

О.Ю. Кытjikова, Т.П. Новгородцева, Ю.К. Денисенко,
М.В. Антонюк, Т.А. Гвозденко

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
Владивосток, Российская Федерация

Роль липидов в механизмах сигнализации Толл-подобных рецепторов

Толл-подобные рецепторы (TLRs) являются важными участниками врожденных и адаптивных иммунных реакций, вовлеченных в инициацию воспалительного процесса в ответ на стимулирующее влияние эндогенных (аллармины) и экзогенных (патогены вирусов, бактерий, грибов) лигандов. В настоящее время стало очевидным, что не только вирусные и бактериальные инфекции, но и неинфекционные воспалительные заболевания сопровождаются активацией систем воспалительного ответа и развитием хронического воспаления, связанного с нарушениями в регуляции системы TLRs. В связи с этим активно изучается лиганд-независимая активация TLRs, которая происходит с участием липидов. Свои сигнальные функции TLRs реализуют в уникальных микродоменах цитоплазматической мембраны — липидных рафтах, координирующих множество клеточных процессов. Способность к активации TLRs обнаружена для насыщенных жирных кислот (SFAs), как экзогенных, так и эндогенных. С другой стороны, TLRs могут быть ингибированы омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами (PUFAs), что способствует блокированию воспалительного процесса. В результате активации TLRs запускается сигнальный каскад, который индуцирует производство активных форм кислорода и азота. Развитие окислительного стресса сопровождается образованием окисленных форм фосфолипидов (Ox-PLs), которые также индуцируют развитие хронического воспаления. В то же время для Ox-PLs характерна не только провоспалительная, но и противовоспалительная активность, что обуславливает необходимость проведения глубоких исследований их роли в реализации данных процессов. В предельной обзорной статье рассматриваются и обсуждаются механизмы, с помощью которых SFAs, PUFAs и Ox-PLs модулируют активацию TLRs в липидных рафтах. Проведение научных исследований по детализации этих механизмов будет способствовать разработке стратегии снижения риска хронических заболеваний, которые вызваны воспалительными реакциями, опосредованными TLRs.

Ключевые слова: толл-подобные рецепторы, липиды, липидные рафты, окисленные фосфолипиды, насыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты

Для цитирования: Кытjikова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Роль липидов в механизмах сигнализации толл-подобных рецепторов. *Вестник РАМН.* 2020;75(6):585–593. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1179>

Толл-подобные рецепторы и воспаление

Воспаление — типовой общепатологический процесс, основными инициаторами которого являются сахара, белки, бактериальные липополисахариды (LPS) и липо-олигосахариды, известные как патоген-ассоциированные молекулярные структуры (pathogen-associated molecular pattern, PAMPs) [1]. Кроме того, в воспалении участвуют

молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (damage-associated molecular pattern, DAMPs), к которым относят аллармины (ядерный белок HMGB1 (high mobility group box 1), группа кальций-связывающих белков S100, белки теплового шока (heat shock proteins, HSP), мочевиная и гиалуриновая кислота, фибриноген и др.).

Обнаружение экзо- или эндогенных молекул, образованных от патогенных микроорганизмов или ассоцииро-

O.Yu. Kytjikova, T.P. Novgorodtseva, Yu.K. Denisenko, M.V. Antonyuk, T.A. Gvozdenko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russian Federation

The Role of Lipids in the Signaling Mechanisms of Toll-Like Receptors

Toll-like receptors (TLRs) are important players in innate and adaptive immune responses involved in the initiation of the inflammatory process in response to the stimulating influence of endogenous (allarmine) and exogenous ligands (pathogens viruses, bacteria, fungi). It has now become apparent that not only viral and bacterial infections but non-infectious inflammatory diseases are accompanied by the activation of inflammatory response systems and the development of chronic inflammation associated with disorders in the regulation of the TLRs system. In this regard, the ligand-independent activation of TLRs, which occurs with the participation of lipids, is actively studied. Their signalling functions of TLRs implemented in unique microdomains does membrane lipid rafts that coordinate many cellular processes. The ability to activate TLRs has been found for saturated fatty acids (SFAs), both exogenous and endogenous. On the other hand, TLRs can be inhibited by omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs), which can block the inflammatory process. The activation of TLRs triggers a signal cascade that induces the production of reactive oxygen and nitrogen species. The development of oxidative stress is accompanied by the formation of oxidized forms of phospholipids (Ox-PLs), which also induce the development of chronic inflammation. At the same time, Ox-PLs is characterized not only by pro-inflammatory but also anti-inflammatory activity, which necessitates in-depth studies of their role in the implementation of these processes. This review article discusses the mechanisms by which SFAs, PUFAs, and Ox-PLs modulate TLRs activation in lipid rafts. Research into the details of these mechanisms will contribute to the development of a strategy to reduce the risk of chronic diseases caused by inflammatory reactions mediated by TLRs.

Keywords: toll-like receptors, lipids, lipid rafts, oxidized phospholipids, saturated and polyunsaturated fatty acids

For citation: Kytjikova OYu, Novgorodtseva TP, Denisenko YuK, Antonyuk MV, Gvozdenko TA. The Role of Lipids in the Signaling Mechanisms of Toll-Like Receptors. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(6):585–593. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1179>

ванных с повреждением, а также последующая активация специфического иммунного ответа, направленного на их элиминацию, происходят с участием рецепторов распознавания паттерна, или образ-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRRs). PRRs представляют собой белки, локализованные на поверхности клеток иммунной системы. К ним относятся толл-подобные рецепторы (toll-like receptors, TLRs), которые являются важными участниками врожденных и адаптивных иммунных реакций, вовлеченных в патогенез воспалительного процесса. Поэтому TLRs служат предметом пристального внимания исследователей [2, 3].

TLRs — трансмембранные рецепторные белки, локализованные не только на поверхности клеток иммунной системы (макрофаги, дендритные, тучные клетки, нейтрофилы, базофилы, В- и Т-клетки, натуральные киллеры) [4], но и на неиммунных (эпителиальные клетки урогенитального, респираторного и желудочно-кишечного тракта, фибробласты, кератиноциты, кардиомиоциты и др.), а также стволовых клетках [3]. В настоящее время известно 13 TLRs млекопитающих (TLRs 1–13). Стоит отметить, что TLR11, TLR12 и TLR13 не обнаружены у человека и присутствуют только у мышей [3].

TLRs способны распознавать как PAMPs, так и DAMPs, которые являются для них экзо- и эндогенными лигандами соответственно [5]. Каждый TLRs млекопитающих распознает определенные молекулярные паттерны [6]. Лигандами для TLRs, экспрессируемых на мембране клетки (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10), служат компоненты микробных мембран, бактериальные протеины и белки вирусов, для эндосомальных TLRs (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9) — нуклеиновые кислоты микробов.

