

ЛИПОПРОТЕИНЫ КРОВИ КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ ТРАНСПОРТА ГИДРОФИЛЬНЫХ И ГИДРОФОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Лев Михайлович ПОЛЯКОВ, Роман Александрович КНЯЗЕВ,
Александр Владимирович РЯБЧЕНКО, Мария Владимировна КОТОВА,
Наталья Викторовна ТРИФОНОВА

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

В работе рассмотрены транспортные функции основных классов липопротеинов (ЛП) плазмы крови, не связанные с обменом липидов, входящих в их состав. Цель исследования – изучить способность различных фракций ЛП плазмы крови (очень низкой (ЛПОНП), низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП)) взаимодействовать с гидрофильными и гидрофобными соединениями и показать роль ЛП как форм, способных транспортировать ксенобиотики в органы и ткани организма. **Материал и методы.** Исследования выполнены с использованием меченных тритием цитохалазина В, бензилпенициллина, бензантрацена, бензо(а)пирена, ультрацентрифугирования фракций ЛП плазмы крови, колоночной хроматографии; проведены опыты *in vivo* с внутривенным введением комплексов ЛП с меченым бензантраценом. **Результаты.** Методом ультрацентрифугирования показана способность различных классов ЛП образовывать комплексы с гидрофильными (цитохалазин В, бензилпенициллин) и гидрофобными (бензантрацен, бензо(а)пирен) соединениями. В плазме крови человека более 50 % радиоактивности гидрофильных соединений было представлено в составе фракций ЛПНП и ЛПВП, а в составе фракций ЛПОНП она была минимальной – 6,3 и 5,1 % соответственно. В инфранатанте присутствовала значительная часть цитохалазина В и бензилпенициллина – 43,6 и 40,9 % соответственно. Распределение в плазме крови для гидрофобных (бензантрацен, бензо(а)пирен) соединений было иным. Более 80 % радиоактивности было представлено в составе ЛП фракций, а в полярном белковом инфранатанте содержалось 16,1 % радиоактивности бензантрацена и 13,6 % бензо(а)пирена. В опытах *in vivo* с внутривенным введением крысам комплексов ЛП с меченым тритием бензантраценом показаны особенности поглощения липофильного ксенобиотика органами и тканями крыс. После введения ³H-бензантрацена в составе ЛПОНП и ЛПНП наибольшая удельная радиоактивность была обнаружена в печени и надпочечниках. Вдвое меньшее поглощение меченого препарата наблюдали в семенниках и почках. Радиоактивность уменьшалась в ряду: легкие, жировая ткань, тимус, сердце и селезенка. Использование ЛПВП как платформы для ³H-бензантрацена показало интенсивное накопление липофильного ксенобиотика в стероидпродуцирующих органах: надпочечниках и семенниках. **Заключение.** Полученные результаты позволяют считать реальной возможность использования ЛП плазмы крови в качестве платформ, способных транспортировать гидрофильные и гидрофобные соединения в клетки органов и тканей организма.

Ключевые слова: липопротеины очень низкой плотности, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, цитохалазин В, бензилпенициллин, бензантрацен, бензо(а)пирен, ксенобиотики, транспортные формы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

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

Для цитирования: Поляков Л.М., Князев Р.А., Рябченко А.В., Котова М.В., Трифонова Н.В. Липопротеины крови как платформа для транспорта гидрофильных и гидрофобных соединений. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019; 39 (4): 30–36. doi: 10.15372/SSMJ20190404.

BLOOD LIPOPROTEINS AS A PLATFORM FOR TRANSPORT OF HYDROPHILIC AND HYDROPHOBIC COMPOUNDS

Lev Mikhaylovich POLYAKOV, Roman Aleksandrovich KNYAZEV,
Aleksandr Vladimirovich RYABCHENKO, Mariya Vladimirovna KOTOVA,
Nataliya Viktorovna TRIFONOVA

