

УДК 616.13-004.6

РОЛЬ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ (TLR) В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

^{1,2}Чаулин А.М., ¹Григорьева Ю.В., ^{1,2}Дупляков Д.В.¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;²ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Атеросклероз считается основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение патогенеза атеросклероза является важнейшим научно-исследовательским направлением. В патогенезе атеросклероза принимают участие множество механизмов, среди которых наиболее значимыми являются нарушения обмена липидов и иммуновоспалительные процессы. В последнее время активно изучается роль механизмов врожденной иммунной системы в патогенезе атеросклероза. Одними из ключевых компонентов врожденной иммунной системы являются Толл-подобные рецепторы (TLR). К настоящему времени было идентифицировано более 10 разновидностей TLR. TLR экспрессируются во многих клетках, включая иммунные (макрофаги, дендритные клетки) и неиммунные клетки (эпителиальные). Основная функция TLR заключается в распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что TLR являются одними из ключевых организаторов иммуновоспалительного процесса при атеросклерозе. Среди TLR наиболее изученными участниками патогенеза атеросклероза являются TLR2 и TLR4. Во многих исследованиях показано, что повышение экспрессии TLR2 и TLR4 усиливает атеросклероз, а ингибирование, напротив, ослабляет. В настоящей статье суммированы данные о роли TLR в патогенезе атеросклероза, обсуждаются возможности использования TLR в качестве мишеней для терапевтического воздействия при атеросклерозе.

Ключевые слова: толл-подобные рецепторы (TLR), атеросклероз, патогенез, TLR2, TLR4

THE ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTORS (TLR) IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

^{1,2}Chaulin A.M., ¹Grigoreva Yu.V., ^{1,2}Duplyakov D.V.¹Samara State Medical University, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;²Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Atherosclerosis is considered the main cause of cardiovascular diseases. The study of the pathogenesis of atherosclerosis is the most important research area. Many mechanisms are involved in the pathogenesis of atherosclerosis, among which the most significant are disorders of lipid metabolism and immuno-inflammatory processes. Recently, the role of mechanisms of the innate immune system in the pathogenesis of atherosclerosis has been actively studied. One of the key components of the innate immune system is toll-like receptors (TLR). To date, more than 10 TLR varieties have been identified. TLR is expressed in many cells, including immune cells (macrophages, dendritic cells) and non-immune cells (epithelial cells). The main function of TLR is to recognize pathogen-associated molecular patterns. Numerous data indicate that TLR is one of the key organizers of the immune-inflammatory process in atherosclerosis. Among TLR, the most studied participants in the pathogenesis of atherosclerosis are TLR2 and TLR4. Many studies have shown that increasing the expression of TLR2 and TLR4 increases atherosclerosis, while inhibition, on the contrary, weakens it. This article summarizes the data on the role of TLR in the pathogenesis of atherosclerosis, discusses the possibility of using TLR as targets for therapeutic effects in atherosclerosis.

Keywords: toll-like receptors (TLR), atherosclerosis, pathogenesis, TLR2, TLR4

Атеросклероз вызывает сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), которые являются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения во всем мире. В связи с этим изучение патофизиологии, поиск новых биомаркеров для ранней диагностики атеросклероза и ССЗ, а также мишеней для терапевтического воздействия является приоритетной задачей современного здравоохранения [1–4].

На данный момент известно, что в патогенезе атеросклероза принимают участие многочисленные механизмы, в числе которых особенно стоит отметить нару-

шение обмена липидов и иммуновоспалительные процессы [4–6]. Иммуновоспалительные процессы тесно связаны с нарушением обмена липидов [7]. В последнее время появляется все больше доказательств, что механизмы врожденного иммунитета могут инициировать и ускорять атеросклероз. Так, некоторые исследования связывают патогенез атеросклероза с активацией сигнальных путей врожденного иммунитета [5]. Одними из основных компонентов системы врожденного иммунитета являются Толл-подобные рецепторы (TLR).

Цель нашего обзора заключается в описании роли TLR в патогенезе атеросклероза. По ходу статьи мы последовательно рассмотрим структуру, функционирование и основные разновидности TLR, роль TLR в развитии атеросклероза, а также обсудим возможности использования TLR в качестве мишеней для воздействия терапевтических средств с целью лечения атеросклероза.