Важное условие активации TLRs — димеризация данных рецепторов [7], которая сопровождается активацией внутриклеточных сигнальных путей [8]. Структура TLRs представлена двумя доменами. N-концевая часть TLRs имеет LRR-домен (leucine-rich repeat domain), C-концевая часть — TIR-домен (toll/interleukin-1 receptor and resistance domain) [9]. TLR через TIR-домен передает сигнал на киназы, которые активируют факторы транскрипции (ядерный фактор κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B), активирующий протеин-1 (activator protein-1, AP-1) и интерферон-регуляторные факторы (interferon regulatory factor, IRF)), ответственные за индукцию иммунного ответа и развитие воспаления [2]. Данный сигнальный путь осуществляется через адапторные молекулы MyD88 (myeloid differentiation protein 88, MyD88), TIRAP (TIR-доменсодержащие адапторы), TICAM1 (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β , TRIF) и TICAM2 (TIR-containing adapter molecule). Все TLRs (кроме TLR3, передающего сигнал посредством TRIF) реализуют свое действие с участием MyD88. TLR4 активирует как MyD88-, так и TRIF-зависимые сигнальные пути, поэтому является уникальным рецептором [9]. В случае MyD88-зависимого сигнального пути сигнал через цитозольную киназу (interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK1) поступает на фактор β , ассоциированный с фактором некроза опухоли α (TNF- α) (TNF-receptor associated factor 6, TRAF-6), запуская киназу, активированную трансформирующим фактором роста- β (transforming growth factor beta-activated kinase 1, TAK1). Результатом фосфорилирования ИКК α , β , γ (киназный комплекс, связывающий И κ B), происходящего при участии TAK1, инициируется деградация И κ B — ингибитора провоспалительного транс-

крипционного фактора NF- κ B. Кроме активации NF- κ B-сигнального пути, TAK1 передает сигнал на митоген-активируемые протеинкиназы p38 (p38 mitogen-activated protein kinase), Erk1/2 (extracellular signal-regulated kinases), JNK (c-Jun N-terminal kinases), MAPK (mitogen activated protein kinases), активирующие провоспалительный ядерный транскрипционный фактор AP-1. В случае TRIF-зависимого пути адапторная молекула TRIF передает сигнал на киназу TBK1, которая активирует в клетках IRF-сигнальный путь.

Основная функция TLRs — участие в развитии провоспалительного иммунного ответа на вирусные и бактериальные инфекции [10]. Наибольшая вовлеченность в распознавание лигандов принадлежит TLR2 и TLR4 [8, 11].

Так, TLR2 является рецептором, распознающим компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий и микобактерий [12]. Довольно широкий диапазон распознавания бактериальных структур обусловлен способностью TLR2 образовывать гетеродимеры с другими TLRs (TLR1 или TLR6) в липидных рафтах [13]. В отсутствие лиганда TLR2, TLR1 и TLR6 могут также образовывать мультимеры, которые способны инициировать сигнальные механизмы в липидных рафтах [14, 15].

TLR4 распознает PAMPs грамотрицательных бактерий, в основном LPS, способствующего активации TLRs в липидных рафтах. Кроме того, этот процесс сопровождается привлечением белков Hsp70 и Hsp90, активацией NADPH-оксидазы 2 или gp91phox (NOX2, цитохром b-245, бета-цепь), а также CD14 и CD44, что подтверждает их связь с активацией TLRs-сигнализации [16]. На ранних этапах развития воспалительной реакции LPS переносится внеклеточным LPS-связывающим белком (LPS-binding protein, LBP) на CD14, который затем передает LPS на TLR4, ассоциированный с адапторным белком MD2 (воспалительный путь CD14–TLR4–MD2) [17, 18]. В результате взаимодействия LPS с TLR4 индуцируется синтез макрофагами провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α), интерлейкины 1 и 6 (interleukin, IL-1, IL-6), хемокины и адипокины, которые связываются с рецепторами на других макрофагах, лимфоцитах и эндотелиальных клетках. Их основные функции направлены на активацию иммунного ответа и уничтожение патогена.

Если стимуляция TLRs экзогенными лигандами хорошо документирована в литературе, то их взаимоотношения с эндогенными лигандами находятся в стадии активного изучения.

В настоящее время стало очевидным, что не только вирусные и бактериальные инфекции, но и метаболические заболевания, такие как сахарный диабет 2 типа, атеросклероз и ожирение, а также ревматоидный артрит, аллергопатологии и ряд других неинфекционных воспалительных заболеваний сопровождаются слабой активацией систем воспалительного ответа и развитием хронического системного низкоинтенсивного воспаления [19]. Такая реакция иммунной системы развивается в ответ на постоянно действующие триггерные факторы слабой интенсивности и характеризуется незначительным повышением активности иммунных клеток и уровня провоспалительных цитокинов. Хроническое системное низкоинтенсивное воспаление тесно связано с нарушениями в регуляции TLRs [20].

Наряду с активацией TLRs эндогенными лигандами (алларминами) в последние годы активно изучается лиганд-независимая активация TLRs, которая происходит

с участием липидов — холестерина [21, 22], экзогенных и эндогенных жирных кислот [11, 23], окисленных форм фосфолипидов (Ox-PLs), образованных в результате развития оксидативного стресса при запуске сигнального каскада [24]. Участие липидов в осуществлении TLR-опосредованной сигнализации и развитии воспаления является новым направлением исследований, заслуживающим всестороннего внимания и детализации [8, 11].

Толл-подобные рецепторы и липидные рафты

В связи с пристальным вниманием исследователей к молекулярным механизмам развития заболеваний значительное число научных работ посвящено изучению функционирования мембранных структур клетки, в частности ее липидного компонента, вовлеченного в процессы регуляции важнейших клеточных процессов [25–30].

Ключевую роль в данных процессах играют липидные рафты (lipid raft), представляющие собой наноразмерные (10–200 нм), гетерогенные, высокодинамичные микродомены цитоплазматической мембраны, координирующие клеточные процессы посредством осуществления сигнализации [31]. Результаты исследований последних лет продемонстрировали значимость липидных рафтов в реализации различных функций клеток млекопитающих и патогенных микроорганизмов [32]. Была выяснена важность липидных рафтов в модуляции врожденных и приобретенных иммунных реакций [33]. Установлено, что различные рецепторы, присутствующие на иммунных клетках, ассоциируются с липидными рафтами и инициируют сигнальные каскады, ведущие к воспалению [34]. Поэтому липидные рафты прежде всего рассматриваются в качестве платформ, на которых концентрируется ряд активированных рецепторов [35].