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

The paper discusses the transport functions of the main classes of blood plasma lipoproteins (LP) that are not associated with the metabolism of lipids that make up their composition. The aim of the study was to study the ability of various plasma LP fractions (very low (VLDL), low (LDL) and high density (HDL)) to interact with certain hydrophilic and hydrophobic compounds and show the role of LP as transport forms of xenobiotics in the organs and tissues of the body. **Material and methods.** The studies were performed with tritium-labeled cytochalasin B, benzylpenicillin, benzantracene, benzo(a)pyrene, ultracentrifugation of human plasma LP fractions, column chromatography; *in vivo* experiments with intravenous injection of LP complexes with tritium-labeled benzantracene were conducted. **Results.** The ability of various classes of LP to form complexes with hydrophilic (cytochalasin B, benzylpenicillin) and hydrophobic (benzantracene, benzo(a)pyrene) compounds is shown by the method of ultracentrifugation. More than 50 % of the radioactivity of hydrophilic compounds in human blood plasma was represented in the composition of the LDL and HDL fractions, and in the composition of the VLDL fractions it was minimal – 6.3 and 5.1 %, respectively. A significant part of cytochalasin and benzylpenicillin was also present in the protein infranantant – 43.6 and 40.9 %, respectively. The distribution in blood plasma for hydrophobic (benzantracene, benzo(a)pyrene) compounds was different. More than 80 % of the radioactivity was represented in the composition of the LP fractions. The polar protein infranantant contained 16.1 % of the radioactivity of benzantracene and 13.6 % of benzo(a)pyrene. The features of the lipophilic xenobiotics uptake by organs and tissues were shown *in vivo* experiments with intravenous injection of complexes of LP with tritium-labeled benzantracene to rats. The highest specific radioactivity was found in the liver and adrenal glands after the intravenous injection of ³H-benzantracene in the composition of VLDL and LDL. Twice less uptake of the labeled drug was observed in the testis and kidneys. Radioactivity decreased in the series: lungs, adipose tissue, thymus, heart, and spleen. A feature of the use of HDL as a platform for ³H-benzantracene is the intense accumulation of lipophilic xenobiotics in steroid-producing organs: the adrenal glands and testis. **Conclusion.** The results obtained allow us to consider the real possibility of using blood plasma PL as transport platforms for hydrophilic and hydrophobic compounds into the cells of organs and tissues.

Key words: very low density lipoproteins, low density lipoproteins, high density lipoproteins, cytochalasin B, benzylpenicillin, benzantracene, benzo(a)pyrene, xenobiotics, transport forms.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

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

Citation: Polyakov L.M., Knyazev R.A., Ryabchenko A.V., Kotova M.V., Trifonova N.V. Blood lipoproteins as a platform for transport of hydrophilic and hydrophobic compounds. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (4): 30–36. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190404.

Проблема транспорта биологически активных веществ и лекарственных препаратов с целью увеличения терапевтической эффективности и ограничения побочных эффектов является одной из центральных в современной медицинской биотехнологии. Это связано с тем, что используемые в настоящее время переносчики должны отвечать целому ряду признаков и способствовать решению сложных задач. Во-первых, попадая в организм, биологически активные вещества и лекарственные препараты очень быстро разрушаются в печени в системе метаболизма ксенобиотиков,

полностью не реализовав своего лечебного действия. Во-вторых, для лечения ряда патологических состояний (опухолевые процессы, ферментативная, гормональная недостаточность и т.д.) необходима доставка лекарственных препаратов непосредственно в клетку, что связано с преодолением клеточного барьера. В-третьих, нужны эффективные переносчики для транспорта генетического материала в ядра клеток. Таким образом, необходимы такие переносчики, которые бы обладали одновременно протекторными свойствами, были индифферентными по отношению к

системе иммунитета организма, легко преодолевали клеточные барьеры, а также быстро доставляли лекарства и биологически активные вещества в патологический очаг любой локализации. Следует отметить, что все эти свойства присущи универсальной наноразмерной транспортной липопротеиновой системе организма. Химическая природа ЛП, их способность проникать в клетки путем рецепторного эндоцитоза обуславливают преимущества данных соединений как эффективных природных переносчиков [6, 10, 13].

