

# ПРОАТЕРОГЕННЫЙ ПРОТЕОМНЫЙ ПРОФИЛЬ ЛПНП, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Киселева Д.Г.<sup>1,2</sup>, Зиганшин Р.Х.<sup>3</sup>, Фотин Д.П.<sup>4</sup>, Маркин А.М.<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>5</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

**Резюме.** Атеросклероз представляет собой заболевание сосудов, в основе которого лежит хронический воспалительный процесс, включающий в себя сложные взаимодействия компонентов крови, а также клеток, формирующих стенку сосуда, и липидного обмена в организме. Ключевую роль в патогенезе атеросклероза играют липопротеины низкой плотности (ЛПНП). При нарушении проницаемости эндотелиального слоя сосуда, ЛПНП могут проникать в интрамуральное пространство и накапливаться клетками субэндотелиального слоя интимы, приводя к началу воспалительного процесса и, в конечном итоге, к образованию пенных клеток, основному морфологическому компоненту атеросклеротической бляшки. Однако только лишь уровень ЛПНП в плазме крови пациента не является ключевым фактором развития атеросклероза. Многочисленные исследования указывают, что именно окисленные модификации ЛПНП (окЛПНП) влияют на повышенное локальное накопление холестерина клетками сосудистой стенки, однако недавние работы демонстрируют противоречивые результаты относительно роли окЛПНП в развитии атеросклероза. Мы предполагаем, что на прогрессирование атеросклероза могут влиять иные компоненты фракции ЛПНП. Общеизвестным является тот факт, что пациенты с сахарным диабетом (СД) страдают от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности от атеросклероза, чаще, чем пациенты без диагностированного СД и других аутоиммунных заболеваний, при этом заболевание прогрессирует быстрее. Целью данного исследования являлось выявление потенциальных биомаркеров во фракции ЛПНП, свидетельствующих о взаимосвязи иммунной системы с развитием атеросклероза у таких пациентов. ЛПНП были выделены из плазмы пациентов и здоровых доноров с помощью последовательного ультрацентрифугирования с растворами разной плотности, белковый профиль образцов ЛПНП оценивали с помощью хромато-масс-спектрометрии. Нами было обнаружено 9 белков, которые имеют статистически значимую разницу

## Адрес для переписки:

Киселева Диана Геннадьевна  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
университет имени М.В. Ломоносова»  
119234, Россия, Москва, ул. Колмогорова, 1.  
Тел.: 8 (903) 101-67-68.  
E-mail: trueit1292@gmail.com

## Address for correspondence:

Diana G. Kiseleva  
Lomonosov Moscow State University  
1 Kolmogorov St  
Moscow  
119234 Moscow  
Phone: +7 (903) 101-67-68.  
E-mail: trueit1292@gmail.com

## Образец цитирования:

Д.Г. Киселева, Р.Х. Зиганшин, Д.П. Фотин,  
А.М. Маркин «Проатерогенный протеомный профиль  
ЛПНП, полученных от пациентов с сахарным  
диабетом: иммунологические аспекты» // Российский  
иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 2. С. 253-258.  
doi: 10.46235/1028-7221-16674-PPP

© Киселева Д.Г. и соавт., 2024  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

D.G. Kiseleva, R.Kh. Ziganshin, D.P. Fotin, A.M. Markin  
“Proatherogenic proteomic profile of LDL isolated from plasma  
of patients with diabetes mellitus: immunological aspects”,  
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii  
Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 2, pp. 253-258.  
doi: 10.46235/1028-7221-16674-PPP

© Kiseleva D.G. et al., 2024  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16674-PPP

между группами (СД и контроль). В группе СД содержание антимикробного пептида кателицидина и липополисахарид-связывающего белка выше почти в 2 раза по сравнению с контролем. Эти белки могут быть вовлечены в развитие воспаления, приводящего к прогрессированию атеросклероза. В то же время снижение иммуноглобулинов и компонентов комплемента (С9 и субкомпонент С1s), связанных с ЛПНП, может влиять на развитие атеросклероза.

