

Никифоров Н.Г.<sup>1,2,3</sup>, Елизова Н.В.<sup>1,3</sup>, Никитина Н.А.<sup>4</sup>, Карагодин В.П.<sup>5</sup>, Орехов А.Н.<sup>1,3</sup>

## Активация макрофагов при атеросклерозе. Сообщение 2. Факторы, влияющие на активацию макрофагов

<sup>1</sup> — «Научно-исследовательский институт атеросклероза», Инновационный центр Сколково, 143025, Сколково, Московская область, Россия, ул. Новая, д. 100

<sup>2</sup> — ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552, Москва, Россия, ул. 3-я Черепковская, д. 15-а

<sup>3</sup> — «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

<sup>4</sup> — ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России, Москва, Россия, ул. Малая Пироговская, д. 1-а

<sup>5</sup> — ФГБОУ ВПО «Российская экономическая академия им. Г.В. Плеханова», 117997, Россия, Москва, Стремянный переулок, д. 36

*При атеросклерозе макрофаги проявляют пластичность фенотипа, а также способны быстро реагировать на изменения в микроокружении. Липиды сыворотки крови, липопротеиды и различные стимулирующие факторы, такие как цитокины, хемокины, другие малые биологически активные молекулы, могут существенно влиять на фенотип макрофагов и вызывать про- или противовоспалительную активацию клеток. Динамика пластичности макрофагов обеспечивается путем активации или подавления транскрипционных факторов, ответственных за поляризацию макрофагов. Понимание механизмов пластичности макрофагов и разгадка функциональных характеристик фенотипов макрофагов поможет в разработке новых подходов в лечении хронического воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях.*

**Ключевые слова:** атеросклероз; макрофаги; моноциты; активация; воспаление; липопротеиды; липиды

**Для цитирования:** Никифоров Н.Г., Елизова Н.В., Никитина Н.А., Карагодин В.П., Орехов А.Н. Активация макрофагов при атеросклерозе. Сообщение 2: Факторы, влияющие на активацию макрофагов. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016; 60(1): 59–64

**Благодарности.** Работа проведена при финансовой поддержке Российской Федерации в лице Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект 14-04-00364).

Nikiforov N.G.<sup>1,2,3</sup>, Elizova N.V.<sup>1,3</sup>, Nikitina N.A.<sup>4</sup>, Karagodin V.P.<sup>5</sup>, Orekhov A.N.<sup>1,3</sup>

## Macrophage activation in atherosclerosis. Message 2. Effects of factors on macrophage activation

<sup>1</sup> — Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Centre (143025, Skolkovo, Moscow Region, Russia, Novaya street, 100)

<sup>2</sup> — Federal State Institute «Russian Production Complex of Cardiology Research» of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation (121552, Moscow, 3th Cherepkovskaya street, 15-a)

<sup>3</sup> — Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia (125315, Moscow, Baltiyskaya street, 8)

<sup>4</sup> — Federal Medical & Biological Agency SRI of Physical-Chemical Medicine (Russia, 119435, Moscow, Malaya Pirogovskaya, 1-a)

<sup>5</sup> — Plekhanov Russian University of Economics (117997, Russia, Moscow, Stremyanny Pereulok, 36)

*In atherosclerosis, macrophages demonstrate phenotypic plasticity to rapidly adjust to changing microenvironmental conditions. In the plaque, serum lipids, serum lipoproteins and various pro- or anti-inflammatory stimuli such as cytokines, chemokines and small bioactive molecules could greatly influence the macrophage phenotype inducing switch towards more proinflammatory or anti-inflammatory properties. Dynamic plasticity of macrophages is achieved by up-regulation and down-regulation of overlapping set of transcription factors that drive macrophage polarization. Understanding of mechanisms of macrophage plasticity and resolving functional characteristics of distinct macrophage phenotypes should help in the development of new strategies for treatment of chronic inflammation in cardiovascular disease.*

**Keywords:** atherosclerosis; macrophage; monocyte; activation; inflammation; lipoproteins; lipids

**For citation:** Nikiforov N.G., Elizova N.V., Nikitina N.A., Karagodin V.P., Orekhov A.N. Macrophage activation in atherosclerosis. Message 2: Effects of factors on macrophage activation. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2016; 60(1): 59–64. (in Russian)

**Funding.** Supported by Russian Scientific Foundation (Grant №14-04-00364).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**For correspondense:** Nikiforov Nikita G., nikiforov.mipt@googlegmail.com

Исследования последних лет свидетельствуют о функциональной пластичности фенотипа макрофагов, который изменяется под влиянием различных факторов. Настоящая статья посвящена обзору изменений фенотипа макрофагов при взаимодействии с различными факторами.