Целью настоящей работы явилось изучение способности различных фракций ЛП плазмы крови (низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высокой плотности (ЛПВП)) взаимодействовать с некоторыми гидрофильными и гидрофобными соединениями и возможности использования ЛП в качестве транспортных форм ксенобиотиков для доставки в органы и ткани организма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали меченные тритием гидрофильные препараты: цитохалазин В и бензилпенициллин («Amersham», Великобритания). В качестве гидрофобных лигандов использовали меченные тритием («Amersham») бензантрацен и бензо(а)пирен – наиболее распространенные ксенобиотики метилхолантенового ряда. Плазму крови человека (200 мл) делили на четыре части по 50 мл для каждого из четырех перечисленных ^3H -лигандов. К 50 мл плазмы добавляли по 5 мкл (0,5 мКи) меченого препарата. После инкубирования (30 мин при 20 °С) поэтапное выделение отдельных фракций ЛП проводили методом ультрацентрифугирования в растворах KBr в присутствии 3 мМ ЭДТА- Na_2 на центрифуге «OptimaL-90K» («Beckman-Coulter», Австрия) с использованием ротора 70.1Ti [9]. Полученные фракции ЛП (ЛПОНП (0,94 < d < 1,006 г/мл), ЛПНП (1,006 < d < 1,063 г/мл), ЛПВП (1,063 < d < 1,21 г/мл)) и фракцию инфранатанта с плотностью более 1,21 г/мл анализировали на наличие радиоактивности на жидкостном сцинтилляционном счетчике «Mark II» («Amersham») в ЦКП «Современные оптические системы» НИИ экспериментальной и клинической медицины ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (НИИЭКМ ФИЦ ФТМ).

После ультрацентрифугирования фракции ЛП, содержащие меченые лиганды, подвергали хроматографическому разделению на колонке (0,8 × 40 см, Сефадекс G-50, «Pharmacia», Швеция). Элюент: 5 мМ трис- HCl буфер, pH 7,4, 0,15М NaCl . Профиль элюции регистрировали на УФ-детекторе «ЛКВ 2151» («ЛКВ», Швеция)

при длине волны 280 нм. Кроме того, элюат анализировали на наличие радиоактивности. Концентрацию белка измеряли на спектрофотометре «Evolution 300» («Thermo Fisher Scientific», США) в ЦКП «Спектрометрические измерения» на базе НИИ биохимии ФИЦ ФТМ.

Опыты *in vivo* проведены на самцах крыс Вистар массой 180–220 г. Исследования выполняли с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Комплексы ЛП с меченым тритием бензантраценом (0,5 мл, 0,5 мКи) на 100 г массы тела вводили в хвостовую вену крысы, через 30 мин животных декапитировали под эфирным наркозом. Тушки крыс перфузировали 0,15М NaCl через аорту и *v. porta*. Радиоактивность измеряли на жидкостном сцинтилляционном счетчике «Mark II». Величину удельной радиоактивности органов и тканей рассчитывали в имп/мин на 1 мг ткани.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Взаимодействие лекарственных препаратов с отдельными классами ЛП, с их белковыми компонентами и полярными липидами может играть ключевую роль в механизме действия и поглощения лекарства клеткой. В качестве лигандов гидрофильного характера для ЛП мы использовали цитохалазин и бензилпенициллин – антибиотики из плесневых грибов. Меченные тритием цитохалазин и бензилпенициллин добавляли к плазме крови, инкубировали 30 мин при 20 °С и проводили препаративное выделение основных фракций ЛП методом ультрацентрифугирования. Фракции ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП, а также инфранатант оценивали на содержание радиоактивности. Распределение радиоактивности между отдельными фракциями ЛП представлено на рис. 1. Видно, что ее значительная часть (около 50 %) находится в составе фракций ЛПВП и ЛПНП, а в составе фракций ЛПОНП минимальна – 6,3 и 5,1 % соответственно. В белковом инфранатанте содержалось менее половины цитохалазина и бензилпенициллина – 43,6 и 40,9 % соответственно.

После ультрацентрифугирования комплексы меченных тритием цитохалазина и бензилпенициллина с частицами фракций ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП анализировались методами равновесного диализа и гель-фильтрации на сефадексе G-50. Комплексы были довольно устойчивы и не разрушались в процессе диализа и хроматографического разделения при физиологических значениях

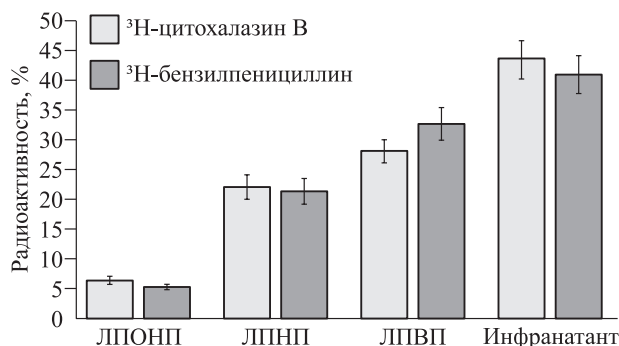


Рис. 1. Распределение радиоактивности ³H-цитохалазина В и ³H-бензилпенициллина между основными фракциями ЛП плазмы крови по результатам препаративного ультрацентрифугирования