Липидные рафты локализуются преимущественно на наружном слое плазматической мембраны и рассматриваются как продукт взаимодействия между холестерином, сфинголипидами и специфическими мембранными белками [36]. Формирование липидного рафта осуществляется липид–липидными, липид–белковыми и белок–белковыми взаимодействиями [37, 38]. В настоящее время существуют три канонические модели рафтов: рафты с гетерогенной и однородной структурами и рафт, центр которого максимально обогащен холестерином и сфинголипидами. Рафты способны объединяться в более крупные структуры, при этом на мембране клетки могут одновременно существовать как микродомены, так и липидные платформы. Липидные рафты имеют и физические, и функциональные особенности, и их изменения могут сопровождаться нарушениями клеточной сигнализации [39].

Известно, что липидные рафты ассоциированы с сигнальными белками, среди которых представлены белки с глицерофосфатидилинозитолом, трансмембранные белки, а также фосфатазы, тирозинкиназы, G-протеины и G-протеин-связанные рецепторы. Встраивание белков в липидный рафт сопровождается его стабилизацией, а последующее связывание лигандов со сфинголипидами активирует процесс передачи клеточного сигнала в цитоплазму и ядро клетки [38]. Поэтому нарушение структуры липидного рафта может сопровождаться ингибированием активности сигнальных белков, присутствующих в них.

Липидный состав биомембран и физико-химические свойства липидных рафтов регулируются присутствием

в них холестерина [40], поддержанием ионного баланса кальция (Ca^{2+}) [41] и наличием насыщенных жирных кислот [25].

В липидных рафтах присутствуют кальциевые каналы, играющие важную роль в регуляции клеточных функций как в норме, так и при развитии патологии [42]. Разрушение липидных рафтов блокирует перемещение Ca^{2+} в клетках, что может оказывать существенное влияние на полноценность сигнальных каскадов [43].

Холестерин легко встраивается между сфинголипидами, при этом его содержание в рафтах в несколько раз выше, чем в мембране, благодаря чему микрокластеры характеризуются большей высотой, ригидностью и упорядоченностью. Нарушение обмена холестерина также сопровождается разрушением или нарушением функций рафта и, соответственно, сигнальных путей клетки [21]. Отложение холестерина в мембранах макрофагов, целостность которых влияет на внутриклеточные процессы и различные метаболические реакции, является триггером для активации TLRs и NF- κ B-сигнального пути, а также транскрипции провоспалительного интерлейкина 1β (interleukin $IL1\beta$) [21, 22]. В первую очередь активируется TLR4, позднее подключается TLR3 [44]. Липидные рафты макрофагов, лишенных ATP-связывающих касетных транспортеров A1 (ATP binding cassette protein A1, ABCA1) — основного белка обратного транспорта холестерина, характеризуются повышенным уровнем холестерина и активностью TLR4 и TLR9 после воздействия на клетки лигандов этих рецепторов [45]. Это свидетельствует о том, что ABCA1 нивелирует воспаление, уменьшая активность TLRs за счет снижения уровня холестерина липидного рафта [46]. Показано, что для активации макрофагов необходима синтаза жирных кислот (fatty acid synthase, FASN), активность которой регулируется белками, связывающими регуляторные элементы стерола (sterol regulatory element-binding protein, SREBP) [47]. Ингибирование FASN сопровождается расщеплением SREBP1 (одной из трех изоформ SREBP) и снижением уровня холестерина в клетке.

Примечательно, что отложение холестерина может также вызывать провоспалительные реакции в клетках с помощью TLR-независимых механизмов. Макрофаги, имеющие повышенный уровень холестерина в мембране, секретируют TNF- α и IL-6 через активацию стрессиндуцируемого белка CHOP (C/EBP homologous protein, CHOP), участвующего в регуляции транскрипции, клеточного цикла и апоптоза [45].

Помимо холестерина, физико-химические свойства липидных рафтов регулируются жирными кислотами [48]. Данные R.G. Carroll et al. подчеркивают тесную связь между синтезом холестерина и синтезом жирных кислот, которая играет важную роль в активации макрофагов и продукции провоспалительного интерлейкина $IL1\beta$ [47]. В то же время существуют данные, указывающие на то, что уровень сфинголипидов в липидных рафтах слабо зависит от изменения содержания холестерина, но чувствителен к состоянию цитоскелета [49].

Сфинголипиды (церамиды и лизосфинголипиды) вносят структурный вклад в липидный бислой клеточных мембран, где связываются со стероидами с образованием липидных рафтов. Изменение уровня сфинголипидов влияет на активность сигнальных путей, которые они регулируют [50]. Сфинголипиды также являются медиаторами некоторых внеклеточных стимулов и типичными переносчиками белка [51]. Дисбаланс церамидов тесно взаимосвязан с нарушением TLR4-опосредованной ау-

тофагии, что подтверждает вовлеченность производных жирных кислот в механизмы TLRs-сигнализации [52].

Особый интерес среди жирных кислот представляет докозагексаеновая кислота (DHA), которая обладает способностью ремоделировать липидом рафта [53]. При включении DHA в фосфолипиды плазматической мембраны происходит структурная реорганизация обогащенных холестерином микродоменов рафта [54].

Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования для выяснения роли производных жирных кислот в TLR-опосредованной сигнализации и их участии в воспалении.

Жирные кислоты как сигнальные молекулы для толл-подобных рецепторов

Как показано в ряде исследований, TLRs могут быть активированы эндогенными (аллармины) и экзогенными (патогены вирусов, бактерий, грибов) лигандами [11, 23] и ингибированы PUFAs [8, 11]. Наряду с каноническими способами активации TLRs через специфические лиганды существует лиганд-независимая активация TLRs, которая происходит с участием насыщенных жирных кислот (SFAs) [11, 23].

Способность SFAs (как экзогенных жирных кислот, поступающих с пищей, так и эндогенных, высвобождающихся из гепатоцитов и адипоцитов) активировать TLRs является предметом пристального изучения. SFAs не только вовлечены в формирование липидных рафтов, но и способствуют транслокации и лиганд-независимой димеризации TLRs в эти микродомены, где данные рецепторы рекрутируются и активируются [8]. По данным D.H. Hwang et al., активация TLRs с участием SFAs должна оцениваться именно в контексте биофизических взаимоотношений в плазматической мембране, а не с позиций взаимодействия лиганда и рецептора [8].

Установлена связь между индукцией SFAs TLR-опосредованного воспаления и развитием метаболических заболеваний. SFAs, как и LPS, посредством воспалительного пути CD14–TLR4–MD2 способны инициировать развитие хронического воспаления. Известно, что TLRs играют значительную роль в патогенезе воспаления, опосредованного инсулинорезистентностью [55]. Диета с высоким содержанием жиров приводит к изменению микрофлоры кишечника (которая является источником LPS) и активации TLR4 [56]. Нарушение кишечной флоры при сахарном диабете (СД) 2 типа также играет ключевую роль в индукции развития воспаления, опосредованного инсулинорезистентностью, за счет увеличения в плазме уровня LPS и активации TLR4 [55]. Терапевтическая модуляция микрофлоры кишечника повышает чувствительность к инсулину через TLRs-сигнализацию. Это наблюдение является чрезвычайно важным в отношении разработки новых терапевтических подходов к ожирению, инсулинорезистентности и СД 2 типа.