### Влияние липидов на фенотип макрофагов

Макрофаги идентифицируют модифицированные липиды через рецепторы TLR2 и TLR4. Скэвенджер рецептор CD36, который связывается с окисленными ЛНП, образует комплексы с гетеродимерами TLR и, в свою очередь, определяет провоспалительный эффект модифицированных липидов. Активация TLR проатерогенными модифицированными липидами приводит к активации провоспалительных сигнальных путей, включающих NFκB, MAP-киназы, и АФК-зависимые сигналы. Экспрессия провоспалительных генов меняет фенотип макрофагов на M1. К тому же стимулированный рецептор CD36 вызывает активацию инфламасом, что еще более усугубляет процесс воспаления [1].

### Липиды

#### как индукторы провоспалительного ответа

Модификация липидов сыворотки и липопротеидов является важным этапом инициации атеросклероза. Поглощение окисленных ЛНП M2 макрофагами изменяет их фенотип в сторону провоспалительной активации. Изменение фенотипа сопровождается подавлением противовоспалительного фактора Nrf2, который контролирует экспрессию антиоксидантных белков и уменьшает окислительный стресс.

TLR4 играет ключевую роль в провоспалительной активации макрофагов при взаимодействии с модифицированными липопротеидами. Минимально модифицированные ЛНП связываются с TLR4 и вызывают экспрессию протеинкиназ C и Syk, а также активацию NADPH оксидазы 2 (gp91/Nox2), которая приводит к увеличению продукции АФК и индукции провоспалительного фенотипа клетки. Nox2 необходим для индуцирования экспрессии таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1β и ССЛ5. Минимально модифицированные ЛНП в присутствии небольшого количества ЛПС стимулируют TLR4 [2].

Окисленные фосфолипиды индуцируют экспрессию провоспалительного набора генов в макрофагах, но могут как активировать, так и ингибировать TLR-опосредованный сигналинг. Более того, окисленные фосфолипиды меняют фенотип макрофагов M1 и M2 на Mox путем активации Nrf2, который затем вызывает экспрессию антиоксидантных детокси-

кационных генов. Mox макрофаги играют специфическую роль в атерогенезе, так как они имеют ограниченные возможности для фагоцитоза и миграции. Nrf2-зависимый антиоксидантный сигналинг, как правило, антиатерогенный и может предотвратить воспалительную активацию и формирование пенистых клеток с помощью индукции гемоксигеназы-1. Повышенная экспрессия Nrf2 также приводит к активации инфламмасомного криопирин (NLRP3), что, в свою очередь, вызывает проатерогенный эффект [3].

Было показано, что у мышей без ЛНП-рецептора (ЛНПР), кристаллы холестерина вызывали атеросклероз, посредством стимуляции инфламмасомного криопирин через Nrf2, который обеспечивает изменение фенотипа от M1 и M2 макрофагов на Mox. Кристаллы холестерина, как правило, образуются на поздних стадиях атеросклероза и, следовательно, могут влиять на прогрессирование атеросклероза и поздние атеросклеротические осложнения. Однако крошечные кристаллы холестерина были обнаружены в ранних очагах поражения и у людей, и у Апо-Е-мышей. Кристаллы, фагоцитируемые макрофагами, могут повреждать лизосомы и вызывать утечку различных модуляторов, например, катепсина, в цитоплазму, где они могут стимулировать NLRP3. Активация инфламмасом вызывает повышенную продукцию ИЛ-1β и ИЛ-18. Таким образом, мелкие кристаллы холестерина, сформированные в начальном поражении, могут способствовать воспалению через инфламмасомы [4,5].

