

Аполипопротеин А-I ингибирует повышенную активность хитотриозидазы и β -глюкозаминидазы в печени мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением

Л.М. Поляков, М.В. Котова, Н.В. Трифонова, Е.И. Соловьева, Р.А. Князев

ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Цель исследования – изучить активность лизосомальных хитиназ (хитотриозидазы и β -глюкозаминидазы) в печени мышей на модели БЦЖ-индуцированного туберкулезного воспаления после внутривенного введения аполипопротеина А-I. **Материал и методы.** Исследование выполнено на мышках-самцах СВА массой 20–22 г. Диссеминированное туберкулезное воспаление моделировали путем однократного внутрибрюшинного введения 0,5 мг вакцины БЦЖ. Активность хитиназ определяли с использованием флуоресцентных субстратов 4-метилумбеллиферил- β -D-N,N',N''-триацетилхитотриозидазы и 4-метилумбеллиферил-N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы. **Результаты и их обсуждение.** БЦЖ-инфицирование животных через 4 недели вызывало значительное увеличение активности эндогенных хитиназ по сравнению с контрольной группой. Так, активность хитотриозидазы повышалась в 3,05 раза ($p < 0,001$), β -глюкозаминидазы – в 1,76 раза ($p < 0,01$). Внутривенное введение животным аполипопротеина А-I на фоне БЦЖ-инфицирования ингибировало повышенную активность ферментов, величины достоверно не отличались от контрольных значений. **Заключение.** Результаты проведенных исследований свидетельствуют о способности аполипопротеина А-I снижать повышенную активность эндогенных лизосомальных хитиназ в печени мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением.

Ключевые слова: аполипопротеин А-I, туберкулезное воспаление, БЦЖ, лизосомальные хитиназы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (регистрационный номер 122032300152-3) с использованием оборудования ЦКП «Спектрометрические измерения» и ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Автор для переписки: Поляков Л.М., e-mail plm@niibch.ru

Для цитирования: Поляков Л.М., Котова М.В., Трифонова Н.В., Соловьева Е.И., Князев Р.А. Аполипопротеин А-I ингибирует повышенную активность хитотриозидазы и β -глюкозаминидазы в печени мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(6):45–50. doi: 10.18699/SSMJ20220605

Apolipoprotein A-I inhibits the increased activities of chitotriosidase and β -glucosaminidase in the liver of mice with BCG-induced tuberculosis inflammation

L.M. Polyakov, M.V. Kotova, N.V. Trifonova, E.I. Soloveva, R.A. Knyasev

Institute of Biochemistry of Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

Abstract

The aim of the investigation was to study the activity of lysosomal chitinases (chitotriosidase and β -glucosaminidase) in the liver of mice using a model of BCG-induced tuberculous inflammation after intravenous administration of apolipoprotein A-I. **Material and methods.** The study was carried out on male CBA mice weighing 20–22 g. Disseminated tuberculous inflammation was modeled by a single intraperitoneal injection of 0.5 mg of BCG vaccine. The activity of chitinases was determined using fluorescent substrates 4-methylumbelliferyl β -D-N,N',N''-triacetylchitotrioside and 4-methylumbelliferyl N-acetyl- β -D-glucosaminide. **Results and discussion.** BCG-infection of animals after 4 weeks caused a significant increase in the activity of endogenous chitinases in comparison with the control group: chitotriosidase – 3.05 times ($p < 0.001$), β -glucosaminidase – 1.76 times ($p < 0.01$). Intravenous administration of apolipoprotein A-I to animals against the background of BCG infection inhibited the increased enzyme activity, values did not significantly differ from the control values. **Conclusions.** The results of these studies indicate the ability of apolipoprotein A-I to reduce the increased activity of endogenous lysosomal chitinases in the liver of mice with BCG-induced tuberculous inflammation.

Key words: apolipoprotein A-I, tuberculous inflammation, BCG, lysosomal chitinases.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Financing: The study was conducted within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (registration number 122032300152-3) using the equipment of the Common Use Centers “Spectrometric Measurements” and “Proteomic Analysis”, supported by funding of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement number 075-15-2021-691).

