

УДК 616-092.18
<https://doi.org/10.17816/MAJ321958>



КОНЦЕПЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ТРАНСЦИТОЗА КАК ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДПОСЫЛКА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Н.С. Парфенова, Д.А. Таянский

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Парфенова Н.С., Таянский Д.А. Концепция эндотелиального трансцитоза как теоретическая предпосылка для разработки профилактики и лечения атеросклероза // Медицинский академический журнал. 2023. Т. 23. № 1. С. 41–51. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ321958>

Рукопись получена: 06.03.2023

Рукопись одобрена: 17.03.2023

Опубликована: 31.03.2023

Понимание того, каким образом формируются очаговые атеросклеротические поражения в сосудистой стенке, в настоящее время остается явно неполным, и прежде всего оттого, что обсуждение указанного вопроса как правило рассматривается на этапе, когда липопротеины низкой плотности уже находятся в интиме; ситуация во многом проясняется, если внимание уделить в первую очередь механизмам инфильтрации интимы данными липопротеинами. С современной точки зрения речь идет о молекулярных механизмах трансцитоза, обнаруженного ранее электронно-микроскопически на эндотелиоцитах капилляров крыс, которым вводили наночастицы золота или ферритина, чтобы проследить их путь в цитоплазме. Трансцитоз как процесс активный, в реализации которого участвует ряд рецепторов, противопоставляется пассивной инфильтрации сосудистой стенки липопротеинами. Помимо указанных концепций в обзоре рассматриваются возможные условия реализации трансцитоза липопротеинов низкой плотности, а также проблемы регуляции трансцитоза.

Ключевые слова: эндотелий; трансцитоз; липопротеины низкой плотности; атеросклероз.

THE CONCEPT OF ENDOTHELIAL TRANSCYTOSIS AS A THEORETICAL PREREQUISITE FOR THE DEVELOPMENT OF PREVENTION AND TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS

Nina S. Parfenova, Dmitry A. Tanyanskiy

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Parfenova NS, Tanyanskiy DA. The concept of endothelial transcytosis as a theoretical prerequisite for the development of prevention and treatment of atherosclerosis. *Medical Academic Journal*. 2023;23(1):41–51. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ321958>

Received: 06.03.2023

Accepted: 17.03.2023

Published: 31.03.2023

Understanding how focal atherosclerotic lesions are formed in the vascular wall currently remains clearly incomplete, and primarily because the discussion of this issue is usually considered at the stage when low-density lipoproteins are already in the intima; the situation is largely clarified if attention is paid primarily to the mechanisms of intima infiltration by lipoproteins. From the modern point of view, we are talking about the molecular mechanisms of transcytosis, previously detected by the electron microscopy on endothelial cells of rat capillaries, which were injected with gold or ferritin nanoparticles to trace their path in the cytoplasm. Transcytosis as an active process, in which a number of receptors are involved, is contrasted with passive lipoproteins infiltration of the vascular wall. In addition to these concepts, the review discusses possible conditions for the implementation of low-density lipoproteins transcytosis, as well as the issues of regulation of transcytosis.

Keywords: endothelium; transcytosis; low density lipoproteins; atherosclerosis.

Согласно представлениям о патогенезе атеросклероза, разработанным Н.Н. Аничковым, ведущую роль в формировании патологических изменений в стенках аорты и других сосудов играет инфильтрация интимы холестерином, по современным представлениям — липопротеинами низкой плотности (ЛНП), с последующим формированием характерных морфологических образований — бляшек [1] (рис. 1). Многочисленные клинические исследования показали, что при лечении ингибиторами фермента 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент А ре-

дуктазы содержание холестерина ЛНП в плазме крови снижается, что приводит к уменьшению вероятности развития атеросклероза. В то же время остаются вопросы относительно механизмов очаговости формирования атеросклеротических поражений. Одним из подходов изучения этой проблемы является раскрытие механизмов и путей регуляции транспорта ЛНП через эндотелий крупных артерий.

Механизм инфильтрации интимы липидами составлял предмет оживленного спора на протяжении не одного десятилетия. Предпринимались

Список сокращений

ГХС — гиперхолестеринемия; ЛВП — липопротеины высокой плотности; ЛНП — липопротеины низкой плотности; ALK-1 — активино-подобная киназа 1; eNOS — эндотелиальная NO-синтаза; SR-B1 — сквенджер-рецептор класса В тип 1.

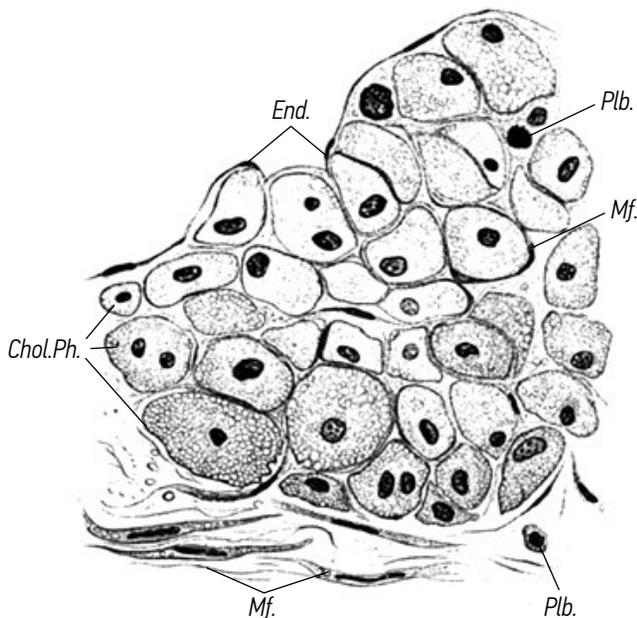


Рис. 1. Типичное поражение, представленное пенными клетками у кролика, получавшего 82,7 г чистого холестерина в подсолнечном масле в течение 139 дней. *Chol.Ph.* — большие фагоциты, переполненные холестерином; *End.* — эндотелиальные клетки; *Plb.* — лимфоидные блуждающие клетки; *Mf.* — гладкомышечные клетки стенки аорты. [Anitschkow N. Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose // Beitr. Pathol. Anat. 1913. Vol. 56. P. 379–404]

Fig. 1. Typical lesion riched in foam cells in a rabbit fed a total of 82.7 g of pure cholesterol in a sunflower oil over a period of 139 days. *Chol.Ph.* — large phagocytes loaded with cholesterol; *End.* — endothelial cells; *Plb.* — wandering lymphoid cells; *Mf.* — smooth muscle cells of the aortic wall. [Anitschkow N. Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. *Beitr Pathol Anat.* 1913;56:379–404]

попытки связать проницаемость эндотелия для макромолекул с активностью самих эндотелиоцитов и перицитов, а также с биохимией гликокаликса, субэндотелиального матрикса и с рядом других факторов. Согласно одной из самых популярных гипотез [2] в эндотелиоцитах имеются поры малых и больших размеров, сквозь которые проникают мелкие молекулы, диаметром не более 4,5 нм, и крупные. Авторы работы [3] подтверждали справедливость этой гипотезы, определяя содержание аполиipoproteинов, альбумина и ряда других белков плазмы в лимфе, полученной из сосудов нижних конечностей здоровых мужчин, и сопоставляя эти данные с концентрацией тех же веществ в плазме крови. В опытах на кроликах с гиперхолестеринемией (ГХС), которым вводили ЛНП и липопротеины высокой плотности (ЛВП), меченные тритием ^3H и углеродом ^{14}C , представление об эндотелии как о биохимическом сите *sui generis*, способном разделять молекулы

разных размеров, казалось бы, подтвердилось [4]. Вместе с тем наличие пор различных размеров в эндотелиоцитах не нашло подтверждения в электронно-микроскопических наблюдениях. Нельзя не заметить, что гипотеза Grotte вызывает вопросы, если исходить из принципа парсимонии; тут вспоминается пресловутая дверь с большим и маленьким отверстиями в кабинете И. Ньютона. Когда великого физика спросили, для чего эти отверстия, он ответил, что это проходы для его двух кошек — большой и маленькой.