В липидном ядре холестерин и жирные кислоты производят эфиры холестерина, которые подвержены сильному окислению, особенно если эфир состоит из ненасыщенных ацильных цепей. Окисленные эфиры холестерина биологически активны и способны стимулировать макрофаги. Эфиры холестерина вызывают провоспалительную активацию макрофагов и приводят к формированию пенистых клеток через пиноцитоз и TLR4. Различные виды эфиров холестерина используют разные способы провоспалительной индукции [2]. Следует отметить, что окисленные фосфолипиды и сложные эфиры холестерина могут способствовать образованию пенистых клеток. Окисленные эфиры холестерина усиливают экспрессию CD36. Некоторые формы окисленных фосфолипидов могут связываться не только с CD36, но и со скэвенджер рецептором V1, который также связывается с эфирами холестерина. Уменьшение экспрессии CD36 путем стимуляции интегринов αMβ2 препятствует формированию пенистых клеток и провоспалительной активации макрофагов, т.е. можно предположить, что CD36 играет проатерогенную роль.

Оксистеролы обладают биологической активностью, так как они способны взаимодействовать с X

рецептором печени, влияя на метаболизм липидов и воспаление. При взаимодействии с окисленными ЛНП в моноцитах повышается экспрессия связанного с оксистеролом белка ORP9. В макрофагах оксистеролы также способны вызывать экспрессию провоспалительного хемокина CCL2 и CD36, тем самым способствуя провоспалительной поляризации макрофагов [6].

Кислое микроокружение атеросклеротической бляшки может стимулировать опосредованный фосфолипазой гидролиз липопротеидов, что может привести к высвобождению свободных жирных кислот и фосфолипидов. В кислой среде, способность альбумина связывать свободные жирные кислоты и фосфолипиды снижается. Лечение липазой А2 приводит к образованию атерогенных продуктов, которые усиливают липоидоз, стимулируют формирование пенистых клеток и повышают секрецию ФНО- $\alpha$  и ИЛ6.

Насыщенные жирные кислоты способствуют провоспалительной поляризации макрофагов путем активации рецептора окисленных ЛНП 1, а также при взаимодействии с TLR2 и TLR4, которые вызывают экспрессию провоспалительных генов. Провоспалительный эффект насыщенных жирных кислот может подавляться полиненасыщенными жирными кислотами [2].

### Влияние провоспалительных липидных модуляторов на фенотип макрофагов

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) индуцируют противовоспалительные свойства в макрофагах. Следует отметить, что ПНЖК часто противодействуют насыщенным жирным кислотам, препятствуя провоспалительной активации макрофагов. ПНЖК ингибируют пальмитат-индуцированное увеличение экспрессии LOX1 и продукцию связывающего жирные кислоты белка (FABP) [3]. Конъюгированная линолевая кислота уменьшает прогрессирование атеросклероза у мышей с помощью механизма протекающего в пероксисомах. В этом механизме используется рецептор-активатор пролиферации  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), при этом наблюдается снижение экспрессии провоспалительных генов, таких, как NF $\kappa$ B, CCL2, MMP-9, а также фосфолипазы 2 и циклооксигеназы 2, специфичных для макрофагов.

Обычно окислительный стресс приводит к нарушению продукции NO и образованию реактивных форм азота (РФА). РФА обладают высокой реакционной способностью и взаимодействуют с жирными кислотами, что приводит к образованию нитро-жирных кислот (НЖК) [3]. НЖК проявляют противовоспалительные свойства с помощью активации Nrf2 и PPAR $\gamma$  [1, 7]. Атеропротективные эффекты НЖК показаны для АпоЕ-дефицитных мы-

шей. У мышей, получавших НЖК, замедлялась скорость развития очагов атеросклеротических изменений, уменьшалось количество провоспалительных клеток и снижалось образование пенистых клеток. Антиатеросклеротические эффекты НЖК достигаются подавлением LOX1-индуцированного фосфорилирования STAT-1 (переносчика сигнала и активатора транскрипции), который способствует образованию пенистых клеток из макрофагов [6]. У мышей, получавших НЖК, формируются стабильные бляшки как результат увеличения отложения коллагена в покрышке бляшки, а также индуцированного НЖК подавления продукции MMP-9 и MMP-12 в макрофагах [8].

Давно известно, что  $\omega$ -3-жирные кислоты обладают антиатерогенными свойствами [9—11]. У Ldlr-дефицитных мышей нарушенная способность макрофагов к фагоцитозу апоптотных клеток улучшается при введении эйкозапентаеновой и дигидроаскорбиновой (ДГА) кислот. В макрофагах COX-2 генерирует широкий спектр провоспалительных продуктов, таких, как липоксины А4 и В4, мазерины, протектины и резолвины из  $\omega$ -3-жирных кислот, и, в особенности, из ДГА [10]. Эти медиаторы оказывают благоприятное воздействие на очаги атеросклеротического повреждения, уменьшают выраженность воспалительной реакции сосудов за счет улучшения функции и стимулирования противовоспалительных свойств в макрофагах [5, 12].

Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) обладают атеропротективными свойствами за счет стимуляции обратного транспорта холестерина. ЛПВП захватывают холестерин из пенистых клеток и переносят эфиры холестерина в богатые триглицеридами частицы для создания хиломикрон [13]. В модели атеросклероза у мышей нормализация уровней ЛПВП в сыворотке привела к снижению количества провоспалительных макрофагов в бляшках и увеличению в M2 макрофагах таких маркеров, как CD163, аргиназа-1 (Arg-1) и FIZZ1 (обнаруживается в зоне воспаления) [14]. Было показано, что существует STAT6 опосредованное влияние ЛПВП на экспрессию атеропротективного Arg-1 и фактора транскрипции FIZZ1 [15]. Arg-1 утилизирует аргинин, субстрат индуцибельной NO-синтазы, и, следовательно, уменьшает продукцию NO, наличие которого является характерным свойством провоспалительных M1 макрофагов. FIZZ1 индуцируется IL-4 и стимулирует синтез коллагена и  $\alpha$ -актина гладких мышц в гладкомышечных клетках сосудов (ГМКС), за счет чего способствует стабилизации бляшек [16]. Тем не менее, функция FIZZ1 в макрофагах не ясна.

### Влияние факторов транскрипции на фенотип макрофагов

Недавние исследования подтвердили роль факторов транскрипции и ядерных рецепторов в изменении фенотипа макрофагов при атеросклерозе. Ядерные рецепторы  $\text{PPAR}\gamma$  и  $\text{PPAR}\delta$  участвуют в формировании противовоспалительного фенотипа  $\text{M2}$ , в ответ на связывание жирных кислот происходит увеличение транскрипции  $\text{PPAR}\gamma$  и  $\text{PPAR}\delta$  [17,18]. В очагах поражения сонной артерии человека экспрессия  $\text{PPAR}\gamma$  коррелирует с экспрессией маркеров  $\text{M2}$ , таких, как  $\text{IL-10}$ ,  $\text{MR}$ , и  $\text{CC-хемокина AMAC1}$ , ассоциированного с альтернативной активацией макрофагов. В  $\text{M1}$  макрофагах для получения энергии используется гликолиз, тогда как в  $\text{M2}$  макрофагах преимущественно окисляются жиры.  $\text{PPAR}\gamma$  регулирует экспрессию генов, ответственных за связывание жирных кислот, таких, как  $\text{CD36}$ . Действительно, индукция  $\text{PPAR}\gamma$  или  $\text{PPAR}\delta$  в макрофагах  $\text{M1}$  переключает метаболизм липидов на окисление жирных кислот и это, в свою очередь, приводит к формированию фенотипа  $\text{M2}$  [19]. Индукция  $\text{PPAR}\delta$  под воздействием ПНЖК проявляла синергические эффекты с  $\text{IL-4}$  в процессе индукции такого маркера  $\text{M2}$ , как  $\text{Arg-1}$  [18].

В макрофагах накопление окисленных и других модифицированных форм холестерина активирует транскрипционные факторы  $\text{LXR}\alpha$  и  $\text{LXR}\beta$ . Транскрипционная активность обоих факторов возрастает по мере увеличения внутриклеточной концентрации холестерина для регуляции экспрессии генов в соответствии с содержанием холестерина в цитоплазме.  $\text{LXR}$  активируют экспрессию таких генов, как  $\text{ABCA1}$ ,  $\text{ABCG1}$  и  $\text{ApoE}$ , белковые продукты этих генов участвуют в процессах выведения холестерина. Действительно, индукция  $\text{LXR}$  в макрофагах приводит к увеличению оттока холестерина, который затем захватывается и утилизируется ЛПВП [20]. Синтетические агонисты  $\text{LXR}$  уменьшают проявления атеросклероза в мышинных моделях атеросклероза [21].