Correspondence author: Polyakov L.M., e-mail plm@niibch.ru

Citation: Polyakov L.M., Kotova M.V., Trifonova N.B., Soloveva E.I., Knyasev R.A. Apolipoprotein A-I inhibits the increased activities of chitotriosidase and β -glucosaminidase in the liver of mice with BCG-induced tuberculosis inflammation. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):45–50. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220605

Введение

Лечение туберкулеза осуществляется, как известно, на основе полихимиотерапии, направленной на уничтожение микобактерий. Однако несмотря на использование новейших препаратов, лечение данного заболевания является сложным и длительным процессом. Одной из причин является способность микобактерии препятствовать образованию вторичных лизосом, что нарушает фагоцитарные и антигенпрезентирующие функции макрофагов и дает возможность возбудителю длительно персистировать в клетке, используя ее как нишу для собственной репликации.

Среди факторов, продуцируемых микобактериями и препятствующих фагосомно-лизосомному слиянию, можно назвать Rab-эффекторы [1]. Микобактерии предотвращают превращение Rab на своих фагосомах, останавливают биогенез фаголизосом, что позволяет им избегать прямых бицидных механизмов макрофагов и блокировать эффективный процессинг и презентацию антигена. Другим таким фактором является липополисахаридный компонент клеточной оболочки липоарабиноманнан, связанный с плазматической мембраной, пронизывающий клеточную стенку и выходящий на ее поверхность. В этом отношении он похож на тейхоевые кислоты грамположительных бактерий или липополисахарид-

ный О-антиген грамтрицательных бактерий [2, 3]. Понимание данных процессов может дать новые цели для фармакологического вмешательства при лечении туберкулеза.

В исследовании на мышах с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением нами показана способность аполипопротеина А-I (апо А-I) в комплексе с изониазидом повышать активность лизосомальных гидролитических ферментов, сниженную под влиянием микобактерий [4]. Поскольку незавершенность фагоцитоза при туберкулезе может быть обусловлена и этими механизмами, в том числе неадекватной активностью гидролаз [5], целью настоящего исследования явилось изучение влияния апо А-I на активность лизосомальных хитиназ у мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением.

Материал и методы

Исследование выполнено на мышах-самцах СВА массой 20–22 г. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с принципами гуманности, изложенными в «Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных». Диссеминированное туберкулезное воспаление моделировали путем однократно-

го внутрибрюшинного введения 0,5 мг вакцины БЦЖ («Микроген», г. Ставрополь) в 1 мл физиологического раствора. Развитие устойчиво воспроизводимой модели туберкулезного воспаления тестировали через 14 дней путем морфологического исследования паренхиматозных органов. При изучении в световом микроскопе образцов ткани мышей наблюдали формирующиеся гранулемы в печени и легких (до 20–30 клеток), состоящие преимущественно из макрофагов и лимфоцитов (данные не приведены). В селезенке отмечалась лимфоидная и макрофагальная гиперплазия. Окрашивание по Цилю – Нильсену показало наличие микобактерий в очагах инфекции, наиболее выраженное в легких и забрюшинной жировой клетчатке. Через 1 месяц после введения вакцины БЦЖ размер гранул увеличивался до 50–60 клеток, среди них появлялись эпителиоидно-клеточные, а также смешанно-клеточные гранулемы, образованные эпителиоидными клетками, макрофагами и лимфоцитами. Мыши были разделены на 3 группы по 6 особей в каждой: 1) контрольная группа; 2) БЦЖ-инфицированные животные; 3) БЦЖ-инфицированные животные с внутривенным введением апо А-I.

Апо А-I выделяли из липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) плазмы крови человека описанным нами ранее способом [6]. Внутривенное введение апо А-I начинали через две недели после инфицирования и проводили в течение последующих двух недель. Апо А-I вводили в одну из хвостовых вен 2 раза в неделю в количестве 200 мкг в 100 мкл физиологического раствора. Контрольным (здоровым) животным вводили равный объем физиологического раствора. Для выделения фракции лизосом использовали печеночный гомогенат с учетом рекомендаций, позволяющих обеспечить максимальное сохранение их целостности [6].

