



УДК 616.13.002.2-004.6

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-4-88-94

РОЛЬ СТРЕССА ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА В АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

М. Багери Екта¹, В.Н. Сухоруков¹, А.М. Маркин¹, И.А. Собенин², А.Н. Орехов^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека», ул. Цюрупы 3, Москва, Российская Федерация, 117418; ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская 15А, Москва, Российская Федерация, 121552; ³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», ул. Балтийская 8, Москва, Российская Федерация, 125315

Основные положения

- Обобщена роль стресса эндоплазматического ретикулума в атеросклерозе.

Резюме

В обзоре проанализированы причины стресса эндоплазматического ретикулума и связанные с ним внутриклеточные события. Обсуждается связь стресса эндоплазматического ретикулума с воспалением и накоплением липидов в клетках при атеросклерозе.

Ключевые слова

Стресс эндоплазматического ретикулума • Реакция несвернутых белков • Липопротеины низкой плотности • Пенистые клетки • Макрофаги • Атеросклероз

Поступила в редакцию: 05.07.2020; поступила после доработки: 19.08.2020; принята к печати: 15.09.2020

THE ROLE OF ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS IN ATHEROSCLEROSIS

M. Bagheri Ekta¹, V.N. Sukhorukov¹, A.M. Markin¹, I.A. Sobenin², A.N. Orekhov^{1,3}

¹ Federal State Budget Scientific Institution "Research Institute of Human Morphology", 3, Tsyurupy St., Moscow, Russian Federation, 117418; ² Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Cardiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, Russian Federation, 121552; ³ Federal State Budget Scientific Institution "Research Institute of General Pathology and Pathophysiology", 8, Baltiyskaya St., Moscow, Russian Federation, 125315

Highlights

- The role of endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis is discussed.

Abstract

The review reports the main causes underlying endoplasmic reticulum stress and related intracellular phenomena. The relationship of endoplasmic reticulum stress with inflammation and lipid accumulation in cells during atherosclerosis is discussed.

Keywords

Endoplasmic reticulum stress • Unfolded protein response • LDL • Foam cells • Macrophages • Atherosclerosis

Received: 05.07.2020; received in revised form: 19.08.2020; accepted: 15.09.2020

Список сокращений

ИЛ – интерлейкин

ЛНП – липопротеины низкой плотности

РНБ – реакция несвернутых белков

ЭПР – эндоплазматический ретикулум

Введение

Атеросклероз является сложным многофакторным заболеванием, причинами которого могут быть накопление липидов в интима крупных сосудов, а

также хронический воспалительный процесс. Накопление липидов в интима происходит из-за чрезмерного накопления липидов из липопротеинов низкой плотности (ЛНП) макрофагами с последующим

Для корреспонденции: Александр Михайлович Маркин, alexander.markin.34@gmail.com; адрес: ул. Цюрупы 3, Москва, Россия, 117418

Corresponding author: Alexander M. Markin, alexander.markin.34@gmail.com; address: 3, Tsyurupy St., Moscow, Russian Federation, 117418

превращением их в пенистые клетки. Более того, сами макрофаги задействованы в воспалительном процессе и активно секретируют в пространство интимы сосуда провоспалительные факторы, такие как интерлейкин-1-бета (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли-альфа, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 [1–3]. Механизмы накопления липидов макрофагами, а также причины секреции провоспалительных цитокинов до конца не изучены. Накопление липидов в макрофагах и, как следствие, провоспалительный ответ могут быть связаны между собой посредством эндоплазматического ретикула (ЭПР). Проведенные исследования показали одновременное присутствие как про-, так и противовоспалительных макрофагов в различных эндартерэктомированных образцах артерий человека, а также бляшках аорт у мышей с экспериментальным атеросклерозом [4, 5]. Участие в атерогенезе макрофаги опосредуют путем секреции широкого спектра цитокинов, влияющих на функциональную активность клеток бляшек. Классическая (M1) и альтернативная (M2) – два основных типа активации макрофагов. При классической активации (в ответ на провоспалительные стимулы, например на липополисахариды) происходит секреция активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли и ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12. В свою очередь, альтернативная активация возможна в результате влияния противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 [6]. При активации M2-макрофагов экспрессируются противовоспалительные цитокины: антагонист рецептора ИЛ-1, ИЛ-10 [7]. M1- и M2-макрофаги обнаружены в различных типах атеросклеротических поражений [8].