TLR: ключевые паттерн-распознающие рецепторы (PRR)

Врожденная иммунная система поддерживает наблюдение за экзогенными патогенами или повреждением клеток при помощи поверхностно-экспрессированных паттерн-распознающих рецепторов или образ-распознающих рецепторов (англ. pattern recognition receptors, PRR) [8]. PRR расположены на поверхности клетки и в цитоплазме, где они обнаруживают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (англ. pathogen-associated molecular pattern PAMP), такие как липополисахарид, высвобождаемые грамотрицательными бактериями, или вирусные РНК [8]. Считается также, что эти рецепторы также распознают молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (англ. damage-associated molecular pattern, DAMP), такие как высокомолекулярный белок box 1 (HMGB1) или амфотерин, секретируемый иммунными клетками при воздействии провоспалительных сигналов [9]. Семейство PRR состоит из TLR, рецепторов, подобных индуцируемой ретиновой кислотой генам I (RIG-I / RLR), рецепторов, подобных домену нуклеотид-связывающей олигомеризации (NOD-like receptors, NLR), и рецепторов лектинов С-типа (CLR) [10].

TLR являются наиболее хорошо охарактеризованными PRR, из которых 11 были идентифицированы у людей и 13 у мышей [11]. TLR экспрессируются рядом иммунных клеток, такими как макрофаги, дендритные клетки и неиммунными клетками, такими как эпителиальные клетки [11]. Такие разновидности TLR, как TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR11, экспрессируются во внеклеточном пространстве и распознают липопептиды [12]. Бактериальные и вирусные нуклеиновые кислоты распознаются TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 и мышинным TLR13. Все они находятся в эндоплазматическом ретикулуме, эндосомах и лизосомах.

Было установлено, что при связывании лиганда TLR димеризуются и большинство из них образуют гомодимеры, за исключением TLR1/2, TLR2/6 и TLR4/6/CD36, которые гетеродимеризуются [12, 13]. В структуре TLR выделяют внеклеточный домен бога-

тых лейцином повторов (LRR), ответственный за обнаружение PAMP, и домен рецептора Toll /интерлейкина-1 (TIR). Последний обеспечивает TLR-опосредованную передачу сигнала. При стимуляции TLR-лигандом TIR-домен связывается с адаптерными белками TIR-домена: белком первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 (MyD88), адаптерным белком, содержащим домен TIR (TIRAP) (также известным как MyD88-подобный адаптер или MAL) и содержащим TIR-домен адаптерным белком, активирующим интерферон-бета (TRIF), TRIF-связанной адаптерной молекулы (TRAM), в результате чего образуются два различных сигнальных пути: MyD88-зависимый и MyD88-независимый/TRIF-зависимый пути [8, 14].

Клиническое значение TLR и его сигнальных путей огромное. Показано, что TLR принимают участие в патогенезе многих заболеваний, в частности инфекционных [15], воспалительных [16], онкологических [17], атеросклероза и ССЗ и других. Ниже мы более подробно рассмотрим роль TLR в патогенезе атеросклероза и ССЗ. Что касается патогенеза атеросклероза, то на данный момент наиболее изучен вклад TLR2 и TLR4.

TLR при атеросклерозе

И у мышей, и у человека при атеросклеротических поражениях отмечается повышенная экспрессия TLR. В исследовании S. Duzendorfer с соавт. описано влияние нарушенного кровотока на эндотелий сосудов и продемонстрировано, что эндотелиальные клетки, находящиеся в условиях ламинарного кровотока *in vitro*, менее чувствительны к лигандам TLR2 [18]. Напротив, нарушенный поток вызывает повышение экспрессии TLR2 и реакцию на лиганды, что и статический кровоток, дополнительно подтверждая, что ламинарный поток снижает развитие повышенной чувствительности TLR2 к лигандам [18]. В другом исследовании снижение атерогенеза наблюдалось, когда полное истощение было получено у кроссбредных мышей TLR2^{-/-}LDLR^{-/-} (нокаутированных по TLR2 и рецепторам липопротеинов низкой плотности) по сравнению с LDLR^{-/-} мышами после 10 недель на диете с высоким содержанием жиров. На основании данного исследования ученые пришли к выводу, что открытие наводит на мысль, что избирательная экспрессия TLR2 вносит различный вклад в развитие атеросклеротического поражения [19]. A. Mullick с коллегами выявили, что экспрессия TLR2 повышена на поверхности эндотелиальных клеток в местах, предрас-