Ферментативную активность хитотриозидазы и β-глюкозаминидазы определяли с исполь-

зованием в качестве субстратов соответственно 4-метилумбеллиферил-β-D-N,N',N''-триацетилхитотриозидазы и 4-метилумбеллиферил-N-ацетил-β-D-глюкозаминидина (Sigma-Aldrich, США) [7, 8] на спектрофлуориметре RF-5301PC (Shimadzu, Япония) при длине волны возбуждения 365 нм и эмиссии 465 нм. Концентрацию белка определяли методом Лоури на спектрофотометре Evolution 300 (Thermo Fisher Scientific, США). Спектрометрические измерения проводились в ЦКП на базе НИИ биохимии ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск. Сравнения между группами проводили при помощи непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Данные представлены в формате: среднее значение ± стандартная ошибка среднего. Статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$.

Результаты

Активность лизосомальных хитиназ (хитотриозидазы и β-глюкозаминидазы) в печени мышей с туберкулезным воспалением представлена в таблице. Обращают на себя внимание различия уже в контрольной группе животных: активность β-глюкозаминидазы в 2 раза превышала величину активности хитотриозидазы.

Инфицирование животных вакциной БЦЖ вызывало через 4 недели значительное увеличение активности обеих хитиназ по сравнению с контрольной группой. Так, активность хитотриозидазы повышалась в 3,05 раза ($p < 0,001$), β-глюкозаминидазы – в 1,76 раза ($p < 0,01$). Внутривенное введение животным апо А-I на фоне БЦЖ-инфицирования препятствовало значительному увеличению активности обеих лизосомальных хитиназ, величины достоверно не отличались от контрольных значений. Следует подчеркнуть, что активность ферментов у мышей с внутривенным введением апо А-I на фоне БЦЖ-инфицирования была значимо ниже соот-

Активность лизосомальных хитиназ у мышей в контроле, у мышей с туберкулезным воспалением и при внутривенном введении апоА-I на фоне воспаления

Activity of lysosomal chitinases in mice in control, in mice with tuberculous inflammation and after intravenous administration of apoA-I against the background of inflammation

Активность фермента, нмоль метилумбеллиферила / мг белка в час)	Группа		
	Контроль	БЦЖ	БЦЖ + апо А-I
Хитотриозидаза	10,41 ± 1,39	31,72 ± 2,68*	17,83 ± 1,84#
β-Глюкозаминидаза	20,72 ± 1,89	37,06 ± 2,39*	26,17 ± 2,37#

Примечание. Обозначены статистически значимые (при $p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей групп контроля (*) и БЦЖ-инфицированных животных (#).

ветствующих показателей в группе животных с БЦЖ-инфицированием без введения апо А-I.

Обсуждение

Хитиназы, или 1,4- β -поли-N-ацетилглюкозаминидазы (КФ 3.2.1.14), представляют собой эндогликозилгидролазы, относятся к семейству 18-гликозилгидроксилаз (GH18), катализируют деградацию хитина и хитодекстринов, отщепляя хитоолигосахариды длиной от 2 до 6 N-ацетилглюкозаминовых остатков. Хитиназы экспрессируются у млекопитающих, включая человека и мышей. Они относятся к группе О-гликозидных гидролаз, расщепляющих гликозидную связь между двумя или более углеводными остатками или между углеводным и неуглеводным компонентами. В зависимости от механизма действия хитиназы могут быть классифицированы как эндохитиназы и экзохитиназы (соответственно эндо- или экзолитические). Эндохитиназы включают хитотриозидазу, или хитиназу-1 (CHIT1) [10], и кислую хитиназу (N-ацетил- β -D-глюкозаминидазу) млекопитающих (NAG, или CHIA) [11].

Хитотриозидаза – первая из открытых и охарактеризованных хитиназ млекопитающих. Кодированный ее ген расположен на хромосоме 1 (q31-q32). Фермент является потенциальным биомаркером активированных макрофагов в тканях, следовательно, играет значительную роль в проявлении как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Хитотриозидаза, отражая активность макрофагальной системы, принимает участие не только в системе защиты человека от паразитов, но и является биологическим маркером при лизосомных болезнях накопления, опухолевых (рак молочной железы), наследственных (бета-талассемия), инфекционных (туберкулез) и других (саркоидоз, атеросклероз) заболеваниях [12, 13].