SFAs активируют преимущественно TLR2- и TLR4-провоспалительные сигнальные пути, однако механизм такой избирательности полностью не ясен [23, 57]. Существуют результаты, демонстрирующие, что SFAs активируют только TLRs, содержащие липид-связывающие карманы (lipid binding pocket). Так, J.Y. Kang et al. делят TLRs на две подгруппы: первая включает LRR с тремя поддоменами (TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, TLR10), вторая — LRR с одним поддоменом (TLR3, TLR5, TLR7, TLR8,

TLR9) [58]. TLRs первой подгруппы в отличие от второй содержат липид-связывающие карманы, что создает структурные искажения на границах поддоменов первой подгруппы и способствует прямому взаимодействию SFAs с ее рецепторами. SFAs индуцируют димеризацию и транслокацию TLR4 и TLR2 в липидные рафты плазматической мембраны [11, 22]. Димеризация является важным условием активации TLRs и касается не только LRR-домена, но и домена TIR [7]. Это сопровождается активацией сигнальных молекул, включая цитозольный фактор нейтрофилов 1 или p47-phox (neutrophil cytosolic factor 1) и MyD88 [8].

Для активации TLR4 или TLR2 требуется более 100 мкм SFAs, и данные значения шире границ диапазона, в пределах которого происходит стимуляция TLRs под влиянием LPS. Известно, что LPS являются производным SFAs и лигандом для TLR4 и TLR2. Продемонстрировано, что удаление SFAs блокирует активацию TLRs. На склонность к активации TLR2 и TLR4 может влиять баланс стимулирующих SFAs и ингибирующих PUFAs [8].

Известно, что TLRs могут быть ингибированы PUFAs [11]. Около 50 PUFAs тормозят TLRs-сигнализацию путем ингибирования димеризации TLRs в липидных рафтах [59]. Обогащение макрофагов PUFA (семейства n-3 и n-6) сопровождается ингибированием активности ядерного фактора NF-κB, опосредованной действием LPS, способствует увеличению фагоцитарной активности клеток, подавляет синтез провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α [18].

Все PUFAs ингибируют как индуцированную SFAs, так и TLR4/2 лиганд-индуцированную активацию TLR4 или TLR2 [57]. Так, PUFAs заметно изменяют структуру липидного рафта, содержащего TLR4, и его рецептор CD14. Вероятно, TLR4 и CD14 находятся вне липидных рафтов и рекрутируются в микродомены только при наличии стимуляции [18]. В то же время С. Hellwing et al. не обнаружили связи между обогащением макрофагов PUFAs и изменением активности TLR2 [25]. Несмотря на то что данные рецепторы тесно связаны с липидными рафтами, они менее чувствительны к реорганизации их структуры экзогенными жирными кислотами. Авторы данного исследования предположили, что TLR2, присутствующий в липидных рафтах нестимулированных клеток, может быть мономерным или быть связанным с TLR1 или TLR6. TLR2 может существовать как неактивный гетеродимер в отсутствие лиганда. Таким образом, TLR2, TLR1 и TLR6, в отличие от TLR4 и CD14, находятся в липидных рафтах и при отсутствии стимуляции [8]. По данным D.H. Hwang et al., PUFAs ингибирует активацию не только TLR4 и TLR2/1 или TLR2/6, но и других TLR [8]. Детализация существующих связей между жирными кислотами и TLRs позволит улучшить понимание механизмов, с помощью которых SFAs активируют, а PUFAs ингибируют провоспалительные сигнальные пути. Дальнейшее изучение механизма такой модуляции поможет разработать стратегию снижения риска хронических заболеваний, вызванных воспалительными реакциями, опосредованными TLRs.

Окисленные фосфолипиды как регуляторы активности толл-подобных рецепторов

Рекрутирование TLRs в липидные рафты и их димеризация частично связаны с НАДФН-оксидазозависимой генерацией активных форм кислорода и образовани-

ем активных форм азота [24]. Развитие оксидативного стресса сопровождается образованием окисленных форм фосфолипидов, которые являются маркерами различных хронических заболеваний и патологических состояний [60, 61]. Накопление в интиме артерий липопротеинов низкой плотности сопровождается образованием Ох-PLs, способствующих развитию метаболических нарушений [60]. Метаболическая эндотоксемия как результат диеты с высоким содержанием жиров приводит к развитию оксидативного стресса и образованию Ох-PLs, которые посредством воспалительных путей CD36–TLR4–TLR6 или CD14–TLR4–MD2 индуцируют развитие хронического воспаления [56]. Ох-PLs способны инициировать TLR4-воспалительный ответ как через MyD88-зависимые, так и через TRIF-зависимые сигнальные пути, что способствует экспрессии NF-κB и индукции медиаторов воспаления (цитокинов, хемокинов, адипонектинов), вовлеченных в развитие и прогрессирование хронических заболеваний (рис.).

Кроме того что Ох-PLs являются маркерами заболеваний, они обладают способностью регулировать врожденные и адаптивные иммунные реакции посредством их участия в осуществлении внутриклеточных сигнальных механизмов [30]. Ох-PLs могут функционировать в качестве лигандов для рецепторов мусорщика (scavenger receptors) и С-реактивного белка [62]. Ох-PLs стимулируют несколько типов рецепторов, расположенных

на поверхности клетки или в ядре, в том числе сопряженные с G-белками рецепторы (G protein-coupled receptor 120, GPR120), рецепторы тирозинкиназы, рецепторы PPARs — рецепторы, активированные пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator activated receptor, PPARγ и PPARα), и TLRs [63].

В настоящее время имеются научные данные, демонстрирующие не только провоспалительный, но и противовоспалительный эффект Ох-PLs, что открывает перспективы изучения их роли в качестве регуляторов специфической сигнальной функции липидного рафта [64].

Результаты исследований D.R. Voelker et al. показали, что поверхностно-активные фосфолипиды легких играют важную роль в регуляции инфекционных, а также врожденных иммунных процессов посредством ингибирующих взаимодействий с TLR2 и TLR4 [65]. Липидные аналоги поверхностно-активных фосфолипидов легких менее эффективны, однако демонстрируют выраженный ингибирующий эффект активации TLR4 и продукции TNF-α [66]. Известно, что ингибирование JNK- и ERK-путей в клетке блокирует продукцию TNF-α под действием TLR4.

