

# ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ ЛИМФОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ДИСЛИПИДЕМИИ ПРИ РАННИХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Зурочка А.В.<sup>1</sup>, Давыдова Е.В.<sup>2</sup>, Альтман Д.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск, Россия

**Резюме.** Изучена частота встречаемости различных типов дислипидотрофических (ДЛП) и баланс процессов апоптоза и пролиферации лимфоцитов крови у мужчин с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ). В целом в группе пациентов с НПНКМ установлена высокая интенсивность процессов активации лимфоцитов, в виде усиления пролиферативного потенциала клеток. На уровне тенденции отмечено повышение числа Т- и В-лимфоцитов с экспрессией антиапоптогенного белка bcl-2. Наиболее выраженные изменения интенсивности апоптоза и пролиферации установлены при ПА и ПБ профилях дислипидотрофической. При данных типах наблюдались однонаправленные изменения экспрессии FasR, но показатели, отражающие реализацию готовности к апоптозу, имели разнонаправленный характер. В условиях ДЛП избыточно транспортируемые в клетку холестерин и оксистеролы изменяют активность генов транскрипционных факторов (bcl-2, Fas-регуляторного гена (TDAG51), что проявляется изменением баланса процессов пролиферации и апоптоза.

**Ключевые слова:** начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, дислипидемия, апоптоз, пролиферация

## Адрес для переписки:

Зурочка Александр Владимирович  
д.м.н., профессор, ФГБУН «Институт  
иммунологии и физиологии» УрО РАН  
454005, Россия, г. Челябинск, ул. Телевизионная, 6,  
кв. 36.  
Тел.: 8 (919) 307-75-98.  
E-mail: v\_zurochka@mail.ru

## Авторы:

Зурочка А.В. — д.м.н., профессор, ФГБУН  
«Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН,  
г. Екатеринбург, Россия  
Давыдова Е.В. — к.м.н., старший преподаватель  
кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Южно-  
Уральский государственный медицинский  
университет», г. Челябинск, Россия  
Альтман Д.А. — д.м.н., профессор кафедры  
неврологии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский  
государственный медицинский университет»,  
г. Челябинск, Россия

Поступила 04.06.2013

Отправлена на доработку 06.06.2013

Принята к печати 13.06.2013

# INTENSITY OF APOPTOTIC AND PROLIFERATIVE EVENTS IN LYMPHOCYTES UNDER DYSLIPIDEMIC CONDITIONS AT EARLY STAGES OF CHRONIC BRAIN ISCHEMIA

Zurochka A.V.<sup>a</sup>, Davydova E.V.<sup>b</sup>, Altman D.A.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Research Institute of Immunology and Physiology, Russian Academy of Sciences, Ural Branch, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>b</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Abstract.** Incidence of different types of dislipoproteinemias (DLPs) and a balance between apoptosis and proliferation of lymphocytes were studied in males exhibiting initial manifestations of cerebral blood flow insufficiency (ICBI). In general, high intensity of lymphocyte activation was revealed in patients with ICBI, with amplified proliferative potential demonstrable in this group. We have also shown a trend to increased numbers of T and B lymphocytes expressing antiapoptogenic bcl-2 protein. The changes in apoptosis and cell proliferation intensity were more pronounced in IIA and IIB types of DLP. In these groups, unidirectional changes of FasR expression were observed. However, the parameters reflecting readiness to apoptosis were changed multidirectionally. Cholesterol and oxysterols transported to the cells under excessive dyslipidemia may influence activities of transcription factor genes (bcl-2, Fas-regulatory gene (TDAG51), thus, probably, causing an imbalance between cellular proliferation and apoptosis. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 1, pp 27-34)

**Keywords:** initial manifestation of insufficient blood supply to the brain, dyslipidemia, apoptosis, cell proliferation

---

## Address for correspondence:

Zurochka Alexander V.  
PhD, MD, Professor, Research Institute of Immunology and Physiology, Russian Academy of Sciences, Ural Branch  
454005, Russian Federation, Chelyabinsk,  
Televisionnaya str., 6, apt 36.  
Phone: 7 (919) 307-75-98.  
E-mail: v\_zurochka@mail.ru