Эндоплазматический ретикулум представляет собой крупную органеллу, которая распространяется по всей клетке и состоит из разветвленной сети трубочек и цистерн, а также образует мембранные контакты со всеми другими органеллами клетки. Существуют два вида ЭПР: гранулярный (шероховатый) эндоплазматический и агранулярный (гладкий) эндоплазматический ретикулумы. В агранулярном ЭПР происходит синтез различных липидов, фосфолипидов и жирных кислот, регуляция кальция, в то время как в гранулярном ЭПР – фолдинг белков [9]. Созревание любой белковой молекулы предполагает ее фолдинг – самопроизвольное приобретение единственно правильной трехмерной конформации. Глюкозорегулируемые шапероны GRP 78 (BIP), GRP94 и оксидоредуктазы ответственны за правильность конформации белковых молекул [10]. Увеличение холестерина в мембране ЭПР, изменение концентрации кальция в ЭПР приводят к его стрессу, который характеризу-

ется нарушением фолдинга белков и накоплением в просвете неправильно свернутых белков [11–13].

Основные компоненты ЭПР-стресса

Для устранения ЭПР-стресса в эукариотических клетках существует группа внутриклеточных сигнальных путей под общим названием «реакция несвернутых белков» (РНБ). РНБ в классическом виде активируются в ответ на появление несвернутых или неправильно свернутых белков в просвете ЭПР. Также к активации РНБ может приводить чрезмерное накопление холестерина макрофагами путем поглощения модифицированных ЛНП [14]. Шаперон GRP 78 (BIP) выполняет центральную регуляторную роль в запуске РНБ, поскольку связан с тремя основными сигнальными белками, локализованными на мембране ЭПР: киназами PERK и IRE1, а также фактором транскрипции ATF6. В норме связанные с шапероном GRP 78 эти три стрессовых фактора находятся в неактивном состоянии. Их активация происходит за счет отщепления шаперона GRP 78 во время ЭПР-стресса [15, 16].

IRE1-опосредованный путь является наиболее консервативным сигнальным путем РНБ, присутствующим у всех эукариотов [15]. IRE1 представляет собой трансмембранный белок типа I, который содержит N-концевой, находящийся в просвете ЭПР, и C-концевой цитоплазматический киназный и РНКазный домены. Активация IRE1 происходит после диссоциации комплекса шаперон GRP 78 путем гомодимеризации и трансаутофосфорилирования, что приводит к расщеплению и сплайсингу X-box-связывающего белка 1 (XBP1). XBP1 индуцирует экспрессию генов, кодирующих синтез шаперонов. Как известно, шапероны облегчают фолдинг белков в ЭПР [17–19].

Вторая ветвь РНБ инициируется активацией PERK. PERK представляет собой серин-треониновую киназу. Активация PERK-пути схожа с IRE1-опосредованным путем. После диссоциации комплекса с шапероном GRP 78 наблюдаются гомодимеризация и аутофосфорилирование PERK-киназы, которые приводят к фосфорилированию основного субстрата PERK – эукариотического фактора eIF2. Посредством инактивации eIF2 уменьшается синтез белка клеткой (тем самым снижается «приток» белка в ЭПР), что устраняет накопление неправильно свернутых белков [15, 20].

Третья ветвь РНБ инициируется активацией транскрипционного фактора, называемого ATF6. ATF6 играет центральную роль в индукции шаперонов. После расщепления двумя протеазами, связанными с комплексом Гольджи, ATF6 транслируется в ядро, где запускает экспрессию многих генов, связанных с РНБ, включая GRP78 и XBP1.

ATF6 активирует экспрессию Derlin-3, которая усиливает активность ERAD [21, 22]. ERAD является ключевым механизмом контроля качества белка, при котором белки в ЭПР перемещаются в цитозоль для протеасомной деградации [23].

ATF6, наряду с PERK и IRE1, индуцирует экспрессию генов CHOP, участвующих в клеточном гомеостазе, синтезе цитокинов и запуске апоптоза. Три основных трансмембранных белка – PERK, IRE1, ATF6 – являются активаторами трех сигнальных путей, запуск которых приводит к остановке синтеза белка в клетке, повторному сворачиванию неправильно свернутых белков и восстановлению гомеостаза. Если этого не происходит, активируется программируемая клеточная гибель.