Кислая хитиназа млекопитающих присутствует во многих тканях организма и является наиболее активным ферментом из всех лизосомальных глюкозидаз. Эта истинная хитиназа кодируется геном, расположенным на хромосоме 1 (1q13-1e21.3), содержит N-концевой каталитический домен и экспрессируется во многих тканях, но главным образом в легких (эпителиальных клетках дыхательных путей) и желудочно-кишечном тракте. Фермент кислотоустойчив, имеет оптимальный pH 2,0, поэтому способен хорошо функционировать в суровых условиях желудочной среды [14].

В нашей работе, прежде всего, следует обратить внимание на различия в уровнях активностей хитиназ в контрольной группе животных (см. та-

блицу). Этот факт может иметь свое объяснение, поскольку лизосомальная β -глюкозаминидаза, присутствующая во многих тканях, является наиболее активным ферментом из всех гидролаз, обнаруженных в лизосомах клеток органов и тканей человека [9]. В отношении хитотриозидазы следует сказать, что имеются убедительные доказательства об очень низкой активности фермента в клетках организма здоровой популяции людей [15].

Как уже подчеркивалось, в литературе существует достаточно работ, указывающих на потенциальную роль хитиназ как биомаркеров острых и хронических воспалительных заболеваний. В нашей работе БЦЖ-инфицирование вызывало увеличение активности обеих лизосомальных хитиназ по сравнению с контролем. Один из возможных механизмов активации хитотриозидазы микобактериями – индукция бактериальным пептидогликановым продуктом мурамилдипептидом сигнального пути NOD2, который контролирует экспрессию фермента в макрофагах [11]. Так, показано повышение активности хитотриозидазы в сыворотке крови больных с различными формами туберкулеза легких по сравнению со здоровыми людьми [13, 16]. Увеличение активности β -глюкозаминидазы в 1,76 раза при БЦЖ-инфицировании можно объяснить тем, что этот фермент тесным образом связан с многими патофизиологическими состояниями, в том числе воспалением, действуя либо непосредственно в качестве хемотаксического агента, либо косвенно, индуцируя другие хемокины, которые привлекают Th2-клетки, макрофаги и эозинофилы в инфекционный очаг [17].

Внутривенное введение животным апо А-I на фоне БЦЖ-инфицирования предотвращало значительное увеличение ферментативной активности эндогенных хитиназ. Полученные данные свидетельствуют о том, что апо А-I способен оказывать противовоспалительный эффект, снижая гиперактивность макрофагов, что проявлялось уменьшением ферментативной активности обеих хитиназ. Показано также, что апо А-I подавляет провоспалительную передачу сигналов в макрофагах, предотвращая транслокацию TRAF-6 в липидные рафты посредством ABCA1-зависимой регуляции оттока свободного холестерина [18, 19]. Об этом говорят и полученные ранее нами данные о выраженном ингибирующем влиянии ЛПВП на внутриклеточное содержание ИЛ-1 β в перитонеальных макрофагах мышей с асцитной НА-1 гепатомой [20], а также результаты исследования N. Нука et al. [21], которые показали, что сыворотка здоровых людей снижает продукцию ФНО- α и ИЛ-1 β . Ингибирующий эффект был

опосредован апо А-I – основным структурным компонентом ЛПВП. Апо А-I нейтрализует провоспалительную активность С-реактивного белка, являясь своего рода отрицательным маркером воспалительного процесса [22, 23]. Обнаруженные факты находят отражение в описанных в литературе для *E. coli* и отдельных видов стафилококков антимикробных свойствах апо А-I [24], которые могут быть обусловлены взаимодействием амфипатных областей молекулы белка с липополисахаридами клеточной стенки бактерий. Таким образом, данные литературы и собственные результаты свидетельствуют о противовоспалительных эффектах апо А-I, в том числе проявляющихся способностью снижать повышенную активность эндогенных лизосомальных хитиназ у мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением.

Выводы

БЦЖ-индуцированное туберкулезное воспаление вызывало значительное увеличение активности эндогенных лизосомальных хитиназ по сравнению с контролем. Активность хитотриозидазы повышалась в 3,05 раза ($p < 0,001$), активность β -глюкозаминидазы – в 1,76 раза ($p < 0,01$).

Внутривенное введение животным апо А-I ингибирует повышенную активность хитотриозидазы и β -глюкозаминидазы в печени мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением.

