

## НАРУШЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ МОНОЦИТОВ- МАКРОФАГОВ К ЛИПОПОЛИСАХАРИДУ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Чегодаев Е.С.<sup>1,2</sup>, Никифоров Н.Г.<sup>1,3</sup>, Попов М.А.<sup>4</sup>, Шумаков Д.В.<sup>4</sup>,  
Зыбин Д.И.<sup>4</sup>, Орехов А.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

<sup>3</sup> Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУН «Институт биологии гена» Российской академии наук, Москва, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

**Резюме.** Атеросклероз является хроническим заболеванием, при котором в стенках артерий накапливаются липиды, клетки и различные белковые молекулы, образуя атеросклеротические бляшки. Образование и рост атеросклеротических бляшек приводит к ухудшению кровотока, за счет сужения просвета кровеносного сосуда. Известно, что атеросклероз сопровождается локальным воспалением, при этом в сосудистой стенке повышается количество иммунокомпетентных макрофагов гематогенного происхождения. Причины, по которым воспалительная реакция не может завершиться и переходит в хроническую форму, не ясны. Для разрешения воспаления и защиты тканей от высоких концентраций цитокинов, которые способны вызывать апоптоз, существует механизм иммунной толерантности врожденного иммунитета. Толерантность моноцитов-макрофагов к липополисахариду (LPS) это явление, при котором клетки снижают свою чувствительность к повторяющимся воздействиям LPS. Это состояние характеризуется снижением способности макрофагов вырабатывать провоспалительные цитокины и способствует разрешению воспаления. Мы предположили, что при атеросклерозе возможны нарушения толерантности в моноцитах-макрофагах. В исследование были включены пациенты, которые были приняты в кардиохирургическое отделение МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского. Пациенты были разделены на больных коронарным атеросклерозом (CAD) с выявленным стенозом в 2 и более артериях и здоровых без стеноза в артериях по результатам коронарографии. В настоящем исследовании мы изучили способность макрофагов от 13 пациентов с CAD и 11 пациентов без него формировать толерантность к LPS. Для этого мы выделяли CD14<sup>+</sup> моноциты из крови путем положительной селекции с помощью иммуномагнитного сепарирования

### Адрес для переписки:

Чегодаев Егор Сергеевич  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
общей патологии и патофизиологии»  
125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, 8.  
Тел.: 8 (926) 350-81-54.  
E-mail: egozavr-ch@mail.ru

### Address for correspondence:

Egor S. Chegodaev  
Institute of General Pathology and Pathophysiology  
8 Baltiyskaya St  
Moscow  
125315 Russian Federation  
Phone: +7 (926) 350-81-54.  
E-mail: egozavr-ch@mail.ru

### Образец цитирования:

Е.С. Чегодаев, Н.Г. Никифоров, М.А. Попов,  
Д.В. Шумаков, Д.И. Зыбин, А.Н. Орехов «Нарушения  
толерантности моноцитов-макрофагов  
к липополисахариду у пациентов с коронарным  
атеросклерозом» // Медицинская иммунология, 2024.  
Т. 26, № 5. С. 1031-1036.  
doi: 10.15789/1563-0625-ITO-16792

© Чегодаев Е.С. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

E.S. Chegodaev, N.G. Nikiforov, M.A. Popov, D.V. Shumakov,  
D.I. Zybin, A.N. Orekhov "Impaired tolerance of monocyte-  
macrophages to lipopolysaccharide in patients with coronary  
atherosclerosis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 5, pp. 1031-1036.  
doi: 10.15789/1563-0625-ITO-16792

© Chegodaev E.S. et al., 2024

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-ITO-16792

и подвергали двум последовательным стимуляциям LPS, непосредственно после выделения клеток и через 6 дней культивирования. Оценку секреции цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 и хемокинов IL-8, CCL2 измеряли в супернатантах клеточных культур с использованием иммуноферментного анализа. Наши результаты показали нарушение толерантности макрофагов по секреции CCL2 и улучшение толерантности по секреции IL-8 после двух стимуляций LPS в макрофагах от пациентов с САД по сравнению с пациентами без него. Поскольку IL-8 и CCL2 являются хемоаттрактантами для других иммунных клеток, можно предположить, что наблюдаемые нарушения толерантности макрофагов к LPS при атеросклерозе повышают инфильтрацию других моноцитов в очаг воспаления, способствуя хронизации воспаления.