*Ключевые слова: сахарный диабет, липопротеины низкой плотности, атеросклероз, протеомика, хромато-масс-спектрометрия, сердечно-сосудистые заболевания*

## PROATHEROGENIC PROTEOMIC PROFILE OF LDL ISOLATED FROM PLASMA OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: IMMUNOLOGICAL ASPECTS

Kiseleva D.G.<sup>a, b</sup>, Ziganshin R.Kh.<sup>c</sup>, Fotin D.P.<sup>d</sup>, Markin A.M.<sup>b, e</sup>

<sup>a</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russian Federation

<sup>d</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>e</sup> P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Atherosclerosis is a vascular disease, which is based on a chronic inflammatory process, including complex interactions between blood components, as well as the cells that form the vessel wall, and lipid metabolism in general. Low-density lipoproteins (LDL) play a key role in pathogenesis of atherosclerosis. When the permeability of the endothelial layer of the vessel is impaired, LDL can penetrate into the intramural space and lead to excessive cholesterol accumulation by the cells from the intima subendothelial layer, leading to the onset of the inflammatory process and to the formation of foam cells, the main morphological component of the atherosclerotic plaque. However, the level of LDL in the patient's blood plasma alone is not a key indicator of the development of atherosclerosis. Numerous studies point out the role of oxidized modifications of LDL (oxLDL) in the increased local accumulation of cholesterol in vascular wall cells, however, recent works have shown conflicting results regarding the role of oxLDL in the development of atherosclerosis. We hypothesize that other components of LDL may also influence the progression of atherosclerosis. It is a well-known fact that patients with diabetes mellitus (DM) suffer from cardiovascular diseases, in particular atherosclerosis, more often than patients without diagnosed DM and other autoimmune diseases, and the disease progresses faster. The purpose of this study was to identify risk biomarkers in LDL groups that indicate the relationship of the immune system with the development of atherosclerosis in such patients. LDL was isolated from patients and healthy donors using continuous ultracentrifugation with solutions of different densities, and LDL protein profile samples were measured using gas chromatography-mass spectrometry. We found 9 proteins that had a statistically significant difference between the samples (DM and control). In the diabetes group, the content of the antimicrobial peptide cathelicidin and lipopolysaccharide-binding protein was almost 2 times higher compared to the control. These proteins may be involved in the development of inflammation, leading to the progression of atherosclerosis. At the same time, a decrease in immunoglobulins and complement components (C9 and Complement C1s subcomponent) associated with LDL may contribute to the development of atherosclerosis.

*Keywords: diabetes mellitus, low-density lipoproteins, atherosclerosis, proteomics, gas chromatography-mass spectrometry, cardiovascular diseases*

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (Грант № 22-65-00089).

### Введение

Атеросклероз представляет собой заболевание сосудов, в основе которого лежит хронический воспалительный процесс, затрагивающий сложное взаимодействие различных типов клеток со-

судистой стенки, компонентов крови, а также липидный обмен в организме. Несмотря на многие десятилетия исследований, так и не удалось выявить однозначных причин развития самого заболевания.

Различные теории, объясняющие процесс развития начального поражения интимы сосудов и дальнейшего формирования атеросклеротической бляшки, выделяют ключевую роль

ЛПНП в патогенезе атеросклероза, которые при повышенной проницаемости эндотелиального слоя начинают проникать в интрамуральное пространство и активно накапливаться в клетках субэндотелиального слоя интимы. Этот процесс завершается образованием пенистых клеток — одного из основных морфологических компонентов атеросклеротических бляшек.

Первоначально противоречивые данные о внутриклеточном накоплении холестерина при добавлении ЛПНП *in vitro* привели к гипотезе, что окисленные модификации (окЛПНП), а не сами ЛПНП, играют фундаментальную роль в прогрессировании атеросклероза [8]. Однако фактические значения окЛПНП составляют небольшой процент от общего количества ЛПНП в плазме, со средним значением (стандартным отклонением) 1,27 (0,69) мг/дл и медианой (межквартильным размахом) 1,10 (0,83-1,52) мг/дл или как процент ЛПНП со средним значением (стандартным отклонением) 1,06 (0,51) % и медианой (межквартильный размахом) 0,96 (0,75-1,23) %, хотя у некоторых пациентов это окЛПНП в плазме может достигать и 10% [2].