Взаимосвязь ЭПР-стресса и атеросклероза

Данные, полученные *in vitro* на культивируемых кардиомиоцитах, указывают на участие ЭПР-стресса в патогенезе атеросклероза. Учитывая важную роль фолдинга белков в кардиомиоцитах, неудивительно, что изменения и нарушения данного процесса обуславливают развитие ЭПР-стресса и реакцию на него от адаптивной до проапоптотной ветвей РНБ [24, 25]. Роль ЭПР-стресса в патогенезе атеросклероза может заключаться в следующем.

Во-первых, поскольку ключевые ферменты метаболизма липидов локализованы в ЭПР и чрезмерное накопление липидов макрофагами приводит к ЭПР-стрессу, возможна связь между липидным метаболизмом в макрофагах и РНБ [26]. Существуют данные, подтверждающие, что ЭПР-стресс способствует липогенезу и накоплению липидов в клетках печени [27–29]. Показано, что устранение ЭПР-стресса с помощью молекулярных (шаперон ORP150, расположенный в ЭПР) и химических (4-фенил масляная кислота (РВА), дигидрат N-оксида триметиламина (ТМАО) и диметилсульфоксид, представляют собой группу низкомолекулярных соединений, которые стабилизируют конформацию белка) шаперонов может предотвратить накопление липидов в клетках печени и способствовать секреции липопротеидов [30–32]. Напротив, изменение метаболизма фосфолипидов усиливает протекание ЭПР-стресса [33, 34].

Во-вторых, ЭПР-стресс, вызванный накоплением макрофагами насыщенных жиров, может быть связан с синтезированием медиаторов воспаления и активных форм кислорода, воздействие которых губительно для инсулина, липидного обмена и гомеостаза глюкозы. Следует отметить, что воспалительные процессы могут нарушать функцию ЭПР, отрицательно влияя на метаболический гомеостаз и способствуя дальнейшему стрессу и воспалению [35]. В-третьих, ЭПР-стресс стимулирует гибель клеток, вызванную свободным холестерином, в макрофагах [36]. ЭПР выступает в роли посредни-

ка в клетках, имеющих решающее значение в провоспалительных процессах: ЭПР регулирует липидный гомеостаз клетки, избыточное накопление липидов приводит к активации сигнальных путей, которые способствуют провоспалительному ответу или гибели клетки. В-четвертых, ЭПР может играть важную роль в адаптивном иммунитете. ЭПР-стресс, вызванный накоплением макрофагами насыщенных жиров и активацией РНБ, может повлиять на адаптивный иммунитет посредством уменьшения посттрансляционной модификации белка. Вышеперечисленные факты указывают на то, что иммунная система играет доминирующую роль в атеросклерозе и вызванные ЭПР-стрессом аутоиммунные события могут быть провоцирующими факторами [37–39].

Показано, что ЭПР-стресс также может усиливать накопление холестерина в макрофагах. Для двух активаторов РНБ, PERK и IRE1, продемонстрировано участие в образовании пенистых клеток. Известно, что в результате ЭПР-стресса повышается экспрессия скавенджер-рецепторов к модифицированным ЛНП (десалированным, окисленным), а также снижается экспрессия рецепторов к липопротеидам высокой плотности, что способствует чрезмерному накоплению холестерина в макрофагах [40–42]. Посредством регуляции экспрессии CD36 на макрофагах ЭПР-стресс регулирует гомеостаз холестерина (за счет контроля притока и оттока холестерина) и таким образом способствует образованию и апоптозу пенистых клеток, происходящих из макрофагов [43, 44]. При захвате CD36 на поверхности макрофагов окисленные ЛНП индуцируют сигнальные каскады. Включается активация NF- κ B и киназ (JNK1/2), что приводит к поглощению окисленных ЛНП и синтезу провоспалительных цитокинов [45].

ЭПР-стресс нарушает работу системы регуляции синтеза внутриклеточного холестерина, что приводит к дополнительному накоплению холестерина клетками. Модифицированные липопротеиды низкой плотности являются триггерами ЭПР-стресса в макрофагах. Таким образом, имеются прямые сведения о роли ЭПР-стресса в накоплении холестерина в макрофагах [1, 46, 47].

