

УДК 613.2:616.13-004.6:577.115

ИНФЛАММАГЕННАЯ МОДУЛЯЦИЯ ЛИПИДНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ В МАКРОФАГАХ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ЕГО ТАРГЕТНАЯ НУТРИЕНТОПРОФИЛАКТИКА

В.Н. Залесский, кандидат мед наукНациональный научный центр «Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско»
НАМН Украины, г. Киев

Резюме. У статті проаналізовано значення інфламмагенної модуляції ліпідної сигналізації в макрофагах судинної стінки при атеросклерозі та його таргетної нутрієнтопрофілактики. Гомеостатична функція макрофагів як у нормі («зворотний транспорт»), так і при патології відносно холестерину реалізується за участю системи сенсорів ліпідів. Найбільш вивченими є сенсори оксистеринів LXR, а також сенсори окислених жирних кислот та їх похідних PPAR. Активація LXR та PPAR супроводжується пригніченням функцій макрофагів, пов'язаних з інфламмагенезом. Акумуляція в субендотеліальному просторі окислених (модифікованих) ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ), що викликається пошкодженням ендотелію, локальною запальною відповіддю та іншими патологічними впливами, замість посилення гомеостатичної функції макрофагів приводить до її ослаблення з одночасним підвищенням запального потенціалу клітин, що, можливо, обумовлює трансформацію макрофагів у піняві клітини, які формують ядро атеросклеротичної бляшки. Пусковим механізмом для радикальної зміни функціональної активності макрофагів слугує втручання ще одного сенсора ліпідів — TLR4. Взаємодія модифікованих ЛНЩ з цим сигналізуючим рецептором призводить до пригнічення гомеостатичної сигналізації оксистеринів, індукції додаткових транспортерів ЛНЩ та активації фагоцитарної активності макрофагів. Відновлення гомеостазу холестерину в цих умовах може бути досягнуте впливом агоністів LXR і PPAR рослинного походження, у зв'язку з чим важливим завданням є пошук лігандів PPAR у рослинних продуктах харчування, що володіють атеропротективною дією.

Ключові слова: запалення, атеросклероз, макрофаги, сенсори ліпідів, оксистерини, нутрієнти, продукти рослинного походження.

Резюме. В статье проанализировано значение инфламмагенной модуляции липидной сигнализации в макрофагах сосудистой стенки при атеросклерозе и его таргетной нутриентопротективной профилактики. Гомеостатическая функция макрофагов как в норме («обратный транспорт»), так и при патологии относительно холестерина реализуется с участием системы сенсоров липидов. Наиболее изучены сенсоры оксистеринов LXR, а также сенсоры окисленных жирных кислот и их производных PPAR. Активация LXR и PPAR сопровождается подавлением функций макрофагов, связанных с инфламмагенезом. Вызываемая повреждением эндотелия, локальным воспалительным ответом и другими патологическими влияниями аккумуляция в субэндотелиальном пространстве окисленных (модифицированных) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) вместо усиления гомеостатической функции макрофагов приводит к ее ослаблению с одновременным повышением воспалительного потенциала клеток, что, по-видимому, обуславливает трансформацию макрофагов в пенистые клетки, формирующие ядро атеросклеротической бляшки. Пусковым механизмом для радикальной смены функциональной активности макрофагов служит вмешательство еще одного сенсора липидов — TLR4. Взаимодействие модифицированных ЛНП с этим сигнализирующим рецептором приводит к подавлению гомеостатической сигнализации оксистеринов, индукции дополнительных транспортеров ЛНП и активации фагоцитарной активности макрофагов. Восстановление гомеостаза холестерина в этих условиях может быть достигнуто влиянием агонистов LXR и PPAR растительного происхождения, в связи с чем важной задачей является поиск лигандов PPAR в растительных продуктах питания, обладающих атеропротективным действием.

Ключевые слова: воспаление, атеросклероз, макрофаги, сенсоры липидов, оксистерини, нутриенты, продукты растительного происхождения.

Summary. In the article the inflammagenic modulation lipid signaling in arterial wall macrophages in the context of atherosclerosis and his targeting nutrientophylactic is analyzed. The homeostatic function of macrophages in normal («reverse transfer») and pathological condition for cholesterol is brought about using a system of lipid sensors. The most study oxysterol sensors (LXRs) are sensors for oxidized fatty acids and their derivatives (PPARs). LXR and PPAR activation results also in the inhibition of macrophage function related to inflammagenesis. The endothelium injury, local inflammation process and other pathological factors-induced accumulating of oxidized and other modified low density lipoprotein (LDL) in the subendothelial space, instead of stimulation of macrophage homeostatic function, leads to its weakening with a concurrent rise in the inflammation potentials of the cells. These shifts seem to drive macrophage transformation into foam cells that form the core of atherosclerotic plaque. The intervention of a additional lipid sensor, TLR4, can be a trigger for such radical change in macrophage functional activity. The interaction between modified LDL and this receptor results in inhibition of homeostatic oxysterol signaling, induction of additional LDL transporters into the cells, and activation of phagocytic function of macrophages. The reestablishment of cholesterol homeostasis in these circumstances might be achieved with administration of LXR and PPAR agonist plant-based food. Therefore, the design of lipid sensors ligands of food with atherosclerotic activity is importants.

Key words: inflammation, atherosclerosis, macrophages, oxysterol, nutrients, plant-based food.

Введение

Атеросклероз — комплекс событий в стенке крупных артериальных сосудов, конечный итог которых — образование липопротеиновой бляшки, способной при неблагоприятном сценарии дальнейшего развития привести к образованию тромба с ишемией окружающих тканей. Согласно гипотезам «ответа на повреждение» [50] и «ответа на задержку» [62] первичные жировые полосы появляются после повреждения эндотелия (провоцирующими являются ассоциированные с локальным инфламмагенезом факторы — курение, наследственная предрасположенность, артериальное давление, инфекция, проатерогенная диета). Это приводит к активации эндотелия и усилению экспрессии молекул адгезии, что обуславливает дальнейшее развитие провоспалительных событий благодаря вхождению моноцитов и Т-клеток в субэндотелиальное пространство, а также облегчает инфильтрацию атерогенных липопротеидов в сосудистую стенку.

Под действием колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF), секретируемого эндотелием и гладкомышечными клетками, моноциты дифференцируются в макрофаги преобладающего фенотипа M1. Аккумуляция липидов активирует макрофаги и превращает их в пенистые клетки. В интиму мигрируют гладкомышечные клетки, приобретающие пролиферативный фенотип с экспрессией факторов роста и молекул адгезии, что способствует задержке в интиме мигрировавших ранее макрофагов и Т-клеток [45].

Локализованные в сосудистой стенке макрофаги выполняют двойную функцию [1]. Во-первых, эти клетки — основные участники организации иммунновоспалительного ответа, врожденного и приобретенного, на повреждение эндотелия. Если причиной повреждения являются такие провоцирующие факторы, как курение, бактериальная инфекция, то благодаря взаимодействию липополисахарида стенки патогена с сигнализирующим

рецептором TLR4 (Toll-подобный рецептор) активируются фагоцитарная, антигенпродуцирующая функции макрофагов. Во-вторых, макрофаги — важнейшие клеточные элементы нормального и патологического липидного обмена.