---

## Authors:

Zurochka A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Research Institute of Immunology and Physiology, Russian Academy of Sciences, Ural Branch, Ekaterinburg, Russian Federation  
Davydova E.V., PhD (Medicine), Senior Lecturer, Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation  
Altman D.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Neurology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Received 04.06.2013

Revision received 06.06.2013

Accepted 13.06.2013

## Введение

Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) являются наиболее ранней клинически манифестной стадией хронической ишемии мозга и составляют до 70% всей цереброваскулярной патологии взрослого населения. 5-7-летний катамнез пациентов с НПНКМ показывает развитие острой церебральной сосудистой патологии у половины больных [1]. Аномалии спектра сывороточных липидов традиционно относятся к факторам риска развития сосудистой патологии. Интракраниальные атеросклеротические поражения локализованы преимущественно в средних и крупных артериях мозга, характерно образование очаговых интрамуральных, субинтимальных утолщений, выступающих в просвет сосуда и в тяжелых случаях закупоривающих его. Риск инсульта и количество каротидных атером уменьшается под влиянием холестерол-понижающих препаратов [2]. При ишемическом инсульте найдена ассоциация между риском острой церебральной патологии и уровнем холестерина. Апоптоз, практически отсутствующий в нормальных артериях (2-10%), обнаруживается в «жировых полосах» и становится избыточным в атеросклеротических повреждениях [6]. Распределение участков, подверженных процессам апоптоза в пределах атеросклеротической бляшки, гетерогенно и наиболее выражено в зонах с высокой плотностью расположения макрофагов [6]. Мононуклеары и эндотелиоциты, вступившие на путь апоптоза, вырабатывают молекулы активного кислорода, которые стимулируют процессы перекисидации мембранных фосфолипидов. Мембраны апоптотирующих клеток подвергаются оксидации, их окисленные фосфолипиды служат лигандами для связывания со скэвенджер-рецепторами макрофагов (CD36, CD68, SR-B1 [CLA-1] и LOX-1) [7]. Экстрацеллюлярный матрикс способен генерировать сигналы выживания через включение белков семейства bcl-2. Кадгерин эндотелиального происхождения (VE-cadherin) встраивается между эндотелиальными клетками и может блокировать апоптогенный сигнал. Дефицит VE-cadherin ускоряет апоптогенный сигнал и отменяет антиапоптогенное действие васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) [8]. Элиминация апоптозных телец не всегда оказывается эффективной, поскольку апоптозные тельца конкурируют с окисленными липидами за связывание с макрофагами, в результате задержки фагоцитоза апоптозных телец, последние приобретают неоантигенные свойства, вовлекаясь в процесс иммунного воспаления [7]. Обнаружены явления апоптоза мононуклеаров в области атеросклеротических повреждений со-

судистой стенки, показана его иницирующая роль в ремоделинге сосудистой ткани [6].

Эндотелиальная NO синтаза в атеросклеротически измененных сосудах способна играть роль триггера, запускающего программу апоптоза. Экзогенно введенный кроликам L-аргинин в условиях гиперхолестеринемии не только повышает продукцию оксида азота эндотелиальной NO-синтазой, но и вызывает параллельный регресс ранее существующих атеросклеротических отложений, локальное усиление апоптоза [6]. В области атеросклеротических повреждений эндотелиоциты производят супероксид анион, который преобразует NO в токсичный пероксинитрит анион [9]. Вместе с тем, мало исследованными остаются процессы апоптоза и пролиферации лимфоцитов при самых ранних формах хронической ишемии мозга в условиях атерогенного липидного профиля крови.

**Цель исследования** — изучение частоты встречаемости различных типов дислипидотропических (ДЛП) и интенсивности процессов апоптоза и пролиферации лимфоцитов крови у мужчин с НПНКМ.

## Материалы и методы

Материалом для исследования служила венозная кровь мужчин с НПНКМ (56 чел., средний возраст  $47,8 \pm 3,7$  лет) — группа I. Диагноз НПНКМ установлен в соответствии с критериями и классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга [5], при наличии у больного признаков общего сосудистого заболевания (атеросклероз, артериальная гипертензия) в сочетании с жалобами на головную боль, головокружение, шум в голове, нарушение памяти, снижение работоспособности. Обязательным условием является сочетание 2-х и более перечисленных жалоб, которые должны отмечаться не реже одного раза в неделю на протяжении последних трех и более месяцев, а также на основании данных клинико-неврологического и инструментального обследования. Контрольную группу II составили условно здоровые мужчины (30 чел., средний возраст  $43,5 \pm 4,2$  года). Кровь забирали из локтевой вены, в утренние часы, спустя 12-14 часов после приема пищи.