Список литературы / References

1. Vergne I., Chua J., Lee H., Lucas M., Belisle J., Deretic V. Mechanism of phagolysosome biogenesis block by viable *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102(11):4033–4038. doi: 10.1073/pnas.0409716102
2. Nmama Z., Sendide K., Talal A., Garcia R., Dobos K., Reiner N.E. Quantitative analysis of phagolysosome fusion in intact cells: inhibition by mycobacterial lipoarabinomannan and rescue by an α ,25-dihydroxyvitamin D3-phosphoinositide 3-kinase pathway. *J. Cell. Sci.* 2004;117(Pt 10):2131–2140. doi: 10.1242/jcs.01072
3. Pandit S., Roy S., Pillai J., Banerjee S. Formulation and intracellular trafficking of lipid-drug conjugate nanoparticles containing a hydrophilic antitubercular drug for improved intracellular delivery to human macrophages. *ACS Omega*. 2020;5(9):4433–4448. doi: 10.1021/acsomega.9b03523
4. Суменкова Д.В., Поляков Л.М., Панин Л.Е. Влияние комплекса изониазида с аполипопротеином А-I на активность ферментов лизосом у мышей с

моделью туберкулезного воспаления. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2012;75(11):28–30.

Sumenkova D.V., Polyakov L.M., Panin L.E. Influence of isoniazid complex with A-I apolipoprotein on activity of lysosomal enzymes in mice with tuberculous inflammation model. *Экспериментальная и клиническая фармакология = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012;75(1):29–32. [In Russian].

5. Chua J., Vergne I., Master S., Deretic V. A tale of two lipids: *Mycobacterium tuberculosis* phagosome maturation arrest. *Curr. Opin. Microbiol.* 2004;7(1):71–77. doi: 10.1016/j.mib.2003.12.011

6. Поляков Л.М., Князев Р.А., Котова М.В., Русских Г.С., Соловьева Е.И., Рябченко А.В. Аполипопротеин А-I повышает активность лизосомальных гликозидаз в печени мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(6):51–55. doi: 10.18699/SSMJ20210605

Polyakov L.M., Knyazev R.A., Kotova M.V., Russkikh G.S., Solov'eva E.I., Ryabchenko A.V. Apolipoprotein A-I increases the activity of lysosomal glycosidases in the liver of mice with BCG-induced tuberculosis inflammation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(6):51–55. doi:10.18699/SSMJ20210605

7. Hollak C.E., van Weely S., van Oers M.H., Aerts J.M. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J. Clin. Invest.* 1994;93(3):1288–1292. doi: 10.1172/JCI117084

8. Tronsmo A., Harman G.E. Detection and quantification of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, chitobiosidase, and endochitinase in solutions and on gels. *Anal. Biochem.* 1993;208(1):74–79. doi: 10.1006/abio.1993.1010

9. Jungbauer C.G., Uecer E., Stadler S., Birner C., Buchner S., Maier L.S., Luchner A. N-acetyl- β -D-glucosaminidase and kidney injury molecule-1: New predictors for long-term progression of chronic kidney disease in patients with heart failure. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21(6):490–498. doi: 10.1111/nep.12632

10. Kim D.H., Park H.J., Lim S., Lee H.G., Koo J.H., Lee H.G., Choi J.O., Oh J.H., Ha S.J., Min-Jong K., ... Choi J.M. Regulation of chitinase-3-like-1 in T cell elicits Th1 and cytotoxic responses to inhibit lung metastasis. *Nat. Commun.* 2018;9(1):503. doi: 10.1038/s41467-017-02731-6

11. Turk J., Şahutoğlu A.S., Hatice H., Frese S.A., Karav S. Structural insights of two novel N-acetylglucosaminidase enzymes through in silico methods. *Turk. J. Chem.* 2020;44(6):1703–1712. doi: 10.3906/kim-2006-19

12. Elmonem M.A., van den Heuvel L.P., Levtschenko E.N. Immunomodulatory effects of chitotriosidase enzyme. *Enzyme Res.* 2016; 2016:2682680. doi: 10.1155/2016/2682680

13. Tasci C., Tapan S., Ozkaya S., Demirel E., Deniz O., Balkan A., Ozkan M., Inan I., Kurt I., Bilgic H.

Efficacy of serum chitotriosidase activity in early treatment of patients with active tuberculosis and a negative sputum smear. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2012;8:369–372. doi: 10.2147/tcrm.s31752