Идентифицировано несколько видов Ох-PLs, которые обладают противовоспалительным и/или иммуносупрессивным эффектом за счет ингибирования активации TLRs [67]. В исследовании P. Bretscher et al. показано, что модификация фосфолипида 1-пальмитоил-

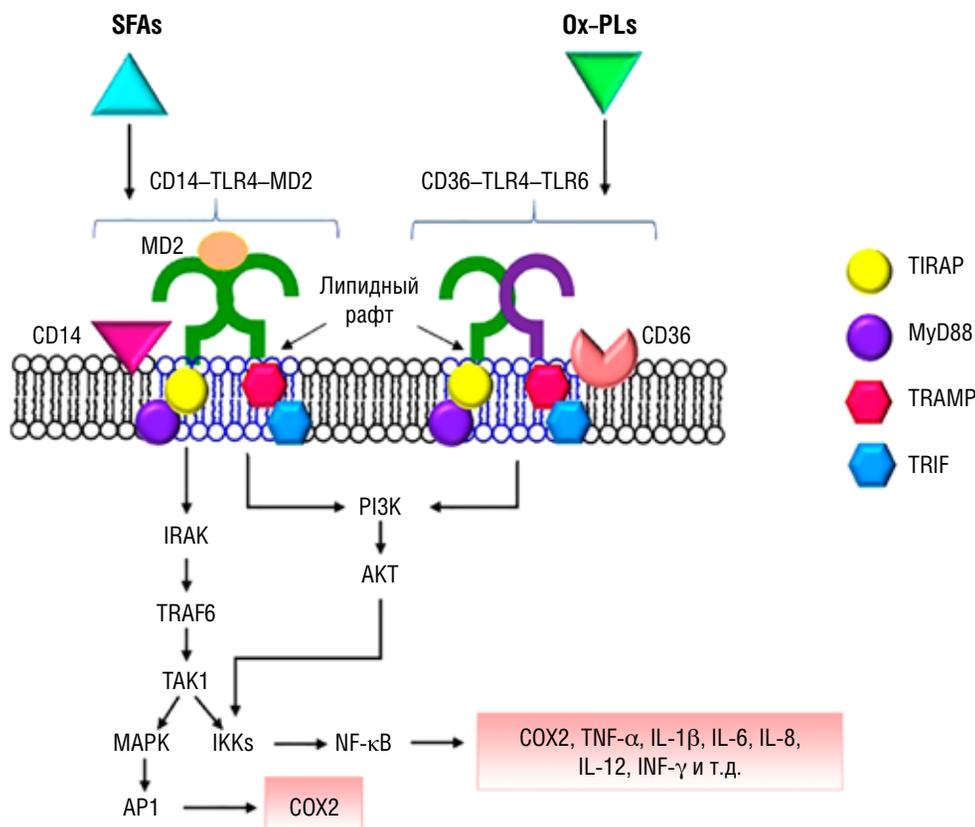


Рисунок. Схема активации провоспалительного TLRs-сигналинга насыщенными жирными кислотами и окисленными фосфолипидами. Насыщенные жирные кислоты (SFAs) и окисленные фосфолипиды (Ox-PLs) действуют как немикробные агонисты TLRs или косвенно стимулируют их активацию, вызывая воспалительный ответ. Комплексы CD14–TLR4–MD2 и CD36–TLR4–TLR6 распознают соответственно SFA и Ох-PLs. Провоспалительный внутриклеточный сигналинг осуществляется через MyD88-зависимый и/или MyD88-независимый пути, что, в свою очередь, способствует экспрессии провоспалительных факторов транскрипции, таких как NF-κB, который играет решающую роль в индукции медиаторов воспаления (цитокины, хемокины или ко-стимулирующие молекулы), участвующих в развитии и прогрессировании многих хронических заболеваний. COX2 — циклооксигеназа 2

2-арахидоноил-*sn*-глицеро-3-фосфохолина (1-palmitoyl-2-arachidonoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine, PАРС) реактивным кислородом генерирует образование его окисленной формы с противовоспалительным эффектом независимо от используемого в экспериментальных условиях метода, хотя и с различной эффективностью и кинетикой. В то же время подчеркивается, что требуется определенная степень окисления PАРС [67]. Окисленный PАРС (Ох-PАРС) активирует синтез эндогенных, проразрешающих простаноидов через ядерный фактор Nrf2 (transcription factor nuclear factor E2-related factor 2). Кроме того, Ох-PLs ингибируют окислительный взрыв в нейтрофильных гранулоцитах, не влияя на жизнеспособность или другие функции этих клеток. Таким образом, окисление PLs может служить обратной связью, предотвращающей повреждение тканей неконтролируемым окислительным взрывом.

Доказанным противовоспалительным эффектом Ох-PLs является их способность блокировать острые воспалительные реакции, индуцированные LPS. Вероятно, что Ох-PLs ингибируют действие LPS с помощью многокомпонентного механизма, нацеленного на несколько этапов распознавания LPS [68]. Существуют результаты исследований, указывающие на то, что Ох-PАРС приводит к снижению экспрессии генов провоспалительных цитокинов лигандами TLR4 и TLR2 [64, 69]. Данный эффект может возникнуть из-за блокирования окисленными фосфолипидами взаимодействий LPS с LBP и CD14 [69]. Кроме того, Ох-PLs ингибируют связывание LPS с MD-2. Решающее значение для представления рецептору TLR4 липополисахарида имеют LBP, CD14 и MD-2, поэтому инактивация этих белков ингибирует действие LPS. В дополнение к TLR4 CD14 представляет PAMPs бактерий для TLR2, объясняя, почему Ох-PLs ингибируют активацию TLR2 и TLR4, но не других TLRs, которые являются CD14-независимыми. Ох-PLs также ингибируют образование сигнального комплекса TLR4 с рецепторами за счет нарушений структуры липидных рафтов [64]. Ох-PLs блокируют транслокацию рецепторного комплекса LPS в липидный рафт и изменяют распределение кавеолина-1 (caveolin-1) — представителя семейства белков, формирующих структуру кавеол и участвующих в процессах эндоцитоза, липидном обмене и регуляции сигнальных каскадов.

Предварительное воздействие Ох-PLs на дендритные клетки, вовлеченные в формирование адаптивного иммунного ответа за счет влияния на дифференцировку наивных CD4+ Т-клеток по типу Th1, ингибировало генерацию интерферон-гамма (interferon-gamma, IFN-γ). Так как IFN-γ продуцирует Th1, нарушение его генерации способствует выработке Th2 Т-клеток, синтезирующих IL-4. В целом эти результаты продемонстрировали сильную противовоспалительную активность Ох-PLs. Неизвестно, ингибирует ли Ох-PLs лиганд-индуцированную активацию других TLRs, таких как TLR9 [69]. Возможно, Ох-PLs имеет частичную агонистическую активность и низкоуровневый Ох-PLs может блокировать механизм обратной связи при воспалении, в то время как участки локализованного или интенсивного накопления Ох-PLs могут приводить к его активации.