В интактной сосудистой стенке небольшое количество макрофагов обеспечивает обратный транспорт холестерина из нормальных липопротеидов низкой плотности (нЛНП) в печень для утилизации и экскреции. В условиях накопления в субэндотелиальном пространстве модифицированных ЛНП (мЛНП) макрофаги перестают справляться с этой задачей и начинают усиленно накапливать липиды, превращаясь в пенистые клетки.

Взаимодействие с мЛНП существенно усиливает воспалительный потенциал макрофагов и, наоборот, воспалительные стимулы через триггеризацию продукции макрофагами радикальных форм кислорода вызывают усиленное образование мЛНП в сосудистой стенке с формированием порочного круга воспалительного ответа или аккумуляцию липидов. Таким образом, воспалительный ответ является основным звеном в инициации атеросклероза, а липидный обмен в макрофагах сосудистой стенки играет главную роль в развитии атеросклеротического процесса. Поэтому знание путей липидной сигнализации, функционирующих в условиях воспалительного ответа, может позволить врачам-клиницистам использовать в будущем наиболее эффективные инструменты (в т.ч. нутриентологические) борьбы с этой широко распространенной патологией [1].

Сенсоры холестерина макрофагов в условиях нормы

В роли сенсоров — белков или белковых компонентов, непосредственно взаимодействующих с липидом и/или липопротеидом и передающих сигналы об этом взаимодействии на эффекторные органы, могут выступать рецепторы липопрот-

теидов, а также рецепторы («мусорщики») плазматической мембраны, белки внутриклеточных мембран, транскрипционные факторы семейства ядерных рецепторов. Рассмотрение сигнализации с участием специализирующихся на сигнальной функции липидов, таких как эйкозаноиды, эндоканнабиноиды, сфинголипиды, выходит за рамки этого сообщения.

В интактной сосудистой стенке небольшая популяция макрофагов (преимущественно M2 фенотипа) обеспечивает элиминацию поступающих в субэндотелиальное пространство нЛНП путем захвата этих частиц и их компонентов (триглицеридов, фосфолипидов, свободного и этерифицированного холестерина), а также переноса свободного холестерина на формирующиеся частицы липопротеидов высокой плотности (ЛВП), которые переносятся током крови в печень.

Захват нЛНП происходит несколькими путями, которые можно разделить на две группы: связанные (насыщаемый захват) и несвязанные (пиноцитоз, ненасыщаемый захват) с рецепторами [16]. Опосредуемый рецепторами захват происходит с участием рецептора ЛНП (ЛНП-Рц), а также рецептора липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП-Рц) и отчасти ряда рецепторов-мусорщиков путем эндоцитоза комплексов липопротеидов с рецепторами. Этому захвату способствует предварительный гидролиз триглицеридов ЛНП липопротеидлипазой (ЛПЛ), экспрессируемой макрофагами и локализованной на их поверхности. Помимо транспорта липопротеидов в клетку, **ЛНП-Рц** и **ЛОНП-Рц** могут выполнять и сигнальную функцию благодаря их сенсорной активности и способности взаимодействовать с адапторным белком Dab1. Однако роль этой сигнализации для липидного обмена, в частности в макрофагах, остается малоисследованной.

Многофункциональный белок-1, родственник ЛНП-Рц (**LRP-1**), также обеспечивает эндоцитоз содержащих аполипопротеин E (apoE) липидов и служит сигнализирующим рецептором для этих лигандов [46, 85]. Более крупный внутриклеточный домен белков группы LRP (по сравнению с ЛНП-Рц и ЛОНП-Рц) обеспечивает взаимодействие LRP со значительно более широким спектром адапторных белков и проведение сигналов через дополнительные пути [16]. Эксперименты с делецией гена LRP-1 в макрофагах и гладкомышечных клетках выявили его атеропротективную активность, для реализации которой оказалась необходимой сигнальная функция LRP-1 [26]. Вместе с тем, обнаружено отличающее влияние LRP-1 макрофагов на окисление ЛНП под действием 12/15-липоксигеназы [80].

Рецепторы-мусорщики CD36 (транслоказа жирных кислот), SR-A («scavenger receptor-A»), LOX-1 (лектиноподобный рецептор окисленных

ЛНП) и некоторые другие обеспечивают эндоцитоз мЛНП, прежде всего окисленных. При этом сигнальную функцию могут выполнять и поступающие в клетку липидные компоненты мЛНП, и сами мЛНП как лиганды рецепторов-мусорщиков.

Полиненасыщенные жирные кислоты, например арахидоновая кислота, и продукты их частичного окисления, такие как гидроксикоизокотетраеновые кислоты, обладают сигнальными свойствами, являясь лигандами транскрипционных факторов PPAR (рецепторов активаторов пролиферации пероксисом) класса ядерных рецепторов. PPAR участвуют в контроле транскрипционной активности генов, связанных с обменом липидов, включая биосинтез и деградацию жирных кислот. Полиненасыщенные жирные кислоты ($\omega 3$ и $\omega 6$) и их гидроксипроизводные (15-гидроксикоизокотетраеновая кислота (15-НЕТЕ) и 13-гидроксикоизокотетраеновая кислота (13-НЕТЕ)) могут быть также агонистами другого ядерного рецептора — TR4, через который эти соединения способны усиливать экспрессию рецептора-мусорщика CD36 с соответствующим ускорением образования пенистых клеток при атерогенезе [79]. Линолевая кислота и другие ненасыщенные жирные кислоты (16:1 — 20:4) через TR4 способны также стимулировать экспрессию антиатерогенного apoE [71].

Сигнальными свойствами обладают и эфиры холестерина, а также продукты его частичного окисления — **оксистерины**, которые служат лигандами нескольких внутриклеточных сенсоров. Первая группа сенсоров оксистерина представлена двумя изоформами (α и β) еще одного транскрипционного фактора ядерных рецепторов — **LXR** (рецептора X печени). Контролируемые LXR гены связаны прежде всего с обменом самого холестерина, а также с обменом жирных кислот.

Вторая группа сенсоров **оксистерина**, локализованная в эндоплазматическом ретикулуме, представлена парой взаимодействующих между собой белков **SCAP** (белка расщепления-активации SREBP (белка, связывающего стеринчувствительные элементы)) и **INSIG** (генный продукт, индуцируемый инсулином). SCAP и INSIG опосредуют негативное действие холестерина и оксистерина соответственно на активность транскрипционных факторов SREBP-1 и SREBP-2 путем подавления их активности при ограниченном протеолизе предшественников, происходящем в эндоплазматическом ретикулуме и комплексе Гольджи. Механизм этого ингибирования включает в себя стимуляцию либо лигандами SCAP, либо лигандами INSIG взаимодействия данных белков между собой, обеспечивающего удержание предшественников SREBP в эндоплазматическом ретикулуме [9].