Исследование липидного статуса включало определение концентрации общего ХС, ХС ЛПВП, ТГ на биохимическом анализаторе ФП-901М фирмы «Labsystems» (Финляндия). Концентрации ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП определяли путем вычисления:  $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,2$  (ммоль/л);  $\text{ХС ЛПНП} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ХС ЛПОНП}$  (ммоль/л).

Иммунологическое обследование включало цитофлуориметрическое определение субпопу-

ляций лимфоцитов (CD3, CD19, CD56; клеток с маркерами активации: CD25, CD95; лимфоцитов с молекулами главного комплекса гистосовместимости HLA-DR) на проточном цитофлуориметре BD FACS Canto II с помощью наборов MKAT серии MultiTest, витальность определяли с применением красителя 7-AAD. Оценку апоптоза лимфоцитов проводили при окрашивании йодидом пропидия. Лимфоциты ( $1-2 \times 10^6$  клеток) отмывали буфером ФБСР, ресуспендировали в 100 мкл этого же раствора и добавляли 0,8 мл гипотонического раствора йодида пропидия (AppliChem), содержащего 5% цитрат натрия, 0,1% Triton X-100, йодид пропидия 50 мкг/мл. Клетки инкубировали в темноте при 4 °С в течение 1 часа. Цитофлуориметрию проводили на FACSCalibur (BD). Оценивали величину гиподиплоидного (суб-G1/G0) и гипердиплоидного (S+G2+M) пика. Также использовали метод суправитальной окраски клеток ядерным флуоресцирующим красителем Hoechst 33342 с последующим морфологическим учетом на микроскопе ЛЮМAM-AI1 при длине возбуждения 360 нм и эмиссии 470 нм. Подсчитывали процент лимфоцитов, имеющих выраженную фрагментацию хроматина. Определение белка bcl-2 на лимфоцитах проводилось на проточном цитометре EPICS XL производства компании BECKMAN COULTER (USA) с использованием моноклональных антител (анти-bcl-2, меченых FITC) линии CALTAG BECKMAN COULTER. Достоверность различий оценивали в рамках программы STATISTICA vers 6.0, согласно критериям непараметрической статистики (Колмогорова–Смирнова, U-критерий Манна–Уитни).

## Результаты и обсуждение

Значения отдельных показателей липидного спектра сыворотки крови в исследуемой группе мужчин с НПНКМ представлены в таблице 1.

В целом в группе мужчин с НПНКМ в сравнении с группой контроля выявлено достоверное повышение показателей, характерных для атерогенных процессов. При этом уровень

общего холестерина при НПНКМ, согласно классификации гиперхолестеринемий NCEP и Европейского общества по изучению атеросклероза (2001), соответствовал погранично-высокому (5,2–6,2 ммоль/л) определяя умеренный тип гиперхолестеринемии. Показатели содержания триглицеридов при НПНКМ были выше, чем в контрольной группе мужчин того же возраста, но соответствовали уровню международной «нормы» (менее 2,3 ммоль/л). Уровень ХС в составе ЛПНП у больных с НПНКМ достоверно отличался от группы контроля и соответствовал по своему значению погранично-высокому. Кроме того, достоверно повышенными, в сравнении с группой контроля, оказались показатели ЛПОНП и индекса атерогенности по Климову. Установленные различия липидного спектра сыворотки крови у пациентов с НПНКМ в сравнении с группой здоровых мужчин подтверждают общепризнанные представления о роли дислипидотемии (ДЛП) в качестве важного модифицируемого фактора риска развития церебрального атеросклероза и связанных с ним хронических нарушений кровоснабжения мозга.

Атерогенный профиль липидного обмена характеризуется не только значениями отдельных показателей, но и характером распределения ХС в разных фракциях липопротеидов. При характеристике ДЛП использовались традиционные критерии их классификации (National Cholesterol Education Program, 2001), контрольная группа, по условиям выборки, соответствовала критериям нормолипидемии.