Решение вопроса об активной или пассивной природе трансэндотелиального транспорта ЛНП

С современной точки зрения связывать проницаемость эндотелия с таким фактором грубо механического порядка, как размеры молекулы было бы явной нелепостью, и для такого утверждения немало веских оснований, подробно рассматриваемых в последующем изложении.

Речь идет о феномене трансцитоза, обнаруженного электронно-микроскопически на эндотелиоцитах капилляров крыс, которым вводили такие маркеры как наночастицы золота или ферритина, чтобы проследить их путь в цитоплазме. В процессе трансцитоза в цитоплазме эндотелиоцитов формировались своеобразные пузырьки, получившие название кавеолы, с помощью которых маркеры, попавшие в клетку из кровотока, перемещались в ней по направлению к базальной мембране и проникали в субэндотелиальное пространство [5, 6]. Эти маркеры никогда не обнаруживались на стыке соседних эндотелиоцитов, что расценивалось как еще одно свидетельство активной природы трансцитоза. Последний удалось наблюдать и в тех экспериментах, когда в артерии крыс вводили ЛНП человека [7]. Тем не менее были предприняты неоднократные попытки противопоставить трансцитозу процесс пассивной инфильтрации эндотелия, как бы предрасположенного к этому в результате того или иного механического повреждения или же в период его повышенной ранимости, например в момент кариокинеза. Все эти попытки оказались тщетными [8].

Самые веские аргументы в пользу реальности трансцитоза получены в экспериментах на животных, у которых формирование кавеол подавлялось искусственно при той или иной манипуляции. С этой целью был использован N-этилмалеимид (ингибитор белков SNARE), и при этом наблюдали подавление транспорта через клетки и альбумина, и ферритина [9].

Аналогичные результаты были получены путем генетических манипуляций. У мышей

с нокаутированным геном *cav1* (кодирует белок кавеол кавеолин-1, Cav-1) было подавлено формирование кавеол, и транспорт альбумина через эндотелий не наблюдался. Удважды нокаутированных мышей (*cav1*^{-/-}*apoE*^{-/-}) обнаруживали подавление прохождения ЛНП через эндотелий аорты при повышенном содержании их в плазме крови [10–12]. Это наводит на мысль, что при изучении патогенеза атеросклероза не следует игнорировать трансцитоз ЛНП в сосудах эластического и эластическо-мышечного типа.

Имея это в виду, нельзя пройти мимо наблюдений, которые показали, что трансцитоз ЛНП в эндотелиальных клетках реализуется путем связывания с рецепторами-мусорщиками SR-B1 [13]. В этой работе исследован трансцитоз ЛНП, меченных липофильным флуоресцентным красителем Dil, путем оценки количества экзоцитозных событий у базальной мембраны. Регистрацию указанных событий проводили с использованием одного из новейших методов — флуоресцентной микроскопии внутреннего отражения (TIRF microscopy). В качестве объекта авторы использовали первичную культуру эндотелиоцитов коронарных артерий человека. При сверхэкспрессии гена *SCARB1* (SR-B1) наблюдалось увеличение трансцитоза ЛНП, а при нокаутингировании этого гена — снижение трансцитоза; аналогичное снижение авторы выявляли при добавлении к клеточной культуре ЛВП, которые, как хорошо известно, рассматриваются в качестве канонического лиганда SR-B1. При нокаутингировании гена *scarb1* у мышшей, которым вводили меченые ЛНП, наблюдали убыль ЛНП в субэндотелиальном слое аорты, отчетливо заметную в сравнении с контролем, что свидетельствовало о подавлении транспорта ЛНП [13].

Аналогичные результаты дало изучение трансэндотелиального транспорта ЛВП [14–16]. При нокаутингировании гена *SCARB1* отмечалась частичная блокировка трансцитоза ЛВП в первичных клеточных культурах эндотелиоцитов аорты и микрососудов головного мозга [14, 15]. Важнейшее участие рецепторов SR-B1 отмечено при изучении трансцитоза ЛВП в эндотелии лимфатических сосудов [16]. Эти данные заслуживают самого пристального внимания при обсуждении механизмов удаления холестерина из тканей, иначе говоря, обратного транспорта холестерина.

Очевидно, в реальном значении трансцитоза нельзя убедиться, ограничившись исключительно морфологическими и физиологическими наблюдениями. Необходимо принять во внимание химические особенности макромолекул и тип сосуда, в котором осуществляется трансцитоз.

Так, при изучении трансцитоза альбумина на мышцах с нокаутированным геном *cav1* выяснилось, что молекулы альбумина проходят через эндотелий не только в результате трансцитоза *per se*, но и через стыки между эндотелиоцитами, то есть парацеллюлярно [17].

Обсуждается также вопрос о попадании ЛНП и ЛВП в интиму из *vasa vasorum*, то есть со стороны адвентиции [18]. Обращалось внимание на то, что при атеросклерозе имеет место новообразование *vasa vasorum* в наружной оболочке сосуда поверх атеросклеротических бляшек. Было показано, что ЛНП действительно проникают в интиму из *vasa vasorum*. Тем не менее наиболее обоснованной представляется та точка зрения, что главным источником липопротеинов в интиме являются липопротеины, проникшие из просвета артерий, а не из *vasa vasorum* [8].

Ранее на модели гематоэнцефалического барьера была идентифицирована новая функция апоВ-100-рецепторов (LDLR) — участие в трансцитозе ЛНП через эндотелий [19]; в то же время трансцитоз в первичных эндотелиальных клетках коронарных артерий обходится без участия указанных рецепторов [13]. Это и неудивительно, если учесть, что у больных с мутациями гена *LDLR* при наличии повышенного содержания ЛНП в плазме крови, у больных с семейной ГХС, развивается все же тяжелый атеросклероз [20].

2. Условия реализации трансцитоза липопротеинов низкой плотности

Кандидатными белками-рецепторами, которые могут опосредовать трансцитоз ЛНП, являются белок под названием активино-подобная киназа 1 (ALK-1) и уже упомянутые выше рецепторы SR-B1 [13, 21] (текущее состояние знаний о механизмах трансцитоза ЛНП и регуляции данного процесса схематично представлено на рис. 2). ALK-1 — это низкоаффинный рецептор ЛНП [21]. При нокаутингировании гена *Acvr11*, кодирующего указанный рецептор, трансцитоз ЛНП снижается, тогда как при его сверхэкспрессии наблюдается интенсификация трансцитоза [21]. Связывание ЛНП с ALK-1 не уменьшается после добавления костного морфогенетического белка 9-го типа (BMP-9), который является каноническим лигандом для ALK-1 (сам рецептор принадлежит к семейству рецепторов TGFβ 1-го типа). Кроме того, ALK-1-опосредованный захват клетками ЛНП не зависит от активности его киназного домена, обеспечивающего передачу сигнала от BMP-9 [21]. В то же время добавление к эндотелиальным клеткам BMP-9, по аналогии с ЛНП, индуцировало кавеолин-зависимый