Кроме того, в том же исследовании изучалась скорость распространения пульсовой волны в аорте (аPWV), маркер наличия атеросклероза и ухудшения эластичности сосудистых стенок, и ее связь с уровнем окЛПНП. Результаты показали, что пациенты из среднего тертиля окЛПНП с одинаковой вероятностью имели высокий уровень аPWV по сравнению с пациентами из самого низкого тертиля после поправки на различные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, у пациентов с диабетом 2 типа, которые, как известно, чаще страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями [1], уровень окЛПНП в атеросклеротических бляшках не предсказывал осложнение со стороны сердечно-сосудистой системы [7], подчеркивая, что наличие только лишь окЛПНП не может рассматриваться как ключевой фактор в развитии атеросклероза.

Целью данного исследования является проведение протеомного анализа немодифицированных (нативных) ЛПНП, выделенных из плазмы пациентов с диабетом и наличием сердечно-сосудистых заболеваний, и сравнение их белкового состава с ЛПНП контрольной группы. Мы предполагаем, что у пациентов с диабетом не только чаще встречается воспалительный процесс в эндотелиальном слое сосудов, но также белковый состав ЛПНП у таких больных имеет факторы, индуцирующие воспаление и опосредующие увеличение содержания липидов в клетках.

## Материалы и методы

ЛПНП были получены из крови 15 человек, из которых 3 не имели диабета в анамнезе и 12 пациентов с сахарным диабетом (СД). Все пациенты

предоставили письменное информированное согласие. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом РНЦХ им. Б.В. Петровского (№ 5 от 11 декабря 2022 г.).

Образцы цельной крови (по 30 мл) собирали в пробирки с ЭДТА и из каждого образца получали общий объем сыворотки примерно 10 мл центрифугированием в течение 20 мин при 1600 g (3200 об/мин на BioSan LMC-4200R, Латвия). Выделение ЛПНП осуществляли в тот же день, когда собирались образцы цельной крови.

Необходимые растворы:

Раствор плотностью 1,006 г/см<sup>3</sup> в воде Milli-Q: NaCl 11,42 г/л, ЭДТА 0,1 г/л. Раствор плотностью 1,019 г/см<sup>3</sup>, приготовленный в смеси NaCl/ЭДТА 1,006 г/см<sup>3</sup>: KBr 16,5 г/л.

Раствор плотностью 1,065 г/см<sup>3</sup>, приготовленный в смеси NaCl/ЭДТА 1,006 г/см<sup>3</sup>: KBr 77,1 г/л.

К собранной плазме добавляли KBr (0,5 г на 1 мл плазмы) и осторожно вортиксировали до полного растворения солей (ELMI RM-1L, Латвия). Затем плазму с бромидом калия переносили в ультрацентрифужные пробирки в соотношении 2/3 конечного объема и наслаивали оставшуюся 1/3 объема раствором KBr плотностью 1,019 г/см<sup>3</sup> и центрифугировали в ультрацентрифуге (Beckman L8-55M, США) в течение 50 мин при 40000 об/мин и +4 °С. После ультрацентрифугирования верхняя фаза должна быть удалена на 1-2 мм выше границы фаз. Далее наслаивался раствор KBr 1,065 г/см<sup>3</sup> в зависимости от количества верхней фракции, удаленной на предыдущем этапе. Пробирки центрифугировали 2 ч 10 мин при 40000 об/мин и +4 °С. После ультрацентрифугирования кольцо ЛПНП было тщательно собрано. Собранные ЛПНП диализовали против 1 л PBS при +4 °С в течение не менее 24 ч (день-ночь-день) с 3-4 сменами буфера. После диализа ЛПНП стерилизовали через фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. Концентрацию белка измеряли с помощью BioSpec-nano (Shimadzu, Япония).