SREBP-1 и SREBP-2 участвуют в регуляции генов, преимущественно связанных с обменом

жирных кислот и холестерина соответственно. Одним из общих лигандов LXR и SCAP/INSIG является 24(S),25-эпоксихолестерин. Этот оксистерин уникален тем, что образуется параллельно с холестерином при биосинтезе *de novo* из общего предшественника 2,3(S)-монооксидосквалена. Путем ингибирования процессинга предшественника SREBP в эндоплазматическом ретикулуме 24(S),25-эпоксихолестерин подавляет экспрессию ЛНП-Рц, снижая тем самым поступление экзогенного холестерина в клетку, и подавляет экспрессию лимитирующего фермента биосинтеза холестерина 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (HMGCR), уменьшая биосинтез холестерина *de novo*, а через активацию LXR стимулирует экспрессию транспортера холестерина ABCA1, обеспечивая ускоренный экспорт холестерина из клеток [77].

В роли сенсора холестерина может выступать белок-предшественник амилоида (**APP**). Предполагается, что благодаря взаимодействию с холестерином в мембране этот белок подвергается протеолитическому процессингу с образованием пептидных продуктов, способных подавлять экспрессию гена LRP-1 и активность HMGCR [11].

Оксистеринсвязывающий белок (**OSBP**), возможно, реагирует на баланс в клетке холестерина и оксистеринов. Показано, что связывание холестерина с OSBP через ассоциированную протеинфосфатазу и регулируемую внеклеточными сигналами киназу (ERK) сказывается на активности SREBP и контролируемых им генов [74, 82]. Белки, родственные OSBP (**PRP**), по-видимому, также способны выполнять функцию сенсоров холестерина. В частности, ORP8, экспрессируемый в макрофагах и специфически связывающий 25-гидрооксихолестерин, может ингибировать экспрессию АТФ-связывающего кассетного транспортера холестерина ABCA1 посредством пока еще неустановленного механизма [83].

Функцию сенсора холестерина может выполнять также рецептор-мусорщик B1 (**SR-B1**). Экспрессируемый на плазматической мембране макрофагов, SR-B1 способен взаимодействовать с акцептором холестерина (ЛВП) и служит одним из элементов системы обратного транспорта холестерина. Сигнал SR-B1 замыкается, в частности, на активации эндотелиальной нитрооксидсинтазы [8].

В целом, взаимодействие липидных лигандов с большинством перечисленных сенсоров сопровождается гомеостатическими реакциями, направленными на поддержание содержания липидов в клетке на стационарном уровне. Особенно тщательно контролируется в клетке содержание свободного холестерина, поскольку избыток и самого холестерина, и его окисленных производных оказывает цитотоксическое дей-

ствие, индуцируя, в частности, реакции апоптоза [2, 3, 22, 70].

Роль LXR (рецептора X печени)

в гомеостатической липидной сигнализации

LXR α и LXR β — транскрипционные факторы класса ядерных рецепторов, действующие в форме гетеродимеров с рецепторами X ретиноидов (RXR, изоформы α , β , γ , класс ядерных рецепторов). LXR α экспрессируется преимущественно в клетках, участвующих в обмене липидов (печени, коры надпочечников, кишечника, жировой ткани, макрофагах). LXR β распространен более широко [15].

Функциональная значимость сигнализации оксистеринов через LXR α *in vivo* показана на мышах с нокаутом гена LXR α : у этих животных при скормливании обогащенной холестерином пищи наблюдается быстрая аккумуляция холестерина в печени преимущественно из-за нарушения индукции оксистеринами экспрессии лимитирующего фермента биосинтеза желчных кислот из холестерина — цитохрома [54]. В регуляторной области гена CYP7A крысы и мыши выявлено несколько LXRE, отсутствующих в гене человека, что объясняет видовые различия в толерантности к избытку холестерина [18].

Для обмена холестерина в целостном организме не менее важна функция LXR в регуляции оксистеринами обратного транспорта холестерина из периферических тканей в печень. Лиганды LXR стимулируют экспрессию белков обратного транспорта холестерина, повышая тем самым содержание ЛВП. Кроме того, лиганды LXR также ингибируют всасывание пищевого холестерина в кишечнике [57]. Известно, что вклад изоформ LXR в регуляцию обмена холестерина может варьировать в зависимости от генетического фона и нагрузки пищевым холестерином. В условиях нормального поступления холестерина у мышей LXR α (-/-) отклонений в обмене холестерина не отмечено, что свидетельствует о компенсации недостаточности α за счет функционирования LXR α . Однако, при двойном нокауте с одновременной недостаточностью LXR α и апоЕ (нарушение образования ЛВП на периферии и их захвата печенью) и в условиях холестериновой нагрузки LXR β уже не справляется с потребностью в регуляции, и аккумуляция холестерина в клетках периферических тканей существенно возрастает, сопровождаясь развитием атеросклероза. Введение синтетических лигандов LXR в этих условиях позволяло смягчить данные симптомы [14].

SREBP: что нового? SREBP-1с и SREBP-2 представляют собой транскрипционные факторы, активность которых подавляется на посттрансляционном уровне холестерином и оксистеринами путем блокирования протеолитического процессинга предшественников в эндоплазматическом

ретикулуме и комплексе Гольджи. Система блокирования функционирует по принципу «все или ничего» с уровнем порога, зависящем от экспрессии и активности сенсоров стерина, SCAP INSIG [56]. В отсутствии этого блока, т. е. при содержании свободного холестерина в эндоплазматическом ретикулуме ниже порогового, ведущую роль в регуляции активности SREBP играет интенсивность транскрипции их генов [7, 37, 44].

PPAR: загадки остаются. Ядерные рецепторы жирных кислот группы PPAR (α , β/δ γ) в форме гетеродимеров с рецепторами X ретиноидов (RXR) взаимодействуют с PPAR-чувствительными элементами (PPRE) контролируемых генов. Большинство природных PPRE может регулироваться более чем одним изотипом PPAR [30, 73].

Как и в случае с LXR и SREBP, активность PPARs может регулироваться несколькими способами, включая активацию лигандами, посттрансляционные модификации (например, фосфорилирование) и экспрессию на уровне транскрипции. Принято считать, что эндогенными лигандами PPAR служат жирные кислоты и их производные [41], однако какие из этих соединений являются физиологическими регуляторами PPAR, остается неясным.

PPAR α в отличие от PPAR способен взаимодействовать с насыщенными жирными кислотами. Допускается, что эндогенными лигандами PPAR α служат эндоканнабиноиды [66]. Однако весьма высокая эффективная концентрация ($EC_{50} = 10\text{--}30$ мкМ) в отношении PPAR α эндоканнабиноидов разных химических групп (простого эфира ноладина, анандамина, виродхамина) ставит под вопрос физиологическую значимость выявляемого взаимодействия.

На роль естественных регуляторов PPAR β/δ (а также PPAR α) могут претендовать нитрированные насыщенные жирные кислоты. Их суммарное содержание в крови человека приближается к 1 мкМ — концентрации, оказывающей выраженное влияние на активность PPARs. Однако среди PPARs наиболее чувствительным к нитропроизводным жирных кислот является PPAR γ [10], так что именно эта изоформа PPAR, по-видимому, должна в первую очередь опосредовать влияние изменений содержания нитрированных жирных кислот на функции печени.