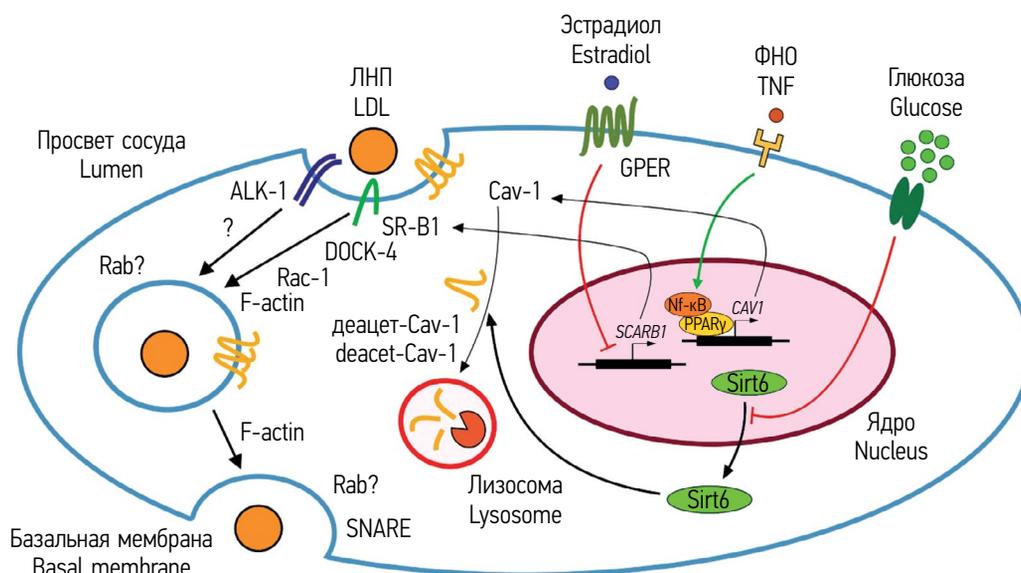


Рис. 2. Модель трансэндотелиального транспорта липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и его регуляции. Активино-подобная киназа 1 (ALK-1) и сквенджер-рецептор класса В тип 1 (SR-B1) связываются с ЛНП, что приводит к интернализации последних через кавеолы. Связывание SR-B1 с ЛНП индуцирует ассоциацию фактора обмена гуаниловых нуклеотидов DOCK-4 с цитоплазматическим доменом SR-B1, что приводит к активации ГТФазы Rac-1 и движению активного цитоскелета. Дальнейшие пострецепторные процессы, регулирующие транцитоз ЛНП, плохо изучены, но, вероятно, для этого требуются белки Rab и SNARE. Эстрадиол подавляет транцитоз ЛНП путем взаимодействия с G-белок-связанными эстрогеновыми рецепторами (GPER), что приводит к подавлению синтеза SR-B1. Фактор некроза опухоли (ФНО) индуцирует транцитоз ЛНП за счет повышения синтеза кавеолина-1 (Cav-1) через активацию факторов транскрипции *Nf-κB* и *PPARγ*. Глюкоза в высокой концентрации также способствует транцитозу ЛНП путем снижения деградации Cav-1 в лизосомах через подавление ядерно-цитоплазматической транслокации деацетилазы *Sirt6*; аутофагии подвергается деацетилованный Cav-1 (деацет-Cav-1)

Fig. 2. Model of low-density lipoproteins (LDL) transendothelial transport and its regulation. Activin-like kinase 1 (ALK-1) and scavenger receptor class B type 1 (SR-B1) bind to LDL, which leads to the internalization of the latter through caveolae. The binding of SR-B1 to LDL induces the association of the guanyl-nucleotide exchange factor DOCK-4 with the cytoplasmic domain of SR-B1, which leads to the activation of GTPase Rac-1 and movement of the F-actin cytoskeleton. Further post-receptor events regulating LDL transcytosis are poorly understood but they likely require Rab and SNARE proteins. Estradiol suppresses LDL transcytosis by interacting with G-protein coupled estrogen receptors, which leads to suppression of SR-B1 synthesis. Tumor necrosis factor (TNF) induces LDL transcytosis by increasing the synthesis of caveolin-1 (Cav-1) through the activation of transcription factors *Nf-κB* and *PPARγ*. Glucose in high concentrations also promotes LDL transcytosis by reducing the degradation of Cav-1 in lysosomes through the suppression of nuclear-cytoplasmic translocation of *Sirt6* deacetylase; deacetylated Cav-1 (deacet-Cav-1) undergoes autophagy

эндоцитоз ALK-1, что приводило к уменьшению транцитоза ЛНП [22].

SR-B1 рассматривается как рецептор для ЛНП и ЛВП [13]. Как уже отмечалось выше, при использовании первичных клеточных культур эндотелиоцитов коронарных артерий человека SR-B1 участвует в транцитозе ЛНП [13]. Следует иметь в виду, что, являясь рецептором для ЛВП, SR-B1 выполняет также целый ряд иных регуляторных функций, не связанных напрямую с транспортом липопротеинов. В частности, стимулирует продукцию оксида азота (NO), ангиогенез, угнетает экспрессию молекул клеточной адгезии, задерживая миграцию лейкоцитов [23–25]. Тем самым, SR-B1 в сосудистой эндотелии способен выполнять как про-, так и антиатерогенные функции.

Как уже упоминалось, в транцитозе ЛНП участвует трансмембранный белок Cav-1. Этот

белок относится к числу основных структурных белков стенок кавеол, находящихся в определенных локусах клеточной мембраны, известных под метафорическим названием «паромная переправа липидов»; они особенно обогащены холестерином и сфинголипидами и могут подвергаться эндоцитозу [26]. Оба вышеназванных рецептора, SR-B1 и ALK-1, локализируются в кавеолах. В сосудах, пораженных атеросклерозом, Cav-1 экспрессируется более отчетливо, чем в нормальных сосудах [27]. Нокаутирование гена *cav1* у *apoe*^{-/-} мышей приводит к уменьшению размеров атеросклеротических бляшек, а гиперэкспрессия — к более стремительному развитию атеросклероза [11, 12, 28]. И вместе с тем функциональная роль Cav-1 шире, и, как и роль SR-B1, отнюдь не сводится только к участию в транцитозе. Так, экспрессия в стенке аорты молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1, а также

скопление там макрофагов существенно уменьшаются при дефиците *cav1* [29].

С учетом того, что протеин Cav-1 угнетает активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), было высказано предположение, что резистентность к атеросклерозу мышей с фенотипом *cav1*-/*-apoe*-/ обусловлена высокой активностью eNOS и выделением NO. Однако у трижды нокаутированных мышей с фенотипом *cav1*-/*-ldlr*-/*-enos*-/ в отличие от мышей *ldlr*-/*-enos*-/ атеросклероз не развивался. Отсюда следует, что резистентность к развитию атеросклероза у мышей с дефицитом *cav1* не связана с увеличением активности eNOS [29].

В ряде исследований были предприняты попытки установить пострецепторные сигнальные события и пути перемещения сформированных везикул с ЛНП в эндотелиальных клетках. В механизме реализации транцитоза с участием рецепторов SR-B1 играет роль ГДФ/ГТФ-обменник DOCK-4 и последующая активация ГТФазы Rac-1 [30]. При стимуляции Rac-1 транцитоз альбумина индуцируется посредством воздействия на белки цитоскелета [31]. В частности, показано, что при нокаутировании филамина-А, взаимодействующего с F-актином, транцитоз альбумина в эндотелии капилляров снижается [32]. Полагают, что транцитоз ЛНП осуществляется таким же образом с участием белков цитоскелета [30].

В работе [33] исследована роль в транцитозе ГТФаз семейства Rab. Установлено, что в транцитозе иммуноглобулинов через эпителиальные клетки кишечника участвуют белки Rab5 и Rab17 [34]. Что же касается эндотелиоцитов, то выяснилось, что белки Rab5 не связаны с кавеолами, но при этом локализованы в плазматической мембране и в ранних эндосомах, что дает основание считать, что Rab5 имеют отношение скорее к эндоцитозу, чем к транцитозу [33]. В то же время выявлено участие белков Rab17 в регуляции транцитоза в эндотелии капилляров головного мозга [35].

Поглощенные эндотелиальными клетками ЛНП оказываются вместе с рецепторами ALK-1 в ранних эндосомах [21]. Механизмы препятствия лизосомальной деградации ЛНП, содержащихся в ранних эндосомах, и их дальнейшего сортировки в транцитозные пузырьки не ясны. Кроме того, поскольку известно, что ЛНП подвергаются различным типам химических модификаций (окисление, десиалирование, ограниченный протеолиз и пр.) [36], остается вопрос, происходят ли подобные изменения ЛНП в транцитозных пузырьках эндотелиальных клеток.