Для подготовки образцов к хромато-масс-спектрометрии аликвоты растворов белков (20 мкг белка) высушили досуха на центрифужном вакуумном концентраторе SpeedVac (Savant, Франция) и растворили в 20 мкл буферного раствора, содержащего 100 мМ Трис pH 8,5, 1% дезоксихолата натрия, 10 мМ TCEP (Tris(2-carboxyethyl)phosphine) и 20 мМ 2-CAA (2-хлороацетамид), прогрели в течение 10 мин при 85 °С, охладили до комнатной температуры, добавили 0,4 мкг трипсина в 10 мкл 100 мМ Трис pH 8,5 и оставили инкубироваться при 37 °С на ночь. По окончании инкубации к реакционной смеси добавляли равный объем 2% ТФУ и пептиды обессоливали на микроколонке SDB-RPS StageTip, изготовленной из наконечника для автоматической пипетки на 200 мкл и 3 кусочков мембраны SDB-RPS (3M, США), вырезанных иглой калибр 16 (1). Раствор пептидов наносили на ми-

кроколону центрифугированием при 300 g, промывали смесью растворителей 50 мкл 1% ТФУ: 50 мкл этилацетата (2 раза), 50 мкл 0,2% ТФУ и элюировали 60 мкл раствора, содержащего 5% гидроксида аммония и 60% ацетонитрила в воде. Элюат высушивали досуха и хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$ . Перед анализом пептиды растворяли в 40 мкл раствора, содержащего 0,1% ТФУ и 2% ацетонитрила в воде.

Хромато-масс-спектрометрический анализ полученных образцов проводили на хроматографе Ultimate 3000 Nano LC System (Thermo Fisher Scientific, США), соединенным с масс-спектрометром Orbitrap Tribrid Lumos mass spectrometer (Thermo Fisher Scientific, США) посредством наноэлектроспрейного источника (Thermo Fisher Scientific, США). Раствор А (99,9% воды, 0,1% муравьиной кислоты) и Б (19,9% воды, 0,1% муравьиной кислоты, 80% ацетонитрила). Линейное градиентное элюирование, скорость потока 500 нл/мин.

Полученные масс-спектрометрические данные анализировали с использованием компьютерных программ MaxQuant 2.4.2.0 [10] и Perseus 2.0.10.0 [11]. Корреляцию тандемных масс-спектров с аминокислотными последовательностями белков проводили против базы данных белковых последовательностей человека (включающей изоформы) Uniprot (версия от 06.2023).

Статистический анализ проводился на программном языке Python с использованием пакета `scipy`, `numpy`, `pandas`. Построение графиков проводилось с использованием пакетов `matplotlib`, `seaborn`. В связи с неравномерным размером выборок двух групп проводился статистический анализ с помощью критерия Манна–Уитни. Предварительно данные количественного анализа без меток (LFQ) были нормализованы по  $\log_2$ .

## Результаты и обсуждение

По итогам анализа были выявлены статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) для 9 белков: белки, входящие в систему комплемента (Complement component C9, C9; Complement C1s subcomponent, C1s), антимикробный пептид кателицидин (cathelicidin antimicrobial peptide, CAMP), цепи иммуноглобулинов (Ig kappa chain V-IV region, Ig kappa chain C region, Ig gamma-4 chain C region, Ig mu chain C region, Ig alpha-2 chain C region), липополисахарид-связывающий белок (Lipopolysaccharide binding protein, LBP).

На рисунке 1 представлена  $\log_2$  кратная разница между контрольными образцами и ЛПНП, полученными от пациентов с сахарным диабетом, при этом значения для Ig mu chain C region более чем в 4 раза выше у пациентов из контрольной выборки. Также в выборке были обнаружены два белка (липополисахарид-связывающий белок, антимикробный пептид кателицидин), для

которых показатель LFQ почти в 2 раза ниже в контроле по сравнению с пациентами с сахарным диабетом.