*Ключевые слова:* атеросклероз, толерантность, моноциты, макрофаги, цитокины, хемокины, LPS

## IMPAIRED TOLERANCE OF MONOCYTE-MACROPHAGES TO LIPOPOLYSACCHARIDE IN PATIENTS WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Chegodaev E.S.<sup>a, b</sup>, Nikiforov N.G.<sup>a, c</sup>, Popov M.A.<sup>d</sup>, Shumakov D.V.<sup>d</sup>, Zybin D.I.<sup>d</sup>, Orekhov A.N.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>d</sup> Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Atherosclerosis is a chronic disease in which lipids, cells and various proteins accumulate in the walls of the arteries, forming atherosclerotic plaques. The growth of plaques leads narrowing of the lumen of the blood vessels. Atherosclerosis is accompanied by local inflammation, while the number of hematogenous macrophages are derived from monocytes increases in the vascular wall. The reasons why the inflammatory reaction cannot be completed and becomes chronic are not clear. To resolve inflammation and protect tissues from high concentrations of cytokines that can cause apoptosis, there is a mechanism of immune tolerance of innate immunity. Lipopolysaccharide (LPS) tolerance of monocyte-macrophages is a phenomenon in which cells reduce their sensitivity to repeated exposure to LPS. This condition is characterized by a decrease in the ability of macrophages to produce proinflammatory cytokines and promotes resolution of inflammation. We hypothesized that in atherosclerosis, tolerance violations in monocyte-macrophages are possible. The study included patients who were admitted to the department of cardiac surgery, Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI). Patients were divided into patients with coronary atherosclerosis (CAD) with detected stenosis in 2 or more arteries and healthy controls without stenosis in the arteries according to the results of coronary angiography. In the present study, we examined the ability of macrophages from 13 patients with CAD and 11 patients without CAD to develop tolerance to LPS. To do this, we isolated CD14<sup>+</sup> monocytes from the blood by positive selection using immunomagnetic separation and subjected them to two sequential LPS stimulations, immediately after cell isolation and after 6 days of culture. The secretion of cytokines TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-8, and CCL2 was measured in cell culture supernatants using by ELISA. Our results showed impaired macrophage tolerance for CCL2 secretion and improved tolerance for IL-8 secretion in macrophages from patients with CAD compared with patients without. Since IL-8 and CCL2 are chemoattractants for other immune cells, it can be assumed that the observed impairment of macrophage tolerance to LPS in atherosclerosis increases the infiltration of other monocytes into the inflammatory site, contributing to the chronicity of inflammation.

*Keywords:* atherosclerosis, tolerance, monocytes, macrophages, cytokines, chemokines, LPS

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 22-15-00273.

## Введение

Атеросклероз является хроническим заболеванием, и сопровождается локальным воспалением в стенках артерий, где накапливаются жиры, холестерин, фибрин и инфильтраты клеток, образуя атеросклеротические бляшки. Атеросклеротические бляшки в стабильной форме характеризуются медленным ростом, их рост приводит к стенозу просвета кровеносных сосудов и блокированию кровотока [6]. В очагах локального воспаления обнаружены макрофаги моноцитарного происхождения. Моноциты в кровотоке прикрепляются к участкам дисфункционального эндотелия и мигрируют в субэндотелиальное пространство в ответ на хемотаксические сигналы, например моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), или CCL2 [13]. Моноциты в атеросклеротических поражениях дифференцируются в макрофаги и постоянно подвергаются воздействию различных факторов микроокружения, таких как свободный холестерин, липопротеиды, компоненты умирающих клеток, цитокины, а также подвержены гипоксии и окислительному стрессу. Моноциты и макрофаги повторно подвергающиеся воздействию LPS, могут перепрограммировать свои состояния, они становятся менее чувствительными к воспалительным стимулам [9]. Это состояние характеризуется снижением окислительного метаболизма, снижением способности макрофагов

вырабатывать провоспалительные цитокины и способствует разрешению воспаления. Такое состояние называется толерантностью макрофагов [7]. Толерантность макрофагов была хорошо изучена в контексте инфекций, вызванных эндотоксином, таким как LPS [1]. Мы предположили, что при атеросклерозе возможны нарушения толерантности в моноцитах-макрофагах. **Целью настоящего исследования** было оценить способность макрофагов моноцитарного происхождения от пациентов с CAD и пациентов без CAD формировать толерантность к LPS.