Экзоцитоз ЛНП у базальной мембраны осуществляется за счет белков SNARE, путем взаимодействия белков везикул v-SNARE с белками

t-SNARE, находящимися на мембране-мишени слияния. В данном процессе участвуют АТФаза SNAP, белок NSF, а также белки Rab [37, 38]. Остается невыясненным, в какой мере данные события могут быть специфичными для транспорта ЛНП.

3. Регуляция транцитоза ЛНП

В последнее время было установлено влияние некоторых сердечно-сосудистых риск-факторов на активность трансэндотелиального транспорта ЛНП (рис. 2).

Одним из факторов риска развития атеросклероза является принадлежность к мужскому полу. Считается, что в определенной степени защита женщин от атеросклероза обусловлена действием эстрогенов на липидный обмен [39]. Были установлены половые различия в скорости транспорта ЛНП через эндотелиальные клетки коронарных артерий, выделенных от мужчин и от женщин; у первых он был более высоким [40]. Добавление эстрадиола к эндотелиоцитам вызывало уменьшение транцитоза ЛНП. Данный эффект опосредовался взаимодействием эстрогенов с мембранными рецепторами (GPER, рецепторы эстрогенов, связанные с G-белками), активация которых пока по невыясненному сигнальному механизму вызывает снижение экспрессии SR-B1 [40].

Другим фактором, оказывающим влияние на проницаемость эндотелиальных клеток крупных артерий для ЛНП, является ГХС. Было показано, что в эндотелиоцитах аорты кроликов с ГХС возрастает количество неокаймленных везикул (кавеол), а также формируются ромашко-подобные структуры и трансцеллюлярные каналы, участвующие в транцитозе ЛНП [41]. В то же время у мышей с нокаутом *ldlr*, которым вводили антиApoB-антисмысловой олигонуклеотид, достигая отчетливого снижения уровня холестерина ЛНП в плазме крови, наблюдалось уменьшение проницаемости аорты в отношении ЛНП [42]. И наконец, 5-дневная преинкубация клеток β -липопротеинами очень низкой плотности (β -ЛОНП), богатыми холестерином, приводила к накоплению в эндотелиоцитах холестерина и к повышению транспорта через них ЛНП и альбумина [43]. Механизмы активирующего влияния ГХС на транцитоз белков через эндотелиальные клетки остаются неизвестными.

Противоположным образом трансэндотелиальный транспорт ЛНП подавляют ЛВП, содержание которых в плазме крови обратно коррелирует с риском развития атеросклероза. Эритроциты, тромбоциты и эндотелиальные клетки являются основными источниками сфингозин-1-фосфата (S1P) плазмы, где он главным образом

связан с субфракцией ЛВП, содержащей аполипопротеин М [44]. S1P повышает барьерность эндотелия за счет растяжения эндотелиальных клеток и частично путем стабилизации межклеточных контактов. Указанные эффекты опосредуются взаимодействием S1P с рецепторным белком S1PR1, что приводит к активации киназы PI3K, а затем — киназы Akt. Последняя фосфорилирует ГТФазу Rac-1 и eNOS, что приводит в движение актиновый цитоскелет клеток и тем самым повышает барьерные свойства эндотелия [45]. Кроме того, вызванное дефектом сфингозинкиназы типа 2 усиление активности S1P уменьшает проницаемость сосудистой стенки для ЛНП, что приводит к снижению развития атеросклероза у генетически предрасположенных к нему мышей [46]. В то же время влияние S1P на транцитоз ЛНП требует изучения, так как этот же агент ускоряет транцитоз ЛВП через S1PR1/Akt-зависимое повышение транслокации SR-B1 на плазматическую мембрану эндотелиальных клеток [47].

У пациентов с сахарным диабетом наблюдалось повышение скорости исчезновения аутологичных ЛНП и альбумина из кровяного русла через 1 ч после их введения в организм пациентов. Авторы предполагают усиленный транспорт ЛНП в интиму артерий у таких больных [48]. Было установлено, что при обработке культуры эндотелиальных клеток пуповинной вены человека глюкозой в повышенной концентрации отмечалась высокая поглощаемость клетками ЛНП и транцитоз [49]. Авторы связывают это с увеличением уровня Cav-1 в клетках и угнетающим действием глюкозы в высокой концентрации на аутофагию. Последнее приводит к возрастанию количества Cav-1 в клетках, в том числе на их плазматических мембранах, что в свою очередь способствует активации транцитоза ЛНП [49]. Вероятный механизм указанного действия глюкозы — подавление ядерно-цитоплазматической транслокации деацетилазы Sirt6, которая деацетилирует Cav-1 и направляет тем самым белок на деградацию в лизосомах [50].

Как известно, атеросклероз — воспалительный процесс [51]. В культуре иммортализованных эндотелиальных клеток человека линии EA.Hy926 было показано, что фактор некроза опухоли и С-реактивный белок активируют, в то время как тучные клетки, включая продукт их активации гистамин, — подавляют транспорт ЛНП через монослой указанных клеток [52, 53]. Действие фактора некроза опухоли на эндотелиальный трансцеллюлярный транспорт ЛНП опосредуется активацией факторов транскрипции Nf-κB и PPARγ. Последний повышает экспрессию в эндотелиальных клетках кавеолинов 1-го и 2-го типа [54]. Аналогичное действие

на транцитоз ЛНП оказывают интерлейкин-1β и сывороточный амилоид А [55].

Упомянутое выше действие гистамина на трансэндотелиальный транспорт было неспецифичным по отношению к ЛНП, поскольку такой же эффект он оказывал и на транспорт альбумина. Влияние тучных клеток и гистамина на трансэндотелиальный транспорт белков прослеживалось лишь спустя сутки инкубации данных веществ с эндотелиальными клетками, но не на более ранних временных промежутках, и было опосредовано H1-, но не H2-гистаминорецепторами [53]. Механизмы такого отсроченного эффекта гистамина, как и роль данного процесса в атерогенезе, предстоит изучить.

Заключение

Все вышеизложенное свидетельствует, что в последнее время достигнут несомненный прогресс в понимании механизмов трансэндотелиального транспорта липопротеинов. В частности, идентифицированы транспортные рецепторы для ЛНП, задействованные в этом процессе, а именно SR-B1 и ALK-1. Тем самым транцитоз ЛНП через эндотелиальные клетки артерий может служить новой мишенью для терапевтического воздействия при профилактике и лечении атеросклероза. Однако это ни в коей мере не дает оснований считать, что проблема трансэндотелиального транспорта липопротеинов решена окончательно и бесповоротно в концептуальном плане.

Большие перспективы сулит исследование регуляции транцитоза и, в частности, исследование роли фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF); его синтез определяется во всех органах, что предполагает его существенную физиологическую роль. VEGF выполняет важнейшую функцию поддержания гомеостаза эндотелиального барьера и в том числе регуляцию сосудистой проницаемости для воды и макромолекул, а также регуляцию трансэндотелиальной миграции клеток. Этот фактор становится мишенью ангиогенной и антиангиогенной терапии [56].

Не следует забывать, что как рецепторно-обусловленный транцитоз ЛНП, так и обратный транспорт холестерина изучен в эксперименте на модели мышинного атеросклероза. Атеросклероз человека существенно отличается от мышинного. Есть различия по липопротеиновому профилю крови: у мышей имеется высокое содержание ЛВП и липопротеинов очень низкой плотности, а также относительно низкое содержание ЛНП [57, 58]. В отличие от человека у мышей-самок образуются более крупные бляшки, чем у самцов, и у них не развивается характерная клиническая симптоматика [59].

