

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.13-004.6

**Н.П. Судаков, С.Б. Никифоров, Ю.М. Константинов, И.В. Клименков, М.А. Новикова,
С.А. Лепехова**

**РОЛЬ ПЕРЕКИСНО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛИПОПРОТЕИДОВ
В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ СОСУДОВ
ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ**

*ГУ НЦ реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)
Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН (Иркутск)
Лимнологический институт СО РАН (Иркутск)*

В обзоре анализируется роль и механизм развития митохондриальной дисфункции клеток стенки сосудов под влиянием перекисно-модифицированных липопротеидов (пмЛПНП) и их компонентов. Показано, что оксистеролы, содержащиеся в пмЛПНП, индуцируют дестабилизацию микродоменной структуры клеточных мембран, что приводит к нарушению функций мембранных белков с высвобождением ионов Ca^{2+} в цитозоль из депо, стрессу эндоплазматического ретикулума, увеличению продукции активных форм кислорода NADPH-оксидазами. Это вызывает структурные нарушения в митохондриях клеток-мишеней, увеличению продукции активных форм кислорода, активации митохондриальных апоптотических механизмов. Данные процессы интегрируются в механизмы атерогенеза и принимают участие в развитии атеросклеротической бляшки.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция, перекисно-модифицированные липопротеиды, оксистеролы, атерогенез

**THE ROLE OF PEROXIDISED LIPOPROTEIDS IN DEVELOPMENT OF MITOCHONDRIAL
DISFUNCTION OF BLOOD VESSELS AT ATHEROSCLEROSIS**

**N.P. Sudakov, S.B. Nikiforov, Yu.M. Konstantinov, I.V. Klimenkov, M.A. Novikova,
S.A. Lepekhova**

*SESC of reconstructive and restorative surgery of SC RRS ESSC SD RAMS, Irkutsk
Siberian institute of physiology and biochemistry of plants SD RAS, Irkutsk
Limnological Institute of SD RAS, Irkutsk*

In this review the role and mechanism of vessels walls' cells mitochondrial disfunction development under influence of peroxidised lipoproteids and their components are analyzed. It is showed that oxysterols that form peroxidised lipoproteids induce destabilization of microdomain structure of cell membranes, that results in membrane protein disfunction associated with Ca^{2+} ions liberation in cytosol from depot, endoplasmic reticulum stress, rise of production of active oxygen forms by NADPH-oxidases. It causes structural destructions in target cells mitochondrias, rise of production of active oxygen forms, activation of mitochondrial apoptosis. These processes combine in atherogenesis mechanisms and take part in forming of atherosclerosis plaque.

Key words: mitochondrial disfunction, peroxidised lipoproteids, oxysteroles, atherogenesis

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что перекисно-модифицированные липопротеиды признаются одним из доминирующих факторов развития атеросклероза сосудов различной локализации. Разработанная в 1913 г. Н.Н. Аничковым «липидно-инфильтративная теория развития атеросклеротических поражений» и сформированная в 1970 — 1980 гг. «концепция модифицированных липопротеидов» не теряют своей актуальности и в настоящее время [2, 3]. Перспективным в этом направлении является изучение внутриклеточных структурных и дисрегуляционных нарушений, возникающих под влиянием компонентов окисленных липопротеидов, способствующих формированию атеросклеротической бляшки

и определяющих вектор ее развития. В качестве одного из важных объектов рассматриваются митохондрии клеток, входящих в состав сосудистой стенки. Следует отметить, что дегенеративные изменения митохондрий в гладкомышечных клетках атеросклеротической бляшки были описаны в 1982 г. В.Х. Анастиади и В.А. Нагорневым [1]. Основным следствием митохондриальной дисфункции является снижение уровня АТФ в клетке, увеличение продукции активных форм кислорода, нарушение депонирования ионов кальция и активизация механизмов запрограммированной гибели клетки (ПГК) [16]. Это определяет возможность участия структурно-функциональных нарушений митохондрий эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток

и моноцитов/макрофагов в различных этапах развития атеросклеротической бляшки: ее росте, формировании фиброзной капсулы, эрозии и разрыве [4, 21]. Универсальность и полиспецифичность механизмов негативного влияния митохондриальной дисфункции на различные клетки определяют перспективность использования митохондрий в качестве объекта цитопротекции при создании новых оригинальных превентивных технологий профилактики и лечения атеросклероза.