## Материалы и методы

### Пациенты

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, при этом все пациенты предоставили письменное информированное согласие. В клиническое исследование были включены пациенты (n = 24) из отделения кардиохирургии МОНИКИ имени М. Ф. Владимирского. Для исследования артерий пациентов с подозрением на стабильную ишемическую болезнь сердца (ИБС), таким пациентам была назначена коронарография. По результатам коронарографии пациенты были разделены на больных коронарным атеросклерозом с выявленным стенозом в 2 и более артериях и здоровых без стеноза в артериях (табл. 1).

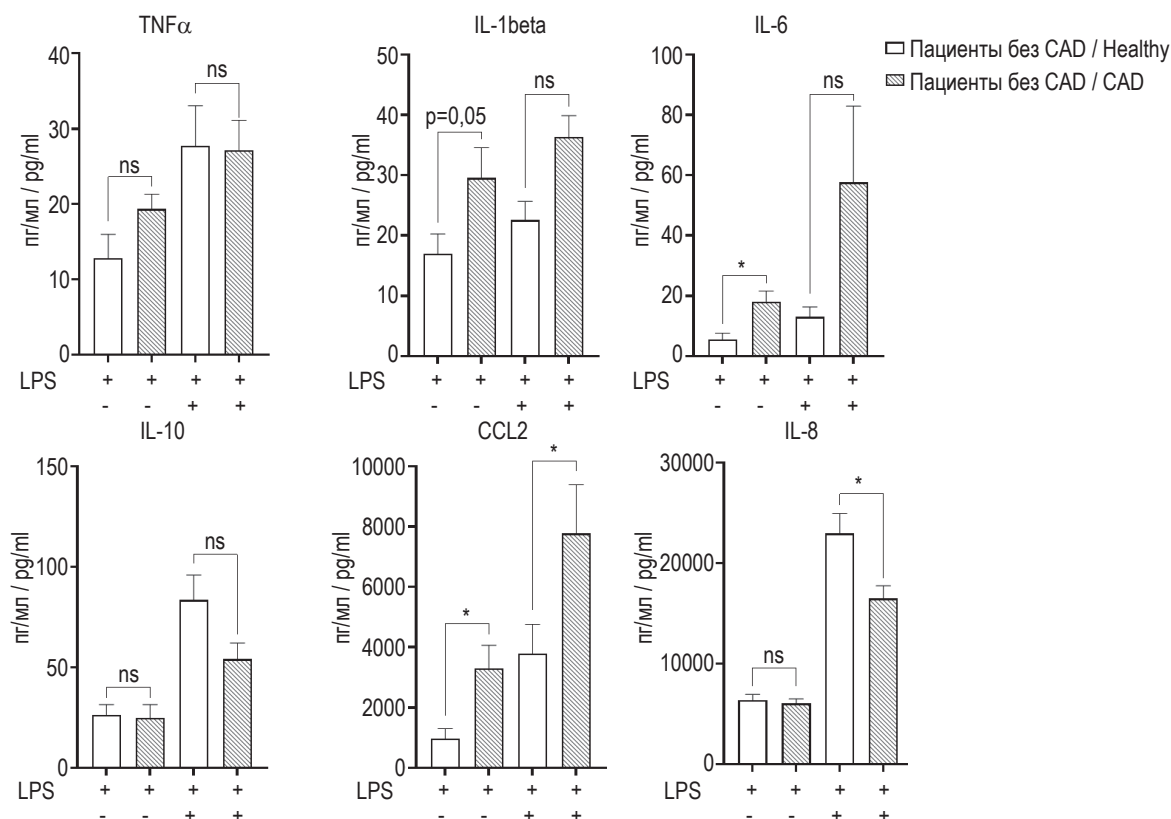
### Выделение и культивирования CD14<sup>+</sup> моноцитов

Образцы периферической крови от пациентов собирали в пробирки Improvacuter. Образцы крови центрифугировали 30 минут 500 g при

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 1. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS IN THE STUDY GROUPS

|                                                               | Пациенты без CAD<br>Healthy<br>(n = 11) | Пациенты CAD<br>CAD<br>(n = 13) | p-уровень значимости<br>p-values |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| <b>Мужчины (%)</b><br>Male (%)                                | 100                                     | 100                             |                                  |
| <b>Возраст (г)</b><br>Age (Yr)                                | 61,8±6,1                                | 58,2±3,4                        | 0,1                              |
| <b>Gensini Score</b>                                          | 0                                       | 84,5±18,5                       | ** < 0,001                       |
| <b>СРБ (ммоль/л)</b><br>CRP (mM/L)                            | 4,7±1,6                                 | 4,3±2,4                         | 0,6                              |
| <b>Общий холестерин (ммоль/л)</b><br>Total Cholesterol (mM/L) | 4,1±0,4                                 | 4,2±0,5                         | 0,7                              |
| <b>Триглицериды (ммоль/л)</b><br>Triglycerides (mM/L)         | 1,6±0,7                                 | 1,5±0,5                         | 0,7                              |
| <b>ЛПВП (ммоль/л)</b><br>HDL Cholesterol (mM/L)               | 1,3±0,36                                | 1,3±0,32                        | 0,85                             |
| <b>ЛПНП (ммоль/л)</b><br>LDL Cholesterol (mM/L)               | 2,8±0,65                                | 2,9±0,7                         | 0,7                              |