Fig. 1. Distribution of radioactivity of ³H-cytochalasin В and ³H-benzylpenicillin between the main fractions of blood plasma LP. Preparative ultracentrifugation

pH. На рис. 2, а приведен пример хроматографического профиля элюата комплексов ЛПВП с меченым тритием цитохалазином В после разделения на колонке с сефадексом G-50. Пик радиоактивности препарата совпадал с объемом выхода фракции ЛПВП, что свидетельствовало об образовании комплексов «ЛПВП-³H-цитохалазин В». Следует отметить, что процесс носил обратимый характер, поскольку введение в данную систему 500-кратного избытка немеченного

цитохалазина В приводило к вытеснению метки из комплексов с ЛПВП (рис. 2, б).

Считается, что распределение ксенобиотиков в плазме крови между различными фракциями ЛП, а также их связывание с альбумином и другими транспортными белками крови зависит от целого ряда факторов, в том числе от жирорастворимости вводимого соединения: чем оно липофильнее, тем в большей степени связывается с богатыми липидами фракциями ЛП и в меньшей степени – с другими транспортными белками. При этом вклад белкового и липидного компонента в связывание гидрофобных лигандов может различаться между собой в зависимости от класса ЛП, индивидуальных характеристик белковых молекул, входящих в состав данного типа ЛП, от состава липидной фазы и, конечно, от свойств самих липофильных лигандов [11, 15].

В своей работе в качестве гидрофобных лигандов мы использовали бензантрацен и бензо(а)пирен – наиболее распространенные ксенобиотики метилхолантренового ряда. Меченные тритием бензантрацен и бензо(а)пирен в метаноле добавляли к плазме крови и проводили препаративное ультрацентрифугирование. Флотирующие фракции ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП, а также конечный инфранатант оценивали на содержание радиоактивности. Распределение меченых гидрофобных лигандов между выделенными фракциями плазмы крови человека представлено на рис. 3. Оказалось, что их подавляющее большин-

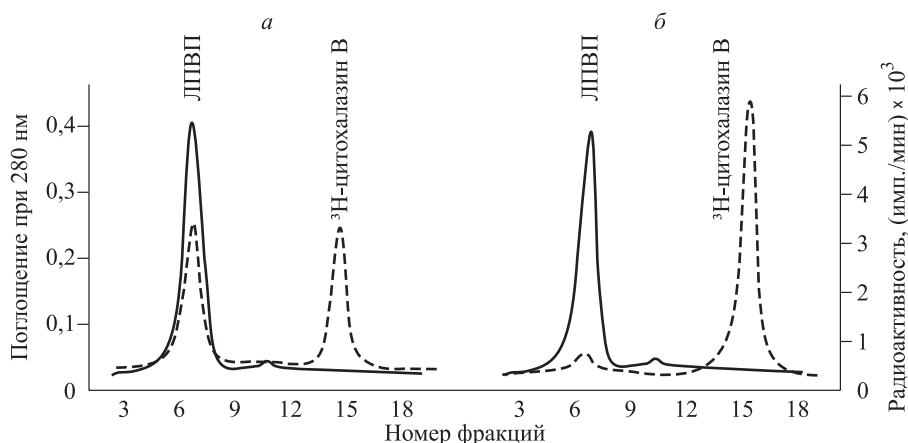


Рис. 2. Хроматографический профиль элюата фракции ЛПВП-³H-цитохалазин В (а) и в присутствии 500-кратного избытка немеченного цитохалазина В (б). Колонка: Сефадекс G-50 (0,8 × 40 см). Элюент: 5 мМ трис-НСl, рН 7,4, 0,15М NaCl, 5мМ ЭДТА. Сплошная линия – поглощение белка при 280 нм, штриховая – радиоактивность

Fig. 2. Chromatographic profile of the eluate of the HDL-³H-cytochalasin В fraction (а) and in the presence of a 500-fold excess of unlabeled cytochalasin В (b). Column: Sephadex G-50 (0.8 × 40 cm). Eluent: 5 mM Tris-HCl, pH 7.4, 0.15 M NaCl, 5 mM EDTA. The solid line is protein absorption at 280 nm, dotted line – radioactivity