Рассматривая липидную сигнализацию в макрофагах сосудистой стенки, следует иметь в виду гетерогенность макрофагов. Одни и те же моноциты периферической крови могут дифференцироваться *in vitro* под действием колониестимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF) и колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF) в две субпопуляции макрофагов (GM- и M-макрофаги). Сходное действие на дифференцирование макрофагов оказывают соответ-

ственно Th2 и Th1-цитокины. Макрофаги двух популяций существенно различаются по морфологии и уровню экспрессии разных групп белков и, следовательно, по функциям [64].

CD68⁺/CD14⁺-клетки, напоминающие M-макрофаги, и CD68⁺/CD14⁺-клетки, напоминающие GM-макрофаги, выявляются и в неповрежденных участках сосудов, и в атеросклеротических повреждениях, но в разных соотношениях: в первом случае преобладают CD68⁺/CD14⁺-клетки, во втором — CD68⁺/CD14⁺-клетки. M-макрофаги рассматриваются как более агрессивные в плане атерогенеза по ряду признаков: они секретируют на более высоком уровне ряд провоспалительных цитокинов и ростовых факторов, а благодаря экспрессии CD14 они обладают более широкими возможностями в запуске реакций врожденного иммунитета в ответ на влияние бактериальных патогенов [40]. Эти клетки интенсивно аккумулируют холестерин ЛНП по сравнению с GM-макрофагами и обладают меньшим потенциалом обратного транспорта холестерина из-за более слабой экспрессии сенсоров липидов PPAR γ и LXR α , а также их мишеней (CYP27A1, ApoE, ABCG1) [75].

Следует отметить, что PPAR γ служит одним из посредников формирования альтернативного фенотипа макрофагов и играет важную роль в стимуляции β -окисления жирных кислот в макрофагах [13], что должно препятствовать их трансформации в пенистые клетки. Экспрессия PPAR γ не связана с функциональными последствиями фосфорилирования и с фенотипом макрофагов, а их активация не влияет на направленность дифференцирования моноцитов [13]. Возможность модуляции активности PPARs фосфорилированием формирует основу для вмешательства разнообразных гормонов, ростовых факторов, цитокинов, режима питания в системе регуляции, контролируемой жирными кислотами через PPARs.

Проатерогенные сенсоры окисленных липидов

В макрофагах функционирует система ауторегуляции обмена липидов, направленная преимущественно на ограничение содержания свободного холестерина. Эта система включает в себя группу тесно связанных между собой сенсоров липидов, преимущественно окисленных производных холестерина и жирных кислот. Существенно большая эффективность оксиплипидов в качестве агонистов LXR, PPAR, INSIG по сравнению с исходным холестерином и жирными кислотами должна была бы обеспечивать более действенную защиту от аккумуляции липидов в макрофагах и от их трансформации в пенистые клетки в присутствии модифицированных (окисленных) ЛНП по сравнению с немодифицированными ЛНП. В действительности именно модифицированные ЛНП являются атерогенны-

ми [65]. Очевидно, на базальную систему ауторегуляции накладывается действие других факторов, включая эффекты оксипиридов через иные сенсоры, противодействующие этой системе.

На роль проатерогенного сенсора оксипиридов может претендовать контролирующий иммунореспонсивный ответ белок (TLR4, Toll-подобный рецептор4), который в дополнение к липополисахаридам бактериальных патогенов распознает минимально модифицированные ЛНП и входящие в их состав гидроперекиси эфиров холестерина [50]. Связывание этих лигандов с TLR4 макрофагов благодаря активации каскадов протеинкиназ и малых G-белков приводит к реорганизации активного цитоскелета и индукции макропиноцитоза фрагментов ЛНП [20], на фоне стимуляции продукции провоспалительных цитокинов [28]. Источником гидроперекисей эфиров холестерина в составе окисленных ЛНП, по-видимому, служат сами макрофаги. Предполагается, что эфиры холестерина интактных ЛНП доставляются в клетку с помощью многофункционального белка-1 (LRP-1), а также подвергаются окислению под действием 12/15-липоксигеназы и вновь переносятся на ЛНП с участием LRP-1 [69]. Аккумуляция окисленных ЛНП в субэндотелиальном пространстве на фоне локального воспалительного процесса служит сигналом для дальнейшего развития этого процесса. Поступающие в клетку оксистерины через свой сенсор LXR повышают экспрессию гена TLR4, промотор которого содержит LXRE [25]. Лиганды PPAR γ и PPAR α оказывают, напротив, ингибирующее действие на экспрессию TLR4 (и TLR2) [23, 81].

Взаиморегуляция сигнализации LXR и TLR рассматривается в настоящее время в качестве одного из ведущих механизмов атерогенеза [1, 32]. TLR составляет семейство сигнализирующих рецепторов, реагирующих на общие для ряда патогенов детерминанты и играющих важнейшую роль в развитии врожденной иммунной реакции и в подготовке к индукции приобретенного иммунитета, на фоне стимуляции фагоцитарной активности [78]. Стимуляция фагоцитоза обеспечивает не только элиминацию патогена, но и усиление захвата содержащих холестерин липопротеидных частиц. Активации фагоцитоза через TLR — сложный, малоизученный процесс, включающий продукцию экспрессии индуцируемого ретиноевой кислотой гена-1 (RIG-1) и активацию зависимых от него малых гуанозинтрифосфатаз (GTPаз), полимеризацию актина, рекрутирование регулятора ветвления актина Arp3/3 [42], кооперацию TLR и рецептора-мусорщика SR-A [4], что ведет к амплификации индуцируемого фагоцитоза [28]. Хотя повышение содержания холестерина в макрофагах в качестве одного из элементов ауторегуляции включает в себя подавление экспрессии SR-A [47], этот негативный эффект, очевидно, преодолевается дей-

ствием проатерогенных факторов. Одним из таких факторов может быть интерферон γ , сайт активации которым выявлен в промоторе гена SR-A [27].

Хотя повышение аккумуляции липидов в макрофагах является шагом в направлении формирования пенных клеток, эта аккумуляция служит одновременно и фактором, сдерживающим развитие атеросклероза путем подавления воспалительного ответа. Обнаружено, что стимулирующее действие инфекции *Chlamydia pneumoniae* на атеросклероз и уровень провоспалительных цитокинов на модели мышей с недостаточностью apoE зависит от TLR1 и TLR4 и сдерживается TLR2 [52]. Активация бактериальным липополисахаридом генов (TNF α и IL-1 β) воспаления, iNOS, COX2, MMP9 и провоспалительных цитокинов в макрофагах ингибировалась лигандами LXR и зависела от присутствия LXR α и LXR β . Ингибирование активности генов воспаления фосфорилированием LXR возможно с помощью механизма трансрепрессии без прямого взаимодействия LXR с ДНК и включает блокаду диссоциации комплексов транскрипционных факторов NF-kB и AP-1 с корепрессором NCoR. Посредством сходного механизма лиганды LXR могут ингибировать индуцированную провоспалительными цитокинами экспрессию белка острой фазы и компонента Р сывороточного амилоида (SAP) в клетках печени [12].