ЭФФЕКТЫ КОМПОНЕНТОВ ПЕРЕКИСНО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛИПОПРОТЕИДОВ

Установлено, что модифицированные липопротеиды оказывают комплексный цитотоксический и дизрегуляторный эффект на эндотелиоциты, моноциты/макрофаги, гладкомышечные и другие клетки. Такие свойства перекисно-модифицированных ЛПНП (пмЛПНП) определяются наличием в их составе окисленных фосфолипидов, различных альдегидов, продуктов оксидативной модификации холестерина: 7-кетохолестерола, 7 α -, 7 β - 19- 22R-, 22S-, 25-, 27-гидроксихолестерола, 6 α -эпоксихолестерола, холестерол-5 α ,6 α -эпоксида, холестерол-5 β ,6 β -эпоксида [3, 12]. Показано, что при моделировании гиперхолестеринемии атерогенной диетой на кроликах ключевую роль в инициации нарушений липидного обмена и развитии атеросклероза играют именно продукты спонтанного окисления холестерина [5]. Наибольшей токсичностью среди оксистеролов пмЛПНП обладают 7-кетохолестерол, 7 α - и 7 β -гидроксихолестерол, холестерол-5 β ,6 β -эпоксид [12]. Из данных соединений 7-кетохолестерол, и 7 β -гидроксихолестерол являются наиболее распространенными оксистеролами во фракции пмЛПНП и в липидных депозитах атеросклеротических бляшек [17].

В культуре макрофагоподобных клеток линии P388-D1 показана индукция под влиянием оксистеролов конденсации хроматина и интернуклеосомальной фрагментации ДНК. Эффект подавлялся сверхэкспрессией Bcl-2, что свидетельствовало об участии в этом процессе митохондриальных механизмов ПГК [19]. Установлено, что насыщение макрофагов 7-кетохолестеролом и свободным холестеролом способствует снижению трансмембранного потенциала в митохондриях и последующей индукции митохондриальных механизмов ПГК посредством высвобождения цитохрома С в цитоплазму и активации каспаз [30]. Продемонстрировано высвобождение апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) и эндонуклеазы G из митохондрий при воздействии оксистеролов на клетки [14]. Аналогичные процессы наблюдали при инкубации линии клеток моноцитарного лейкоза U937, гладкомышечных клеток с 7 β -гидроксихолестеролом и 7-кетохолестеролом [10]. Программированная гибель гладкомышечных клеток, индуцированная 7-кетохолестеролом, сопровождалась изменениями митохондриального потенциала: гиперполяризацией, а позднее — быстрым снижением, за которым следовала конденсация хроматина и морфологиче-

ские изменения ядра [11]. При этом митохондрии приобретают сферическую форму, становятся сверхконденсированными, кластеризуются вокруг ядра и захватываются цистернами шероховатого эндоплазматического ретикулаума (ЭР) [6].

В настоящее время успешно реализуется совместная научная программа НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН и СИФИБР СО РАН (г. Иркутск) по обоснованию концепции участия митохондриальной дисфункции в патогенезе атеросклероза [4]. Экспериментально показано, что на 135-е сутки моделирования гиперхолестеринемии атерогенной диетой у кроликов породы «Шиншилла» в печени наблюдается угнетение процессов аэробного дыхания, в митохондриях печени формируются выраженные дегенеративные изменения, характеризующиеся фрагментацией крист, набуханием и деструкцией и частичной вакуолизацией данных органелл. Аналогичные дегенеративные нарушения были определены в структуре митохондрий кардиомиоцитов (неопубликованные данные).