В дополнение к контролю уровня внутриклеточного холестерина транскрипционные факторы  $\text{LXR}$  участвуют в инициации секреции  $\text{IL-10}$  посредством протеинкиназы  $\text{A}$ -зависимого пути [22].  $\text{LXR}$  также могут регулировать воспалительную реакцию путем активации экспрессии регулирующего фактора интерферона 8 ( $\text{IRF8}$ ), который, в свою очередь, взаимодействует с фактором транскрипции  $\text{PU.1}$  и индуцирует экспрессию  $\text{Arg-1}$ . В действительности,  $\text{LXR}$  способствуют экспрессии как минимум двух маркеров  $\text{M2}$ , таких, как  $\text{Arg-1}$  и  $\text{IL-10}$ .  $\text{LXR}$  могут подавлять активность факторов транскрипции  $\text{NF}\kappa\text{B}$  и  $\text{AP-1}$  за счет стабилизации комплексов репрессоров тран-

скрипции в промоторных областях воспалительных генов. Механизм подавления требует стимуляции  $\text{LXR}$  [23].

Активация  $\text{TLR}$ -опосредованного воспалительного сигналинга подавляла активность  $\text{LXR}$ , которая, в свою очередь, ассоциирована с дальнейшим уменьшением экспрессии  $\text{ABCA1}$  и уменьшением оттока холестерина [24]. Макрофаги, подвергнутые воздействию гемоглобина в культуре, уменьшают продукцию  $\text{AФК}$  в связи с гемоглобин-опосредованной активацией  $\text{ATF1}$  и  $\text{ATF}$ -зависимой индукцией экспрессии гемоглобин-оксидазы 1 и  $\text{LXR}\beta$ . Затем  $\text{LXR}\beta$  уменьшает экспрессию  $\text{LXR}\alpha$  и  $\text{ABCA1}$ , которые, в свою очередь, увеличивают отток холестерина и продукцию  $\text{IL-10}$  [11]. Эти данные свидетельствуют о том, что макрофаги обладают компенсирующим механизмом регуляции экспрессии генов в соответствии с уровнем холестерина и наличием про- или противовоспалительных сигналов.

Эстрогены проявляют биологическую активность, связываясь с рецепторами эстрогена ( $\text{ER}\alpha$  и  $-\beta$ ). Специфичное для миелоидных клеток выключение ядерного рецептора  $\text{ER}\alpha$  приводит к прогрессированию атеросклеротических бляшек у мышей. Ядерный рецептор  $\text{ER}\alpha$  участвует в регуляции функциональной активности макрофагов. Транскрипционная активность  $\text{ER}\alpha$  регулируется коактиватором  $\text{PPAR}, 1\beta$  ( $\text{PGC-1}\beta$ ).  $\text{IL-4}$  и  $\text{ER}\alpha$  участвуют в индукции  $\text{PGC-1}\beta$  по  $\text{STAT6}$ -зависимому пути. Активация  $\text{PGC-1}\beta$  в макрофагах приводит к активации генов, участвующих в митохондриально-зависимом окислении липидов, а затем к индукции фенотипа  $\text{M2}$ . Активация фенотипа  $\text{M2}$  ассоциируется с усилением окисления и усилением продукции  $\text{AФК}$ , необходимым для элиминации апоптозных клеток. Активация  $\text{ER}\alpha$  необходима для индукции нескольких маркеров  $\text{M2}$ , включая  $\text{PPAR}\gamma/\delta$ ,  $\text{TGF-}\beta$ , и транскламиназу 2 ( $\text{TGM2}$ ), она сопровождается ингибированием экспрессии провоспалительных цитокинов  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IL-6}$  и  $\text{IFN-}\gamma$  [25].

У мышей  $\text{Kruppel}$ -подобный фактор 4 ( $\text{KLF4}$ ) вызывает поляризацию макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа  $\text{M1}$  путем прямой стимуляции экспрессии активных форм азота и уменьшения ответа макрофагов на сигналы  $\text{TGF-}\beta 1$  и  $\text{SMAD}$ . В макрофагах  $\text{KLF4}$  может индуцироваться за счет стимуляции  $\text{IFN-}\gamma$ , ЛПС и  $\text{ФНО}\alpha$  и подавляться под действием  $\text{TGF-}\beta$ . ЛПВП активируют  $\text{KLF4}$  в моноцитах периферической крови и макрофагах, что, в свою очередь, приводит к активации экспрессии проатерогенного сквенджер-рецептора 1 класса В ( $\text{SRB1}$ ), который связывает ЛПВП. Проатерогенная роль  $\text{KLF4}$  была подтверждена при введении

АроЕ-накаутным мышам со встроенной в геном лентивирусной конструкцией VSMC ответственной за синтез микроРНК (miR)-145, мишенью которой является KLF4. Опосредованное MiR-145 ингибирование KLF4 в ГМК аорты приводит к существенному уменьшению размеров бляшек в аорте, снижению накопления макрофагов, увеличению площади фиброзной крышки и усилению синтеза коллагена, альфа-актина гладкомышечных клеток и миокардина в стенке аорты [26].