Анализ частоты выявления различных типов показал, что среди пациентов с НПНКМ 11,7% имели нормолипидемию, 29,8% – селективное повышение уровня холестерина к крови (IIА тип ДЛП); 28,7% – сочетанное повышение в крови ОХС и ТГ (IIБ тип ДЛП); 29,8% – сочетанное повышение уровня ТГ и ЛПОНП (IV тип ДЛП).

Известно, что состояние липидного метаболизма и биотрансформации липидов мембран в значительной мере определяет интенсивность активации клеток и их апоптоза [10]. Это явилось основанием для последующего более детального

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С НПНКМ

Показатели ммоль/л	Группа с НПНКМ (I)	Контрольная группа (II)	P
ОХС	6,18±0,15	4,5±0,14	0,002
ТГ	2,1±0,17	1,03±0,07	0,003
ХС-ЛПВП	1,20±0,04	1,21±0,05	
ХС-ЛПНП	4,02 ±0,18	2,89±0,15	0,004
ХС-ЛПОНП	0,98±0,11	0,52±0,06	0,03
КА	4,5±0,22	3,02±0,2	0,04

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ ЛИМФОЦИТОВ

Показатель		Группа с НПНКМ (I)	Контрольная группа (II)	P
Апоптоз гиподиплоидный пик	%	6,83±0,18	3,77±0,41	0,001 <sub>1-2</sub>
	абс.	0,13±0,01	0,03±0,01	0,01 <sub>1-2</sub>
Фаза митоза (S+G2+M)	%	6,04±1,79	2,13±0,15	0,012 <sub>1-2</sub>
	абс.	0,12±0,03	0,032±0,01	0,03 <sub>1-2</sub>
Индекс пролиферации/апоптоза		0,83±0,2	0,43±0,06	0,003 <sub>1-2</sub>

ТАБЛИЦА 3. КОЛИЧЕСТВО ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ BCL-2 (M±m)

Показатель		НПНКМ (I)	Контрольная (II)	P
Bcl-2 <sup>+</sup> лимфоциты	%	18,9±3,01	14,06±6,06	0,056
	абс.	0,41±0,10	0,30±0,12	0,087
Bcl-2 <sup>+</sup> CD19 лимфоциты	%	1,91±1,04	0,86±0,13	0,05
	абс.	0,01±0,004	0,02±0,02	0,06
Bcl-2 <sup>+</sup> CD3 лимфоциты	%	8,62±2,27	5,33±0,95	0,05
	абс.	0,10±0,02	0,06±0,01	0,067