положенных к развитию атеросклероза, таких как внутренняя кривизна дуги аорты у мышей LDLR^{-/-} [20]. Работа, проведенная M. Madan и S. Amar, показала, что повышение экспрессии TLR2 способствует атеросклерозу при гиперлипидемической диете и атеросклерозу, связанному с патогенами. Так, ApoE^{+/-} TLR2^{+/+} мыши на диете с высоким содержанием жиров и/или при бактериальной инфекции имели нестабильный фенотип атеросклеротической бляшки. Это было подтверждено подробным анализом состава бляшек проксимального отдела аорты, который показал большую инфильтрацию макрофагами и апоптоз, уменьшение массы гладкомышечных клеток, большее липидное ядро и повышенные уровни провоспалительных цитокинов по сравнению с контрольными группами животных ApoE^{+/-} TLR2^{-/-} и ApoE^{+/-} TLR2^{+/-}. В аорте мышей ApoE^{+/-} TLR2^{+/+} мышей определялись повышенные уровни гельсолина – белка, связанного с актином, который предположительно увеличивает апоптоз в этой группе мышей [21]. В исследовании культур клеток атеромы человека показано, что блокада TLR2 и MyD88 ингибирует активацию (транскрипционного) фактора каппа-би (NF-κB) и продукцию матриксной металлопротеиназы (ММП), предполагая, что MyD88-опосредованная передача сигналов TLR2 вносит вклад в развитие атеросклероза у человека [22].

Некроз бляшек, как известно, возникает в результате апоптоза макрофагов при запущенных (осложненных) атеросклеротических поражениях [23]. Исследователь T. Seimon с соавт. показали, что окисленные фосфолипиды, окисленные липопротеины низкой плотности, насыщенные жирные кислоты и липопротеин (а) запускают апоптоз в макрофагах посредством механизмов, требующих участия TLR2 и CD36. Гибель макрофагов приводит к росту некротического ядра бляшки [24]. В исследовании M. Higashimori с коллегами обнаружено, что дефицит TLR2 снижает накопление пенистых клеток в подверженных поражению участках аорты у мышей ApoE^{-/-} [25], что дополнительно подтверждает выводы, полученные в исследовании A. Mullick et al. [20]. В другом исследовании дефицит TLR6 или TLR1 не уменьшал атеросклероз, вызванный диетой с высоким содержанием жиров [26], а это свидетельствует о том, что TLR6 и TLR1 по отдельности не могут значимым образом влиять на атерогенез, но, очевидно, будут действовать вместе с TLR2 как гетеродимеры [26].

У ApoE^{-/-} мышей, нокаутированных по TLR4, отмечалось снижение развития

атеросклеротических поражений; кроме того, моноциты инфильтрировали очаг атеросклеротического поражения в меньшей степени у ApoE^{-/-} TLR4^{-/-} по сравнению с ApoE^{-/-} мышами [19, 27]. Увеличение экспрессии TLR4 наблюдалось при атеросклерозе после стимуляции окисленными липопротеинами низкой плотности [28]. Генетическая делеция TLR4 уменьшает атерогенез и инфильтрацию моноцитов/макрофагов, что также сопровождается снижением уровней ИЛ-12 и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 [27]. О важной роли TLR2 и TLR4 в регуляции апоптоза макрофагов и площади некротического ядра атеросклеротической бляшки сообщается также в исследованиях T. Seimon et al. [24] и L. Curtiss et al. [26].