Среди белков, содержание которых выше в контрольной группе, можно выделить белки системы комплемента (C9; C1s). Ранее сообщалось, что системы комплемента C4 и C9 присутствуют в ЛПОНП, ЛПНП и липопротеинах высокой плотности (ЛПВП), свидетельствуя о том, что компоненты системы, помимо иммунной защиты, процессов ремоделирования тканей и удаления иммунных комплексов, активно вовлечены в метаболизм липидов [13]. В ряде исследований было показано, что компоненты C1q, C3c, C3a, C4, C9 активируются в атеросклеротических бляшках, а также в интиме. Компоненты C5b-9 могут накапливаться в макрофагах и апоптотических клетках [5]. Однако точная взаимосвязь компонентов и развития атеросклероза не ясна, и в нашем исследовании было обнаружено, что в ЛПНП компонента комплемента C9 и субкомпонент C1s могут потенциально оказывать атеропротекторное действие, и их пониженная представленность у пациентов с СД может свидетельствовать, что именно иммунный аспект характеризует повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у таких больных.

В другом исследовании было показано, что дефицит белков классического пути системы комплемента тесно связан с развитием системной красной волчанки, включая отсутствие C1r и C1s [14].

Другой иммунный компонент ЛПНП относится к иммуноглобулинам (Ig kappa chain V-IV region, Ig kappa chain C region, Ig gamma-4 chain C region, Ig mu chain C region, Ig alpha-2 chain C region). В ранних работах отмечалось, что при аутоиммунной гипер- или дислипидемии в циркулирующей крови обнаруживаются комплексы иммуноглобулина-липопротеина, что свидетельствует о том, что иммуноглобулины способны связываться с ЛПНП. Однако не все иммуноглобулины, связанные с ЛПНП, свидетельствуют о развитии патологии. Часть из них, наоборот, оказывает атеропротективное воздействие.

Согласно авторам, наиболее хорошо изученными модификациями окЛПНП являются: малновый диальдегид (MDA), малновый диальдегид-ацетальдегид (MAA) и 4-гидроксиноненаль (4HNE). Эти модификации наблюдаются в белке ApoB100 и других белках, входящих в состав ЛПНП. Также в ЛПНП наблюдалось окисление фосфолипидов, в частности липидных аддуктов, которые имитируют структуру фосфорилхолина и играют важную роль в раннем атерогенезе. Было показано, что иммунизация MDA-окЛПНП обеспечивает защиту у атеросклеротических мышей с высокими титрами IgM против наблюдаемых аддуктов [9]. Также в нашей работе о высоком содержании IgM может свидетельствовать наличие белка Ig mu chain C region. Окисленные фосфо-