Роль ЭПР-стресса в провоспалительном ответе

Все больше данных свидетельствуют о том, что ЭПР-стресс, вызванный накоплением макрофагами насыщенных жиров, и воспаление взаимосвязаны с помощью различных механизмов, а именно через активацию ядерного фактора NF- κ B. NF- κ B играет ключевую роль как в регуляции генов, вовлеченных в провоспалительный ответ, так и в провоспалительном эффекте ЭПР-стресса [48–50]. Активация NF- κ B происходит несколькими путями, порождаемыми ветвями РНБ, – PERK и Ire-1.

Активация NF-κB усиливается за счет фосфорилирования eIF2α в PERK-опосредованном пути, в то время как в IRE1-опосредованном пути наблюдаются деградация и ослабление активности ингибитора NF-κB – IκB [51, 52].

Активация РНБ приводит к синтезу генов, кодирующих провоспалительные цитокины, такие как CXCL8 и IL-6, и их секреции, что может усиливать воспаление в интима сосудистой стенки. Помимо влияния ЭПР-стресса на синтез провоспалительных цитокинов сами цитокины могут запускать ЭПР-стресс. Получается замкнутый круг: воспаление приводит к стрессу ЭПР и РНБ, что, в свою очередь, ведет к синтезу новых цитокинов и усилению провоспалительного ответа. При невозможности восстановить гомеостаз клетки в эндоплазматическом ретикулуме запускается синтез белка ЧОП, который приводит к активации апоптоза за счет блокирования антиапоптотического белка Bcl-2. Таким образом, эндоплазматический стресс может быть причиной апоптоза макрофагов в очаге развития атеросклероза и в конце концов причиной образования некротического ядра. Более того, показано влияние провоспалительных цитокинов на активацию ЭПР-стресса [53, 54].

Также продемонстрировано, что как ЭПР-стресс вызывает экспрессию провоспалительных генов и провоспалительный ответ в макрофагах, так и сами провоспалительные факторы провоцируют развитие ЭПР-стресса в макрофагах [55]. Если ЭПР-стресс способствует повышению экспрессии рецепторов к модифицированным ЛНП, можно говорить о том, что провоспалительные факторы через активацию РНБ усиливают накопление холестерина макрофагами.

Роль ЭПР-стресса в апоптозе

Выявлено, что, если ЭПР-стресс в макрофагах является продолжительным, включается проапоптотическая ветвь РНБ, инициирующая апоптоз в многоклеточных организмах. Апоптоз, инициируемый ЭПР-стрессом, запускается главным образом белком ЧОП. Активация ЧОП происходит в результате запуска PERK-пути, описанного выше. Известно, что действие PERK-пути активируется за счет фосфорилирования eIFα, что приводит к остановке трансляции белков и продуктов синтеза специфических мРНК – ATF4 [56]. Также в активации ЧОП принимает участие p38 MAP-киназа. Активированный ЧОП индуцирует гены *GADD34* и *TRB3*, которые участвуют в апоптозе. В свою очередь, IRE1-проапоптотический путь активируется путем аутофосфорилирования. Выявлен проапоптотический путь, в котором киназа IRE1, взаимодействуя с адапторным фактором TRAF2, образует комплекс IRE1-TRAF2, который активизирует киназу ASK1. Это приводит к фосфорилированию

протеинкиназы JNK [57, 58]. JNK-индуцированный апоптоз может активизировать проапоптотические белки Bcl-2, Bax и Bak, которые, в свою очередь, могут усиливать сигнал IRE1 [59].

В нормальных физиологических условиях апоптоз, вызванный РНБ, помогает организму избавиться от клеток, в которых по той или иной причине РНБ неэффективна. Поврежденные клетки, в которых не запустилась программа клеточной гибели, могут вызывать провоспалительный ответ, тогда как апоптоз помогает предотвратить некроз и приводит к противовоспалительному ответу со стороны макрофагов, осуществляющих фагоцитоз апоптотических клеток. При хроническом ЭПР-стрессе апоптотические процессы могут приобретать патологический характер и являться причиной многих хронических заболеваний, в том числе атеросклероза, диабета, нейродегенеративных расстройств и болезни почек [60].