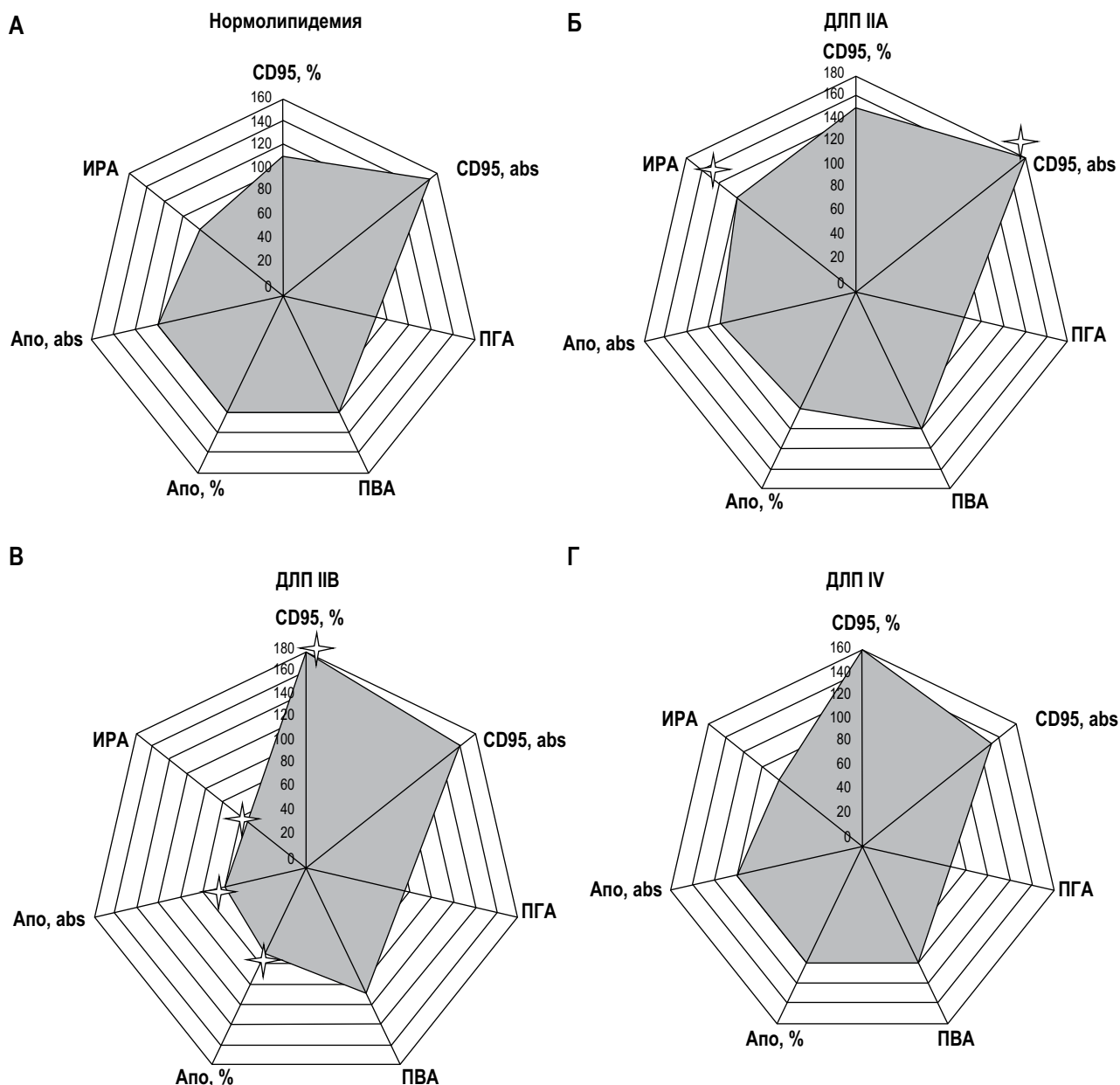
анализа активационных процессов иммунных клеток. Показатели апоптоза и пролиферации лимфоцитов у мужчин с НПНКМ в окраске йодистым пропидием представлены в таблице 2. Следует отметить, что данный метод позволяет выявить апоптотирующие клетки с деградацией ДНК, т.е. поздние стадии апоптоза.

Как видно из таблицы 2, имеет место достоверное увеличение числа лимфоцитов с признаками апоптоза, верифицированными на основе цитофлуориметрической оценки гиподиплоидного пика клеток, как и при визуальной оценке фрагментации ядер лимфоцитов в окраске Hoechst 33342, у лиц с НПНКМ в сопоставлении с контрольной группой. Численность клеток, находящихся в фазе пролиферации (S+G2+M), у мужчин с НПНКМ достоверно превышала значения данного показателя у лиц контрольной группы. Соотношение числа клеток, находящихся в фазе митоза, к числу клеток с признаками апоптоза было максимальным в I группе, что находится в полном соответствии с результатами оценки пропорции лимфоцитов, экспрессирующих маркеры позитивной и негативной активации – CD25 и CD95.

Пролиферация, как и апоптоз, является проявлением активации иммунокомпетентных клеток, при этом в первом случае активация носит «позитивный» характер, а во втором «негативный». Реализация апоптоза и пролиферации находится под контролем транскрипционных факторов, одним из которых является белок семейства bcl-2.

Численность лимфоцитов, экспрессирующих белок, регулирующий апоптоз – bcl-2, представлена в таблице 3.