**Рисунок 1. Секретция цитокинов TNFα, IL-1β, IL-6, IL-10 и хемокинов IL-8, CCL2 макрофагами на 7 день культивирования при одинарной и при двойной стимуляции LPS от пациентов с CAD и без него**

Примечание. \*  $p < 0,05$  (t-тест); ns – нет значимости.

Figure 1. Secretion of cytokines TNFα, IL-1β, IL-6, IL-10 and chemokines IL-8, CCL2 by macrophages on day 7 of culture under single and double LPS stimulation from patients with and without CAD

Note. \*  $p < 0.05$  (t-test); ns, no significance.

комнатной температуре в градиенте плотности фикола (Панэко, Россия) для разделения плазмы, лейкоцитарной фракции и эритроцитов. Из фракции лейкоцитов моноциты выделяли путем положительной селекции с помощью иммуноманнитных частиц CD14<sup>+</sup> (Milteny Biotec, Германия). Чистоту проверяли методом проточной цитометрии, > 90% клеток CD14<sup>+</sup>. Выделенные моноциты рассаживали в 48-е планшеты без обработки поверхности (SPL Life Sciences, Корея) по  $0,5 \times 10^6$  клеток на 0,5 мл без сывороточной среды X-Vivo 10 (Lonza, Швейцария). Для индукции воспалительного ответа клетки стимулировали LPS из *Escherichia coli* O111:B4 [1 мкг/мл] (Sigma-Aldrich, США). На следующий день собирали супернатанты и культивировали клетки в свежей культуральной среде еще 5 дней. На 6-й день культуральную среду снова обновляли и добавляли LPS, чтобы индуцировать вторую стимуляцию. На 7-е сутки собирали супернатанты и замораживали при -80 °C.

#### Оценка секреции цитокинов

Уровни цитокинов TNFα, IL-1β, IL-6, IL-10 и хемокинов IL-8, CCL2 измеряли в супернатан-

тах клеточных культур с использованием иммуноферментного анализа (ELISA) в соответствии с инструкциями производителя (R&D Systems, США).

#### Статистический анализ

Анализ результатов и статистическую обработку проводили в программе IBM SPSS Statistics. Различия между группами оценивали с помощью t-теста. Визуализация результатов была выполнена в программе GraphPad Prism. Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего. Достоверность была определена при  $p < 0,05$  и отмечена на графиках.

## Результаты и обсуждение

Для оценки толерантности макрофагов, клетки стимулировали LPS в течение суток после выделения CD14<sup>+</sup> и повторно стимулировали (или не стимулировали) LPS в течение суток на 6 день культивирования. Ключевым результатом настоящего исследования является то, что у пациентов с CAD мы наблюдали нарушенную толерантность моноцитов-макрофагов по секреции CCL2, ко-

торая проявлялось в повышенной секреции после двух стимуляций (рис. 1). Интересно что при двукратной стимуляции LPS, толерантность макрофагов от больных CAD по секреции IL-8 сформировалась лучше, за счет снижения секреции этого хемокина у пациентов с CAD в сравнении с пациентами без CAD (рис. 1). Результаты оценки секреции цитокинов и хемокинов макрофагами при однократной стимуляции показали повышенную секрецию таких цитокинов как IL-1 $\beta$  ( $p = 0,05$ ), IL-6 и хемокина CCL2 у пациентов с CAD по сравнению с пациентами без CAD (рис. 1). Важно отметить, что секреция TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-10 макрофагами при однократной стимуляции была на низком уровне и возникают трудности при интерпретации достоверных различий между группами пациентов по IL-1 $\beta$  и IL-6.