Таким образом, Ох-PLs не только являются маркерами заболеваний, но и обладают способностью регулировать врожденные и адаптивные иммунные реакции посредством их участия в осуществлении внутриклеточных

сигнальных механизмов. Несоответствие между потенциальной про- и противовоспалительной биоактивностью ОхPLs до настоящего времени не разрешено и служит предметом дальнейших исследований.

Заключение

В настоящее время стало очевидным, что не только вирусные и бактериальные инфекции, но и неинфекционные метаболические заболевания сопровождаются дисрегуляцией иммунных процессов и развитием хронического воспаления низкой интенсивности, отягчающего течение и прогресс многих патологических состояний [19]. Значительную роль в инициации воспаления играет большое семейство Toll-подобных рецепторов, реализующих свои функции в липидных рафтах клеточных мембран. TLRs являются не только первой линией защиты от чужеродных агентов, но и ключевым звеном в активации врожденного и адаптивного иммунного ответа, поэтому могут рассматриваться как важная таргетная мишень для создания новых фармпрепаратов [20]. На сегодняшний день разрабатываются подходы использования антагонистов TLR, основанные на специфическом ингибировании данных рецепторов и супрессии воспаления [70]. Многообещающим практическим использованием агонистов TLR стало создание на их основе вакцин с компонентами, активирующими толл-подобные рецепторы [71]. Ряд таких вакцин протестирован в клинических исследованиях (вирус гриппа, гепатит В), другие проходят доклинические испытания (онкологические, аутоиммунные, инфекционные заболевания). В настоящее время открываются большие перспективы исследования липидов и их окисленных форм в качестве регуляторов специфической функции липидного рафта и TLRs-сигнализации. Как выяснилось за последние годы, уникальные свойства жирных кислот встраиваться в клеточную мембрану и влиять на ее текучесть, жесткость и активность экспрессии рецепторного аппарата опосредуются в первую очередь за счет изменения физико-химических свойств липидных рафтов и триггерного сигнала для транслокации TLRs. С другой стороны, жирные кислоты являются важными лигандами, активирующими внутриклеточный молекулярный сигналинг через TLR-4 и TLR-2. Эффективность использования n-3 PUFA при различных метаболических заболеваниях, сопровождающихся хроническим вялотекущим воспалением, такие как ожирение, метаболических синдром, сахарный диабет и др., идеально вписалась в молекулярную концепцию модуляции транскрипции воспалительных и противовоспалительных внутриклеточных факторов с помощью PUFA при взаимосвязи с толл-подобными рецепторами. Патофизиологическое обоснование фармакологического применения отдельных n-3 PUFA при хроническом воспалении открывает новые перспективы терапевтических стратегий для данных веществ. Еще одной очень интересной группой липидов, опосредующих свои функции через TLRs и обсуждаемых в данном обзоре, являются окисленные фосфолипиды, которые способны инициировать TLR4 воспалительный ответ через MyD88-зависимые и TRIF-зависимые сигнальные пути. Интересно, что для Ох-PLs характерна не только провоспалительная, но и противовоспалительная активность. Противоречивые данные об иммуномодулирующих свойствах липидов и их окисленных де-

риватов требуют дальнейших глубоких исследований детализации клеточно-молекулярных механизмов их взаимосвязи с TLRs. Проведение научных исследований по выявлению этих механизмов в дальнейшем будет способствовать созданию программ по снижению риска развития хронических заболеваний, вызванных воспалительными TLRs опосредованными реакциями.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проводилось за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФНИ.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. О.Ю. Кытjikова — анализ источников литературы, формулирование заключения, написание статьи; Т.П. Новгородцева — редактирование текста, формулирование заключения, написание статьи; Ю.К. Денисенко — редактирование текста и графического материала; М.В. Антонюк — проверка и редактирование текста; Т.А. Гвозденко — проверка и редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Hagar JA, Powell DA, Aachoui Y, et al. Cytoplasmic LPS activates caspase-11: implications in TLR4-independent endotoxic shock. *Science*. 2013;341:1250–1253. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1240988>
- Zakeri A, Russo M. Dual Role of Toll-like Receptors in Human and Experimental Asthma Models. *Front Immunol*. 2018;9:1027. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01027>
- Sallustio F, Curci C, Stasi A, et al. Role of Toll-Like Receptors in Actuating Stem/Progenitor Cell Repair Mechanisms: Different Functions in Different Cells. *Stem Cells Int*. 2019;6795845. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/6795845>
- Kumar V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. *J Neuroimmunol*. 2019;332:16–30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.03.012>
- Schaefer L. Complexity of danger: the diverse nature of damage-associated molecular patterns. *J Biol Chem*. 2014;289(51):35237–35245. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.R114.619304>
- De Nardo D. Toll-like receptors: activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine*. 2015;74:181–189. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2015.02.025>
- Scior T, Alexander C, Zaehring U. Reviewing and identifying amino acids of human, murine, canine and equine TLR4/MD-2 Receptor complexes conferring endotoxic Innate Immunity Activation by LPS/Lipid A, or antagonistic Effects by Eritoran, in Contrast to Species-Dependent modulation by Lipid IVa. *Comput Struct Biotechnol J*. 2013;5:e201302012. doi: <https://doi.org/10.5936/CSBJ.201302012>
- Hwang DH, Kim JA, Lee JY. Mechanisms for the activation of Toll-like receptor 2/4 by saturated fatty acids and inhibition by docosahexaenoic acid. *Eur J Pharmacol*. 2016;785:24–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.024>
- Mirotti L, Alberca Custodio RW, Gomes E, et al. CpG-ODN shapes alum adjuvant activity signaling via MyD88 and IL-10. *Front Immunol*. 2017;8:47. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00047>
- Christou EAA, Giardino G, Stefanaki E, Ladomenou F. Asthma: An Undermined State of Immunodeficiency. *Int Rev Immunol*. 2019;38(2):70–78. doi: <https://doi.org/10.1080/08830185.2019.1588267>
- Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab*. 2012;15(5):635–645. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.001>
- Gong T, Yang Y, Jin T, et al. Orchestration of NLRP3 inflammasome activation by ion fluxes. *Trends Immunol*. 2018;39(5):393–406. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.01.009>
- Frazaio JB, Errante PR, Condino-Neto A. Toll-like receptors' pathway disturbances are associated with increased susceptibility to infections in humans. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2013;61(6):427–443. doi: <https://doi.org/10.1007/s00005-013-0243-0>
- Bruchard M, Rebé C, Derangère V, et al. The receptor NLRP3 is a transcriptional regulator of TH2 differentiation. *Nat Immunol*. 2015;16(8):859–870. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3202>
- Koppenol-Raab M, Sjoelund V, Manes NP, et al. Proteome and secretome analysis reveals differential post-transcriptional regulation of Toll-like receptor responses. *Mol Cell Proteomics*. 2017;16(4 Suppl 1):S172–S186. doi: <https://doi.org/10.1074/mcp.M116.064261>
- Kleveta G, Borzęcka K, Zdiourk M, et al. LPS induces phosphorylation of actin-regulatory proteins leading to actin reassembly and macrophage motility. *J Cell Biochem*. 2012;113(1):80–92. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.23330>
- Plociennikowska A, Hromada-Judycka A, Borzecka K, et al. Cooperation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(3):557–581. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1762-5>
- Schoeniger A, Fuhrmann H, Schumann J. LPS- or Pseudomonas aeruginosa-mediated activation of the macrophage TLR4 signaling cascade depends on membrane lipid composition. *Peer J*. 2016;4:e1663. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.1663>
- Engin AB. Adipocyte-Macrophage Cross-Talk in Obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:327–343. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_14
- Arleevskaya MI, Larionova RV, Brooks WH, et al. Toll-Like Receptors, Infections, and Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(2):172–181. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08742-z>
- Varshney P, Yadav V, Saini N. Lipid rafts in immune signalling: current progress and future perspective. *Immunology*. 2016;149(1):13–24. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.12617>
- Ruysschaert JM, Loney C. Role of lipid microdomains in TLR-mediated signalling. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015;1848(9):1860–1867. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2015.03.014>
- Huang S, Rutkowsky JM, Snodgrass RG, et al. Saturated fatty acids activate TLR-mediated proinflammatory signaling pathways. *J Lipid Res*. 2012;53(9):2002–2013. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.D029546>
- Li Y, Deng SL, Lian ZX, et al. Roles of Toll-Like Receptors in Nitrooxidative Stress in Mammals. *Cells*. 2019;8(6):pii:E576. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8060576>
- Hellwing C, Tigistu-Sahle F, Fuhrmann H, et al. Lipid composition of membrane microdomains isolated detergent-free from PUFA supplemented RAW264.7 macrophages. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(3):2602–2612. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.26138>
- Кытjikова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — № 4. — С. 9–14. [Kytjikova OJu, Antonjuk MV, Gvozdenko TA, Novgorodceva TP. Metabolic aspects of the relationship of asthma and obesity. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2018;15(4):9–14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET9578>
- Kytjikova O, Novgorodtseva T, Antonyuk M, et al. Pro-resolving lipid mediators in the pathophysiology of asthma. *Medicina*. 2019;55(6):284. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55060284>