Один из путей поступления атерогенных окисленных ЛНП в клетки обеспечивается лектиноподобным рецептором окисленных ЛНП (LOX-1). На роль LOX-1 в атерогенезе указывают данные о значительно сниженном атеросклеротическом повреждении у мышей с делецией гена LOX-1 [49]. В макрофагах, клетках эндотелия и гладкомышечных клетках сосудов окисленные ЛНП способны индуцировать экспрессию LOX-1 [5]. Этот эффект воспроизводится жирными кислотами и лизофосфатидилхолином, которые могут входить в состав окисленных ЛНП [33, 61]. Сенсором этих компонентов ЛНП (или их производных) в данном случае может служить PPAR α : именно агонисты PPAR α , но не агонисты PPAR β/δ и PPAR γ индуцируют экспрессию LOX-1 в макрофагах и эндотелиоцитах [17, 29]. Лиганды PPAR γ , напротив, способны подавлять индуцированную TNF α экспрессию LOX-1 [19].

Стимуляция жирными кислотами экспрессии LOX-1 может иметь отношение к предрасположенности к атерогенезу лиц, страдающих сахарным диабетом и ожирением из-за повышенного содержания свободных жирных кислот в крови. Подавление экспрессии LOX-1 *in vitro* и *in vivo* ингибиторами (статины) HMG-CoA-редуктазы, ключевого фермента биосинтеза холестерина [31], позволяет предполагать, что оксистерины окисленных ЛНП также могут стимулировать экспрессию LOX-1, однако прямые свидетельства о влиянии оксистерина, LXR или SREBR на LOX-1

отсутствуют. Взаимодействие окисленных ЛНП с LOX-1 клеток эндотелия сопровождается изменениями в экспрессии многих генов, связанных с воспалением, адгезией клеток и внутриклеточным проведением сигналов [48]. Однако механизм проведения сигнала LOX-1 недостаточно исследован. Таким образом, окисленные ЛНП могут стимулировать аккумуляцию липидов в клетках сосудов путем индукции экспрессии LOX-1.

Рецептор-мусорщик CD36 играет важную роль в захвате макрофагами окисленных липопротеидов. Процесс захвата напоминает макропиноцитоз, но отличается от него по размеру образующихся в клетке везикул и по спектру участвующих в нем белков [21]. Зависимый от CD36 захват окисленных ЛНП сопровождается подавлением миграции клеток, что может иметь существенное значение для ранних стадий атерогенеза [53].

В целом, модифицированные (окисленные) ЛНП и их компоненты, действуя несколькими путями, ослабляют атерогенную липидную сигнализацию. Однако липопротеидная сигнализация с поверхности клеток, по-видимому, не исчерпывается сигнализацией перечисленными выше рецепторами. Обнаружено, что индукция провоспалительного цитокина, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), в макрофагах под действием окисленных ЛНП происходит и в отсутствие их рецепторов-мусорщиков CD36, SR-A и LOX-1 и не требует поступления ЛНП в клетку [58].

Перспективы терапевтического воздействия биоактивными компонентами растительных продуктов

Лиганды сенсоров липидов, например LXR и PPAR γ , оказывают выраженное атеропротективное действие и прежде всего благодаря их негативному влиянию на два ключевых для атеросклероза процесса: воспалительный ответ и аккумуляцию липидов в клетках сосудистой стенки [51, 59]. К сожалению, практически все известные сегодня агонисты сенсоров липидов вызывают выраженные побочные эффекты, связанные с их действием на другие органы и системы. Например, лиганды LXR вызывают аккумуляцию триглицеридов в печени, триглицеридемию и повышение холестерина ЛНП [14, 26]. Поэтому предпринимаются все новые попытки создания селективных аналогов, которые воспроизводили бы только желательные эффекты полных агонистов.

Оказалось, что некоторые компоненты растительных продуктов питания могут действовать как лиганды липидного сенсора PPAR γ , вызывая различные эффекты, включающие их противовоспалительное, антидиабетическое и противоатеросклеротическое действие [35, 36, 55, 67, 72, 84].

Капсацин — биологически активный компонент стручкового перца — оказался не только активным

модулятором метаболизма и терморегуляции [38, 76], но и обладал выраженными противовоспалительными свойствами [39]. В адипоцит/макрофаг-ассоциированной кокультуре капсацин тормозил экспрессию и секрецию IL-6 и MCP-1 [34] на фоне снижения активности NF- κ B, медируемого PPAR γ -зависимой активацией [34]. Кроме этого, капсацин супрессировал миграцию макрофагов, а также высвобождение провоспалительных медиаторов. Эти свидетельства демонстрируют возможности капсацина в контроле процессов развития инсулинорезистентности и диабет-ассоциированного атерогенеза.

У изопреноидов (терпеноидов), содержащихся во многих растительных продуктах питания [24] и отличающихся большим спектром биологических свойств (антидиабетических, противовоспалительных, антигиперхолестеринемических), а также у дитерпенов из сосновой хвои [6], выявлены противовоспалительные эффекты на макрофагах, которые медиировались активацией PPAR γ [67]. Введение продуктов дитерпеновой фракции мышам (линия KK-Ay), содержащихся на высокожировом скормливании, супрессировало продукцию провоспалительных медиаторов (MCP-1 и TNF α) и редуцировало инфильтрацию макрофагов у мышей (линия HED-fed) [36]. Продукты дитерпеновой фракции способствовали активации PPAR α , который преимущественно включался в метаболизм липидов [35], и совместно с PPAR α / δ агонистом обладали целебными свойствами в контроле развития инфламмагенеза, инсулинорезистентности и диабет-ассоциированного атеросклероза.

Аураптен (монотерпен) — компонент продуктов цитрусовых растений, содержащийся в кожуре, оказался биоактивным соединением со свойствами PPAR α / δ агониста [43, 68]. В кокультуре (макрофаги/адипоциты) аураптен проявлял свойства регулятора транскрипции геном мишеней PPAR γ , индуцируя экспрессию и секрецию адипонектина и тормозя MCP-1 в макрофагах [43]. В ряде сообщений отмечено кооперативное действие PPAR γ и PPAR α агонистов, улучшающее накопление глюкозы адипоцитами на фоне снижения уровней глюкозы в крови и нормализации процесса диабет-ассоциированного атеросклероза [63, 72]. Необходимы дальнейшие изыскания для выявления возможного ингибирующего действия аураптена на хроническое системное воспаление низких градаций при атеросклерозе на фоне развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа.

В заключение необходимо отметить, что лиганды PPAR природного происхождения с повышенной способностью к фосфорилированию своих рецепторов могли бы найти более интенсивное применение в лечении или профилактике атеросклероза, а также других хронических неинфекционных заболеваний инфламмагенной природы.