Заключение

Последние данные свидетельствуют о том, что ЭПР-стресс, вызванный накоплением макрофагами насыщенных жиров, приводит к прогрессированию атеросклеротических поражений. Накопление холестерина в макрофагах вызывает активацию ЭПР-стресса и ЧОП-индуцированного апоптоза, что, в свою очередь, активирует сигнальные пути, приводящие к провоспалительному ответу со стороны макрофагов. Провоспалительный ответ макрофагов создает воспалительную среду в очаге атеросклеротического поражения, вызывая хроническую форму патологического процесса. Постоянное воздействие провоспалительных цитокинов на клетки в интима сосудов провоцирует неконтролируемый захват липидов, приводящий к формированию пенных клеток, а также апоптозу, вызывающему некротизацию атеросклеротической бляшки. Несмотря на обилие исследований в области ЭПР-стресса, механизм взаимосвязи ЭПР-стресса, провоспалительного ответа, накопления липидов и апоптоза требует изучения. Успехи в этом направлении будут способствовать росту эффективности терапии атеросклероза, в том числе на ранних стадиях заболевания.

Конфликт интересов

М. Багери Екта заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Н. Сухоруков заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Маркин заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Собенин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Орехов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-15-00364).

Информация об авторах

Багери Екта Марьям, младший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7952-1068

Сухоруков Василий Николаевич, научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0312-3773

Маркин Александр Михайлович, научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6649-7924

Собенин Игорь Александрович, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории медицинской генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0978-6444

Орехов Александр Николаевич, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; заведующий лабораторией ангиопатологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6495-1628

Author Information Form

Bagheri Yekta Maryam, junior researcher at the Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of Cardiovascular System, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7952-1068

Sukhorukov Vasily N., research assistant at the Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of Cardiovascular System, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0312-3773

Markin Alexander M., research assistant at the Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of Cardiovascular System, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6649-7924

Sobenin Igor A., PhD, Head of the Laboratory of Medical Genetics, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0978-6444

Orekhov Alexander N., PhD, Professor, Senior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of Cardiovascular System, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; Head of the Laboratory of Angiopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6495-1628

Вклад авторов в статью

БЕМ – интерпретация данных исследования, написание статьи, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СВН – интерпретация данных исследования, написание статьи, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МММ – анализ данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

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

Author Contribution Statement

BEM – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SVN – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MAM – data analysis, 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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Williams K.J., Tabas I. Atherosclerosis and inflammation. *Science*. 2002; 297: 521–522. doi: 10.1126/science.297.5581.521
2. Gargalovic P.S., Gharavi N.M., Clark M.J., Pagnon J, Yang W.P., He A., et al. The unfolded protein response is an important regulator of inflammatory genes in endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 2490–2496. doi: 10.1161/01.ATV.0000242903.41158.a1
3. Sobenin I.A., Myasoedova V.A., Orekhov A.N. Phytoestrogen-