Изучение литературы показывает, что важнейшее значение транцитоза ЛНП в патогенезе атеросклероза явно недооценивалось, и будущие исследования должны пролить свет на имеющиеся тут пробелы [60]. В перспективе таких исследований решение вопроса о связи между биохимическими данными и факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии. Необходимо глубже анализировать локальные особенности транцитоза, то есть определять его сходство и различие в разных сосудах, а также оценивать, каким изменениям подвергаются сами липопротеины в процессе транцитоза.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена по госзаданию (шифр № FGWG-2022-0003).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.С. Парфенова* — разработка концепции, анализ литературы, подготовка статьи; *Д.А. Танянский* — редактирование и финальная подготовка статьи.

Additional information

Funding source. The work was carried out according to the state order (code number FGWG-2022-0003).

Conflict of interest. The authors declare the absence of explicit and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Authors' contribution. All authors made significant contributions to concept development, research and paper preparation, read and approved the final version before publication. The largest contribution is distributed as follows: *N.S. Parfenova* — concept development, literature analysis, article preparation; *D.A. Tanyanskiy* — editing and final preparation of the article.

Список литературы

- Anitschkow N. Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischen Prozesse // Zbl. Allg. Path. Path. Anat. 1913. Vol. 24, No. 1. P. 1–9.
- Grotte G. Passage of dextran molecules across the blood-lymph barrier // Acta Chir. Scand. Suppl. 1956. Vol. 211. P. 1–84.
- Michel C.C., Nanjee M.N., Olszewski W.L., Miller N.E. LDL and HDL transfer rates across peripheral microvascular endothelium agree with those predicted for passive ultrafiltration in humans // J. Lipid Res. 2015. Vol. 56, No. 1. P. 122–128. DOI: 10.1194/jlr.M055053
- Stender S., Zilversmit D.B. Transfer of plasma lipoprotein components and of plasma proteins into aortas of cholesterol-fed rabbits. Molecular size as a determinant of plasma lipoprotein influx // Arteriosclerosis. 1981. Vol. 1, No. 1. P. 38–49. DOI: 10.1161/01.atv.1.1.38
- Palade G.E., Bruns R.R. Structural modulations of plasmalemmal vesicles // J. Cell Biol. 1968. Vol. 37, No. 3. P. 633–649. DOI: 10.1083/jcb.37.3.633
- Bruns R.R., Palade G.E. Studies on blood capillaries. II. Transport of ferritin molecules across the wall of muscle capillaries // J. Cell Biol. 1968. Vol. 37, No. 2. P. 277–299. DOI: 10.1083/jcb.37.2.277
- Snelting-Havinga I., Mommaas M., van Hinsbergh V.W. et al. Immunoelectron microscopic visualization of the transcytosis of low-density lipoproteins in perfused rat arteries // Eur. J. Cell Biol. 1989. Vol. 48, No. 1. P. 27–36.
- Jang E., Robert J., Rohrer L. et al. Transendothelial transport of lipoproteins // Atherosclerosis. 2020. Vol. 315. P. 111–125. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.020
- Schnitzer J.E., Allard J., Oh P. NEM inhibits transcytosis, endocytosis, and capillary permeability: implication of caveolae fusion in endothelia // Am. J. Physiol. 1995. Vol. 268, No. 1 Pt 2. P. H48–55. DOI: 10.1152/ajpheart.1995.268.1.H48
- Frank P.G., Pavlides S., Cheung M.W. et al. Role of caveolin-1 in the regulation of lipoprotein metabolism // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2008. Vol. 295, No. 1. P. 242–248. DOI: 10.1152/ajpcell.00185.2008
- Frank P.G., Lee H., Park D.S. et al. Genetic ablation of caveolin-1 confers protection against atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004. Vol. 24, No. 1. P. 98–105. DOI: 10.1161/01.ATV.0000101182.89118.E5
- Fernández-Hernando C., Yu J., Suárez Y. et al. Genetic evidence supporting a critical role of endothelial caveolin-1 during the progression of atherosclerosis // Cell Metab. 2009. Vol. 10, No. 1. P. 48–54. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.06.003
- Armstrong S.M., Sugiyama M.G., Fung K.Y. et al. A novel assay uncovers an unexpected role for SR-BI in LDL transcytosis // Cardiovasc. Res. 2015. Vol. 108, No. 2. P. 268–277. DOI: 10.1093/cvr/cvv218
- Rohrer L., Ohnsorg P.M., Lehner M. et al. High-density lipoprotein transport through aortic endothelial cells involves scavenger receptor BI and ATP-binding cassette transporter G1 // Circ. Res. 2009. Vol. 104, No. 10. P. 1142–1150. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.190587
- Fung K.Y., Wang C., Nyegaard S. et al. SR-BI Mediated Transcytosis of HDL in Brain Microvascular Endothelial Cells Is Independent of Caveolin, Clathrin, and PDZK1 // Front. Physiol. 2017. Vol. 8. P. 841. DOI: 10.3389/fphys.2017.00841
- Lim H.Y., Thiam C.H., Yeo K.P. et al. Lymphatic vessels are essential for the removal of cholesterol from peripheral tissues by SR-BI-Mediated transport of HDL // Cell Metab. 2013. Vol. 17, No. 5. P. 671–684. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.04.002
- Schubert W., Frank P.G., Woodman S.E. et al. Microvascular hyperpermeability in caveolin-1 (-/-) knockout mice // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277, No. 42. P. 40091–40098. DOI: 10.1074/jbc.M205948200
- Goldberg D., Khatib S. Atherogenesis, Transcytosis, and the Transmural Cholesterol Flux: A Critical Review // Oxid. Med. Cell Longev. 2022. Vol. 2022. P. 2253478. DOI: 10.1155/2022/2253478