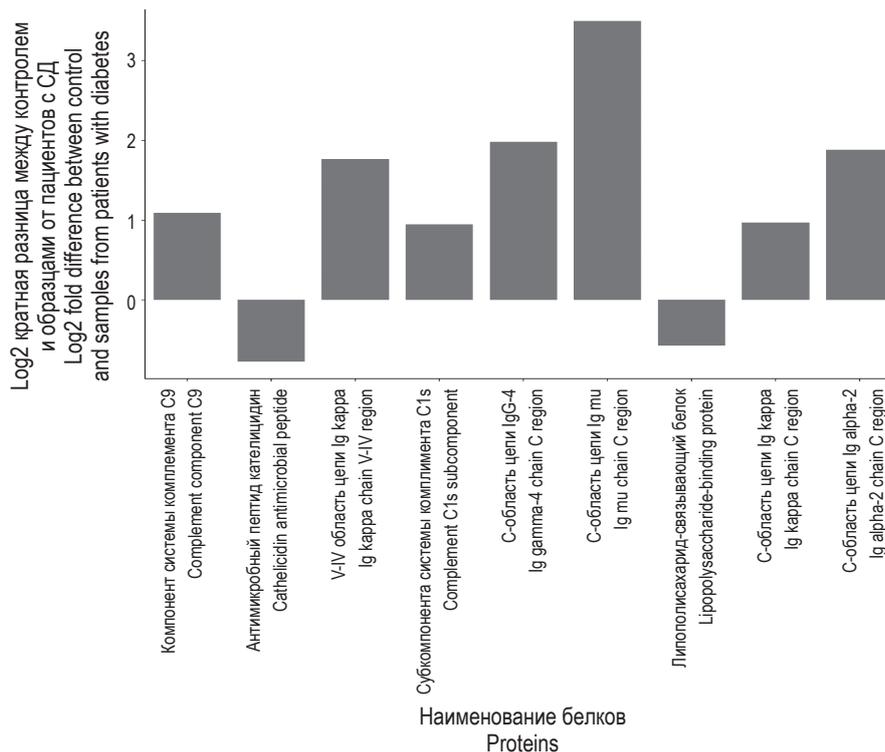


Рисунок 1. Log<sub>2</sub> кратная разница между LFC контрольных образцов и ЛПНП, полученных от пациентов с сахарным диабетом, по 9 белкам

Figure 1. Log<sub>2</sub> fold change between LFC for 9 proteins of control LDL and LDL isolated from plasma of patients with diabetes

липиды являются основным биологически активным компонентом минимально окисленных ЛПНП, и было показано, что использование IgM против таких ЛПНП оказывало нейтрализующую активность на действие окисленных фосфолипидов [3].

Среди 9 белков были обнаружены также белки, содержание которых ниже, чем в группе СД: LBP и САМР.

Еще в ранних исследованиях было показано, что связывание LBP с ЛПНП и ЛПС в плазме крови является защитным механизмом при инфекции и сепсисе [12]. Однако недавние данные указывают на связь уровней циркулирующего LBP с ожирением, диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, кроме того, уровни LBP в сыворотке связаны с жесткостью артерий независимо от ожирения и традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, особенно у мужчин с диабетом 2-го типа, подтверждая потенциальную роль LPS/LBP-индуцированного врожденного

иммунитета в развитии и прогрессировании артериальной ригидности при диабете 2-го типа [6].

Недавно было обнаружено, что САМР экспрессируется и секретируется адипоцитами, представляя собой новый иммуномодулирующий адипокин и предположительно является новым сердечно-сосудистым биомаркером [4].

## Заключение

Таким образом, были найдены статистически значимые различия для 9 белков между группами СД и контролем, данные белки потенциально связаны с ЛПНП. Белки САМР и LBP, содержание которых выше почти в 2 раза в группе с СД, могут являться биомаркерами воспаления, а также быть вовлеченными в развитие и прогрессирование атеросклероза. В то же время снижение иммуноглобулинов и компонентов комплемента (С9 и субкомпонент С1s), связанных с ЛПНП, может влиять на развитие атеросклероза.

Публикация размещена при участии Балтийского федерального университета им. И. Канта.

## Список литературы / References

- Кириченко Т.В., Бочкарева Л.А., Недосугова Л.В., Маркина Ю.В., Кузина И.А., Толстик Т.В., Богатырева А.И., Маркин А.М. Взаимосвязь провоспалительной активации моноцитов с факторами риска атеросклероза при сахарном диабете 2 типа // Атеросклероз и дислипидемии, 2024. Т. 1, № 54. С.45-51 [Kirichenko T.V., Bochkareva L.A., Nedosugova L.V., Markina Yu.V., Kuzina I.A., Tolstik T.V., Bogatyreva A.I., Markin A.M. The association of pro-inflammatory monocyte activation and risk factors for atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis i dislipidemii = Atherosclerosis and Dyslipidemias*, 2024, Vol. 1, no. 54, pp. 45-51. (In Russ.)]