CCL2 секретируют моноциты и макрофаги для привлечения других иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления [3]. Было показано, что CCL2 привлекает миелоидные клетки в места поражения сосудов и, что блокирование сигналинга CCL2-CCR2 приводило к снижению развития атеросклероза в мышинной модели [4]. Результаты нашего исследования согласуются с этими результатами, более того, мы показали, что уровень секреции CCL2 в однократно и двукратно стимулированных макрофагов выше у пациентов с CAD по сравнению с пациентами без CAD, что свидетельствует о нарушении толерантности макрофагов. Возможно, нарушение толерантности макрофагов по CCL2 в атеросклеротических поражениях приводит к увеличению бляшек и дальнейшим тяжелым последствиям. Также результаты нарушения толерантности макрофагов по CCL2 согласуются с ранее полученными нами данными в предыдущем клиническом исследовании [10]. Уровень секреции IL-8 при повторной стимуляции напротив, был ниже у пациентов с CAD в сравнении с пациентами без CAD. IL-8 стимулирует воспалительную реакцию посредством связывания с двумя его рецепторами: хемокиновым рецептором CXCR1 (CXCR1) и хемокиновым рецептором CXCR2 (CXCR2), в

первую очередь на нейтрофилах, а также моноцитах и других иммунных клетках, способствуя ранней фазе образования атеросклеротических бляшек *in vivo* [2, 11]. IL-8 был идентифицирован как критический регулятор функции эндотелиальных и гладкомышечных клеток, вызывая дисфункцию эндотелия [8]. Было показано что уровень IL-8 повышался у пациентов с заболеванием периферических артерий [12], что не согласуется с нашими результатами. Возможной причиной этого несоответствия является измерение цитокинов в плазме крови, а не в культуральной жидкости макрофагов. Снижение секреции IL-8 макрофагами по всей видимости ассоциировано с атеросклерозом. Стоит отметить, что концентрация секретируемых хемокинов IL-8 и CCL2 значительно выше, чем провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10. Это может быть обусловлено тем, что хемокины индуцируют миграцию лейкоцитов в субэндотелиальный участок пораженной интимы сосудов за счет градиента концентрации [5].

## Заключение

В настоящей работе мы обнаружили нарушения в толерантности макрофагов к липополисахариду от больных коронарным атеросклерозом по сравнению со здоровыми донорами. Причем это нарушение проявлялось в повышенной секреции хемокина CCL2 макрофагами. Возможно, нарушения толерантности в хемокиновом ответе макрофагов, которые находятся в участках пораженных сосудов, способствует привлечению еще большего количества иммунных клеток, что приводит к хронизации воспаления и прогрессии атеросклероза.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность Центру высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ИБГ РАН, за возможность использования научного оборудования.

## Список литературы / References

1. Benjaskulluecha S., Boonmee A., Pattarakankul T., Wongprom B., Klomsing J., Palaga T. Screening of Compounds to Identify Novel Epigenetic Regulatory Factors That Affect Innate Immune Memory in Macrophages. *Sci. Rep.*, 2022, Vol. 12, 1912. doi: 10.1038/s41598-022-05929-x.
2. Cambier S., Gouwy M., Proost, P. The Chemokines CXCL8 and CXCL12: Molecular and Functional Properties, Role in Disease and Efforts towards Pharmacological Intervention. *Cell. Mol. Immunol.*, 2023, Vol. 20, pp. 217-251.
3. Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2009, Vol. 29, pp. 313-326.
4. Gencer S., Evans B.R., van der Vorst E.P.C., Döring Y., Weber C. Inflammatory Chemokines in Atherosclerosis. *Cells*, 2021, Vol. 10, 226. doi:10.3390/cells10020226.
5. Hedayati-Moghadam M., Hosseini S., Paseban M., Shabgah A.G., Gholizadeh J., Jamialahmadi T., Sathyapalan T., Sahebkar A. The Role of Chemokines in Cardiovascular Diseases and the Therapeutic Effect of

Curcumin on CXCL8 and CCL2 as Pathological Chemokines in Atherosclerosis. In Natural Products and Human Diseases: Pharmacology, Molecular Targets, and Therapeutic Benefits, Sahebkar, A., Sathyapalan, T., Eds., Springer International Publishing: Cham, 2021, pp. 155-170.

6. Hou P., Fang J., Liu Z., Shi Y., Agostini M., Bernassola F., Bove P., Candi E., Rovella V., Sica G., Sun Q., Wang Y., Scimeca M., Federici M., Mauriello A., Melino G. Macrophage Polarization and Metabolism in Atherosclerosis. *Cell Death Dis.*, 2023, Vol. 14, pp. 1-14.