- Rich Dietary Supplements in Anti-Atherosclerotic Therapy in Postmenopausal Women. *Curr Pharm Des.* 2016;22(2):152-63. doi:10.2174/138161282266615112150520
4. Moore K. J., Sheedy F. J., Fisher E. A. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nature Reviews Immunology.* 2013; 13 (10): 709-721.
 5. Bouhrel M. A., Derudas B., Rigamonti E., Dievar R., Brozek J., Haulon S., et al. PPAR γ activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties. *Cell metabolism.* 2007; 6 (2): 137-143. doi: 10.1016/j.cmet.2007.06.010.
 6. Varin A., Gordon S. Alternative activation of macrophages: immune function and cellular biology. *Immunobiology.* 2009;214:630-41. doi:101016/j.imbio.200811.009.
 7. Brocheriou I., Maouche S., Durand H., Brauersreuther V., Le Naour G., Gratchev A., Koskas F., Mach F., Kzhyshkowska J., Ninio E. Antagonistic regulation of macrophage phenotype by M-CSF and GM-CSF: implication in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2011;214:316-24. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.023.
 8. Stoger J.L., Gijbels M.J., van der Velden S., Manca M., van der Loos C.M., Biessen E.A., Daemen M.J., Lutgens E., de Winther M.P. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2012;225(2):461-8. doi: 101016/j.atherosclerosis.2012.09.013.
 9. Minamino T., Kitakaze M. ER stress in cardiovascular disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 2010; 48 (6): 1105–1110. doi:10.1016/j.yjmcc.2009.10.026
 10. Gaut J.R., Hendershot L.M. The modification and assembly of proteins in the endoplasmic reticulum. *Curr Opin Cell Biol.* 1993; 5: 589-595
 11. Lee A.S. The glucose-regulated proteins: stress induction and clinical applications. *Trends Biochem Sci.* 2001; 26: 504-510. doi:10.1016/s0968-0004(01)01908-9
 12. Szegezdi E., Logue S.E., Gorman A.M., Samali A. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep.* 2006; 7 (9): 880-885. doi:10.1038/sj.embor.7400779
 13. Zhang K., Kaufman D.J. Identification and characterization of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in vivo. *Methods Enzymol.* 2008; 442: 395-419.
 14. Han J., Kaufman R.J. The role of ER stress in lipid metabolism and lipotoxicity. *J Lipid Res.* 2016; 57(8): 1329-38. doi: 10.1194/jlr.R067595
 15. Ron D., Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8: 519–529. doi:10.1038/nrm2199
 16. Todd D.J., Lee A.H., Glimcher L.H. The endoplasmic reticulum stress response in immunity and autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8:663–674. doi:10.1038/nri2359
 17. Yoshida H., Matsui T., Yamamoto A., Okada T., Mori K. XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor. *Cell.* 2001; 107: 881-891. doi:10.1016/s0092-8674(01)00611-0
 18. Lee A.H., Iwakoshi N.N., Glimcher L.H. XBP-1 regulates a subset of endoplasmic reticulum resident chaperone genes in the unfolded protein response. *Mol Cell Biol.* 2003; 23: 7448-7459. doi:10.1128/mcb.23.21.7448-7459
 19. Yamamoto K., Sato T., Matsui T., Sato M., Okada T., Yoshida H., et al. Transcriptional induction of mammalian ER quality control proteins is mediated by single or combined action of ATF6 α and XBP1. *Dev Cell.* 2007; 13: 365-376. doi:10.1016/j.devcel.2007.07.018
 20. Harding H.P., Zhang Y., Ron D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase. *Nature.* 1999; 397: 271-274. doi: 10.1038/16729
 21. Schroder M., Kaufman R.J. The mammalian unfolded protein response. *Ann Rev Biochem.* 2005; 74: 739-789. doi:10.1146/annurev.biochem.73.011303.074134