Несомненно, наблюдаемые в рассмотренных выше работах биологические эффекты получены в условиях *in vitro* и *in vivo* в эксперименте могут в некоторых аспектах различаться от событий, происходящих в клеточных популяциях стенок сосудов при атерогенезе. Научные данные достаточно объективно свидетельствуют о способности оксистеролов, содержащихся в пмЛПНП, индуцировать структурные нарушения в митохондриях клеток-мишеней, увеличивать продукцию активных форм кислорода и активизировать опосредуемые митохондриями механизмы программированной гибели клетки. Это в свою очередь создает благоприятные условия для инициации и прогрессирования атеросклеротических поражений сосудов различной локализации.

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ОКСИСТЕРОЛОВ НА МИТОХОНДРИИ

Ключевым событием при активизации механизмов повреждения митохондрий при воздействии на клетку оксистеролов и избыточной концентрации свободного холестерина является нарушение микродоменной структуры плазматической мембраны, мембран эндоплазматического ретикулаума и митохондрий. Это служит причиной нарушения функций мембранных белков и способствует высвобождению ионов Ca²⁺ в цитозоль из депо, развитию стресса эндоплазматического ретикулаума, увеличению продукции активных форм кислорода NADPH-оксидазами и непосредственно нарушению функционирования митохондрий.

Установлено, что 7-кетохолестерол индуцирует увеличение концентрации Ca²⁺ в цитозоле, что способствует развитию митохондриальной дисфункции и активации механизмов ПГК [29]. Этот процесс реализуется за счет открытия Ca²⁺-каналов плазматической мембраны и ЭР, а также как следствие изменения конформации Ca²⁺-АТФаз из-за перенасыщения клеточных мембран холестерином и его окисленными формами, что способствует на-

рушению микродоменной структуры мембран [15, 23]. В эксперименте на моноцитарных клетках линии ТНР-1, инкубированных с 7-кетохолестеролом, показано, что возрастание концентрации Ca^{2+} в цитозоле приводит к активации кальцинейрина, дефосфорилирующего проапоптотический белок Bad. Выявлен активизирующийся посредством 7-кетохолестерола проапоптотический митоспецифичный путь, реализующийся с участием белка Bim. Показано, что 7-кетохолестерол индуцирует высвобождение Bim-LC8 из ассоциированного с микротрубочками динеинового моторного комплекса и его ассоциацию с Bcl-2. Под влиянием 7-кетохолестерола, установлена индукция антиапоптотического пути MEK → ERK Ca^{2+} -зависимой тирозин-киназой РYК 2 [8, 20]. Зарегистрирована активизация кальпаинов, сопровождающаяся разрезанием Bid и высвобождением цитохрома C и AIF из митохондрий. Высвобождение цитохрома C при этом осуществляется посредством открытия РТР. При этом в данном эксперименте не наблюдалось активизации кальцинейрина, который, напротив, ингибировался под воздействием пмЛПНП [26]. Таким образом, кальций-зависимые митохондриальные механизмы апоптоза, индуцированного 7-кетохолестеролом, являются сложным феноменом, представляющим продукт активации различных проапоптотических и антиапоптотических сигнальных путей.

Помимо нарушения функционирования Ca^{2+} -АТФаз и изменения конформации Ca^{2+} -каналов, важным значением в индукции высвобождения ионов Ca^{2+} в цитозоль обладает стресс эндоплазматического ретикулума. Установлено, что 7-кетохолестерол способствует развитию стресса ЭР, сопровождающегося быстрыми осцилляциями внутриклеточного Ca^{2+} . Этот процесс сопровождается активизацией еще одного медиатора стрессовых сигналов эндоплазматического ретикулума (IRE-1), индуцирующего экспрессию СНОР и шаперона GRP78/Bip [25]. Транскрипционный фактор СНОР, индуцируемый во время ответа на стресс эндоплазматического ретикулума, способствует снижению экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2, блокирующего формирование митохондриальных апоптотических пор. Показано также, что сверхэкспрессия СНОР приводит к транслокации Вах в митохондрии [24]. Интересным является обнаружение активизации СНОР-зависимого пути ПГК в нестабильных бляшках [18]. Другим следствием стресса ЭР, опосредованного 7-кетохолестеролом, является активация сигнального пути IRE-1/Jun-NH(2)-terminal kinase (JNK)/AP-1, способствующего экспрессии Nox-4 — гомолога АФК-генерирующей NADPH-оксидазы. Активные формы кислорода, продуцируемые Nox-4, повреждают митохондриальные мембраны и способствуют развитию митохондриальной дисфункции [25]. Показано, что основную роль в продукции АФК в клетках, инкубированных с 7-кетохолестеролом, играют NADPH-оксидазы. Ингибирование NADPH-оксидаз существенно препятствует реализации апоптоза, индуцированного 7-кетохолестеролом