7. Langston P.K., Nambu A., Jung J., Shibata M., Aksoylar H.I., Lei J., Xu P., Doan M.T., Jiang H., MacArthur M.R., Gao X., Kong Y., Chouchani E. T., Locasale J. W., Snyder N. W., Horng T. Glycerol Phosphate Shuttle Enzyme GPD2 Regulates Macrophage Inflammatory Responses. *Nat. Immunol.*, 2019, Vol. 20, pp. 1186-1195.

8. Lv G., Zhu H., Li C., Wang J., Zhao D., Li S., Ma L., Sun G., Li F., Zhao Y., Gao Y. Inhibition of IL-8-Mediated Endothelial Adhesion, VSMCs Proliferation and Migration by siRNA-TMEM98 Suggests TMEM98's Emerging Role in Atherosclerosis. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, 88043-88058.

9. Morante-Palacios O., Lorente-Sorolla C., Ciudad L., Calafell-Segura J., Garcia-Gomez A., Català-Moll F., Ruiz-Sanmartín A., Martínez-Gallo M., Ferrer R., Ruiz-Rodríguez J.C., Álvarez-Errico D., Ballestar E. JAK2-STAT Epigenetically Regulates Tolerized Genes in Monocytes in the First Encounter With Gram-Negative Bacterial Endotoxins in Sepsis. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 734652. doi: 10.3389/fimmu.2021.734652.

10. Nikiforov N.G., Kirichenko T.V., Kubekina M.V., Chegodaev Y.S., Zhuravlev A.D., Ilchuk L.A., Nikolaeva M.A., Arefieva A.S., Popov M.A., Verkhova S.S., Bagheri Ekta M., Orekhov A. N. Macrophages Derived from LPS-Stimulated Monocytes from Individuals with Subclinical Atherosclerosis Were Characterized by Increased pro-Inflammatory Activity. *Cytokine*, 2023, Vol. 172, 156411. doi:10.1016/j.cyto.2023.156411.

11. Russo R.C., Garcia C.C., Teixeira M.M., Amaral F.A. The CXCL8/IL-8 Chemokine Family and Its Receptors in Inflammatory Diseases. *Exp. Rev. Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 10, pp. 593-619.

12. Szomjak E., Der H., Kerekes G., Veres K., Csiba L., Toth J., Peter M., Soltesz P., Szodoray P. Immunological Parameters, Including CXCL8 (IL-8) Characterize Cerebro- and Cardiovascular Events in Patients with Peripheral Artery Diseases. *Scand. J. Immunol.*, 2010, Vol. 71, pp. 283-291.

13. Zhang H., Yang K., Chen F., Liu Q., Ni J., Cao W., Hua Y., He F., Liu Z., Li L., Fan G. Role of the CCL2-CCR2 Axis in Cardiovascular Disease: Pathogenesis and Clinical Implications. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 975367. doi: 10.3389/fimmu.2022.975367.

#### Авторы:

**Чегодаев Е.С.** — лаборант-исследователь лаборатории ангиопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; аспирант ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

**Никифоров Н.Г.** — к.б.н., заведующий лабораторией ангиопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; научный сотрудник Центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУН «Институт биологии гена» Российской академии наук, Москва, Россия

**Попов М.А.** — к.м.н., кардиохирург отделения кардиохирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

**Шумаков Д.В.** — д.м.н., член-корр. РАН, руководитель отделения кардиохирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

**Зыбин Д.И.** — к.м.н., заведующий отделением кардиохирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

**Орехов А.Н.** — д.б.н., научный руководитель лаборатории ангиопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

#### Authors:

**Chegodaev E.S.**, Research Laboratory Assistant, Laboratory of Angiopathology, Institute of General Pathology and Pathophysiology; Postgraduate Student, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

**Nikiforov N.G.**, PhD (Biology), Head, Laboratory of Angiopathology, Institute of General Pathology and Pathophysiology; Research Associate, Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

**Popov M.A.**, PhD (Medicine), Cardiac Surgeon, Department of Cardiac Surgery, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

**Shumakov D.V.**, PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Department of Cardiac Surgery, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

**Zybin D.I.**, PhD, MD (Medicine), Head, Department of Cardiac Surgery, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

**Orekhov A.N.**, PhD (Biology), Scientific Advisor, Laboratory of Angiopathology, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

Поступила 31.03.2024

Отправлена на доработку 03.04.2024

Принята к печати 22.04.2024

Received 31.03.2024

Revision received 03.04.2024

Accepted 22.04.2024