19. Dehouck B., Fenart L., Dehouck M.P. et al. A new function for the LDL receptor: transcytosis of LDL across the blood-brain barrier // *J. Cell Biol.* 1997. Vol. 138, No. 4. P. 877–889. DOI: 10.1083/jcb.138.4.877
20. Zakharova F.M., Damgaard D., Mandelshtam M.Y. et al. Familial hypercholesterolemia in St-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia // *BMC Med. Genet.* 2005. Vol. 6. P. 6. DOI: 10.1186/1471-2350-6-6
21. Kraehling J.R., Chidlow J.H., Rajagopal C. et al. Genome-wide RNAi screen reveals ALK1 mediates LDL uptake and transcytosis in endothelial cells // *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. P. 1–15. DOI: 10.1038/ncomms13516
22. Tao B., Kraehling J.R., Ghaffari S. et al. BMP-9 and LDL crosstalk regulates ALK-1 endocytosis and LDL transcytosis in endothelial cells // *J. Biol. Chem.* 2020. Vol. 295, No. 52. P. 18179–18188. DOI: 10.1074/jbc.RA120.015680
23. Tan J.T., Prosser H.C., Dunn L.L. et al. High-density lipoproteins rescue diabetes-impaired angiogenesis via scavenger receptor Class B Type I // *Diabetes.* 2016. Vol. 65, No. 10. P. 3091–3103. DOI: 10.2337/db15-1668
24. Zhu W., Saddar S., Seetharam D. et al. PDZK1 maintains endothelial monolayer integrity // *Circ. Res.* 2008. Vol. 102, No. 4. P. 480–487. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.159079
25. Kimura T., Tomura H., Mogi C. et al. Role of scavenger receptor class B type I and sphingosine 1-phosphate receptors in high density lipoprotein-induced inhibition of adhesion molecule expression in endothelial cells // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281, No. 49. P. 37457–37467. DOI: 10.1074/jbc.M605823200
26. Lu S.M., Fairm G.D. Mesoscale organization of domains in the plasma membrane – beyond the lipid raft // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2018. Vol. 53, No. 2. P. 192–207. DOI: 10.1080/10409238.2018.1436515
27. Wang D.X., Pan Y.Q., Liu B., Dai L. Cav-1 promotes atherosclerosis by activating JNK-associated signaling // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018. Vol. 503, No. 2. P. 513–520. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.05.036
28. Fernández-Hernando C., Yu J., Dávalos A. et al. Endothelial-specific overexpression of caveolin-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // *Am. J. Pathol.* 2010. Vol. 177, No. 2. P. 998–1003. DOI: 10.2353/ajpath.2010.091287
29. Ramírez C.M., Zhang X., Bandyopadhyay C. et al. Caveolin-1 regulates atherogenesis by attenuating low density lipoprotein transcytosis and vascular inflammation independently of endothelial nitric oxide synthase activation // *Circulation.* 2019. Vol. 140, No. 3. P. 225–239. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038571
30. Huang L., Chambliss K.L., Gao X. et al. SR-B1 drives endothelial cell LDL transcytosis via DOCK4 to promote atherosclerosis // *Nature.* 2019. Vol. 569, No. 7757. P. 565–569. DOI: 10.1038/s41586-019-1140-4
31. Armstrong S.M., Khajoe V., Wang C. et al. Co-regulation of transcellular and paracellular leak across microvascular endothelium by dynamin and Rac // *Am. J. Pathol.* 2012. Vol. 180, No. 3. P. 1308–1323. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.12.002
32. Sverdlov M., Shinin V., Place A.T. et al. Filamin A regulates caveolae internalization and trafficking in endothelial cells // *Mol. Biol. Cell.* 2009. Vol. 20, No. 21. P. 4531–4540. DOI: 10.1091/mbc.e08-10-0997
33. Tuma P.L., Hubbard A.L. Transcytosis: crossing cellular barriers // *Physiol. Rev.* 2003. Vol. 83, No. 3. P. 871–932. DOI: 10.1152/physrev.00001.2003
34. Fung K.Y.Y., Fairm G.D., Lee W.L. Transcellular vesicular transport in epithelial and endothelial cells: challenges and opportunities // *Traffic.* 2018. Vol. 19, No. 1. P. 5–18. DOI: 10.1111/tra.12533
35. Villaseñor R., Schilling M., Sundaresan J. et al. Sorting tubules regulate blood-brain barrier transcytosis // *Cell Rep.* 2017. Vol. 21, No. 11. P. 3256–3270. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.055
36. Денисенко А.Д. Модифицированные липопротеины и атеросклероз // Александрова Г.И., Алешина Г.М., Бузова Л.А. и др. Институт экспериментальной медицины на рубеже тысячелетий. Достижения в области биологии и медицины / отв. ред. Б.И. Ткаченко. Санкт-Петербург: Наука, 2000. С. 264–285.
37. Schnitzer J.E., Liu J., Oh P. Endothelial caveolae have the molecular transport machinery for vesicle budding, docking, and fusion including VAMP, NSF, SNAP, annexins, and GTPases // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270, No. 24. P. 14399–14404. DOI: 10.1074/jbc.270.24.14399
38. Predescu S.A., Predescu D.N., Palade G.E. Endothelial transcytotic machinery involves supramolecular protein-lipid complexes // *Mol. Biol. Cell.* 2001. Vol. 12, No. 4. P. 1019–1033. DOI: 10.1091/mbc.12.4.1019
39. Villablanca A.C., Jayachandran M., Banka C. Atherosclerosis and sex hormones: current concepts // *Clin. Sci. (Lond).* 2010. Vol. 119, No. 12. P. 493–513. DOI: 10.1042/CS20100248
40. Ghaffari S., Naderi Nabi F., Sugiyama M.G., Lee W.L. Estrogen inhibits LDL (low density lipoprotein) transcytosis by human coronary artery endothelial cells via GPER (G-protein-coupled estrogen receptor) and SR-BI (scavenger receptor class B type 1) // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018. Vol. 38, No. 10. P. 2283–2294. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310792
41. Бобрышев Ю.В., Нагорнев В.А., Климов А.Н. Стереологический анализ неспецифического эндцитозного захвата липопротеидов эндотелием аорты в начальных стадиях экспериментального атеросклероза у кроликов // *Архив патологии.* 1984. Т. 46, № 10. С. 36–42.
42. Bartels E.D., Christoffersen C., Lindholm M.W., Nielsen L.B. Altered metabolism of LDL in the arterial wall precedes atherosclerosis regression // *Circ. Res.* 2015. Vol. 117, No. 11. P. 933–942. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307182
43. Navab M., Hough G.P., Berliner J.A. et al. Rabbit beta-migration very low density lipoprotein increases endothelial macromolecular transport without altering electrical resistance // *J. Clin. Invest.* 1986. Vol. 78, No. 2. P. 389–397. DOI: 10.1172/JCI112589
44. Christoffersen C., Nielsen L.B. Apolipoprotein M: bridging HDL and endothelial function // *Curr. Opin. Lipidol.* 2013. Vol. 24, No. 4. P. 295–300. DOI: 10.1097/MOL.0b013e328361f6ad
45. Wilkerson B.A., Argraves K.M. The role of sphingosine-1-phosphate in endothelial barrier function // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. Vol. 1841, No. 10. P. 1403–1412. DOI: 10.1016/j.bbali.2014.06.012
46. Feuerborn R., Besser M., Poti F. et al. Elevating endogenous sphingosine-1-phosphate (S1P) levels improves endothelial function and ameliorates atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient (LDL-R^{-/-}) mice // *Thromb. Haemost.* 2018. Vol. 118, No. 8. P. 1470–1480. DOI: 10.1055/s-0038-1666870
47. Velagapudi S., Rohrer L., Poti F. et al. Apolipoprotein M and Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1 Promote the Transen-