(по мнению авторов, за счет предотвращения про-оксидантного эффекта 7-кетохолестерола) [13]. Действие 7-кетохолестерола на клетку заключается в быстрой активации (в 3 р. от базального уровня) Nox-4 [25]. Установлено, что оксистеролы, поглощенные макрофагами, индуцируют транслокацию p47phox из цитозоля к плазматической мембране, формируя активный NADPH-оксидазный комплекс, генерирующий супероксидный радикал, что, по принципу порочного круга, способствует окислению ЛПНП [27].

В условиях стресса ЭР показана возможность активизации в клетке аутофагических и, в том числе, митофагических процессов. При инкубации культуры гладкомышечных клеток с 7-кетохолестеролом происходила быстрая индукция ПГК, характеризующаяся деполяризацией внутренней митохондриальной мембраны и активизацией убиквитинирования клеточных белков. Анализ ультраструктурных изменений клеток гладкой мускулатуры показал формирование миелиновых структур, обширную вакуолизацию и уменьшение количества органелл, что объективно свидетельствует об активизации аутофагических процессов [22]. С помощью электронной и флуоресцентной микроскопии в клетках эндотелия, инкубируемых с 7β-гидроксихолестеролом и 7-кетохолестеролом, зарегистрировано формирование миелиновых структур и аутофагических вакуолей, что происходило раньше снижения митохондриального потенциала. Инкубация клеток с 7α-гидроксихолестеролом не способствовала увеличению продукции активных форм кислорода и активизации ПОЛ, а также не приводила к образованию миелиновых структур [9].

Существуют предположения о непосредственном влиянии оксистеролов и избытка свободного холестерина на митохондриальные мембраны [7, 30]. К сожалению, это направление исследований отличается существенной недостаточностью экспериментальных данных и требует дальнейшей разработки.

Резюмируя вышеизложенное, следует сказать, что продукты оксидативной модификации холестерина в составе пмЛПНП оказывают мультифакторный повреждающий и дизрегуляторный эффект на митохондрии посредством активации продукции активных форм кислорода, увеличения концентрации ионов Ca^{2+} в цитозоле и возрастанием интенсивности сигналов программированной гибели клетки, специфичных по отношению к митохондриям. Следствием этих событий является формирование митохондриальной дисфункции клеток сосудистой стенки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, перекисно-модифицированные ЛПНП, несущие продукты оксидативной модификации холестерина, при взаимодействии с клетками-мишенями индуцируют структурно-функциональные нарушения в плазматической мембране, мембранах эндоплазматического ре-

тикулума, митохондрий и других органелл клетки. Это способствует открытию Ca^{2+} -каналов и высвобождению ионов Ca^{2+} в цитозоль из депо (цистерны ЭР, внеклеточное пространство), развитию стресса эндоплазматического ретикулума, увеличению продукции активных форм кислорода NADPH-оксидазами и непосредственно нарушению функционирования митохондрий (рис. 1). Показано, что компоненты пмЛПНП инициируют сигнальные механизмы программированной гибели клетки (ПГК), опосредуемые митохондриями. Известно, что возрастание интенсивности специфичных по отношению к митохондриям сигналов ПГК способствует не только активизации механизмов ПГК, но и формированию митохондриальной дисфункции, предшествующей индукции механизмов реализации ПГК [28]. К таким первичным нарушениям относят снижение митохондриального потенциала, подавление энергетического обмена в митохондриях, увеличение продукции АФК. Следствием данных процессов является повреждение внутриклеточных структур, развитие различных дизрегуляторных нарушений в клетке, увеличение ее чувствительности к внешним и внутренним сигналам ПГК. Данные процессы способны взаимодействовать с механизмами атерогенеза по принципу самоподдерживающихся «порочных кругов» и таким образом принимают участие в развитии атеросклеротической бляшки [4, 21].