Достоверных различий в численности клеток, циркулирующих в крови и экспрессирующих антиапоптогенный белок bcl-2, между группами не установлено, как в общей популяции лимфоидных клеток, так и отдельно для Т- и В-лимфоцитов. Следует отметить, на уровне тенденции, не достигающей степени статистической достоверности, более низкое содержание Т- и В-клеток с антиапоптогенным белком bcl-2 в группе контроля в сопоставлении с пациентами с НПНКМ. Ключевые позиции в реализации апоптоза занимают специфические рецепторы, к числу которых относится семейство FasR (CD95, DR2) Они могут экспрессироваться практически на всех клетках организма, особенно



**Рисунок 1. Показатели экспрессии Fas-рецептора, готовности к апоптозу (ПГА), вероятности апоптоза (ПВА) и интенсивности апоптоза при различных типах дислипидемий у пациентов с НПНKM (в % от значений контрольной группы)**

при активации при переходе из фазы покоя ( $G_0$ ) в пресинтетическую ( $G_1$ ) фазу клеточного цикла, что сопряжено с активацией протеинкиназы C, транскрипционных факторов NF-AT, AP-1, Nur11. Поскольку Fas-рецептор (CD95) является активационным антигеном, осуществляющим рецепцию апоптогенного сигнала, а его экспрессия не является достоверным показателем апоптоза [9], правомерно использование таких показателей, как показатель вероятности апоптоза лимфоцитов (ПВА) – отношение числа  $CD95^+$  лимфоцитов к сумме Т-, В- и NK-лимфоцитов ( $CD95/CD3^+CD22^+CD16$ ) и показатель готовности к апоптозу (ПГА) – отношение числа  $CD95^+$

лимфоцитов к числу лимфоцитов, экспрессирующих ранние и поздние антигены активации ( $CD95/CD25^+HLA-DR$ ) [4]. Логично использовать показатель интенсивности (реализации) апоптоза (ИРА) как отношение содержания апоптотирующих клеток к общему числу  $CD95^+$  экспрессирующих клеток.

Особенности негативной активации и апоптоза лимфоцитов у пациентов с НПНKM при установленных типах ДЛП иллюстрирует рисунок 1 (А, Б, В, Г).

В контрольной группе количество лимфоцитов с признаками апоптоза, верифицированно-го с помощью суправитальной окраски Hoechst

33342 составило  $7,8 \pm 0,8\%$  ( $0,15 \pm 0,02$  кл/мкл), что согласуется с данными других авторов, использовавших аналогичный метод верификации апоптоза [12]. ИРА превышал 100% и составил  $131,8 \pm 21,5\%$ , что, как и следовало ожидать, свидетельствует о присутствии Fas-независимых процессов апоптоза. На ранних этапах активации, до момента индуцированной экспрессии Fas-рецептора, апоптоз части лимфоцитов осуществляется по механизму “death by neglect”, или автономной клеточной смерти, которая связана с возникающей недостаточностью ко-стимулирующих и цитокиновых сигналов [11]. С помощью этого механизма апоптоза регулируется численность активированных лимфоцитов в фазе индукции иммунного ответа [11]. В дальнейшем апоптоз активированных лимфоцитов осуществляется в основном по Fas-зависимому механизму, который обеспечивает понижающую регуляцию иммунного ответа [3, 12].

Установлены достоверные различия по числу клеток с признаками негативной активации и апоптоза в группе с наиболее атерогенными типами – ДЛП ПА и ДЛП ПБ. У пациентов с НПНКМ, имеющих ДЛП ПА тип нарушений липидного обмена, имелось выраженное, достоверное по отношению к контролю, повышение абсолютного числа клеток с готовностью к апоптозу и максимальный по своему значению уровень ИРА, достигающий 153%, что достоверно отличается от показателя ИРА только в группе с ДЛП ПБ.

У пациентов со ПБ типом ДЛП по отношению к контрольной группе было повышено

только процентное содержание CD95<sup>+</sup> лимфоцитов, но при этом, достоверно, почти вдвое, снижено число лимфоцитов с морфологическими признаками фрагментации ядра. Индекс реализации апоптоза в сравнении с контрольной группой и пациентами с ДЛП ПА был достоверно снижен.

Таким образом, у пациентов с ранними формами хронической ишемии мозга при разных вариантах дислипидемий регистрировались изменения баланса процессов апоптоза и пролиферации, наиболее выраженные в условиях ПА и ПБ типов ДЛП. И в той и в другой группе наблюдались однонаправленные изменения экспрессии CD95, но показатели, отражающие реализацию готовности к апоптозу, имели разнонаправленный характер. Известно, что характер липидного микроокружения клетки в значительной мере определяет свойства клеточных мембран, что в свою очередь определяет особенности функционирования мембрано-связанных рецепторных систем и дальнейшую внутриклеточную трансдукцию сигналов (Сибиряк С.В. и соавт., 2003). Транспортируемые в клетку холестерин, его окисленные метаболиты (оксистеролы) влияют на активность многих транскрипционных факторов, в том числе и участвующих в реализации программы апоптоза, на экспрессию генов bcl-2, Fas-регуляторного гена (TDAG51), причем могут как усиливать, так и ингибировать апоптоз [13]. Изменение этих механизмов и лежит в основе наблюдаемых явлений, что в конечном счете отражается на активности иммунокомпетентных клеток.