14. Boot R.G., Blommaert E.F., Swart E., Ghaurahali-van der Vlugt K., Bijl N., Moe C., Place A., Aerts J.M. Identification of a novel acidic mammalian chitinase distinct from chitotriosidase. *J. Biol. Chem.* 2001;276(9):6770–6778. doi: 10.1074/jbc.M009886200

15. Boot R.G., Renkema G.H., Verhoek M., Strijland A., Blik J., de Meulemeester T.M., Manens M.M., Aerts J.M. The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J. Biol. Chem.* 1998;273(40):25680–25685. doi: 10.1074/jbc.273.40.25680

16. Bargagli E., Margollicci M., Nikiforakis N., Luddi A., Perrone A., Grosso S., Rottoli G. Chitotriosidase activity in the serum of patients with sarcoidosis and pulmonary tuberculosis. *Respiration.* 2007;74(5):548–552. doi: 10.1159/000100555

17. Zhu Z., Zheng T., Homer R.J., Kim Y.K., Chen N.Y., Cohn L., Qutayba H.Q., Elias J.A. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. *Science.* 2004;304(5677):1678–1682. doi: 10.1126/science.1095336

18. di Rosa M., Brundo V.M., Malaguarnera L. New insights on chitinases immunologic activities. *World J. Immunol.* 2016;6(2):96–104. doi: 10.4049/jimmunol.172.3.181

19. Yin K., Chen W.J., Zhou Z.G., Zhao G.J., Lv Y.C., Ouyang X.P., Yu X.H., Fu Y., Jiang Z.S.,

Tang C.K. Apolipoprotein A-I inhibits CD40 proinflammatory signaling via ATP-binding cassette transporter A1-mediated modulation of lipid raft in macrophages. *J. Atheroscler. Thromb.* 2012;19(9):823–836. doi: 10.5551/jat.12823

20. Polyakov L.M., Sumenkova D.V., Panin L.E. Effect of plasma lipoproteins and their complexes with polysaccharides on interleukin-1 β concentration in macrophages of mice with HA-1 ascitic hepatoma. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2009;147(4):466–468. doi: 10.1007/s10517-009-0557-4

21. Hyka N., Dayer J.M., Modoux C., Kohno T., Edwards C.K., Roux-Lombard P., Burger D. Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Blood.* 2001;97(8):2381–2389. doi: 10.1182/blood.v97.8.2381

22. Wadham C., Albanese N., Roberts J., Wang L., Bagley C.J., Gamble J.R., Rye K.A., Barter P.J., Vadas M.A., Xia P. High-density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity. *Circulation.* 2004;109(17):2116–2122. doi: 10.1161/01.CIR.0000127419.45975.26

23. Burger D., Dayer J.M. High-density lipoprotein-associated apolipoprotein A-I: the missing link between infection and chronic inflammation? *Autoimmun. Rev.* 2002;1(1–2):111–117. doi: 10.1016/s1568-9972(01)00018-0

24. Tada N., Sakamoto T., Kagami A., Mochizuk K., Kurosaka K. Antimicrobial activity of lipoprotein particles containing apolipoprotein A1. *Mol. Cell. Biochem.* 1993;119(1–2):171–178. doi: 10.1007/BF00926868

Сведения об авторах:

Лев Михайлович Поляков, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5905-8969, e-mail: plm@niibch.ru

Мария Владимировна Котова, ORCID: 0000-0001-6276-9630, e-mail: zerokiri@mail.ru

Наталья Владимировна Трифонова, e-mail: ibch@niibch.ru

Елена Игоревна Соловьева, e-mail: klena01@gmail.com

Роман Александрович Князев, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2678-8783, e-mail: Knjazev_roman@mail.ru

Information about the authors:

Lev M. Polyakov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5905-8969, e-mail: plm@niibch.ru

Mariya V. Kotova, ORCID: 0000-0001-6276-9630, e-mail: zerokiri@mail.ru

Natalia V. Trifonova, e-mail: ibch@niibch.ru

Elena I. Soloveva, e-mail: klena01@gmail.com

Roman A. Knjazev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2678-8783, e-mail: Knjazev_roman@mail.ru

Поступила в редакцию 30.09.2022

После доработки 21.10.2022

Принята к публикации 27.10.2022

Received 30.09.2022

Revision received 21.10.2022

Accepted 27.10.2022