы регуляции экспрессии и секреции C3 макрофагами человека и открывают новые аспекты взаимодействия между процессами, протекающими во время атерогенеза, такими как активация системы комплемента, передача сигнала TLR4 и метаболизм липидов.

В зоне атеросклеротического поражения у человека обнаруживается как сам протеин C3, так и его мРНК [7, 8]. Там же содержатся в большом количестве окисленные формы ЛПНП [55]. Поглощаясь макрофагами, они приводят к образованию оксистеролов, которые являются лигандами LXRs [56]. В дополнение к этому, мЛПНП связываются с CD14 и активируют TLR макрофагов [57]. мЛПНП активирует экспрессию C3 после поглощения макрофагами, и вызываемая после этого активация гена C3, по-видимому, опосредована X-рецепторами печени, в то время как активация пути TLR4/MEK/ERK (Toll-like receptor 4 / mitogen-activated protein kinase / extracellular signal-regulated kinase) имеет незначительный эффект на стимуляцию экспрессии гена C3 [54]. В отличие от транскрипции, секреция белка C3 стимулируется мЛПНП посредством TLR4-зависимой активации сигнального пути NF-κB (nuclear factor kappa B – light-chain-enhancer of activated B cells) [54]. Был обнаружен элемент отклика рецептора печени X (LXR-responsive element, LXRE) в промоторе гена C3 человека. Как выяснилось, LXRβ связан с этим регуляторным участком в макрофагах человека как *in vivo*, так и *in vitro*.

Таким образом, C3a усиливает поглощение окисленных форм ЛПНП макрофагами человека. В дополнение к этому, C3a усиливает экспрессию гена C3 и его секрецию в макрофагах как контактировавших, так и не контактировавших с окисленными ЛПНП. Более того, C3a усиливает экспрессию гена C3 также и в кератиноцитах человека [58], однако механизм данного эффекта до сих пор подробно не изучен.

Суммируя имеющиеся данные, можно утверждать, что лиганды рецепторов X печени, образуемые в макрофагах, поглотивших окисленные формы ЛПНП, активируют ген C3 посредством связывания с LXRE в промоторе гена C3 человека. В дополнение к этому, мЛПНП активирует сигнальный путь CD14-TLR4, стимулируя тем самым не только транскрипцию гена C3, но и его секрецию макрофагом. Более того, анафилатоксин C3a, который образуется в результате воздействия конвертаз, тоже в свою очередь способствует экспрессии и секреции C3 макрофагами, а также поглощению ими окисленных форм ЛПНП. Конечно же, стоит учитывать тот факт, что изложенные выше данные

были получены *in vitro*, так что на данный момент рано с уверенностью считать, что эти же процессы в идентичном виде протекают в макрофагах живого организма. Тем не менее имеющиеся данные открывают новую роль окисленных ЛПНП и X-рецепторов печени в регуляции и экспрессии C3 макрофагами человека, а также указывают на взаимосвязи между системой комплемента, TLR4 и метаболизмом мЛПНП, которые возникают по мере прогрессирования атеросклеротического процесса.

Заключение

Эволюционно система комплемента появилась в качестве механизма защиты как от патогенных микроорга-