TLR также тесно связаны с некоторыми факторами риска развития атеросклероза. Одними из наиболее важных факторов риска являются метаболические заболевания, включая сахарный диабет 2-го типа и артериальную гипертензию. Люди с диабетом 2-го типа имеют множество метаболических отклонений, и воспалительные процессы у них протекают активнее, что увеличивает риск развития атеросклероза и ССЗ [29]. В исследовании M. Dasu с соавт. изучалась экспрессия TLR2 и TLR4 в моноцитах пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Показано, что у субъектов с диабетом 2-го типа экспрессия TLR2 и TLR4 в моноцитах была достоверно выше, чем у контрольных пациентов ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов с сахарным диабетом отмечалась повышенная экспрессия MyD88, NF-κB и ряда провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 и ИЛ-6 [29]. На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу, что повышенная экспрессия TLR2 и TLR4 может вносить важный вклад в провоспалительное состояние и повышение риска развития атеросклероза и ССЗ. В другом исследовании изучалась связь TLR с артериальной гипертензией. Показано, что TLR4 участвует в регуляции артериального давления и сократимости сосудов. При введении ингибиторов TLR4 у крыс снижалось артериальное давление и сократимость сосудов, а также происходило снижение экспрессии фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и провоспалительного цитокина ИЛ-6 [30].

Внутриклеточный адаптерный белок MyD88, передающий сигналы от TLR, также вовлечен в патогенез атеросклероза. У мышей, нокаутированных по гену, кодирующему MyD88, происходило ослабление атеросклероза аорты за счет уменьшения образования хемокинов и рекрутирования мо-

ноцитов/макрофагов в стенку артерии. Тем самым, делеция MyD88 в макрофагах может потенциально уменьшить воспаление в атеросклеротическом очаге поражения и, таким образом, ослабить атеросклероз [31]. Однако не все исследования свидетельствуют о том, что повышенная экспрессия MyD88 усиливает атерогенез. Так, в исследовании M. Subramanian показано, что MyD88-опосредованная активация дендритных клеток оказывает противоатеросклеротический эффект за счет стимулирования генерации регуляторных Т-лимфоцитов (Treg-клетки). Treg-клетки, в свою очередь, уничтожают эффекторные Т-клетки, воспалительные макрофаги (M1 фенотип) и ослабляют рекрутирование моноцитов, подавляя продукцию моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 [32].

TLR как перспективные мишени для терапевтического воздействия при атеросклерозе

Функциональный анализ эндартерэктомий сонных артерий человека показал, что блокада TLR2 может оказывать благоприятное воздействие на течение атеросклероза, опосредованное ингибированием продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и ММП, а также ослаблением активности ядерного NF-κB [22]. Показано, что снижение экспрессии TLR2 при лечении аторвастатином вызывает антиатеросклеротический эффект в человеческих эндотелиальных клетках артерий [32]. Исследователи F. Arslan с соавт. продемонстрировали, что моноклональные антитела против TLR2 (препарат OPN-301) приводят к уменьшению инфильтрации нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов, а также к снижению продукции провоспалительных ФНО-α, ИЛ-1α и ГМ-КСФ на мышиной модели [33]. Несколько позже F. Arslan et al. сообщили о создании первого гуманизированного антитела против TLR2 (препарат OPN-305), которое уменьшало размер инфаркта, сохраняло систолическую функцию и в конечном итоге предотвращало повреждение миокарда на экспериментальной модели ишемии/реперфузии у свиней [34, 35]. Другими исследователями в эксперименте на мышцах показано, что ингибирование TLR4-опосредованной экспрессии провоспалительных цитокинов уменьшает размер атеросклеротических поражений у мышей с сахарным диабетом [36]. Показано, что антагонист TLR4 предотвращает экспрессию проатерогенных/провоспалительных факторов ИЛ-6 и ММП-9, накопление макрофагов в атеросклеротических бляшках и активность NF-κB у ApoE^{-/-} мышей [37].

Существующие до сих пор терапевтические возможности для нацеливания на TLR довольно ограничены, и необходимы дальнейшие доклинические разработки. Показано, что блокировка TLR2 и TLR4 является весьма перспективной в плане разработки препаратов для клинических испытаний. По мере разработки новых инструментов для блокирования различных TLR будет получено больше доказательств возможности и эффективности их блокады при атеросклерозе и ССЗ.

Заключение

Таким образом, согласно представленным выше сведениям, TLR играют важную роль в патогенезе атеросклероза, связывая механизмы врожденной иммунной защиты с воспалительными процессами при атеросклерозе. На данный момент хорошо изучена роль TLR2 и TLR4 в патогенезе атеросклероза. TLR2 и TLR4 представляет собой многообещающую мишень для воздействия терапевтических агентов при атеросклерозе. Дальнейшие исследования, способствующие пониманию патофизиологии атеросклероза, позволят разработать новые стратегии для борьбы с этим заболеванием в ближайшие годы.