## Список литературы

1. Виленский Б.С., Семенова Г.М., Широков Е.А. Патокинез сосудистых поражений мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2000. – Т. 100, № 3. – С. 14-18.
2. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе // Российский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 7. – С. 269-275.
3. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. – М.: Эдиториал УРСС, 2002. – 320 с.
4. Рисберг В.Ю. Особенности иммунного статуса и апоптоз лимфоцитов при опийной наркомании: автореферат дис. канд. мед. наук. – Челябинск, 2002. – 250 с.
5. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1985. – № 9. – С. 1281-1288.

Ссылки 6-13 см. в References (сmp. 34). See References for numbers 6-13 at p. 34.

## References

1. Vilenskiy B.S., Semenova G.M., Shirokov E.A. Patokinez sosudistyykh porazheniy mozga [Patokinez vascular lesions of the brain]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. Korsakova – Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2000, vol. 100, no. 3, pp. 14-18.
2. Dobordzhiginidze L.M., Gratsianskiy N.A. Dislipidemii: lipidy i lipoproteiny, metabolism i uchastie v aterogeneze [Dyslipidemia: lipids and lipoproteins, metabolism and participate in atherogenesis]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal – Russian Medical Journal*, 2000, vol. 8, no. 7, pp. 269-275.
3. Baryshnikov A.YU., Shishkin YU.V. Immunologicheskie problemy apoptoza [Immunological problems apoptosis]. *Moscow, Editorial URSS, 2002. 320 p.*

4. Risberg V.Yu. Osobennosti immunnogo statusa i apoptoz limfotsitov pri opiynoy narkomanii. Avtoreferat dis. kand. med. nauk [Features of the immune status and apoptosis of lymphocytes in opioid addiction. Cand. med. sci. diss.]. *Chelyabinsk*, 2002. 250 p.
5. Shmidt E.V. Klassifikatsiya sosudistyx porazheniy golovnogogo i spinnogo mozga [Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord]. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii – J. of Neurology and Psychiatry*, 1985, no. 9, pp. 1281-1288.
6. Tricot O., Mallat Z., Heymes C. Relation between endothelial cell apoptosis and blood flow direction in human atherosclerotic plaques. *Circulation*, 2000, vol. 101, no. 21, pp. 2450-2453.
7. Chang M.K., Bergmark C., Laurila A. Monoclonal antibodies against oxidized low-density lipoprotein bind to apoptotic cells and inhibit their phagocytosis by elicited macrophages: evidence that oxidation-specific epitopes mediate macrophage recognition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, vol. 96, no. 11, pp. 6353-6358.
8. Carmelet P., Lampugnani M.G., Moons L. Targeted deficiency or cytosolic truncation of the VE-cadherin gene in mice impairs VEGF-mediated endothelial survival and angiogenesis. *Cell*, 1999, vol. 98, no. 2, pp. 147-157.
9. Candipan R.C., Wang B., Buitrago R. Regression or progression: dependency on vascular nitric oxide. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1996, vol. 16, no. 1, pp. 44-50.
10. Xu Q. Role of Heat Shock Proteins in Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, vol. 22, no. 10, pp. 1547-1559.
11. Krammer P. CD95's deadly mission in the immune system. *Nature*, 2000, vol. 407, no. 6805, pp. 789-800.
12. Sibiryak S., Risberg V., Yusupova R. The immune status and lymphocyte apoptosis in the opioid addicts. *Rus. J. Immunol.*, 2001, vol. 6, no. 3, pp. 282-290.
13. Sponne I., Fife A., Kriem B. Membrane cholesterol interferes with neuronal apoptosis induced by soluble oligomers but not fibrils of the amyloid-Aβ peptide. *FASEB J.*, 2004, vol. 18, no. 7, pp. 836-838.