низмов, так и от аутоиммунных процессов. В то же время под воздействием мЛПНП система комплемента превращается из друга во врага, так как ее постоянная активация способствует развитию и прогрессированию хронического воспалительного процесса в целом и атеросклероза в частности. Однако на сегодняшний день существует больше вопросов, чем ответов относительно взаимосвязи между системой комплемента и атерогенезом, что диктует необходимость детального изучения этой проблемы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом. *Эффективная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(1):62-5. [Drapkina OM, Gegenava BB. Myocardial fibrosis in patients with diabetes mellitus. *Effektivnaya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013;9(1):62-5 (In Russ.)].
2. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Статины и углеводный обмен. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2015;(32):24-31 [Drapkina OM, Gegenava BB. Statins and Carbohydrate Turnover. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Endokrinologiya = Rational Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2015;(32):24-31 (In Russ.)].
3. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Диабет и сердце – поражение миокарда при диабетической кардиомиопатии. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2015;(3):84-92 [Drapkina OM, Gegenava BB. Diabetes and heart – myocardial damage in diabetic cardiomyopathy. *Endokrinologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie = Endocrinology: News, Reviews, Education*. 2015;(3):84-92 (In Russ.)].
4. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: A key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol*. 2010;11:785-97. doi: 10.1038/ni.1923
5. Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207
6. Getz GS. Thematic review series. The immune system and atherogenesis. Immune function in atherogenesis. *J Lipid Res*. 2005;46:1-10. doi: 10.1194/jlr.R400013-JLR200
7. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Complement components, but not complement inhibitors, are up-regulated in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1214-9. doi: 10.1161/hq0701.092160
8. Hansson GK, Holm J, Kral JG. Accumulation of IgG and complement factor C3 in human arterial endothelium and atherosclerotic lesions. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 1984;A92:429-35. doi: 10.1111/j.1699-0463.1984.tb04424.x
9. Schmiedt W, Kinscherf R, Deigner HP, Kamencic H, Nauen O, Kilo J, Oelert H, Metz J, Bhakdi S. Complement C6 deficiency protects against diet-induced atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1790-5. doi: 10.1161/01.ATV.18.11.1790
10. Patel S, Thelander EM, Hernandez M, Montenegro J, Hassing H, Burton C, Mundt S, Hermanowski-Vosatka A, Wright SD, Chao YS, Detmers PA. ApoE(-/-) mice develop atherosclerosis in the absence of complement component C5. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;286:164-70. doi: 10.1006/bbrc.2001.5276
11. Buono C, Come CE, Witztum JL, Maguire GF, Connelly PW, Carroll M, Lichtman AH. Influence of C3 deficiency on atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:3025-31. doi: 10.1161/01.CIR.0000019584.04929.83
12. Persson L, Borén J, Robertson AK, Wallenius V, Hansson GK, Pekna M. Lack of complement factor C3, but not factor B, increases hyperlipidemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-/- low density lipoprotein receptor-/- mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1062-7. doi: 10.1161/01.ATV.0000127302.24266.40
13. Onat A, Can G, Rezvani R, Cianflone K. Complement C3 and cleavage products in cardiometabolic risk. *Clin Chim Acta*. 2011;412:1171-9. doi: 10.1016/j.cca.2011.03.005
14. Muscari A, Massarelli G, Bastagli L, Poggiopollini G, Tomassetti V, Drago G, Martignani C, Pacilli P, Boni P, Puddu P. Relationship of serum C3 to fasting insulin, risk factors, and previous ischaemic events in middle-aged men. *Eur Heart J*. 2000;21:1081-90. doi: 10.1053/euhj.1999.2013
15. Ajjan R, Grant PJ, Futers TS, Brown JM, Cymbalista CM, Boothby M, Carter AM. Complement C3 and C-reactive protein levels in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost*. 2005;94:1048-53. doi: 10.1160/TH05-06-0384
16. Speidl WS, Kastl SP, Huber K, Wojta J. Complement in atherosclerosis: friend or foe? *J Thromb Haemost*. 2011;9:428-40. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04172.x
17. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001;344:1058-66. doi: 10.1056/NEJM200104053441406
18. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 6th ed. New York: Garland Publishing; 2005.
19. Volanakis JE, Frank MM. The Human Complement System in Health and Disease. New York: Marcel Dekker Inc.; 1998.
20. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med*. 2001;344:1140-4. doi: 10.1056/NEJM200104123441506
21. Dunkelberger JR, Wen-Chao Song. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res*. 2010;20:34-50. doi: 10.1038/cr.2009.139. (Pub online 15 December 2009).
22. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med*. 2000;343:338-44. doi: 10.1056/NEJM200008033430506
23. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science*. 2002;296:298-300. doi: 10.1126/science.1068883
24. Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell*. 2002;111:927-30. doi: 10.1016/S0092-8674(02)01201-1
25. Epstein J, Eichbaum Q, Sheriff S, Ezekowitz RA. The collectins in innate immunity. *Curr Opin Immunol*. 1996;8:29-35. doi: 10.1016/S0952-7915(96)80101-4
26. Fujita T, Endo Y, Nonaka M. Primitive complement system—recognition and activation. *Mol Immunol*. 2004;41:103-11. doi: 10.1016/j.molimm.2004.03.026
27. Harmat V, Gal P, Kardos J, et al. The structure of MBL-associated serine protease-2 reveals that identical substrate specificities of C1s and MASP-2 are realized through different sets of enzyme-substrate interactions. *J Mol Biol*. 2004;342:1533-46. doi: 10.1016/j.jmb.2004.07.014
28. Bally I, Rossi V, Lunardi T, et al. Identification of the C1q-binding sites of human C1r and C1s: a refined three-dimensional model of the C1 complex of complement. *J Biol Chem*. 2009;284:19340-8. doi: 10.1074/jbc.M109.004473

29. Gal P, Barna L, Kocsis A, Zavodszky P. Serine proteases of the classical and lectin pathways: similarities and differences. *Immunobiology*. 2007;212:267-77. doi: 10.1016/j.imbio.2006.11.002
30. Matsushita M, Endo Y, Fujita T. MASP1 (MBL-associated serine protease 1). *Immunobiology*. 1998;199:340-7. doi: 10.1016/S0171-2985(98)80038-7
31. Dahl MR, Thiel S, Matsushita M, et al. MASP-3 and its association with distinct complexes of the mannan-binding lectin complement activation pathway. *Immunity*. 2001;15:127-35. doi: 10.1016/S1074-7613(01)00161-3
32. Takahashi M, Iwaki D, Kanno K, et al. Mannose-binding lectin (MBL)-associated serine protease (MASP)-1 contributes to activation of the lectin complement pathway. *J Immunol*. 2008;180:6132-8. doi: 10.4049/jimmunol.180.9.6132
33. Dobo J, Harmat V, Beinrohr L, et al. MASP-1, a promiscuous complement protease: structure of its catalytic region reveals the basis of its broad specificity. *J Immunol*. 2009;183:1207-14. doi: 10.4049/jimmunol.0901141
34. Hourcade DE. Properdin and complement activation: a fresh perspective. *Curr Drug Targets*. 2008;9:158-64. doi: 10.2174/138945008783502458
35. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*. 1997;272(34):20963-6. doi: 10.1074/jbc.272.34.20963
36. Bhakdi S, Dorweiler B, Kirchmann R, et al. On the pathogenesis of atherosclerosis: enzymatic transformation of human low density lipoprotein to an atherogenic moiety. *J Exper Med*. 1995;182(6):1959-71. doi: 10.1084/jem.182.6.1959
37. Torzewski M, Suriyaphol P, Paprotka K, et al. Enzymatic modification of low-density lipoprotein in the arterial wall: a new role for plasmin and matrix metalloproteinases in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(11):2130-6. doi: 10.1161/01.ATV.0000144016.85221.66
38. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New Engl J Med*. 1989;320(14):915-24. doi: 10.1056/NEJM198904063201407
39. Wieland E, Parthasarathy S, Steinberg D. Peroxidase-dependent metal-independent oxidation of low density lipoprotein in vitro: a model for in vivo oxidation? *Proc Nat Acad Sci U S A*. 1993;90(13):5929-33. doi: 10.1073/pnas.90.13.5929
40. Chao FF, Amende LM, Blanchette-Mackie EJ, et al. Unesterified cholesterol-rich lipid particles in atherosclerotic lesions of human and rabbit aortas. *Am J Pathol*. 1988;131(1):73-83.
41. Chao FF, Blanchette-Mackie EJ, Tertov VV, Skarlatos SI, Chen YJ, Kruth HS. Hydrolysis of cholesteryl ester in low density lipoprotein converts this lipoprotein to a liposome. *J Biol Chem*. 1992;267(7):4992-8.
42. Torzewski M, Lackner KJ. Initiation and progression of atherosclerosis – enzymatic or oxidative modification of low-density lipoprotein? *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(12):1389-94. doi: 10.1515/CCLM.2006.259
43. Seifert PS, Hugo F, Tranum-Jensen J, Zahringer U, Muhly M, Bhakdi S. Isolation and characterization of a complement-activating lipid extracted from human atherosclerotic lesions. *J Exper Med*. 1990;172(2):547-57. doi: 10.1084/jem.172.2.547
44. Gaboriaud C, Thielens NM, Gregory LA, Rossi V, Fontecilla-Camps JC, Arlaud GJ. Structure and activation of the C1 complex of complement: unraveling the puzzle. *Trends Immunol*. 2004;25(7):368-73. doi: 10.1016/j.it.2004.04.008
45. Arlaud GJ, Biro A, Wai Li Ling. Enzymatically Modified Low-Density Lipoprotein Is Recognized by C1q and Activates the Classical Complement Pathway. *J Lipids*. 2011;2011:Article ID 376092, 5 pages.
46. Biró A, Thielens NM, Cervenák L, Prohászka Z, Füst G, Arlaud GJ. Modified low density lipoproteins differentially bind and activate the C1 complex of complement. *Mol Immunol*. 2007;44(6):1169-77. doi: 10.1016/j.molimm.2006.06.013
47. Biro A, Ling WL, Arlaud GJ. Complement protein c1q recognizes enzymatically modified low-density lipoprotein through unesterified fatty acids generated by cholesterol esterase. *Biochemistry*. 2010;49(10):2167-76. doi: 10.1021/bi9021022
48. Ziccardi RJ. A new role for C1-inhibitor in homeostasis: control of activation of the first component of human complement. *J Immunol*. 1982;128(6):250-8.
49. Garlatti V, Chouquet A, Lunardi T, et al. Cutting edge: C1q binds deoxyribose and heparan sulfate through neighboring sites of its recognition domain. *J Immunol*. 2010;185(2):808-12. doi: 10.4049/jimmunol.1000184
50. Pentikäinen MO, Lehtonen EMP, Kovanen PT. Aggregation and fusion of modified low density lipoprotein. *J Lipid Res*. 1996;37(12):2638-49.
51. Oorni K, Pentikäinen MO, Ala-Korpela M, Kovanen PT. Aggregation, fusion, and vesicle formation of modified low density lipoprotein particles: molecular mechanisms and effects on matrix interactions. *J Lipid Res*. 2000;41(11):1703-14.
52. Kothari HV, Bonner MJ, Miller BF. Cholesterol ester hydrolase in homogenates and lysosomal fractions of human aorta. *Biochim Biophys Acta*. 1970;202(2):325-31. doi: 10.1016/0005-2760(70)90194-3
53. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:165-97. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132620
54. Mogilenko DA, Kudriavtsev IV, Trulioff AS, Shavva VS, Dizhe EB, Missyul BV, Zhakhov AV, Ischenko AM, Perevozchikov AP, Orlov SV. Modified Low Density Lipoprotein Stimulates Complement C3 Expression and Secretion via Liver X Receptor and Toll-like Receptor 4 Activation in Human Macrophages. *J Biol Chem*. 2012 Feb 17;287(8):5954-68. doi: 10.1074/jbc.M111.289322 [Pub online 2011 Dec 22].
55. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2002;91:281-91. doi: 10.1161/01.RES.0000029784.15893.10
56. Calkin AC, Tontonoz P. Liver X receptor signaling pathways and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1513-8. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.191197
57. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, Shaw PX, Witztum JL. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14:437-45. doi: 10.1097/00041433-200310000-00004
58. Purwar R, Wittmann M, Zwirner J, Oppermann M, Kracht M, Dittrich-Breiholz O, Gutzmer R, Werfel T. Induction of C3 and CCL2 by C3a in keratinocytes. A novel autocrine amplification loop of inflammatory skin reactions. *J Immunol*. 2006;177:4444-50. doi: 10.4049/jimmunol.177.7.4444

Поступила 01.06.2017