2. Brinkley T.E., Nicklas B.J., Kanaya A.M., Satterfield S., Lakatta E.G., Simonsick E.M., Sutton-Tyrrell K., Kritchevsky S.B. Plasma oxidized low-density lipoprotein levels and arterial stiffness in older adults: the health, aging, and body composition study: The Health, aging, and Body Composition Study. *Hypertension*, 2009, Vol. 53, no. 5, pp. 846-852.
3. Cherepanova O.A., Srikakulapu P., Greene E.S., Chaklader M., Haskins R.M., McCanna M.E., Bandyopadhyay S., Ban B., Leitinger N., McNamara C.A., Owens G.K. Novel autoimmune IgM antibody attenuates atherosclerosis in IgM deficient low-fat diet-fed, but not Western diet-fed *ApoE*<sup>-/-</sup> mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2020, Vol. 40, no. 1, pp. 206-219.
4. Höpfinger A., Karrasch T., Schäffler A., Schmid A. Circulating levels of cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) are affected by oral lipid ingestion. *Nutrients*, 2023, Vol. 15, no. 13, 3021. doi: 10.3390/nu15133021.
5. Kiss M.G., Binder C.J. The multifaceted impact of complement on atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2022, Vol. 351, pp. 29-40.
6. Sakura T., Morioka T., Shioi A., Kakutani Y., Miki Y., Yamazaki Y., Motoyama K., Mori K., Fukumoto S., Shoji T., Emoto M., Inaba M. Lipopolysaccharide-binding protein is associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2017, Vol. 16, 62. doi: 10.1186/s12933-017-0545-3.
7. Singh P., Goncalves I., Tengryd C., Nitulescu M., Persson A.F., To F., Bengtsson E., Volkov P., Orholm-Melander M., Nilson J., Edsfeldt A. Reduced oxidized LDL in T2D plaques is associated with a greater statin usage but not with future cardiovascular events. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2020, Vol. 19, 214. doi: 10.1186/s12933-020-01189-z.
8. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat. Med.*, 2002, Vol. 8, no. 11, pp. 1211-1217.
9. Taylor J.A., Hutchinson M.A., Gearhart P.J., Maul R.W. Antibodies in action: the role of humoral immunity in the fight against atherosclerosis. *Immun. Ageing*, 2022, Vol. 19, no. 1, 59. doi: 10.1186/s12979-022-00316-6.
10. Tyanova S., Temu T., Cox J. The MaxQuant computational platform for mass spectrometry-based shotgun proteomics. *Nat. Protoc.*, 2016, Vol. 11, pp. 2301-2319.
11. Tyanova S., Temu T., Sinitcyn P., Carlson A., Hein M.Y., Geiger T., Mann M., Cox J. The Perseus computational platform for comprehensive analysis of (prote)omics data. *Nat. Met.*, 2016, Vol. 13, pp. 731-740.
12. Vreugdenhil A.C.E., Snoek A.M.P., van 't Veer C., Greve J.-W.M., Buurman W.A. LPS-binding protein circulates in association with apoB-containing lipoproteins and enhances endotoxin-LDL/VLDL interaction. *J. Clin. Investig.*, 2001, Vol. 107, no. 2, pp. 225-234.
13. Xin Y., Hertle E., van der Kallen C.J.H., Vogelzangs N., Arts I.C.W., Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D.A., van Greevenbroek M.M.J. C3 and alternative pathway components are associated with an adverse lipoprotein subclass profile: The CODAM study. *J. Clin. Lipidol.*, 2021, Vol. 15, no. 2, pp. 311-319.
14. Ye J., Yang P., Yang Y., Xia S. Complement C1s as a diagnostic marker and therapeutic target: Progress and prospective. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 1015128. doi: 10.3389/fimmu.2022.1015128.

**Авторы:**

**Киселева Д.Г.** — младший научный сотрудник кафедры биофизики биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; младший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

**Зиганшин Р.Х.** — к.х.н., старший научный сотрудник группы масс-спектрометрии ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

**Фотин Д.П.** — студент медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Маркин А.М.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; старший преподаватель ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

**Authors:**

**Kiseleva D.G.**, Junior Research Associate, Department of Biophysics, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University; Junior Research Associate, Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of the Cardiovascular System, Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

**Ziganshin R.Kh.**, PhD (Chemistry), Senior Research Associate in the Mass Spectrometry Group, Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russian Federation

**Fotin D.P.**, Student, Medical and Biological Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Markin A.M.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of the Cardiovascular System, Petrovsky National Research Center of Surgery; Senior Lecturer, P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Поступила 27.03.2024  
Отправлена на доработку 31.03.2024  
Принята к печати 01.04.2024

Received 27.03.2024  
Revision received 31.03.2024  
Accepted 01.04.2024