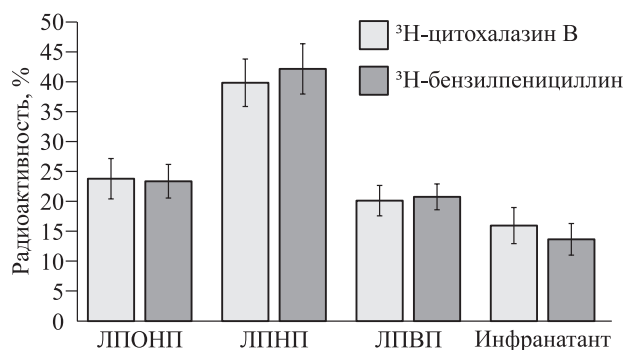


Рис. 3. Распределение радиоактивности ³H-бензантрацена и ³H-бензо(а)пирена между основными фракциями ЛП плазмы крови по результатам препаративного ультрацентрифугирования

Fig. 3. Distribution of radioactivity of ³H-benzanthracene and ³H-benzo(a)pyrene between major LP blood plasma fractions according preparative ultracentrifugation

ство (более 80 %) находится во фракциях ЛП, в том числе наибольшее количество (около 40 %) – в составе ЛПНП, причем такое распределение было характерно для обоих ксенобиотиков. Во фракциях ЛПОНП и ЛПВП находилось примерно одинаковое количество (по 20 %) ксенобиотиков. В полярном инфранатанте содержалось 16,1 % радиоактивности бензантрацена и 13,6 % радиоактивности бензо(а)пирена. Для сравнения укажем, что подобные результаты по распределению бензо(а)пирена в плазме крови крыс приведены в работе [14]: после ультрацентрифугирования в составе ЛП находилось 77 % липофильного ксе-

нобиотика и 23 % приходилось на остальные белковые фракции.

Существует представление, что взаимодействие ксенобиотиков с отдельными классами ЛП, с их белковыми компонентами и полярными липидами может играть ключевую роль в механизме действия и поглощения лекарства клеткой [8, 12, 19]. Причем важный фактор, который может использоваться в транспорте переносимых ЛП лекарственных соединений, – это особенности поглощения ЛП различными типами тканей [3, 4, 17]. Поэтому после препаративного ультрацентрифугирования фракции ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП, содержащие в своем составе меченный тритием бензантрацен, подвергали диализу и вводили в хвостовую вену крысы.

Через 30 мин после введения ³H-бензантрацена в составе ЛПОНП наибольшая удельная радиоактивность была обнаружена в печени и надпочечниках (таблица). Вдвое меньшее поглощение меченого препарата наблюдали в семенниках и почках. Радиоактивность постепенно уменьшалась в ряду: легкие, жировая ткань, тимус. Минимальное поглощение метки отмечено в сердце и селезенке. Использование в качестве транспортной платформы для ³H-бензантрацена фракции ЛПНП не выявило существенных различий в поглощении метки органами и тканями по сравнению с ЛПОНП.

Применение ЛПВП в качестве транспортной платформы для ³H-бензантрацена позволило выявить, в первую очередь, высокое содержание меченого ксенобиотика в надпочечниках и семенниках. И этот факт вполне понятен, так

Таблица

Поглощение ³H-бензантрацена органами и тканями крыс через 30 мин после внутривенного введения в составе комплексов с ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП

Table

Absorption of ³H-benzanthracene in organs and tissues of rats 30 minutes after intravenous administration in the composition of complexes with VLDL, LDL and HDL

Орган, ткань	Радиоактивность, имп/мин на 1 мг ткани		
	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Печень	27,9 ± 4,1	29,6 ± 2,5	36,2 ± 7,5
Легкие	6,7 ± 1,6	5,9 ± 1,1	11,5 ± 1,4
Сердце	3,1 ± 0,1	2,5 ± 0,2	2,6 ± 0,5
Селезенка	1,9 ± 0,3	3,7 ± 0,5	5,9 ± 1,0
Почки	11,5 ± 2,0	9,1 ± 1,2	27,4 ± 4,1
Надпочечники	24,7 ± 2,3	26,1 ± 3,7	52,6 ± 11,2
Семенники	13,4 ± 2,6	18,6 ± 3,4	44,7 ± 6,8
Тимус	4,1 ± 0,9	3,8 ± 0,4	5,9 ± 1,6
Жировая ткань	5,2 ± 0,8	5,1 ± 0,7	9,7 ± 3,1

Примечание. Число животных в каждой группе равно 5.