Список литературы

1. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // Кардиология. 2019. Т. 59. № 11. С. 66–75.
2. Куранов А.А., Балеев М.С., Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // Фундаментальные исследования. 2014. № 10–6. С. 1234–1238.
3. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Ч. 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7. № 2. С. 45–57.
4. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Ч. 2 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7. № 4. С. 24–35.
5. Libby P., Okamoto Y., Rocha V.Z., Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. Circ. J. 2010. Vol. 4. № 2. P. 213–220.
6. Чаулин А.М. Участие пропротеинконвертазы субтилизин кексин типа 9 в патогенезе атеросклероза // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2020. Vol. 1. № 53. P. 111–128.
7. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Ч. 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // Медицина в Кузбассе. 2020. № 2. С. 34–41.
8. Newton K., Dixit V.M. Signaling in innate immunity and inflammation. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012. Vol. 4. № 3. P. a006049.

9. Andersson U., Wang H., Palmblad K., Aveberger A.C., Bloom O., Erlandsson-Harris H., Janson A., Kokkola R., Zhang M., Yang H., Tracey K.J. High mobility group 1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. *J. Exp. Med.* 2000. Vol. 192. № 4. P. 565–570.
10. Seneviratne A.N., Sivagurunathan B., Monaco C. Toll-like receptors and macrophage activation in atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2012. Vol. 413. № 1–2. P. 3–14.
11. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006. Vol. 124. № 4. P. 783–801.
12. Cole J.E., Mitra A.T., Monaco C. Treating atherosclerosis: the potential of Toll-like receptors as therapeutic targets. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010. Vol. 8. № 11. P. 1619–1635.
13. Stewart C.R., Stuart L.M., Wilkinson K., van Gils J.M., Deng J., Halle A., Rayner K.J., Boyer L., Zhong R., Frazier W.A., Lacy-Hulbert A., El Khoury J., Golenbock D.T., Moore K.J. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nat Immunol.* 2010. Vol. 11. № 2. P. 155–161.
14. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol.* 2005. Vol. 17. № 1. P. 1–14.
15. Ковальчук Л.В., Свитич О.А., Ганковская Л.В., Миросниченко А.М., Ганковский В.А. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2012. № 2. С. 147–153.
16. Коровкина Е.С., Кажарова С.В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе воспалительных заболеваний бронхолегочной системы // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6. № 2. С. 109–116.
17. Щедьяков Д.В., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И., Шмаров М.М., Народицкий Б.С., Гинцбург А.Л. Toll-подобные рецепторы (TLR) и их значение в опухолевой прогрессии // Acta Naturae (русскоязычная версия). 2010. Т. 2. № 3 (6). С. 28–37.
18. Duzendorfer S., Lee H.K., Tobias P.S. Flow-dependent regulation of endothelial Toll-like receptor 2 expression through inhibition of SP1 activity. *Circ Res.* 2004. Vol. 95. № 7. P. 684–691.
19. Mullick A.E., Tobias P.S., Curtiss L.K. Modulation of atherosclerosis in mice by Toll-like receptor 2. *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. № 11. P. 3149–3156.
20. Mullick A.E., Soldau K., Kiosses W.B., Bell T.A. 3rd, Tobias P.S., Curtiss L.K. Increased endothelial expression of Toll-like receptor 2 at sites of disturbed blood flow exacerbates early atherogenic events. *J. Exp. Med.* 2008. Vol. 205. № 2. P. 373–383.
21. Madan M., Amar S. Toll-like receptor-2 mediates diet and/or pathogen associated atherosclerosis: proteomic findings. *PLoS One.* 2008. Vol. 3. № 9. P. e3204.
22. Monaco C., Gregan S.M., Navin T.J., Foxwell B.M., Davies A.H., Feldmann M. Toll-like receptor-2 mediates inflammation and matrix degradation in human atherosclerosis. *Circulation.* 2009. Vol. 120. № 24. P. 2462–2469.
23. Tabas I. Consequences and therapeutic implications of macrophage apoptosis in atherosclerosis: the importance of lesion stage and phagocytic efficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005. Vol. 25. № 11. P. 2255–2264.
24. Seimon T.A., Nadolski M.J., Liao X., Magallon J., Nguyen M., Feric N.T., Koschinsky M.L., Harkewicz R., Witztum J.L., Tsimikas S., Golenbock D., Moore K.J., Tabas I. Atherogenic lipids and lipoproteins trigger CD36-TLR2-dependent apoptosis in macrophages undergoing endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab.* 2010. Vol. 12. № 5. P. 467–482.
25. Higashimori M., Tatro J.B., Moore K.J., Mendelsohn M.E., Galper J.B., Beasley D. Role of toll-like receptor 4 in intimal foam cell accumulation in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011. Vol. 31. № 1. P. 50–57.
26. Curtiss L.K., Black A.S., Bonnet D.J., Tobias P.S. Atherosclerosis induced by endogenous and exogenous toll-like receptor (TLR)1 or TLR6 agonists. *J. Lipid Res.* 2012. Vol. 53. № 10. P. 2126–2132.
27. Michelsen K.S., Wong M.H., Shah P.K., Zhang W., Yano J., Doherty T.M., Akira S., Rajavashisth T.B., Ardit M. Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004. Vol. 101. № 29. P. 10679–10684.
28. Xu X.H., Shah P.K., Faure E., Equils O., Thomas L., Fishbein M.C., Luthringer D., Xu X.P., Rajavashisth T.B., Yano J., Kaul S., Ardit M. Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL. *Circulation.* 2001. Vol. 104. № 25. P. 3103–3108.
29. Dasu M.R., Devaraj S., Park S., Jialal I. Increased toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 4. P. 861–868.
30. Bomfim G.F., Dos Santos R.A., Oliveira M.A., Giachini F.R., Akamine E.H., Tostes R.C., Fortes Z.B., Webb R.C., Carvalho M.H. Toll-like receptor 4 contributes to blood pressure regulation and vascular contraction in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci (Lond).* 2012. Vol. 122. № 11. P. 535–543.
31. Macritchie N., Grassia G., Sabir S.R., Maddaluno M., Welsh P., Sattar N., Ialenti A., Kurowska-Stolarska M., McInnes I.B., Brewer J.M., Garside P., Maffia P. Plasmacytoid dendritic cells play a key role in promoting atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012. Vol. 32. № 11. P. 2569–2579.
32. Subramanian M., Thorp E., Hansson G.K., Tabas I. Treg-mediated suppression of atherosclerosis requires MYD88 signaling in DCs. *J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 123. № 1. P. 179–188.
33. Bertocchi C., Traunwieser M., Dörler J., Hasslacher J., Joannidis M., Duzendorfer S. Atorvastatin inhibits functional expression of proatherogenic TLR2 in arterial endothelial cells. *Cell Physiol Biochem.* 2011. Vol. 28. № 4. P. 625–630.
34. Arslan F., Smeets M.B., O'Neill L.A., Keogh B., McGuirk P., Timmers L., Tersteeg C., Hofer I.E., Doevendans P.A., Pasterkamp G., de Kleijn D.P. Myocardial ischemia/reperfusion injury is mediated by leukocytic toll-like receptor-2 and reduced by systemic administration of a novel anti-toll-like receptor-2 antibody. *Circulation.* 2010. Vol. 121. № 1. P. 80–90.
35. Arslan F., Keogh B., McGuirk P., Parker A.E. TLR2 and TLR4 in ischemia reperfusion injury. *Mediators Inflamm.* 2010. Vol. 2010. P. 704202.
36. Arslan F., Houtgraaf J.H., Keogh B., Kazemi K., de Jong R., McCormack W.J., O'Neill L.A., McGuirk P., Timmers L., Smeets M.B., Akeroyd L., Reilly M., Pasterkamp G., de Kleijn D.P. Treatment with OPN-305, a humanized anti-Toll-Like receptor-2 antibody, reduces myocardial ischemia/reperfusion injury in pigs. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012. Vol. 5. № 2. P. 279–287.
37. Ta N.N., Schuyler C.A., Li Y., Lopes-Virella M.F., Huang Y. DPP-4 (CD26) inhibitor alogliptin inhibits atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 2011. Vol. 58. № 2. P. 157–166.
38. Lu Z., Zhang X., Li Y., Jin J., Huang Y. TLR4 antagonist reduces early-stage atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *J. Endocrinol.* 2013. Vol. 216. № 1. P. 61–71.