- dothelial Transport of High-Density Lipoprotein // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021. Vol. 41, No. 10. P. e468–e479. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316725
48. Kornerup K., Nordestgaard B.G., Feldt-Rasmussen B. et al. Transvascular low-density lipoprotein transport in patients with diabetes mellitus (type 2): a noninvasive *in vivo* isotope technique // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. Vol. 22, No. 7. P. 1168–1174. DOI: 10.1161/01.atv.0000022849.26083.fa
 49. Bai X., Yang X., Jia X. et al. CAV1-CAVIN1-LC3B-mediated autophagy regulates high glucose stimulated LDL transcytosis // *Autophagy*. 2020. Vol. 16, No. 6. P. 1111–1129. DOI: 10.1080/15548627.2019.1659613
 50. Zhao Y., Jia X., Yang X. et al. Deacetylation of Caveolin-1 by Sirt6 induces autophagy and retards high glucose-stimulated LDL transcytosis and atherosclerosis formation // *Metabolism*. 2022. Vol. 131. P. 155162. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155162
 51. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K.; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54, No. 23. P. 2129–2138. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
 52. Назаров П.Г., Мальцева О.Н., Тянянский Д.А. и др. Влияние факторов воспаления на трансэндотелиальный транспорт липопротеинов сыворотки крови *in vitro* // *Цитокины и воспаление*. 2015. Т. 14, № 4. С. 59–64.
 53. Назаров П.Г., Мальцева О.Н., Тянянский Д.А. и др. Тучные клетки и контроль трансэндотелиального транспорта. Роль гистамина // *Цитология*. 2021. Т. 63, № 2. С. 156–162. DOI: 10.31857/S0041377121020061
 54. Zhang Y., Yang X., Bian F. et al. TNF- α promotes early atherosclerosis by increasing transcytosis of LDL across endothelial cells: crosstalk between NF- κ B and PPAR- γ // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2014. Vol. 72. P. 85–94. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.02.012
 55. Jia X., Liu Z., Wang Y. et al. Serum amyloid A and interleukin-1 β facilitate LDL transcytosis across endothelial cells and atherosclerosis via NF- κ B/caveolin-1/cavin-1 pathway // *Atherosclerosis*. 2023. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.03.004. Epub ahead of print.
 56. Киселева Е.П., Крылов А.В., Старикова Э.А., Кузнецова С.А. Фактор роста сосудистого эндотелия и иммунная система // *Успехи современной биологии*. 2009. Т. 129, № 4. С. 336–347.
 57. Lee Y.T., Lin H.Y., Chan Y.W. et al. Mouse models of atherosclerosis: a historical perspective and recent advances // *Lipids Health Dis.* 2017. Vol. 16, No. 1. P. 1–11. DOI: 10.1186/s12944-016-0402-5
 58. Zadelaar S., Kleemann R., Verschuren L. et al. Mouse models for atherosclerosis and pharmaceutical modifiers // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. Vol. 27, No. 8. P. 1706–1721. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.142570
 59. Daugherty A. Mouse models of atherosclerosis // *Am. J. Med. Sci.* 2002. Vol. 323, No. 1. P. 3–10. DOI: 10.1097/00000441-200201000-00002
 60. Парфенова Н.С. Роль эндотелия в атерогенезе: зависимость развития атеросклероза от свойств эндотелия сосудов // *Медицинский академический журнал*. 2020. Т. 20, № 1. С. 23–36. DOI: 10.17816/MAJ25755
 2. Grotte G. Passage of dextran molecules across the blood-lymph barrier. *Acta Chir Scand Suppl.* 1956;211:1–84.
 3. Michel CC, Nanjee MN, Olszewski WL, Miller NE. LDL and HDL transfer rates across peripheral microvascular endothelium agree with those predicted for passive ultrafiltration in humans. *J Lipid Res.* 2015;56(1):122–128. DOI: 10.1194/jlr.M055053
 4. Stender S, Zilversmit DB. Transfer of plasma lipoprotein components and of plasma proteins into aortas of cholesterol-fed rabbits. Molecular size as a determinant of plasma lipoprotein influx. *Arteriosclerosis.* 1981;1(1):38–49. DOI: 10.1161/01.atv.1.1.38
 5. Palade GE, Bruns RR. Structural modulations of plasmalemmal vesicles. *J Cell Biol.* 1968;37(3):633–649. DOI: 10.1083/jcb.37.3.633
 6. Bruns RR, Palade GE. Studies on blood capillaries. II. Transport of ferritin molecules across the wall of muscle capillaries. *J Cell Biol.* 1968;37(2):277–299. DOI: 10.1083/jcb.37.2.277
 7. Snelting-Havinga I, Mommaas M, van Hinsbergh VW, et al. Immunoelectron microscopic visualization of the transcytosis of low-density lipoproteins in perfused rat arteries. *Eur J Cell Biol.* 1989;48(1):27–36.
 8. Jang E, Robert J, Rohrer L, et al. Transendothelial transport of lipoproteins. *Atherosclerosis.* 2020;315:111–125. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.020
 9. Schnitzer JE, Allard J, Oh P. NEM inhibits transcytosis, endocytosis, and capillary permeability: implication of caveolae fusion in endothelia. *Am J Physiol.* 1995;268(1 Pt 2):H48–55. DOI: 10.1152/ajpheart.1995.268.1.H48
 10. Frank PG, Pavlides S, Cheung MW, et al. Role of caveolin-1 in the regulation of lipoprotein metabolism. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008;295(1):242–248. DOI: 10.1152/ajpcell.00185.2008
 11. Frank PG, Lee H, Park DS, et al. Genetic ablation of caveolin-1 confers protection against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(1):98–105. DOI: 10.1161/01.ATV.0000101182.89118.E5
 12. Fernández-Hernando C, Yu J, Suárez Y, et al. Genetic evidence supporting a critical role of endothelial caveolin-1 during the progression of atherosclerosis. *Cell Metab.* 2009;10(1):48–54. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.06.003
 13. Armstrong SM, Sugiyama MG, Fung KY, et al. A novel assay uncovers an unexpected role for SR-BI in LDL transcytosis. *Cardiovasc Res.* 2015;108(2):268–277. DOI: 10.1093/cvr/cvv218
 14. Rohrer L, Ohnsorg PM, Lehner M, et al. High-density lipoprotein transport through aortic endothelial cells involves scavenger receptor BI and ATP-binding cassette transporter G1. *Circ Res.* 2009;104(10):1142–1150. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.190587
 15. Fung KY, Wang C, Nyegaard S, et al. SR-BI mediated transcytosis of HDL in brain microvascular endothelial cells is independent of caveolin, clathrin, and PDZK1. *Front Physiol.* 2017;8:1–16. DOI: 10.3389/fphys.2017.00841
 16. Lim HY, Thiam CH, Yeo KP, et al. Lymphatic vessels are essential for the removal of cholesterol from peripheral tissues by SR-BI-Mediated transport of HDL. *Cell Metab.* 2013;17(5):671–684. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.04.002
 17. Schubert W, Frank PG, Woodman SE, et al. Microvascular hyperpermeability in caveolin-1 (-/-) knockout mice. *J Biol Chem.* 2002;277(42):40091–40098. DOI: 10.1074/jbc.M205948200
 18. Goldberg D, Khatib S. Atherogenesis, Transcytosis, and the Transmural Cholesterol Flux: A Critical Review. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:2253478. DOI: 10.1155/2022/2253478

References

1. Anitschkow N. Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. *Zbl Allg Path Path Anat.* 1913;24(1):1–9. (In German)