ЛІТЕРАТУРА

1. Залесский В.Н. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутри-ентопротекция и терапия / В.Н. Залесский, Т.И. Гавриленко. —К.: Віпол, 2008. —591 с.
2. Залесский В.Н. Апоптоз-зависимая дисфункция эндотелия и атеросклероз / В.Н. Залесский, О.Б. Дынник // Кровообіг та гемостаз. —2003. —№ 2. —С. 22–28.
3. Залесский В.Н. Механизмы цитотоксических эффектов активных молекул кислорода и развития апоптоза / В.Н. Залесский, Н.В. Великая // Соврем. пробл. токсикологии. —2003. —№ 1. —С. 11–17.
4. Pivotal Advance: Toll-like receptor regulation of scavenger receptor-A-mediated phagocytosis / E. Amiel, A. Alonso, S. Uematsu [et al.] // J. Leukoc. Biol. —2009. —85(4). —P. 595–605.
5. Induction of lectin-like oxidized LDL receptor by oxidized LDL and lysophosphatidylcholine in cultured endothelial cells / [T. Aoyama, H. Fujiwara, T. Masaki, T. Sawamura] // J. Mol. Cell Cardiol. —1999. —31(12). —P. 2101–2114.
6. Aranda F.J. The interaction of abietic acid with phospholipid membranes / F.J. Aranda, J. Villalain // Biochim. Biophys. Acta. —1997. —1327(2). —P. 171–180.
7. Growth factor-induced phosphorylation of sterol regulatory element-binding proteins inhibits sumoylation, thereby stimulating the expression of their target genes, low density lipoprotein uptake, and lipid synthesis / M. Arito, T. Horiba, S. Hachimura [et al.] // J. Biol. Chem. —2008. —283(22). —P. 15224–15231.
8. Cholesterol binding, efflux, and a PDZ-interacting domain of scavenger receptor-BI mediate HDL-initiated signaling / C. Assanasen, C. Mineo, D. Seetharam [et al.] // J. Clin. Invest. —2005. —115(4). —P. 969–977.
9. Sterol-regulated transport of SREBPs from endoplasmic reticulum to Golgi: oxysterols block transport by binding to Insig / A. Badhkrishnan, Y. Ikeda, H.J. Kwon [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. —2007. —104(16). —P. 6511–6518.
10. Fatty acid transduction of nitric oxide signaling: multiple nitrated unsaturated fatty acid derivatives exist in human blood and urine and serve as endogenous peroxisome proliferator-activated receptor ligands / P.R. Baker, Y. Lin, F.J. Schopfer [et al.] // J. Biol. Chem. —2005. —280(51). —P. 42464–42475.
11. Structural studies of the transmembrane C-terminal domain of the amyloid precursor protein (APP): does APP function as a cholesterol sensor? / A.J. Beel, C.K. Mobley, H.J. Kim [et al.] // Biochemistry. —2008. —47(36). —P. 9428–9446.
12. A nuclear receptor corepressor-dependent pathway mediates suppression of cytokine-induced C-reactive protein gene expression by liver X receptor / F. Blaschke, Y. Takata, E. Caglayan [et al.] // Circ. Res. —2006. —99(12). —P. e88–e99.
13. Unlike PPARgamma, PPARalpha or PPARbeta/delta activation does not promote human monocyte differentiation toward alternative macrophages / M.A. Bouhrel, J. Brozek, B. Derudas [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. —2009. —386(3). —P. 459–462.
14. Ligand activation of LXR beta reverses atherosclerosis and cellular cholesterol overload in mice lacking LXR alpha and apoE / M.N. Bradley, C. Hong, M. Chen [et al.] // J. Clin. Invest. —2007. —117(8). —P. 2337–2346.
15. Liver X receptor activation induces the uptake of cholesteryl esters from high density lipoproteins in primary human macrophages / S. Bultel, L. Helin, V. Clavey [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. —2008. —28(12). —P. 2288–2295.
16. Fluorescent pegylated nanoparticles demonstrate fluid-phase pinocytosis by macrophages in mouse atherosclerotic lesions / [C. Buono, J.J. Anzinger, M. Amar, H.S. Kruth] // J. Clin. Invest. —2009. —119(5). —P. 1373–1381.
17. Differential effects of peroxisome proliferator-activated receptor activators on the mRNA levels of genes involved in lipid metabolism in primary human monocyte-derived macrophages / A. Cabrero, M. Cubero, G. Llavernas [et al.] // Metabolism. —2003. —52(5). —P. 652–657.
18. Chiang J.Y. Regulation of cholesterol 7alpha-hydroxylase gene (CYP7A1) transcription by the liver orphan receptor (LXRalpha) / J.Y. Chiang, R. Kimmel, D. Stroup // Gene. —2001. —262(1/2). —P. 257–265.
19. PPARgamma ligands inhibit TNF-alpha-induced LOX-1 expression in cultured endothelial cells / [Y. Chiba, T. Ogita, K. Ando, T. Fujita] // Biochem. Biophys. Res. Commun. —2001. —286(3). —P. 541–546.
20. Lipoprotein accumulation in macrophages via toll-like receptor-4-dependent fluid phase uptake / S.H. Choi, R. Harkewicz, J.H. Lee [et al.] // Circ. Res. —2009. —104(12). —P. 1355–1363.
21. Uptake of oxidized low density lipoprotein by CD36 occurs by an actin-dependent pathway distinct from macropinocytosis / R.F. Collins, N. Touret, H. Kuwata [et al.] // J. Biol. Chem. —2009. —284(44). —P. 30288–30297.
22. Pivotal advance: macrophages become resistant to cholesterol-induced death after phagocytosis of apoptotic cells / D. Cui, E. Thorp, Y. Li [et al.] // J. Leukoc. Biol. —2007. —82(5). —P. 1040–1050.
23. Pioglitazone inhibits Toll-like receptor expression and activity in human monocytes and db/db mice / [M.R. Dasu, S. Park, S. Devaraj, I. Jialal] // Endocrinology. —2009. —150(8). —P. 3457–3464.