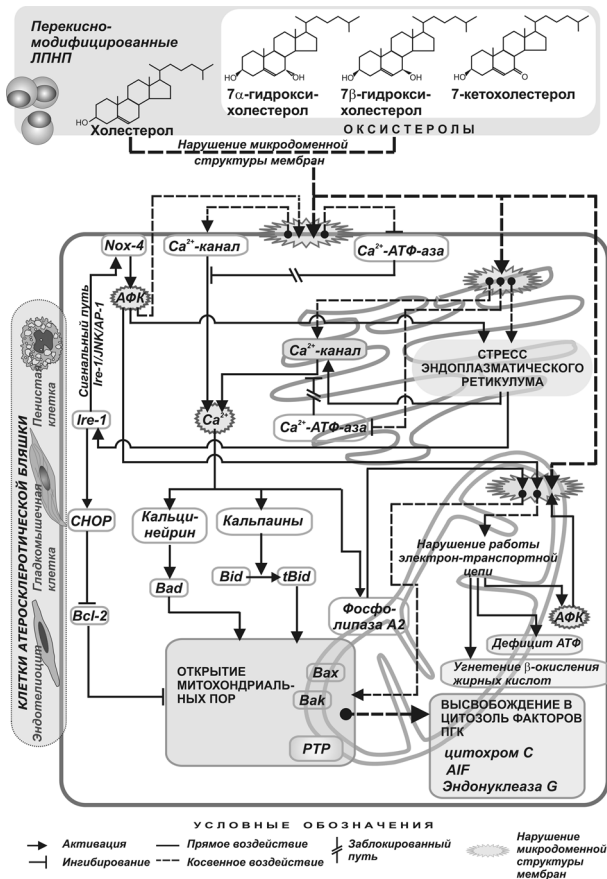


Рис. 1. Основные механизмы влияния компонентов перекисно-модифицированных ЛПНП на митохондрии.

Безусловно, для создания объективной картины развития митохондриальной дисфункции клеток сосудистой стенки под воздействием пмЛПНП требуется дальнейший поиск механизмов и факторов повреждения митохондрий, выявление закономерностей, взаимосвязей их взаимодействия. Перспективным направлением является изучение возможности индукции компонентами пмЛПНП латентных изменений в митохондриях (накопление повреждений в митохондриальной ДНК, истощение пула митохондриальных антиоксидантов), которые при достижении определенного порогового уровня способны индуцировать митохондриальную дисфункцию.

Работа выполнена при финансовой поддержке Интеграционного комплексного проекта Президиума СО РАН № 5.1 и гранта РФФИ 05-04-22004-НЦНИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анестиади В.Х. Морфогенез атеросклероза / В.Х. Анестиади, В.А. Нагорнев. — Кишинев: Щтиница, 1982. — 324 с.
2. Дзизинский А.А. Атеросклероз / А.А. Дзизинский. — Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1997. — 280 с.
3. Климов А.Н. Обмен липидов, липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. — СПб.: Питер Ком, 1999. — 512 с.
4. Митохондриальная дисфункция в механизмах атерогенеза / Н.П. Судаков, С.Б. Никифоров, Ю.М. Константинов и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — № 2. — С. 119–123.
5. Снижение степени липоидной инфильтрации тканей кроликов при скармливании холестерина, освобожденного от продуктов его окисления / А.М. Вихерт, В.Н. Розина, А.С. Некрасов и др. // Бюлл. экспер. биол. и мед. — 1991. — Т. СХІ. — № 4. — С. 314–316.
6. 7-Ketocholesterol induces reversible cytochrome c release in smooth muscle cells in absence of mitochondrial swelling. / C.I. Seye, M.W. Knaapen, D. