



УДК 616.13-004.6-07

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3-47-53

ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА В ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСАХ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Н.А. Орехов, Т.В. Кириченко, В.А. Мясоедова, А.В. Омельченко, А.Н. Орехов,
И.А. Собенин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», ул. Балтийская, 8, Москва, Российская Федерация, 125315

Основные положения

- Циркулирующие иммунные комплексы, содержащие липопротеины низкой плотности, одновременно отражают нарушения липидного обмена и развитие системного воспаления.
- Уровень циркулирующих иммунных комплексов с липопротеинами низкой плотности является чувствительным и специфичным диагностическим и прогностическим маркером атеросклероза сонных артерий.
- Добавление в анализ возраста пациентов позволяет повысить прогностическую ценность данного показателя у больных атеросклерозом сонных артерий.

Актуальность	Недавно показано, что повышенный уровень циркулирующих иммунных комплексов, содержащих липопротеины низкой плотности (ЛНП), имеет высокую диагностическую значимость при клинически значимом и бессимптомном атеросклерозе.
Цель	Оценка прогностической значимости уровня циркулирующих иммунных комплексов, содержащих липопротеины низкой плотности, в контексте прогрессирования атеросклероза.
Материалы и методы	Проанализированы результаты двухлетнего исследования с участием 98 мужчин, у которых были определены биохимические и клинические параметры, в том числе толщина интима-медиа слоя сонной артерии, уровень общего холестерина, холестерина ЛНП и липопротеинов высокой плотности, триглицеридов и ЛНП в циркулирующих иммунных комплексах.
Результаты	Среди проанализированных параметров только уровень ЛНП в циркулирующих иммунных комплексах и холестерин ЛНП были связаны со степенью каротидного атеросклероза. Уровни чувствительности и специфичности диагностики атеросклероза были наивысшими для показателя ЛНП в циркулирующих иммунных комплексах. Помимо этого, данный показатель, как и холестерин ЛНП, обладал высокой прогностической значимостью. При комбинации уровня ЛНП в циркулирующих иммунных комплексах с возрастом прогностическая значимость данного параметра значительно повышалась. Другие комбинации исследованных параметров не продемонстрировали увеличение прогностической значимости.
Заключение	Результаты представленного исследования позволяют предположить, что уровень ЛНП в циркулирующих иммунных комплексах может быть использован для диагностики и прогноза развития атеросклероза.
Ключевые слова	Атеросклероз • Сонные артерии • Иммунология • Липопротеины

Поступила в редакцию: 19.04.2024; поступила после доработки: 10.05.2024; принята к печати: 16.06.2024

Для корреспонденции: Николай Александрович Орехов, super@gmail.com; адрес: ул. Балтийская, 8, Москва, Российская Федерация, 125315

Corresponding author: Nikolay A. Orekhov, super@gmail.com; address: 8, Baltiyskaya St., Moscow, Russian Federation, 125315

SIGNIFICANCE ASSESSMENT OF LDL-CONTAINING CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES IN DIAGNOSTICS AND PROGNOSTICATION OF CAROTID ATHEROSCLEROSIS

N.A. Orekhov, T.V. Kirichenko, V.A. Myasoedova, A.V. Omelchenko, A.N. Orekhov,
I.A. Sobenin

Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8, Baltiyskaya St., Moscow, Russian Federation, 125315

Highlights

- Low-density lipoprotein cholesterol (LDL)-containing circulating immune complexes (LDL-CIC) reflect impaired lipid metabolism and systemic inflammation.
- Serum level of LDL-CIC is sensitive and specific diagnostic and prognostic marker of carotid atherosclerosis.
- The combination of age and serum LDL-CIC is particularly valuable for the prognosis of carotid atherosclerosis.

Aim	Recent studies suggested that increased level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL)-containing circulating immune complexes (LDL-CIC) might have high diagnostic value in regards to clinical and asymptomatic atherosclerosis. The aim was to study prognostic significance of LDL-CIC.
Methods	The two-year study included 98 men. Each included patient underwent the following studies: carotid intima-media thickness, total cholesterol, low- and high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and LDL-CIC.
Results	Among these parameters, low-density lipoprotein cholesterol and LDL-CIC were significantly associated with severity and prognosis of carotid atherosclerosis. LDL-CIC has the highest sensitivity and specificity in diagnostics of carotid atherosclerosis when combined with age. Other parameters do not affect the prognostic significance of LDL-CIC.
Conclusion	The results suggest that LDL-CIC can be used for diagnostics and prognosis of atherosclerosis.
Keywords	Atherosclerosis • Carotid arteries • Immunology • Lipoproteins

Received: 19.04.2024; received in revised form: 10.05.2024; accepted: 16.06.2024

Список сокращений

ЛВП – липопротеины высокой плотности	ПЭГ – полиэтиленгликоль
ЛНП – липопротеины низкой плотности	ТИМС – толщина интима-медиального слоя

Введение

Атеросклероз – это фиброзно-жировая пролиферативная воспалительная реакция на повреждение стенки артерии, в которой участвуют несколько типов клеток, такие как макрососудистые перитциты, гладкомышечные клетки, макрофаги моноцитарного происхождения, лимфо- и тромбоциты [1]. Многие липидные параметры, включая изменение уровня липидов и липопротеинов в плазме, и иммунологические факторы, например антитела против липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и циркулирующих комплексов, содержащих ЛНП, влияют на развитие атеросклероза. На уровне артериальной стенки внутриклеточное отложение липидов, прежде всего холестерина в свободной и этерифицированной форме, сопровождающееся образованием пенных клеток, является типичным признаком раннего атеросклероза [2].

Показано, что ЛНП и особенно содержащие их циркулирующие комплексы действуют как основные агенты, ответственные за чрезмерное накопление холестерина в стенках сосудов [3–8]. Внутриклеточное накопление липидов действует как пусковой механизм развития более серьезного атеросклеротического поражения, что влечет за собой избыточное производство соединительной ткани и усиленную пролиферацию клеток, которые сопровождают воспалительную реакцию [9, 10]. Выраженное атеросклеротическое поражение может приводить к клиническому проявлению атеросклероза.

В предыдущих работах описан простой способ оценки уровня циркулирующих комплексов, содержащих ЛНП [4, 11–12]. Используя этот метод, мы показали, что только уровень данных комплексов и соотношение апобелков В и А-1 позволяют выде-

лить пациентов с коронарным/экстракоронарным атеросклерозом [12]. Общий уровень холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотностью (ЛВП), апобелки В и А-1 не коррелировали с наличием и тяжестью коронарного атеросклероза/экстракоронарного атеросклероза. Продemonстрировано, что уровень циркулирующих комплексов, содержащих ЛНП, в отличие от других липидных параметров, является надежным маркером атеросклероза [4, 11–12]. Однако прогностическая значимость данного показателя в прогрессировании атеросклероза все еще неизвестна. Так, циркулирующие комплексы, содержащих ЛНП, могут играть важную роль в атерогенезе, так как могут индуцировать большее накопление атеросклероза в клетках сосудов [3, 13], тем самым вовлекаясь в формирование раннего атеросклеротического поражения. В этой работе мы попытались определить прогностическую связь таких комплексов с прогрессированием атеросклероза.

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА (пересмотра 2013 г.), от каждого участника получено письменное информированное согласие. Всего в исследование был включен 101 человек с бессимптомным атеросклерозом сонных артерий (мужчины в возрасте от 37 до 74 лет, среднее значение 60,6 года, стандартное отклонение 9,4 года).

Измерение толщины интима-медиального слоя (ТИМС) проводили методом ультразвукового исследования высокого разрешения в В-режиме. Обследовали дистальный отдел левой и правой сонной артерий под переднебоковым, латеральным и заднебоковым углами. Толщину интима-медиального слоя аорты измеряли на участке артерии длиной 10 мм, прилежащем к луковице сонной артерии, среднее значение трех измерений рассматривали как интегральную оценку ТИМС. Ультразвуковые исследования проводили каждые 3 мес. в течение года исследования: один раз спустя 18 мес. от начала исследования и еще 3 раза к концу 24 мес. наблюдения. Несколько человек не явились на обследование через 24 мес., поэтому лишь для 98 участников получены клинические данные за 2 года.

Венозную кровь получали натощак, сыворотку крови использовали для определения содержания холестерина в циркулирующих иммунных комплексах путем их осаждения в 2,5% полиэтиленгликоле (ПЭГ) 6000 и измерения холестерина в осадке ферментативным колориметрическим методом. Также определяли содержание общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛВП в сыворотке крови с использованием коммерческих наборов. Содержание холестерина ЛНП определяли по формуле Фридвальда.

Статистическую значимость различий между

группами с различной динамикой ТИМС определяли с использованием критерия Манна – Уитни и непарного двустороннего t-критерия Стьюдента для непрерывных переменных, а также тестами хи-квадрат для категориальных переменных. Статистический анализ данных выполнен в пакете программ SPSS 10.1.7 (SPSS Inc., США). Диагностическую и прогностическую значимость липидных параметров, включая уровень циркулирующих комплексов, содержащих холестерин, определяли с использованием статистики хи-квадрат и теста Фишера. Чувствительность и специфичность параметров оценивали с использованием анализа ROC-кривых. Для определения прогностической значимости липидных параметров в комбинации с другими клиническими параметрами использовали библиотеку sklearn языка программирования Python.

Результаты

Диагностическая значимость уровня холестерина в циркулирующих иммунных комплексах

Диагностическую значимость липидных показателей, включая уровень циркулирующих комплексов, содержащих холестерин, оценивали у 101 участника, изначально включенного в исследование. В качестве количественной характеристики каротидного атеросклероза использована ТИМС общих сонных артерий. Оценена диагностическая значимость холестерина в циркулирующих иммунных комплексах, холестерина ЛНП и ЛВП, общего холестерина. Липидные показатели обладали статистически значимой чувствительностью (рис. 1), при этом самая высокая чувствительность выявлена у холестерина в циркулирующих иммунных комплексах. Среди всех липидных параметров только холестерин в циркулирующих иммунных комплексах обладал высокой специфичностью (рис. 2). Из этого можно сделать вывод, что данный параметр облада-

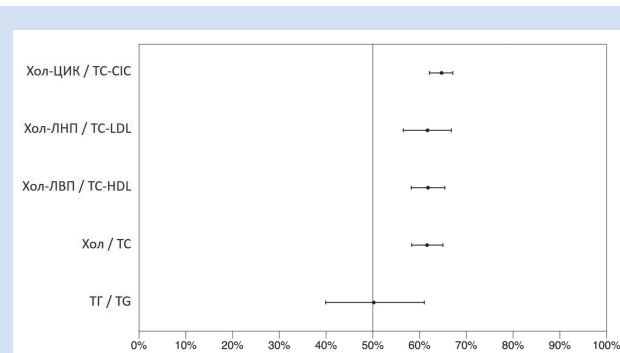


Рисунок 1. Чувствительность липидных показателей в диагностике каротидного атеросклероза

Примечание: ЛВП – липопротеины высокой плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; Хол – холестерин; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

Figure 1. Sensitivity of lipid parameters for diagnostics of carotid atherosclerosis

Note: CIC – циркулирующие иммунные комплексы; LDL – low-density lipoproteins; HDL – high density lipoproteins; TC – total cholesterol; TG – triglycerides.

ет наиболее высокой диагностической значимостью в отношении каротидного атеросклероза.

Прогностическая значимость уровня холестерина в циркулирующих иммунных комплексах

Прогностическую значимость оценивали у 98 участников исследования, у которых на протяжении двух лет анализировали клинические и биохимические характеристики: один раз при включении в исследование и далее каждые 3 мес. в течение года, один раз спустя 18 мес. и по окончании 24 мес. наблюдения. У 52 участников к окончанию исследования выявлено увеличение ТИМС по отношению к начальному уровню, у 21 – уменьшение, у 25 – отсутствие значимых изменений.

Холестерин ЛНП и холестерин в циркулирующих иммунных комплексах обладали высокой прогностической значимостью сами по себе, холестерин ЛВП, общий холестерин и триглицериды не имели прогностической значимости (рис. 3). Далее применены модели машинного обучения с использованием библиотеки *sklearn* из языка программирования *python*: линейная регрессия с алгоритмом кросс-валидации, линейная регрессия с вручную созданными выборками тренировки и теста (3:1) и дерево решений. В результате единственным параметром, улучшавшим прогностическую значимость холестерина в циркулирующих иммунных комплексах, был возраст. Данная фракция холестерина в комбинации с возрастом имела прогностическую значимость выше, чем холестерин ЛНП или холестерин в циркулирующих иммунных комплексах по отдельности. При этом возраст не улучшал прогностическую значимость других липидных параметров. Таким образом, уровень холестерина в циркулирующих иммунных комплексах обладает более высокой про-

гностической значимостью, чем другие липидные параметры. Комбинация с возрастом повышает прогностическую значимость данного показателя с 63,5 до 78,3% (рис. 3).

Обсуждение

К настоящему времени накоплены доказательства важной роли в атерогенезе ЛНП, содержащихся в циркулирующих иммунных комплексах. В состав циркулирующих иммунных комплексов входят модифицированный ЛНП и аутоантитела, вырабатываемые против циркулирующих в крови модифицированных частиц ЛНП. Отложения компонентов циркулирующих иммунных комплексов были найдены в крови пациентов с атеросклерозом и в пораженных атеросклерозом сосудах [13–15]. Содержание ЛНП в циркулирующих иммунных комплексах, определенное по холестерину или апобелку В, было значительно выше у больных атеросклерозом [3, 4]. Показано, что ЛНП в циркулирующих иммунных комплексах могут увеличить накопление липидов в клетках, культивированных из субэндотелиальной интимы аорты человека [3, 2, 16, 17]. Удаление циркулирующих иммунных комплексов из сыворотки крови больных коронарным атеросклерозом заметно уменьшало способность сыворотки к накоплению внутриклеточных липидов [4, 12]. Несмотря на то что лишь не более 2% всех циркулирующих ЛНП входят в циркулирующие иммунные комплексы, эта фракция ЛНП, вероятно, имеет важную роль в первичном накоплении холестерина в сосудистых клетках – ключевом этапе раннего атеросклероза. Так как внутриклеточное накопление холестерина стимулирует другие проявления атеросклероза на клеточном уровне, то, возможно, что присутствие циркулирующих иммунных комплексов, содержащих ЛНП, в крови способствует возникновению и

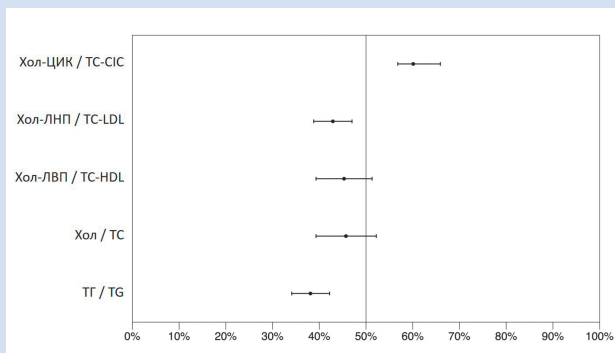


Рисунок 2. Специфичность липидных показателей в диагностике каротидного атеросклероза

Примечание: ЛВП – липопротеины высокой плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности; TG – триглицериды; Хол – холестерин; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

Figure 2. Specificity of lipid parameters for diagnostics of carotid atherosclerosis

Note: CIC – циркулирующие иммунные комплексы; LDL – low-density lipoproteins; HDL – high density lipoproteins; TC – total cholesterol; TG – triglycerides.

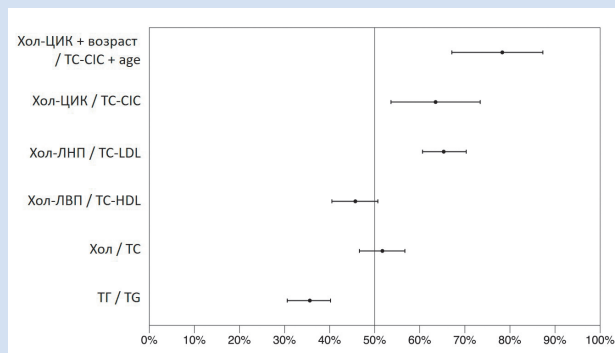


Рисунок 3. Прогностическая значимость липидных показателей в прогрессировании каротидного атеросклероза

Примечание: ЛВП – липопротеины высокой плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности; TG – триглицериды; Хол – холестерин; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

Figure 3. Lipid parameters and prognosis of carotid atherosclerosis

Note: CIC – циркулирующие иммунные комплексы; LDL – low-density lipoproteins; HDL – high density lipoproteins; TC – total cholesterol; TG – triglycerides.

развитию атеросклеротических процессов в стенках сосудов [10]. Атерогенные свойства ЛНП в циркулирующих иммунных комплексах позволяют им быть маркерами атеросклероза. В наших ранних исследованиях показана взаимосвязь уровня данной фракции холестерина в сыворотки крови и стенозов коронарных артерий. Показатель циркулирующих иммунных комплексов, содержащих ЛНП, в сыворотки крови эффективнее, чем такие стандартные факторы, как общий холестерин, холестерин ЛНП и ЛВП, соотношение апобелков В и А-I, прогнозировал как тяжесть поражения, так и присутствие атеросклероза [11]. Однако данное исследование было проведено на пациентах с прогрессирующим, клинически проявившимся атеросклерозом.

В настоящем исследовании участвовали мужчины с ранним, бессимптомным атеросклерозом. Несмотря на отсутствие клинических проявлений заболевания, повышенный уровень циркулирующих иммунных комплексов, содержащих ЛНП, был связан с увеличением толщины интима-медиального слоя сонной артерии (ультразвуковой характеристикой экстракоронарного атеросклероза). Уровни специфичности и чувствительности диагностической значимости данного показателя были самыми высокими среди всех биохимических липидных параметров, однако прогностическая значимость была ниже, чем в предыдущем исследовании, в котором участвовали пациенты с ангиографически подтвержденным атеросклерозом [11]. При этом прогностическую значимость показателя циркулирующих иммунных комплексов, содержащих ЛНП, удалось повысить с помощью комбинации с возрастом. Возможным ограничением представленного метода может стать то, что ПЭГ, использованный в описанной методике, может осаждать не только циркулирующие иммунные комплексы с ЛНП, но и другие фракции ЛНП. Однако в предыдущих работах показано, что в осажденных ПЭГ частицах содержится апобелок В, но не апобелок А-I или Е. Содержание апобелка В хорошо коррелирует с содержанием общего холестерина и отношением холестерина/апобелок в комплексах, что является характеристикой ЛНП, но не других липопротеинов. Отмечена высокая корреляция между содержанием апобелка В и иммуноглобулинами в осадке ПЭГ, а вариабельность отношения иммуноглобулин / апобелок В между выборками была низкой [11]. Таким образом, общий холестерин в осадке ПЭГ может быть принят как упрощенный подход к оценке

уровня циркулирующих иммунных комплексов с ЛНП в сыворотке крови.

Заключение

В представленном нами исследовании атеросклеротическое поражение сонных артерий характеризовалось медленным и устойчивым увеличением средней ТИМС, которое достигало статистически значимого отличия от исходного уровня лишь спустя 18 мес. наблюдения. Только у половины пациентов определено статистически значимое увеличение ТИМС. В некоторых случаях отмечена спонтанная регрессия раннего атеросклеротического поражения. Повышенный уровень циркулирующих иммунных комплексов с ЛНП был хорошим предиктором прогрессии атеросклероза, также как и повышенный уровень общего холестерина [18]. Кроме того, при комбинации уровня циркулирующих иммунных комплексов, содержащих ЛНП, с возрастом прогностическая значимость превышала таковую для других липидных параметров. Следует отметить, что среди липидных параметров только пониженный уровень данной фракции холестерина мог указывать на отсутствие прогрессии атеросклероза в последующие два года. В данном исследовании показано, что показатель циркулирующих иммунных комплексов с ЛНП обладает высокой диагностической значимостью в отдельности и более высокой специфичностью, чем стандартные липидные показатели. Сам по себе данный параметр демонстрирует прогностическую значимость на уровне общего холестерина ЛПН, однако при комбинации с возрастом прогностическая значимость уровня ЛНП в циркулирующих иммунных комплексах заметно вырастает, что делает данный показатель кандидатным маркером атеросклероза.

Конфликт интересов

Н.А. Орехов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.В. Кириченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Мясоедова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Омельченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Орехов заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Собенин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 23-65-10014).

Информация об авторах

Орехов Николай Александрович, лаборант-исследователь лаборатории ангиопатологии отдела общей патологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация; ORCID 0009-0002-1339-2878

Author Information Form

Orekhov Nikolay A., Junior Researcher, Laboratory of Angiopathology, Department of General Pathology, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation; ORCID 0009-0002-1339-2878

Кириченко Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории ангиопатологии отдела общей патологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2899-9202

Мясоедова Вероника Александровна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории ангиопатологии отдела общей патологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8414-5300

Омельченко Андрей Владимирович, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории ангиопатологии отдела общей патологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4512-4413

Орехов Александр Николаевич, доктор биологических наук, профессор руководитель лаборатории ангиопатологии отдела общей патологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3318-4681

Собенин Игорь Александрович, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории ангиопатологии отдела общей патологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0978-6444

Kirichenko Tatiana V., MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Angiopathology, Department of General Pathology, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2899-9202

Myasoedova Veronika A., MD, PhD, Researcher, Laboratory of Angiopathology, Department of General Pathology, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8414-5300

Omelchenko Andrey V., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Angiopathology, Department of General Pathology, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4512-4413

Orekhov Alexander N., PhD, Professor, Head of the Laboratory of Angiopathology, Department of General Pathology, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3318-4681

Sobenin Igor A., MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Angiopathology, Department of General Pathology, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0978-6444

Вклад авторов в статью

ОНА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КТВ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МВА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ОАВ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ОАН – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СИА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

ONA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KTV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MVA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

OAV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

OAN – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SIA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473:317-25. doi: 10.1038/nature10146.
2. Orekhov A.N., Tertov V.V., Novikov I.D., Krushinsky A.V., Andreeva E.R., Lankin V.Z., Smirnov V.N. Lipids in cells of atherosclerotic and uninvolved human aorta. I. Lipid

composition of aortic tissue and enzyme-isolated and cultured cells. *Exp Mol Pathol* 1985;42:117-37. doi: 10.1016/0014-4800(85)90022-x.

3. Tertov V.V., Orekhov A.N., Sayadyan K.S., Serebrennikov S.G., Kacharava A.G., Lyakishev A.A., Smirnov V.N. Correlation between cholesterol content in circulating immune

complexes and atherogenic properties of CHD patients' serum manifested in cell culture. *Atherosclerosis* 1990;81:183-9. doi: 10.1016/0021-9150(90)90065-q.

4. Tertov V.V., Orekhov A.N., Kacharava A.G., Sobenin I.A., Perova N.V., Smirnov V.N. Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes and coronary atherosclerosis. *Exp Mol Pathol.* 1990;52:300-8. doi: 10.1016/0014-4800(90)90071-k.

5. Gisinger C., Virella G.T., Lopes-Virella M.F. Erythrocyte-bound low-density lipoprotein immune complexes lead to cholesteryl ester accumulation in human monocyte-derived macrophages. *Clin Immunol Immunopathol.* 1991;59:37-52. doi: 10.1016/0090-1229(91)90080-t.

6. Kacharava AG, Tertov VV, Orekhov A. Autoantibodies against low-density lipoprotein and atherogenic potential of blood. *Ann Med.* 1993;25:551-5.

7. Virella G., Lopes-Virella M.F. Humoral immunity and atherosclerosis. *Nat Med.* 2003;9:243-4. doi:10.1038/nm0303-243

8. Lopes-Virella M.F., Binzafar N., Rackley S., Takei A., La Via M., Virella G. The uptake of LDL-IC by human macrophages: predominant involvement of the Fc gamma RI receptor. *Atherosclerosis.* 1997;135:161-70. doi: 10.1016/s0021-9150(97)00157-3.

9. Tertov V.V., Orekhov A.N., Ryong L.H., Smirnov V.N. Intracellular cholesterol accumulation is accompanied by enhanced proliferative activity of human aortic intimal cells. *Tissue Cell.* 1988;20:849-54. doi: 10.1016/0040-8166(88)90026-2.

10. Orekhov A.N., Tertov V.V., Kudryashov S.A., Smirnov V.N. Triggerlike stimulation of cholesterol accumulation and DNA and extracellular matrix synthesis induced by atherogenic serum or low density lipoprotein in cultured cells. *Circ Res.* 1990;66:311-20. doi: 10.1161/01.res.66.2.311.

11. Orekhov A.N., Kalenich O.S., Tertov V.V., Perova N.V., Novikov Iy.D., Lyakishev A.A., Deev A.D., Ruda M.Y. Diagnostic value of immune cholesterol as a marker for atherosclerosis. *J Cardiovasc Risk.* 1995;2:459-66. doi:

10.1177/174182679500200511

12. Orekhov A.N., Kalenich O.S., Tertov V.V., Novikov I.D. Lipoprotein immune complexes as markers of atherosclerosis. *Int J Tissue React.* 1991;13:233-6.

13. Hollander W., Colombo M.A., Kirkpatrick B., Paddock J. Soluble proteins in the human atherosclerotic plaque. With spectral reference to immunoglobulins, C3-complement component, alpha 1-antitrypsin and alpha 2-macroglobulin. *Atherosclerosis.* 1979;34:391-405. doi: 10.1016/0021-9150(79)90064-9.

14. Hansson G.K., Bondjers G., Bylock A., Hjalmarsson L. Ultrastructural studies on the localization of IgG in the aortic endothelium and subendothelial intima of atherosclerotic and nonatherosclerotic rabbits. *Exp Mol Pathol.* 1980;33:302-15. doi: 10.1016/0014-4800(80)90028-3.

15. Parums D., Mitchinson M.J. Demonstration of immunoglobulin in the neighbourhood of advanced atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis.* 1981;38:211-6. doi: 10.1016/0021-9150(81)90118-0.

16. Orekhov A.N., Tertov V.V., Kabakov A.E., Adamova I.Yu., Pokrovsky S.N., Smirnov V.N. Autoantibodies against modified low density lipoprotein. Nonlipid factor of blood plasma that stimulates foam cell formation. *Arterioscler Thromb.* 1991;11:316-26. doi: 10.1161/01.atv.11.2.316.

17. Klimov A.N., Denisenko A.D., Vinogradov A.G., Nagornev V.A., Pivovarova Y.I., Sitnikova O.D., Pleskov V.M. Accumulation of cholesteryl esters in macrophages incubated with human lipoprotein-antibody autoimmune complex. *Atherosclerosis.* 1988;74:41-6. doi: 10.1016/0021-9150(88)90189-x.

18. Lopes-Virella M.F., McHenry M.B., Lipsitz S., Yim E., Wilson P.F., Lackland D.T., Lyons T., Jenkins A.J., Virella G.; DCCT/EDIC Research Group. Immune complexes containing modified lipoproteins are related to the progression of internal carotid intima-media thickness in patients with type 1 diabetes. *Atherosclerosis.* 2007;190:359-69. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.007.

Для цитирования: Орехов Н.А., Кириченко Т.В., Мясоедова В.А., Омельченко А.В., Орехов А.Н., Собенин И.А. Оценка значимости уровня холестерина в циркулирующих иммунных комплексах в диагностике и прогнозировании развития каротидного атеросклероза. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3): 47-53. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-47-53

To cite: Orekhov N.A., Kirichenko T.V., Myasoedova V.A., Omelchenko A.V., Orekhov A.N., Sobenin I.A. Significance assessment of LDL-containing circulating immune complexes in diagnostics and prognostication of carotid atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(3): 47-53. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-47-53