 22. Adachi Y., Yamamoto K., Okada T., Yoshida H., Harada A., Mori K. ATF6 is a transcription factor specializing in the regulation of quality control proteins in the endoplasmic reticulum. *Cell Struct Funct.* 2008; 33: 75-89. doi:10.1247/csf.07044
 23. Xiaoyun S., Schmitz G., Zhang M., Mackie R.I., Cann I.K. Chapter One Heterologous Gene Expression in Filamentous Fungi. *Adv Appl Microbiol.* 2012; 81:1-61. doi: 10.1016/B978-0-12-394382-8.00001-0.
 24. Toth A., Nickson P., Mandl A. Endoplasmic reticulum stress as a novel therapeutic target in heart diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2007; 7 (3): 205-218
 25. Groenendyk J., Sreenivasiah P.K., Kim do H. Biology of endoplasmic reticulum stress in the heart. *Cir Res.* 2010; 107 (10): 1185-1197. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.227033
 26. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res.* 2007 ;48(9): 1905-14. doi:10.1194/jlr.R700007-JLR200
 27. Ozcan U., Cao Q., Yilmaz E., Lee A.H., Iwakoshi N.N., Ozdelen E., et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science.* 2004; 306:457–461. doi:10.1126/science.1103160
 28. Lee A.H., Scapa E.F., Cohen D.E., Glimcher L.H. Regulation of hepatic lipogenesis by the transcription factor XBP1. *Science.* 2008; 320:1492–1496. doi: 10.1126/science.1158042
 29. Oyadomari S., Harding HP., Zhang Y., Oyadomari M., Ron D. Dephosphorylation of translation initiation factor 2 α enhances glucose tolerance and attenuates hepatosteatosis in mice. *Cell Metab.* 2008; 7:520–532. doi:10.1016/j.cmet.2008.04.011
 30. Ota T., Gayet C., Ginsberg H.N., Clin J. Inhibition of apolipoprotein B100 secretion by lipid-induced hepatic endoplasmic reticulum stress in rodents. *Invest.* 2008; 118:316–332. doi: 10.1172/JCI32752
 31. Ozawa K., Miyazaki M., Matsuhisa M., Takano K., Nakatani Y., Hatazaki M., et al. The endoplasmic reticulum chaperone improves insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005; 54:657–663. doi:10.2337/diabetes.54.3.657
 32. Ozcan U., Yilmaz E., Ozcan L., Furuhashi M., Vaillancourt E., Smith R.O., et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science.* 2006; 313:1137–1140. doi: 10.1126/science.1128294
 33. Ramanadham S., Hsu F.F., Zhang S., Jin C., Bohrer A., Song H., et al. Apoptosis of insulin-secreting cells induced by endoplasmic reticulum stress is amplified by overexpression of group VIA calcium-independent phospholipase A2 (iPLA2 beta) and suppressed by inhibition of iPLA2 beta. *Biochemistry.* 2004; 43:918–930. doi:10.1021/bi035536m
 34. Tessitore A., del P Martin M., Sano R., Ma Y., Mann L., Ingrassia A., et al. GM1-ganglioside-mediated activation of the unfolded protein response causes neuronal death in a neurodegenerative gangliosidosis. *Mol Cell.* 2004; 15:753–766. doi: 10.1016/j.molcel.2004.08.029
 35. Hotamisligil G. Endoplasmic reticulum stress and atherosclerosis. *Nat Med.* 2010; 16: 396–399. doi:10.1038/nm0410-396
 36. Almeida SF., Fleming JV., Azevedo JE., Carmo-Fonseca M., de Sousa M. Stimulation of an unfolded protein response impairs MHC class I expression. *J Immunol.* 2007; 178: 3612–3619. doi: 10.4049/jimmunol.178.6.3612
 37. Granados DP., Tanguay P.L., Hardy M.P., Caron E., de Verteuil D., Meloche S., et al. ER stress affects processing of MHC class I-associated peptides. *BMC Immunol.* 2009; 10: 10. doi:10.1186/1471-2172-10-10
 38. Yang L., Jhaveri R., Huang J., Qi Y., Diehl A.M. Endoplasmic reticulum stress, hepatocyte CD1d and NKT cell abnormalities in murine fatty livers. *Lab. Invest.* 2007; 87: 927–937. doi: 10.1038/labinvest.3700603
 39. Kelley J.L., Ozment T.R., Li C., Schweitzer J.B., Williams D.L. Scavenger receptor-A (CD204): A two-edged sword in