Еще один член семейства транскрипционных факторов KLF (KLF6) также индуцирует провоспалительные свойства в макрофагах человека и мышей путем ингибирования экспрессии PPAR $\gamma$  и взаимодействия с NF $\kappa$ B в процессе активации экспрессии провоспалительных генов. Экспрессия KLF6 индуцируется окислительным стрессом в ответ на АФК-опосредованное повреждение ткани [13]. Данные о влиянии KLF6 на макрофаги при атеросклерозе отсутствуют. Тем не менее, недавно проведенное компьютерное моделирование показало, что KLF6 может отвечать за базальную экспрессию TGF- $\beta$ 1 в сосудах, причем активация KLF6 ассоциируется с развитием атеросклеротических бляшек, что свидетельствует в пользу потенциального атерогенного эффекта этого фактора транскрипции [27].

Семейство ядерных рецепторов NR4A включает в себя три типа факторов, способных модулировать фенотип макрофагов у мышей (NR4A1-NR4A3). При этом NR4A1 в высокой степени экспрессируется в циркулирующих или оседлых макрофагах LyC6C-CCR2-CXCR1hiCD62L, которые дополнительно дифференцированы в M2 клетки [18]. У мышей, дефицитных по NR4A1, образуются провоспалительные M1 макрофаги со сниженной экспрессией IL-12, iNOS, ФНО- $\alpha$  и повышенной экспрессией Arg-1. Однако данные о способности NR4A1 или NR4A3 переключать фенотип макрофагов были поставлены под сомнение Чао и др. Авторы привели NR4A1- и NR4A3-дефицитные предшественники кроветворных клеток Ldlr-дефицитным мышам и не обнаружил никаких изменений в фенотипе макрофагов в сторону M1 [28]. Кроме того, существуют данные об атеропротективном эффекте семейства NR4A в макрофагах бляшек человека [29]. В действительности, противоречивые данные позволяют предположить, что факторы NR4A вряд ли играют важную роль в формировании фенотипических изменений в макрофагах. Кроме того, M1-подобные макрофаги, обнаруженные у NR4A1-дефицитных мышей, экспрессируют пониженные уровни маркеров M1, таких, как IL-12 и активных форм азота, но более высокие уровни Arg-1, маркера M2.

## Выводы

Промежуточное состояние макрофагов обеспечивает динамическую пластичность клеток в зоне атеросклеротических поражений, способность активировать или ингибировать широкий спектр факторов транскрипции в ответ на внешние сигналы, а также способность изменять свой фенотип для приспособления к изменяющимся условиям микроокружения, в особенности, в ответ на изменения уровня липидов и АФК.