24. Impact of lemongrass oil, an essential oil, on serum cholesterol / C.E. Elson, G.L. Underbakke, P. Hanson [et al.] // *Lipids*. —1989. —24(8). —P. 677–679.
25. Liver X receptor activation potentiates the lipopolysaccharide response in human macrophages / C. Fontaine, E. Rigamonti, A. Nohara [et al.] // *Circ. Res.* —2007. —101(1). —P. 40–49.
26. Inactivation of the LRP1 intracellular NPxYxxL motif in LDLR-deficient mice enhances postprandial dyslipidemia and atherosclerosis / P.L. Gordts, S. Reekmans, A. Lauwers [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* —2009. —29(9). —P. 1258–1264.
27. Identification of a gamma-interferon-responsive element in the promoter of the human macrophage scavenger receptor A gene / [T. Grewal, E. Priceputu, J. Davignon, L. Bernier] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* —2001. —21(5). —P. 825–831.
28. Cholesteryl ester hydroperoxides are biologically active components of minimally oxidized low density lipoprotein / R. Harkewicz, K. Hartvigsen, F. Almazan [et al.] // *J. Biol. Chem.* —2008. —283(16). —P. 10241–10251.
29. Peroxisome proliferator-activated receptor α ligands increase lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 expression in vascular endothelial cells / K. Hayashida, N. Kume, M. Minami [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* —2001. —947. —P. 370–372.
30. Meta-analysis of primary target genes of peroxisome proliferator-activated receptors / [M. Heindriemi, J.O. Uski, T. Degenhardt, C. Carlberg] // *Genome Biol.* —2007. —8(7). —P. R147.
31. Pravastatin inhibits expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits: a new pleiotropic effect of statins / O. Hofnagel, B. Luechtenborg, H. Eschert [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* —2006. —26(3). —P. 604–610.
32. Hong C. Coordination of inflammation and metabolism by PPAR and LXR nuclear receptors / C. Hong, P. Tontonoz // *Curr. Opin. Genet. Dev.* —2008. —18(5). —P. 461–467.
33. Palmitic acid enhances lectin-like oxidized LDL receptor (LOX-1) expression and promotes uptake of oxidized LDL in macrophage cells / [J. Ishiyama, R. Taguchi, A. Yamamoto, K. Murakami] // *Atherosclerosis*. —2010. —209(1). —P. 118–124.
34. Capsaicin, a spicy component of hot peppers, modulates adipokine gene expression and protein release from obese-mouse adipose tissues and isolated adipocytes, and suppresses the inflammatory responses of adipose tissue macrophages / J.H. Kang, C.S. Kim, I.S. Han [et al.] // *FEBS Lett.* —2007. —581(23). —P. 4389–4396.
35. Dehydroabiatic acid, a phytochemical, acts as ligand for PPARs in macrophages and adipocytes to regulate inflammation / M.S. Kang, S. Hirai, T. Goto [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* —2008. —369(2). —P. 333–338.
36. Dehydroabiatic acid, a diterpene, improves diabetes and hyperlipidemia in obese diabetic KK-Ay mice / M.S. Kang, S. Hirai, T. Goto [et al.] // *Biofactors*. —2009. —35(5). —P. 442–448.
37. Rosiglitazone induction of Insig-1 in white adipose tissue reveals a novel interplay of peroxisome proliferator-activated receptor γ and sterol regulatory element-binding protein in the regulation of adipogenesis / H.R. Kast-Woelbern, S.L. Dana, R.M. Cesario [et al.] // *J. Biol. Chem.* —2004. —279(23). —P. 23908–23915.
38. Capsaicin-induced beta-adrenergic action on energy metabolism in rats: influence of capsaicin on oxygen consumption, the respiratory quotient, and substrate utilization / T. Kawada, T. Watanabe, T. Takaishi [et al.] // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* —1986. —183(2). —P. 250–256.
39. Capsaicin exhibits anti-inflammatory property by inhibiting I κ B- α degradation in LPS-stimulated peritoneal macrophages / C.S. Kim, T. Kawada, B.S. Kim [et al.] // *Cell Signal.* —2003. —15(3). —P. 299–306.
40. Kleemann R. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice / R. Kleemann, S. Zadelaar, T. Kooistra // *Cardiovasc. Res.* —2008. —79(3). —P. 360–376.
41. Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology / [S.A. Kliewer, H.E. Xu, M.H. Lambert, T.M. Willson] // *Recent Prog. Horm. Res.* —2001. —56. —P. 239–263.
42. An essential role for RIG-I in toll-like receptor-stimulated phagocytosis / L. Kong, L. Sun, H. Zhang [et al.] // *Cell Host Microbe*. —2009. —6(2). —P. 150–161.
43. Citrus auraptene acts as an agonist for PPARs and enhances adiponectin production and MCP-1 reduction in 3T3-L1 adipocytes / K. Kuroyanagi, M.S. Kang, T. Goto [et al.] // *Biochem. Biophys. Res Commun.* —2008. —366(1). —P. 219–225.
44. Insulin-activated Erk-mitogen-activated protein kinases phosphorylate sterol regulatory element-binding Protein-2 at serine residues 432 and 455 in vivo / J. Kotzka, S. Lehr, G. Roth [et al.] // *J. Biol. Chem.* —2004. —279(21). —P. 22404–22411.
45. Lawson C. ICAM-1 signaling in endothelial cells / C. Lawson, S. Wolf // *Pharmacol. Rep.* —2009. —61(1). —P. 22–32.
46. LDL receptor-related protein 1: unique tissue-specific functions revealed by selective gene knockout studies / [A.P. Lillis, L.B. Van Duyn, J.E. Murphy-Ullrich, D.K. Strickland] // *Physiol. Rev.* —2008. —88(3). —P. 887–918.
47. Cholesterol regulation of genes involved in sterol trafficking in human THP-1 macrophages / G. Llaverias, D. Lacasa, M. Vazquez-Carrera [et al.] // *Mol. Cell Biochem.* —2005. —273(1/2). —P. 185–191.