- health and disease. *Critical Reviews in Immunology*. 2014; 34 (3): 241–261. doi:10.1615/critrevimmunol.2014010267
40. Ji Y., Jian B., Wang N., Sun Y., Moya M.L., Phillips M.C., et al. Scavenger receptor BI promotes high density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux. *J Biol Chem*. 1997; 272 (34): 20982–5. doi: 10.1074/jbc.272.34.20982
41. Cojocaru E., Trandafirescu M., Leon M., Cotuțiu C., Foia L. Immunohistochemical expression of anti-CD68 antibody in atherosclerotic plaque. *Rom J Morphol. Embryol*. 2012; 53 (1): 61–66.
42. Goyal T., Mitra S., Khaidakov M., Wang X., Singla S., Ding Z., et al. Current concepts of the role of oxidized LDL receptors in atherosclerosis. *Cur Atheroscler Rep*. 2012; 14: 150–159. doi:10.1007/s11883-012-0228-1
43. Tabas I. Macrophage Apoptosis in Atherosclerosis: Consequences on Plaque Progression and the Role of Endoplasmic Reticulum Stress. *Antioxid Redox Signal*. 2009; 11 (9): 2333–2339. doi: 10.1089/ars.2009.2469
44. Martínez M.S., García A., Luzardo E., Chávez-Castillo M., Olivar L.C., Salazar J., et al. Energetic metabolism in cardiomyocytes: molecular basis of heart ischemia and arrhythmogenesis. *Vessel Plus*. 2017; 1:130–4. doi: 10.20517/2574-1209.2017.34
45. Gargalovic P.S., Gharavi N.M., Clark M.J., Pagnon J., Yang W.P., He A., et al. The unfolded protein response is an important regulator of inflammatory genes in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 2490–2496. doi: 10.1161/01.ATV.0000242903.41158.a1
46. Li Y., Schwabe R.F., DeVries-Seimon T., Yao P.M., Gerbod-Giannone M.C., Tall A.R., Davis R.J., Flavell R., Brenner D.A., Tabas I. Free cholesterol-loaded macrophages are an abundant source of tumor necrosis factor- α and interleukin-6: model of NF- κ B- and MAP kinase-dependent inflammation in advanced atherosclerosis. *J Biol Chem*. 2005; 280: 21763–21772. doi: 10.1074/jbc.M501759200
47. Schroder M., Kaufman R.J. Divergent roles of IRE1 α and PERK in the unfolded protein response. *Curr Mol Med*. 2006; 6 (1): 5–36. doi:10.2174/156652406775574569
48. Zhang K., Kaufman R.J. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature*. 2008; 454 (7203): 455–462. doi: 10.1038/nature07203
49. Calvo M.J., Martínez M.S., Torres W., Chávez-Castillo M., Luzardo E., Villasmil N., et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health: a molecular view into structure and function. *Vessel Plus*. 2017; 1:116–128. doi:116-128.10.20517/2574-1209.2017.14
50. Rius J., Guma M., Schachtrup C., Akassoglou K., Zinkernagel A.S., Nizet V., et al. NF- κ B links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1 α *Nature*. 2008; 453: 807–811. doi: 10.1038/nature06905
51. Deng J., Lu P.D., Zhang Y., Scheuner D., Kaufman R.J., Sonenberg N., et al. Translational repression mediates activation of nuclear factor- κ B by phosphorylated translation initiation factor 2. *Mol Cell Biol*. 2004; 24: 10161–10168. doi: 10.1128/MCB.24.23.10161-10168.2004
52. Xu C., Bailly-Maitre B., Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J Clin Invest*. 2005; 115: 2656–2664. doi:10.1172/JCI26373
53. Myasoedova V.A., Chistiakov D.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. Matrix metalloproteinases in pro-atherosclerotic arterial remodeling. *J Mol Cell Cardiol*. 2018; 123:159–167. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.08.026.
54. Kim R., Emi M., Tanabe K., Murakami S. Role of the unfolded protein response in cell death. *Apoptosis*. 2006; 11: 5–13. doi: 10.1007/s10495-005-3088-0
55. Seimon T.A., Nadolski M.J., Liao X., Magallon J. Atherogenic lipids and lipoproteins trigger CD36-TLR2-dependent apoptosis in macrophages undergoing endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab*. 2010; 12 (5):467–82. doi:10.1016/j.cmet.2010.09.010
56. Harding H.P., Zhang Y., Zeng H., Novoa I., Lu P.D., Calton M., et al. An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. *Mol Cell*. 2003; 11 (3): 619–633. doi:10.1016/s1097-2765(03)00105-9
57. Strassheim D., Karoor V., Stenmark K., Verin A., Gerasimovskaya E. A current view of G protein-coupled receptor-mediated signaling in pulmonary hypertension: finding opportunities for therapeutic intervention. *Vessel Plus*. 2018; 2:21.
58. Nishitoh H., Matsuzawa A., Tobiume K., Saegusa K., Takeda K., Inoue K., et al. ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes Dev*. 2002; 16: 1345–1355. doi:10.1101/gad.992302
59. Tabas I., Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nat Cell Biol*. 2011 Mar; 13(3): 184–190. doi: 10.1038/ncb0311-184
60. Parolari A., Poggio P., Myasoedova V., Songia P., Bonalumi G., Pilozi A., et al. Biomarkers in Coronary Artery Bypass Surgery: Ready for Prime Time and Outcome Prediction. *Front Cardiovasc Med*. 2016;2:39. doi: 10.3389/fcvm.2015.00039

Для цитирования: Багери Екта М., Сухоруков В.Н., Маркин А.М., Собенин И.А., Орехов А.Н. Роль стресса эндоплазматического ретикулума в атеросклерозе. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(4): 88–94. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-88-94

To cite: Bagheri Ekta M., Sukhorukov V.N., Markin A.M., Sobenin I.A., Orekhov A.N. The role of endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(4): 88–94. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-88-94