28. Novgorodtseva TP, Gvozdenko TA, Vitkina TI, et al. Regulatory signal mechanisms of systemic inflammation in respiratory pathology. *Russian Open Medical Journal*. 2019;8(1):e0106. doi: <https://doi.org/10.15275/rusomj.2019.0106>
29. Novgorodtseva TP, Denisenko YK, Zhukova NV, et al. Modification of the fatty acid composition of the erythrocyte membrane in patients with chronic respiratory diseases. *Lipids in Health and Disease*. 2013;12:117. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-117>
30. Lydic TA, Goo Y-H. Lipidomics unveils the complexity of the lipidome in metabolic diseases. *Clin Transl Med*. 2018;7:4. doi: <https://doi.org/10.1186/s40169-018-0182-9>
31. Diaz-Rohrer BB, Levental KR, Simons K, et al. Membrane raft association is a determinant of plasma membrane localization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:8500–8505. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1404582111>
32. Farnoud AM, Toledo AM, Konopka JB, et al. Raft-Like Membrane Domains in Pathogenic Microorganisms. *Curr Top Membr*. 2015;75:233–268. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.ctm.2015.03.005>
33. Goñi FM. “Rafts”: A nickname for putative transient nanodomains. *Chem Phys Lipids*. 2019;218:34–39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2018.11.006>
34. Georgieva R, Chachaty C, Staneva G. Docosahexaenoic acid promotes micron scale liquid-ordered domains. A comparison study of docosahexaenoic versus oleic acid containing phosphatidylcholine in raft-like mixtures. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015;1848:1424–1435. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2015.02.027>
35. Tulodziecka K, Diaz-Rohrer BB, Farley MM, et al. Remodeling of the postsynaptic plasma membrane during neural development. *Mol Biol Cell*. 2016;27:3480–3489. doi: <https://doi.org/10.1091/mbc.E16-06-0420>
36. Lorent JH, Diaz-Rohrer B, Lin X, et al. Structural determinants and functional consequences of protein affinity for membrane rafts. *Nat Commun*. 2017;8:1219. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01328-3>
37. Sezgin E, Levental I, Mayor S, et al. The mystery of membrane organization: composition, regulation and physiological relevance of lipid rafts. *Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(6):361–374. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.16>
38. Lee I-H, Imanaka MY, Modahl EH, Lipid AP. Raft Phase Modulation by Membrane-Anchored Proteins with Inherent Phase Separation Properties. Torres-Ocampo. *ACS Omega*. 2019;4(4):6551–6559. doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00327>
39. Kinoshita M. Raft-based sphingomyelin interactions revealed by new fluorescent sphingomyelin analogs. *J Cell Biol*. 2017;216:1183–1204. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.201607086>
40. Hou TY, Barhoumi R, Fan Y-Y, Rivera GM, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids suppress CD4(+) T cell proliferation by altering phosphatidylinositol-(4,5)-bisphosphate [PI(4,5)P-2] organization. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1858(1):85–96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2015.10.009>
41. Sciacca MFM, Lolicato F, Di Mauro G, et al. The role of cholesterol in driving iapp-membrane interactions. *Biophys J*. 2016;111(1):140–151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.05.050>
42. Bwiler L, Isakson BE. Endoplasmic reticulum mediated signaling in cellular microdomains. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(1):162–175. doi: <https://doi.org/10.1111/apha.12675>
43. Bian X, Saheki Y, De Camilli P. Ca²⁺ releases E-Syt1 autoinhibition to couple ER-plasma membrane tethering with lipid transport. *EMBO J*. 2018;37(2):219–234. doi: <https://doi.org/10.15252/embj.201797359>
44. Suzuki M. High-density lipoprotein suppresses the type I interferon response, a family of potent antiviral immunoregulators, in macrophages challenged with lipopolysaccharide. *Circulation*. 2010;122(19):1919–1927. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.961193>
45. Zhu X. Macrophage ABCA1 reduces MyD88-dependent Toll-like receptor trafficking to lipid rafts by reduction of lipid raft cholesterol. *J Lipid Res*. 2010;51(11):3196–3206. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M006486>
46. Yvan-Charvet L. ABCA1 and ABCG1 protect against oxidative stress-induced macrophage apoptosis during efferocytosis. *Circ Res*. 2010;106(12):1861–1869. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.217281>
47. Carroll RG, Zaslona Z, Galván-Peña S, et al. An unexpected link between fatty acid synthase and cholesterol synthesis in proinflammatory macrophage activation. *J Biol Chem*. 2018;293(15):5509–5521. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.001921>
48. Pinot M, Vanni S, Barelli H. Lipid cell biology. Polyunsaturated phospholipids facilitate membrane deformation and fission by endocytic proteins. *Science*. 2014;345:693–697. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1255288>
49. Frisz JF, Klitzing HA, Lou K, et al. Sphingolipid domains in the plasma membranes of fibroblasts are not enriched with cholesterol. *J Biol Chem*. 2013;288(23):16855–16861. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.473207>
50. Casares D, Escribá PV, Rosselló CA. Membrane Lipid Composition: Effect on Membrane and Organelle Structure, Function and Compartmentalization and Therapeutic Avenues. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2167. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20092167>
51. Harayama T, Riezman H. Understanding the diversity of membrane lipid composition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19:281–296. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.138>
52. Kiefer K, Casas J, García-López R, Vicente R. Ceramide Imbalance and Impaired TLR4-Mediated Autophagy in BMDM of an ORM-DL3-Overexpressing Mouse Model. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1391. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20061391>
53. Levental KR. Polyunsaturated lipids regulate membrane domain stability by tuning membrane order. *Biophys J*. 2016;110(8):1800–1810. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.03.012>
54. Shaikh SR, Kinnun JJ, Wassall SR. How polyunsaturated fatty acids modify molecular organization in membranes: insight from NMR studies of model systems. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015;1848(1Pt.B):211–219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.04.020>
55. Prajapati B, Jena PK, Rajput P, et al. Understanding and modulating the Toll like Receptors (TLRs) and NOD like Receptors (NLRs) cross talk in type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2014;10(3):190–200. doi: <https://doi.org/10.2174/1573399810666140515112609>
56. Rocha DM, Caldas AP, Oliveira LL, et al. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. *Atherosclerosis*. 2016;244:211–215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.015>
57. Snodgrass RG, Huang S, Choi IW, et al. Inflammasome-mediated secretion of IL-1beta in human monocytes through TLR2 activation; modulation by dietary fatty acids. *J Immunol*. 2013;191:4337–4347. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300298>
58. Kang JY, Lee JO. Structural biology of the Toll-like receptor family. *Annu Rev Biochem*. 2011;80:917–941. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-052909-141507>
59. Wong SW, Kwon MJ, Choi AM, et al. Fatty acids modulate Toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner. *J Biol Chem*. 2009;284:27384–27392. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.044065>
60. Kytikova OY, Novgorodtseva TP, Antonyuk MV, et al. Molecular targets of fatty acid ethanolamides in asthma. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(4):87. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55040087>
61. Wu M-Y, Li Ch-J, Hou M-F, et al. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2034–2040. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18102034>
62. McCormick SPA, Schneider WJ. Lipoprotein(a) catabolism: a case of multiple receptors. *Pathology*. 2019;51(2):155–164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.11.003>