как в стероидпродуцирующих органах крыс для синтеза стероидных гормонов используется холестерин сосудистого происхождения – эфиры холестерина ЛПВП [1, 2]. Кроме того, имеются данные, что преимущественное связывание меченого хлордекона с фракцией ЛПВП обеспечивает его накопление в надпочечниках и семенниках – органах, наиболее подверженных токсическому воздействию хлорированных углеводов [16]. На третьем месте по поглощению оказалась печень. Наличие высокого уровня радиоактивности в печени объясняется ведущей ролью этого органа в метаболизме ЛПВП и транспортируемых ими различных лигандов как эндогенной, так и экзогенной природы, в частности холестерина и его эфиров [7]. Кроме того, при использовании в качестве транспортной формы для ³H-бензантрацена фракции ЛПВП следует отметить достаточно высокий уровень меченого бензантрацена в почечной ткани. Это подтверждается работами, в которых показана важнейшая роль почек в катаболизме ЛПВП и апо А-I, как основного структурообразующего компонента данной фракции [4, 5, 17, 18].

Таким образом, в настоящей работе рассмотрены транспортные функции основных классов ЛП плазмы крови, не связанные с обменом липидов, входящих в их состав. Методами препаративного ультрацентрифугирования и колоночной хроматографии показана способность различных классов ЛП образовывать комплексы как с гидрофильными (цитохалазин, бензилпенициллин), так и с гидрофобными (бензантрацен, бензо(а)пирен) соединениями. В плазме крови человека более половины радиоактивности цитохалазина и бензилпенициллина было представлено в составе фракций ЛПВП и ЛПНП, а в составе фракций ЛПОНП она была минимальной; значительная часть радиоактивности находилась в полярном белковом инфранатанте. Распределение в плазме крови гидрофобных (бензантрацен, бензо(а)пирен) соединений было иным: более 80 % радиоактивности было представлено в составе ЛП-фракций. Образование комплексов между частицами ЛП и мечеными лигандами было подтверждено методом гель-хроматографии. Совпадение объемов выхода ЛП-фракций и радиоактивности свидетельствовало о реальности образования таких комплексов.

В опытах *in vivo* с внутривенным введением крысам комплексов ЛП с меченым тритием бензантраценом показаны особенности поглощения липофильного ксенобиотика органами и тканями крыс в зависимости от используемого переносчика. После введения ³H-бензантрацена в составе ЛПОНП и ЛПНП наибольшая удельная радио-

активность была обнаружена в печени и надпочечниках. Вдвое меньшее поглощение меченого препарата наблюдали в семенниках и почках. Радиоактивность уменьшалась в ряду: легкие, жировая ткань, тимус, сердце и селезенка. Особенностью использования ЛПВП как платформы для ³H-бензантрацена являлось интенсивное накопление липофильного ксенобиотика в стероидпродуцирующих органах – надпочечниках и семенниках. Полученные результаты свидетельствуют о реальной возможности использования ЛП плазмы крови в качестве платформ, способных транспортировать гидрофильные и гидрофобные соединения в клетки органов и тканей организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Azhar S., Nomoto A., Leers-Sucheta S., Reaven E. Simultaneous induction of an HDL receptor protein (SR-BI) and the selective uptake of HDL-cholesteryl esters in a physiologically relevant steroidogenic cell model. *J. Lipid Res.* 1998; 39 (8): 1616–1628.
2. Azhar S., Reaven E. Scavenger receptor class BI and selective cholesteryl ester uptake: partners in the regulation of steroidogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2002; 195 (1-2): 1–26.
3. Counsell R.E., Pohland R.C. Lipoproteins as potential site-specific delivery systems for diagnostic and therapeutic agents. *J. Med. Chem.* 1982; 25 (10): 1115–1120.
4. Glass C.K., Pittman R.C., Keller G.A., Steinberg D. Tissue sites of degradation of apoprotein A-I in the rat. *J. Biol. Chem.* 1983; 258 (11): 7161–7167.
5. Glass C., Pittman R.C., Civen M., Steinberg D. Uptake of high-density lipoprotein-associated apoprotein A-I and cholesterol esters by 16 tissues of the rat *in vivo* and by adrenal cells and hepatocytes *in vitro*. *J. Biol. Chem.* 1985; 260 (2): 744–750.
6. Glickson J.D., Lund-Katz S., Zhou R., Choi H., Chen I.W., Li H., Corbin I., Popov A.V., Cao W., Song L., Qi C., Marotta D., Nelson D.S., Chen J., Chance B., Zheng G. Lipoprotein nanoplatfor for targeted delivery of diagnostic and therapeutic agents. *Mol. Imaging.* 2008; 7 (2): 101–110.
7. Fluiter K., Sattler W., de Beer M.C., Connell P.M., van der Westhuyzen D.R., van Berkel T.J. Scavenger receptor BI mediates the selective uptake of oxidized cholesterol esters by rat liver. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (13): 8893–8899.
8. Hamidi M., Foroosh M., Zarrin A. Lipoproteins: from physiological roles to drug delivery potentials. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 2006; 23 (6): 497–523.
9. Hatch F.T. Practical method for plasma lipoprotein analysis. *Adv. Lipid Res.* 1968; (6): 2–68.