## References

1. Bonacci G, Schopfer FJ, Batthyany CI, Rudolph TK, Rudolph V, Khoo NK, Kelley EE, Freeman BA. Electrophilic fatty acids regulate matrix metalloproteinase activity and expression. *J Biol Chem.* 2011; 286(18):16074-81. doi: 10.1074/jbc.M111.225029.
2. Ma L, Dong F, Zaid M, Kumar A, Zha X. ABCA1 protein enhances toll-like receptor 4 (TLR4)-stimulated interleukin-10 (IL-10) secretion through protein kinase A (PKA) activation. *J Biol. Chem.* 2012; 287(48):40502-12. doi: 10.1074/jbc.M112.413245.
3. Kansanen E, Bonacci G, Schopfer FJ, Kuosmanen SM, Tong KI, Leinonen H, Woodcock SR, Yamamoto M, Carlberg C, Yla-Herttuala S, Freeman BA, Levenon AL. Electrophilic nitro-fatty acids activate NRF2 by a KEAP1 cysteine 151-independent mechanism. *J Biol Chem.* 2011; 286(16):14019-27. doi: 10.1074/jbc.M110.190710.
4. Chao LC, Soto E, Hong C, Ito A, Pei L, Chawla A, Conneely OM, Tangirala RK, Evans RM, Tontonoz P. Bone marrow NR4A expression is not a dominant factor in the development of atherosclerosis or macrophage polarization in mice. *J Lipid Res.* 2013; 54(3):806-15. doi: 10.1194/jlr.M034157.
5. Feig JE, Rong JX, Shamir R, Sanson M, Vengrenyuk Y, Liu J, Rayner K, Moore K, Garabedian M, Fisher EA. HDL promotes rapid atherosclerosis regression in mice and alters inflammatory properties of plaque monocyte-derived cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108(17):7166-71. doi: 10.1073/pnas.1016086108.
6. Groeger AL, Cipollina C, Cole MP, Woodcock SR, Bonacci G, Rudolph TK, Rudolph V, Freeman BA, Schopfer FJ. Cyclooxygenase-2 generates anti-inflammatory mediators from omega-3 fatty acids. *Nat Chem Biol.* 2010; 6(10):433-41. doi: 10.1038/nchembio.367.
7. Rudolph TK, Rudolph V, Edreira MM, Cole MP, Bonacci G, Schopfer FJ, Woodcock SR, Franek A, Pekarova M, Khoo NK, Hasty AH, Baldus S, Freeman BA. Nitro-fatty acids reduce atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30(5):938-45. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.201582.
8. Merched AJ, Ko K, Gotlinger KH, Serhan CN, Chan L. Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators. *FASEB J.* 2008; 22(10):3595-06. doi: 10.1096/fj.08-112201.
9. Boyle JJ, Harrington HA, Piper E, Elderfield K, Stark J, Landis RC, Haskard DO. Coronary intraplaque hemorrhage evokes a novel atheroprotective macrophage phenotype. *Am J Pathol.* 2009; 174(3):1097-108. doi: 10.2353/ajpath.2009.080431.
10. Grover V, Malhotra R, Kapoor A, Singh J, Sachdeva S. Proresolution mediators and receptors: novel drug targets for enhancing pharmacological armamentarium against periodontal inflammation. *Infect Disord Drug Targets.* 2013; 13(1):75-84. doi: 10.2174/18715265112129990034.

11. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta N, Steer BM, Ingram AJ, Gupta M, Al-Omran M, Teoh H, Marsden PA, Verma S. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis. *Circulation*. 2012; 126(11 Suppl 1):S81-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084186.
12. Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: Implications for novel therapies. *J Clin Invest*. 2006; 116(12):3090-100. doi:10.1172/JCI30163.
13. Sanson M, Distel E, Fisher EA. HDL induces the expression of the M2 macrophage markers arginase 1 and Fizz-1 in a STAT6-dependent process. *PLoS One*. 2013; 8:e74676. doi:10.1371/journal.pone.0074676.
14. Chen H, Jacobson BA, Mason L, Wolf SF, Bowman MR. FIZZ1 potentiates the carbachol-induced tracheal smooth muscle contraction. *Eur Respir J*. 2010; Nov; 36(5):1165-73. doi: 10.1183/09031936.00097609.
15. Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, Morel CR, Subramanian V, Mukundan L, Eagle AR, Vats D, Brombacher F, Ferrante AW, Chawla A. Macrophage-specific ppargamma controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature*. 2007; 447(7148):1116-20. doi: 10.1038/nature05894.
16. Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Red Eagle A, Vats D, Morel CR, Goforth MH, Subramanian V, Mukundan L, Ferrante AW, Chawla A. Alternative M2 activation of Kupffer cells by ppardelta ameliorates obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab*. 2008; 7960:496-507. doi: 10.1016/j.cmet.2008.04.003.
17. Kang K, Reilly SM, Karabacak V, Gangl MR, Fitzgerald K, Hatano B, Lee CH. Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPARdelta regulate macrophage polarization and insulin sensitivity. *Cell Metab*. 2008; 7:485-95.
18. Spann NJ, Garmire LX, McDonald JG, Myers DS, Milne SB, Shibata N, Reichart D, Fox JN, Shaked I, Heudobler D, Raetz CR, Wang EW, Kelly SL, Sullards MC, Murphy RC, Merrill AH Jr, Brown HA, Dennis EA, Li AC, Ley K, Tsimikas S, Fahy E, Subramanian S, Quehenberger O, Russell DW, Glass CK. Regulated accumulation of desmosterol integrates macrophage lipid metabolism and inflammatory responses. *Cell*. 2012; 151(1):138-52. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.054.
19. Joseph SB, McKilligan E, Pei L, Watson MA, Collins AR, Laffitte BA, Chen M, Noh G, Goodman J, Hagger GN, Tran J, Tippin TK, Wang X, Lusis AJ, Hsueh WA, Law RE, Collins JL, Willson TM, Tontonoz P. Synthetic LXR ligand inhibits the development of atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99(11):7604-9. doi: 10.1073/pnas.112059299.
20. Joseph SB, Bradley MN, Castrillo A, Bruhn KW, Mak PA, Pei L, Hogenesch J, O'Connell RM, Cheng G, Saez E, Miller JF, Tontonoz P. LXR-dependent gene expression is important for macrophage survival and the innate immune response. *Cell*. 2004; 119(2):299-309. doi: 10.1016/j.cell.2004.09.032.
21. Ghisletti S, Huang W, Ogawa S, Pascual G, Lin ME, Willson TM, Rosenfeld MG, Glass CK. Parallel sumoylation-dependent pathways mediate gene- and signal-specific transrepression by LXRs and PPARgamma. *Mol Cell*. 2007; 25(1):57-70. doi: 10.1016/j.molcel.2006.11.022.
22. Merched AJ, Ko K, Gotlinger KH, Serhan CN, Chan L. Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators. *FASEB J*. 2008; 22(10):3595-06. doi: 10.1096/fj.08-112201.
23. Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, Morel CR, Subramanian V, Mukundan L, Eagle AR, Vats D, Brombacher F, Ferrante AW, Chawla A. Macrophage-specific ppargamma controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature*. 2007; 447(7148):1116-20. doi: 10.1038/nature05894.
24. Ribas V, Drew BG, Le JA, Soleymani T, Daraei P, Sitz D, Mohammad L, Henstridge DC, Febbraio MA, Hewitt SC, Korach KS, Bensinger SJ, Hevener AL. Myeloid-specific estrogen receptor alpha deficiency impairs metabolic homeostasis and accelerates atherosclerotic lesion development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108(39):16457-62. doi: 10.1073/pnas.1104533108.
25. Tits LJ, Stienstra R, van Lent PL, Netea MG, Joosten LA, Stalenhoef AF. Oxidized LDL enhances pro-inflammatory responses of alternatively activated M2 macrophages: a crucial role for Kruppel-like factor 2. *Atherosclerosis*. 2011; 214: 345-9.
26. Dhaouadi N, Li JY, Feugier P, Gustin MP, Dab H, Kacem K, Bricca G, Cerutti C. Computational identification of potential transcriptional regulators of TGF- $\beta$ 1 in human atherosclerotic arteries. *Genomics*. 2014; 103(5-6): 357-70. doi: 10.1016/j.ygeno.2014.05.001.
27. Hanna RN, Carlin LM, Hubbeling HG, Nackiewicz D, Green AM, Punt JA, Geissmann F, Hedrick CC. The transcription factor NR4A1 (Nur77) controls bone marrow differentiation and the survival of Ly6C<sup>+</sup> monocytes. *Nat Immunol*. 2011; 12(8):778-85. doi: 10.1038/ni.2063.
28. Leitinger N, Schulman IG. Phenotypic polarization of macrophages in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33(6):1120-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300173.
29. Bonta PI, van Tiel CM, Vos M, Pols TW, van Thienen JV, Ferreira V, Arkenbout EK, Seppen J, Spek CA, van der Poll T, Pannekoek H, de Vries CJ. Nuclear receptors Nur77, Nur1, and NOR-1 expressed in atherosclerotic lesion macrophages reduce lipid loading and inflammatory responses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26(10):2288-94. doi: 10.1161/01.ATV.0000238346.84458.5d.

Поступила 11.09.15

## Сведения об авторах:

Елизова Наталья Владимировна, аспирант ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Никитина Надежда Александровна, ст. науч. сотр. лаб. молекулярной иммунологии и биохимии ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» России, e-mail: nikitinanadyaa@mail.ru

Карагодин Василий Петрович, канд. биол. наук, доцент «Российского экономического университета им. Г.В. Плеханова», e-mail: vprka@mail.ru

Орехов Александр Николаевич, доктор биол. наук, проф., зав. лаб. клеточных механизмов атерогенеза ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»