63. Dana N, Vaseghi G, Haghjooy Javanmard S. Crosstalk between Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Toll-Like Receptors: A Systematic Review. *Adv Pharm Bull.* 2019;9(1):12–21. doi: <https://doi.org/10.15171/apb.2019.003>
64. Walton KA, Cole AL, Yeh M, et al. Specific phospholipid oxidation products inhibit ligand activation of toll-like receptors 4 and 2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1197–1203. doi: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000079340.80744.B8>
65. Voelker DR, Numata M. Phospholipid regulation of innate immunity and respiratory viral infection. *J Biol Chem.* 2019;294(12):4282–4289. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.AW118.003229>
66. Kandasamy P, Numata M, Zemski Berry K, et al. Structural analogs of pulmonary surfactant phosphatidylglycerol inhibit Toll-like receptor 2 and 4 signaling. *J Lipid Res.* 2016;57:993–1005. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M065201>
67. Bretscher P, Egger J, Shamshiev A, et al. Phospholipid oxidation generates potent anti-inflammatory lipid mediators that mimic structurally related pro-resolving eicosanoids by activating Nrf2. *EMBO Mol Med.* 2015;7:593–607. doi: <https://doi.org/10.15252/emmm.201404702>
68. Azzam KM, Fessler MB. Crosstalk between reverse cholesterol transport and innate immunity. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23:169–178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.02.001>
69. Erridge C, Kennedy S, Spickett CM, et al. Oxidized phospholipid inhibition of toll-like receptor (TLR) signaling is restricted to TLR2 and TLR4: roles for CD14, LPS-binding protein, and MD2 as targets for specificity of inhibition. *J Biol Chem.* 2008;283:24748–24759. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M800352200>
70. Никонова А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Перспективы использования агонистов и антагонистов Toll-подобных рецепторов для профилактики и лечения вирусных инфекций // *Медицинская иммунология.* — 2019. — Т. 21.— № 3. — С. 937–406. [Nikonova AA, Khaitov MR, Khaitov RM. Perspektivy ispol'zovaniya agonistov i antagonistov dorozhnyye-podobnykh retseptorov dlya profilaktiki i lecheniya virusnykh infektsiy. *Meditsinskaya Immunologiya.* 2019;21(3):937–406. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-397-40626>
71. Dowling JK, Mansell A. Toll-like receptors: the swiss army knife of immunity and vaccine development. *Clin. Transl. Immunology.* 2016;5(5):e85. doi: <https://doi.org/10.1038/cti.2016.22>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кыткова Оксана Юрьевна, д.м.н. [*Oxana Yu. Kytikova*, MD, PhD]; адрес: 675000, Благовещенск, ул. Калинина, д. 22 [address: 22 Kalinina str., 675000, Blagoveschensk, Russia]; e-mail: kytikova@yandex.ru, SPIN-код: 3006-5614, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Новгородцева Татьяна Павловна, д.б.н., профессор [*Tatiana P. Novgorodceva*, PhD in Biology, Professor]; e-mail: nauka@niivl.ru, SPIN-код: 5888-6099, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Денисенко Юлия Константиновна, д.б.н. [*Yulia K. Denisenko*, MD in Biology]; e-mail: karaman@inbox.ru, SPIN-код: 4997-3432, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

Антонюк Марина Владимировна, д.м.н., профессор [*Marina V. Antonyuk*, MD, PhD, Professor]; e-mail: antonyukm@mail.ru, SPIN-код: 3446-4852, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

Гвозденко Татьяна Александровна, д.м.н., профессор [*Tatyana A. Gvozdenko*, MD, PhD, Professor]; e-mail: vfdnz@mail.ru, SPIN-код: 7869-1692, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>