19. Dehouck B, Fenart L, Dehouck MP, et al. A new function for the LDL receptor: transcytosis of LDL across the blood-brain barrier. *J Cell Biol.* 1997;138(4):877–889. DOI: 10.1083/jcb.138.4.877
20. Zakharova FM, Damgaard D, Mandelshtam MY, et al. Familial hypercholesterolemia in St-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia. *BMC Med Genet.* 2005;6:6. DOI: 10.1186/1471-2350-6-6
21. Kraehling JR, Chidlow JH, Rajagopal C, et al. Genome-wide RNAi screen reveals ALK1 mediates LDL uptake and transcytosis in endothelial cells. *Nat Commun.* 2016;7:1–15. DOI: 10.1038/ncomms13516
22. Tao B, Kraehling JR, Ghaffari S, et al. BMP-9 and LDL cross-talk regulates ALK-1 endocytosis and LDL transcytosis in endothelial cells. *J Biol Chem.* 2020;295(52):18179–18188. DOI: 10.1074/jbc.RA120.015680
23. Tan JT, Prosser HC, Dunn LL, et al. High-density lipoproteins rescue diabetes-impaired angiogenesis via scavenger receptor Class B Type I. *Diabetes.* 2016;65(10):3091–3103. DOI: 10.2337/db15-1668
24. Zhu W, Saddar S, Seetharam D, et al. PDZK1 maintains endothelial monolayer integrity. *Circ Res.* 2008;102(4):480–487. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.159079
25. Kimura T, Tomura H, Mogi C, et al. Role of scavenger receptor class B type I and sphingosine 1-phosphate receptors in high density lipoprotein-induced inhibition of adhesion molecule expression in endothelial cells. *J Biol Chem.* 2006;281(49):37457–37467. DOI: 10.1074/jbc.M605823200
26. Lu SM, Fairn GD. Mesoscale organization of domains in the plasma membrane – beyond the lipid raft. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2018;53(2):192–207. DOI: 10.1080/10409238.2018.1436515
27. Wang DX, Pan YQ, Liu B, Dai L. Cav-1 promotes atherosclerosis by activating JNK-associated signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;503(2):513–520. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.05.036
28. Fernández-Hernando C, Yu J, Dávalos A, et al. Endothelial-specific overexpression of caveolin-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Pathol.* 2010;177(2):998–1003. DOI: 10.2353/ajpath.2010.091287
29. Ramírez CM, Zhang X, Bandyopadhyay C, et al. Caveolin-1 regulates atherogenesis by attenuating low density lipoprotein transcytosis and vascular inflammation independently of endothelial nitric oxide synthase activation. *Circulation.* 2019;140(3):225–239. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038571
30. Huang L, Chambliss KL, Gao X, et al. SR-B1 drives endothelial cell LDL transcytosis via DOCK4 to promote atherosclerosis. *Nature.* 2019;569(7757):565–569. DOI: 10.1038/s41586-019-1140-4
31. Armstrong SM, Khajoe V, Wang C, et al. Co-regulation of transcellular and paracellular leak across microvascular endothelium by dynamin and Rac. *Am J Pathol.* 2012;180(3):1308–1323. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.12.002
32. Sverdlov M, Shinin V, Place AT, et al. Filamin A regulates caveolae internalization and trafficking in endothelial cells. *Mol Biol Cell.* 2009;20(21):4531–4540. DOI: 10.1091/mbc.e08-10-0997
33. Tuma PL, Hubbard AL. Transcytosis: crossing cellular barriers. *Physiol Rev.* 2003;83(3):871–932. DOI: 10.1152/physrev.00001.2003
34. Fung KY, Fairn GD, Lee WL. Transcellular vesicular transport in epithelial and endothelial cells: challenges and opportunities. *Traffic.* 2018;19(1):5–18. DOI: 10.1111/tra.12533
35. Villaseñor R, Schilling M, Sundaresan J, et al. Sorting tubules regulate blood-brain barrier transcytosis. *Cell Rep.* 2017;21(11):3256–3270. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.055
36. Denisenko AD. Modified lipoproteins and atherosclerosis. In: Aleksandrova GI, Aleshina GM, Burova LA, et al. Institute of experimental medicine on the eve of new millenium. Achievements in the field of experimental biology and medicine. Ed. by B.I. Tkachenko. Saint Petersburg: Nauka; 2000. P. 264–285. (In Russ.)
37. Schnitzer JE, Liu J, Oh P. Endothelial caveolae have the molecular transport machinery for vesicle budding, docking, and fusion including VAMP, NSF, SNAP, annexins, and GTPases. *J Biol Chem.* 1995;270(24):14399–14404. DOI: 10.1074/jbc.270.24.14399
38. Predescu SA, Predescu DN, Palade GE. Endothelial transcytotic machinery involves supramolecular protein-lipid complexes. *Mol Biol Cell.* 2001;12(4):1019–1033. DOI: 10.1091/mbc.12.4.1019
39. Villablanca AC, Jayachandran M, Banka C. Atherosclerosis and sex hormones: current concepts. *Clin Sci (Lond).* 2010;119(12):493–513. DOI: 10.1042/CS20100248
40. Ghaffari S, Naderi Nabi F, Sugiyama MG, Lee WL. Estrogen inhibits LDL (low density lipoprotein) transcytosis by human coronary artery endothelial cells via GPER (G-protein-coupled estrogen receptor) and SR-BI (scavenger receptor class B type 1). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(10):2283–2294. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310792
41. Bobryshev YuV, Nagornev VA, Klimov AN. Stereological analysis of nonspecific endocytic capture of lipoproteins by the aortic endothelium in the initial stages of experimental atherosclerosis in rabbits. *Arch Pathol.* 1984;46(10):36–42. (In Russ.)
42. Bartels ED, Christoffersen C, Lindholm MW, Nielsen LB. Altered metabolism of LDL in the arterial wall precedes atherosclerosis regression. *Circ Res.* 2015;117(11):933–942. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307182
43. Navab M, Hough GP, Berliner JA, et al. Rabbit beta-migration very low density lipoprotein increases endothelial macromolecular transport without altering electrical resistance. *J Clin Invest.* 1986;78(2):389–397. DOI: 10.1172/JCI112589
44. Christoffersen C, Nielsen LB. Apolipoprotein M: bridging HDL and endothelial function. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24(4):295–300. DOI: 10.1097/MOL.0b013e328361f6ad
45. Wilkerson BA, Argraves KM. The role of sphingosine-1-phosphate in endothelial barrier function. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1841(10):1403–1412. DOI: 10.1016/j.bbailip.2014.06.012
46. Feuerborn R, Besser M, Potì F, et al. Elevating endogenous sphingosine-1-phosphate (S1P) levels improves endothelial function and ameliorates atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient (LDL-R^{-/-}) mice. *Thromb Haemost.* 2018;118(8):1470–1480. DOI: 10.1055/s-0038-1666870
47. Velagapudi S, Rohrer L, Potì F, et al. Apolipoprotein M and Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1 Promote the Transendothelial Transport of High-Density Lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(10):e468–e479. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316725
48. Kornerup K, Nordestgaard BG, Feldt-Rasmussen B, et al. Transvascular low-density lipoprotein transport in patients with diabetes mellitus (type 2): a noninvasive *in vivo* isotope technique. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(7):1168–1174. DOI: 10.1161/01.atv.0000022849.26083.f
49. Bai X, Yang X, Jia X, et al. CAV1-CAVIN1-LC3B-mediated autophagy regulates high glucose stimulated LDL transcytosis. *Autophagy.* 2020;16(6):1111–1129. DOI: 10.1080/15548627.2019.1659613

50. Zhao Y, Jia X, Yang X, et al. Deacetylation of Caveolin-1 by Sirt6 induces autophagy and retards high glucose-stimulated LDL transcytosis and atherosclerosis formation. *Metabolism*. 2022;131:155162. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155162
51. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129–2138. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
52. Nazarov PG, Maltseva ON, Tanyansky DA, et al. Influence of inflammatory factors on transendothelial transport of serum lipoproteins *in vitro*. *Cytokines and inflammation*. 2015;14(4):59–64. (In Russ.)
53. Nazarov PG, Maltseva ON, Tanyanskiy DA, et al. Mast Cells and Control of Transendothelial Transport: the Role of Histamine. *Cell Tiss Biol*. 2021;15:402–408. DOI: 10.1134/S1990519X21040052
54. Zhang Y, Yang X, Bian F, et al. TNF- α promotes early atherosclerosis by increasing transcytosis of LDL across endothelial cells: crosstalk between NF- κ B and PPAR- γ . *J Mol Cell Cardiol*. 2014;72:85–94. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.02.012
55. Jia X, Liu Z, Wang Y, et al. Serum amyloid A and interleukin-1 β facilitate LDL transcytosis across endothelial cells and atherosclerosis via NF- κ B/caveolin-1/cavin-1 pathway. *Atherosclerosis*. 2023. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.03.004. Epub ahead of print.
56. Kiseleva EP, Krylov AV, Starikova EhA, Kuznetsova SA. Faktor rosta sosudistogo ehndoteliya i immunnaya sistema. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 2009;129(4):336–347. (In Russ.)
57. Lee YT, Lin HY, Chan YW, et al. Mouse models of atherosclerosis: a historical perspective and recent advances. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):1–11. DOI: 10.1186/s12944-016-0402-5
58. Zadelaar S, Kleemann R, Verschuren L, et al. Mouse models for atherosclerosis and pharmaceutical modifiers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(8):1706–1721. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.142570
59. Daugherty A. Mouse models of atherosclerosis. *Am J Med Sci*. 2002;323(1):3–10. DOI: 10.1097/00000441-200201000-00002
60. Parfenova NS. The role of endothelium in atherogenesis: dependence of atherosclerosis development on the properties of vessel endothelium. *Medical Academic Journal*. 2020;20(1):23–36. (In Russ.) DOI: 10.17816/MAJ25755

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Нина Соломоновна Парфенова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела биохимии.
 eLibrary SPIN: 9415-0241;
 e-mail: nina.parf@mail.ru

Дмитрий Андреевич Таянский — д-р мед. наук, заведующий отделом биохимии.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5321-8834>;
 Scopus Author ID: 53878682400;
 ResearcherID: G-3307-2015;
 eLibrary SPIN: 9303-9445;
 e-mail: dmitry.athero@gmail.com

Nina S. Parfenova — MD, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Department of Biochemistry.
 eLibrary SPIN: 9415-0241;
 e-mail: nina.parf@mail.ru

Dmitry A. Tanyanskiy — MD, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Biochemistry.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5321-8834>;
 Scopus Author ID: 53878682400;
 ResearcherID: G-3307-2015;
 eLibrary SPIN: 9303-9445;
 e-mail: dmitry.athero@gmail.com

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Нина Соломоновна Парфенова / Nina S. Parfenova
 Адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12
 Address: 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia
 E-mail: nina.parf@mail.ru