10. Kuai R., Li D., Chen Y.E., Moon J.J., Schwendeman A. High-Density Lipoproteins: Nature's Multifunctional Nanoparticles. *ACS Nano*. 2016; 10 (3): 3015–3041.
11. Kwong M., Sivak O., Kwong E.H., Wasan K.M. Cyclosporine A transfer between high- and low-density lipoproteins: independent from lipid transfer protein I-facilitated transfer of lipoprotein-coated phospholipids because of high affinity of cyclosporine a for the protein component of lipoproteins. *J. Pharm. Sci.* 2001; 90 (9): 1308–1317.
12. Masquelier M., Tirzitis G., Peterson C.O., Palsson M., Amolins A., Plotniece M., Plotniece A., Makarova N., Vitols S.G. Plasma stability and cytotoxicity of lipophilic daunorubicin derivatives incorporated into low density lipoproteins. *Eur. J. Med. Chem.* 2000; 35 (4): 429–438.
13. Mo Z.C., Ren K., Liu X., Tang Z.L., Yi G.H. A high-density lipoprotein-mediated drug delivery system. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016; 106 (Pt. A): 132–147.
14. Polyakov L.M., Chasovskikh M.I., Panin L.E. Binding and transport of benzo[a]pyrene by blood plasma lipoproteins: the possible role of apolipoprotein B in this process. *Bioconjug. Chem.* 1996; 7 (4): 396–400.
15. Sabnis N., Lacko A.G. Drug delivery via lipoprotein-based carriers: answering the challenges in systemic therapeutic. *Ther. Deliv.* 2012; 3 (5): 599–608.
16. Soine P.J., Blanke R.V., Guzelian P.S., Schwartz C.C. Preferential binding of chlordecone to the protein and high density lipoprotein fractions of plasma from humans and other species. *J. Toxicol. Environ. Health.* 1982; 9 (1): 107–118.
17. Van't Hooft F.M., van Tol A. The sites of degradation of rat high-density-lipoprotein apolipoprotein E specifically labelled with O-(4-diazo-3-[¹²⁵I]iodobenzoyl)sucrose. *Biochem. J.* 1985; 226 (3): 715–721.
18. Yang H., Fogo A.B., Kon V. Kidneys: key modulators of high-density lipoprotein levels and function. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016; 25 (3): 174–179.
19. Yuan Y., Wen J., Tang J., Kan Q., Ackermann R., Olsen K., Schwendeman A. Synthetic high-density lipoproteins for delivery of 10-hydroxycamptothecin. *Int. J. Nanomedicine.* 2016; 11: 6229–6238.

Сведения об авторах:

Поляков Л.М., д.м.н., проф., e-mail: plm@niibch.ru
Князев Р.А., к.б.н., e-mail: Knjazev_roman@mail.ru
Рябченко А.В., к.б.н., e-mail: borrelia@mail.ru
Котова М.В., e-mail: zerokiri@mail.ru
Трифоновна Н.В., e-mail: nataliya-tverdohleb@yandex.ru

Information about authors:

Polyakov L.M., doctor of medical sciences, professor, e-mail: plm@niibch.ru
Knyazev R.A., candidate of biological sciences, e-mail: Knjazev_roman@mail.ru
Ryabchenko A.V., candidate of biological sciences, e-mail: borrelia@mail.ru
Kotova M.V., e-mail: zerokiri@mail.ru
Trifonova N.V., e-mail: nataliya-tverdohleb@yandex.ru