48. LOX-1-dependent transcriptional regulation in response to oxidized LDL treatment of human aortic endothelial cells / M.D. Mattaliano, C. Huard, W. Cao [et al.]// *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* —2009. —296(6). —P. C1329–C1337.
49. Deletion of LOX-1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet / J.L. Mehta, N. Sanada, C.P. Hu [et al.]// *Circ. Res.* —2007. —100(11). —P. 1634–1642.
50. Toll-like receptor-4 and lipoprotein accumulation in macrophages / [Y.I. Miller, S.H. Choi, L. Fang, R. Harkewicz]// *Trends Cardiovasc. Med.* —2009. —19(7). —P. 227–232.
51. The role of PPAR-gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake / K.J. Moore, E.D. Rosen, M.L. Fitzgerald [et al.]// *Nat. Med.* —2001. —7(1). —P. 41–47.
52. TLR/MyD88 and liver X receptor alpha signaling pathways reciprocally control Chlamydia pneumoniae-induced acceleration of atherosclerosis / Y. Naiki, R. Sorrentino, M.H. Wong [et al.]// *J. Immunol.* —2008. —181(10). —P. 7176–7185.
53. Park Y.M. CD36 modulates migration of mouse and human macrophages in response to oxidized LDL and may contribute to macrophage trapping in the arterial intima / Y.M. Park, M. Febbraio, R.L. Silverstein // *J. Clin. Invest.* —2009. —119(1). —P. 136–145.
54. Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR alpha / D.J. Peet, S.D. Turley, W. Ma [et al.]// *Cell.* —1998. —93(5). —P. 693–704.
55. Pharmacophore-driven identification of PPAR agonists from natural sources / R.K. Petersen, K.B. Christensen, A.N. Assimopoulou [et al.]// *J. Comput. Aided. Mol. Des.* —2011. —25(2). —P. 107–116.
56. Switch-like control of SREBP-2 transport triggered by small changes in ER cholesterol: a delicate balance / [A. Radhakrishnan, J.L. Goldstein, J.G. McDonald, M.S. Brown]// *Cell Metab.* —2008. —8(6). —P. 512–521.
57. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers / J.J. Repa, S.D. Turley, J.A. Lobaccaro [et al.]// *Science.* —2000. —289(5484). —P. 1524–1529.
58. Riaz M. VEGF secretion by macrophages is stimulated by lipid and protein components of OxLDL via PI3-kinase and PKCzeta activation and is independent of OxLDL uptake / M. Riaz, J.H. Chen, U.P. Steinbrecher // *Atherosclerosis.* —2009. —204(1). —P. 47–54.
59. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation / M. Ricote, A.C. Li, T.M. Willson [et al.]// *Nature.* —1998. —391(6662). —P. 79–82.
60. Ross R. Studies of primate arterial smooth muscle cells in relation to atherosclerosis / R. Ross, J. Glomset // *Adv. Exp. Med. Biol.* —1974. —43(0). —P. 265–279.
61. LOX-1 augments oxLDL uptake by lysoPC-stimulated murine macrophages but is not required for oxLDL clearance from plasma / D.F. Schaeffer, M. Riaz, K.S. Parhar [et al.]// *J. Lipid. Res.* —2009. —50(8). —P. 1676–1684.
62. Schwenke D.C. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. I. Focal increases in arterial LDL concentration precede development of fatty streak lesions / D.C. Schwenke, T.E. Carew // *Arteriosclerosis.* —1989. —9(6). —P. 895–907.
63. Biochemical mechanism of insulin sensitization, lipid modulation and anti-atherogenic potential of PPAR alpha/gamma dual agonist: Ragaglitazar / S. Sharma, A. Sowjanya, M. Kumari [et al.] // *Life Sci.* —2006. —80(3). —P. 235–244.
64. Shibata N. Regulation of macrophage function in inflammation and atherosclerosis / N. Shibata, C.K. Glass // *J. Lipid. Res.* —2009. —50, suppl. —P. S277–S281.
65. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity / D. Steinberg, S. Parthasarathy, T.E. Carew [et al.]// *N. Engl. J. Med.* —1989. —320(14). —P. 915–924.
66. Cannabinoid activation of PPAR alpha; a novel neuroprotective mechanism / Y. Sun, S.P. Alexander, M.J. Garle [et al.]// *Br. J. Pharmacol.* —2007. —152(5). —P. 734–743.
67. Dual action of isoprenols from herbal medicines on both PPARgamma and PPARalpha in 3T3-L1 adipocytes and HepG2 hepatocytes / N. Takahashi, T. Kawada, T. Goto [et al.]// *FEBS Lett.* —2002. —514(2/3). —P. 315–322.
68. Auraptene, a citrus fruit compound, regulates gene expression as a PPARalpha agonist in HepG2 hepatocytes / N. Takahashi, M.S. Kang, K. Kuroyanagi [et al.]// *Biofactors.* —2008. —33(1). —P. 25–32.
69. Selective uptake and efflux of cholesteryl linoleate in LDL by macrophages expressing 12/15-lipoxygenase / Y. Takahashi, H. Zhu, W. Xu [et al.]// *Biochem. Biophys. Res. Commun.* —2005. —338(1). —P. 128–135.
70. High-density lipoprotein protects macrophages from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by promoting efflux of 7-ketocholesterol via ABCG1 / [N. Terasaka, N. Wang, L. Yvan-Charvet, A.R. Tall]// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* —2007. —104(38). —P. 15093–15098.
71. Activation of testicular orphan receptor 4 by fatty acids / N.P. Tsai, M. Huq, P. Gupta [et al.]// *Biochim. Biophys. Acta.* —2009. —1789(11/12). —P. 734–740.
72. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPARalpha, PPARgamma, and their combination / A. Tsuchida, T. Yamauchi, S. Takekawa [et al.]// *Diabetes.* —2005. —54(12). —P. 3358–3370.

73. Transcriptional regulation of Cidea, mitochondrial cell death-inducing DNA fragmentation factor alpha-like effector A, in mouse liver by peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma / N. Viswakarma, S. Yu, S. Naik [et al.]// J. Biol. Chem. —2007. —282(25). —P. 18613–18624.
74. Wang P.Y. OSBP is a cholesterol-regulated scaffolding protein in control of ERK 1/2 activation / P.Y. Wang, J. Weng, R.G. Anderson // Science. —2005. —307(5714). —P. 1472–1476.
75. Heterogeneity of human macrophages in culture and in atherosclerotic plaques / S.W. Waldo, Y. Li, C. Buono [et al.]// Am. J. Pathol. —2008. —172(4). —P. 1112–1126.
76. Metabolic effects of spices, teas, and caffeine / M. Westerterp-Plantenga, K. Diepvens, A.M. Joosen [et al.]// Physiol. Behav. —2006. —89(1). —P. 85–91.
77. Endogenous 24(S), 25-epoxycholesterol fine-tunes acute control of cellular cholesterol homeostasis / [J. Wong, C.M. Quinn, I.C. Gelissen, A.J. Brown]// J. Biol. Chem. —2008. —283(2). —P. 700–707.
78. Wu T.T. Lipopolysaccharide triggers macrophage activation of inflammatory cytokine expression, chemotaxis, phagocytosis, and oxidative ability via a toll-like receptor 4-dependent pathway: validated by RNA interference / T.T. Wu, T.L. Chen, R.M. Chen // Toxicol. Lett. —2009. —191(2/3). —P. 195–202.
79. TR4 nuclear receptor functions as a fatty acid sensor to modulate CD36 expression and foam cell formation / S. Xie, Y.F. Lee, E. Kim [et al.]// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. —2009. —106(32). —P. 13353–13358.
80. Low density lipoprotein receptor-related protein is required for macrophage-mediated oxidation of low density lipoprotein by 12/15-lipoxygenase / W. Xu, Y. Takahashi, T. Sakashita [et al.]// J. Biol. Chem. —2001. —276(39). —P. 36454–36459.
81. TLR2 and TLR4 agonists synergistically up-regulate SR-A in RAW264.7 through p38 / W.Y. Xu, L. Wang, H.M. Wang [et al.]// Mol. Immunol. —2007. —44(9). —P. 2315–2323.
82. Oxysterol binding protein induces upregulation of SREBP-1c and enhances hepatic lipogenesis / D. Yan, M. Lehto, L. Rasilainen [et al.]// Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. —2007. —27(5). —P. 1108–1114.
83. OSBP-related protein 8 (ORP8) suppresses ABCA1 expression and cholesterol efflux from macrophages / D. Yan, M.I. Mayranpaa, J. Wong [et al.]// J. Biol. Chem. —2008. —283(1). —P. 332–340.
84. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands isolated from adlay seed (*Coix lacryma-jobi* L. var. *ma-yuen* STAPF.) / H. Yokoi, H. Mizukami, A. Nagatsu [et al.]// Biol. Pharm. Bull. —2009. —32(4). —P. 735–740.
85. Zhu Y. Apolipoprotein E binding to low density lipoprotein receptor-related protein-1 inhibits cell migration via activation of cAMP-dependent protein kinase A / Y. Zhu, D.Y. Hui // J. Biol. Chem. —2003. —278(38). —P. 36257–36263.

Надійшла до редакції 31.01.2013 р.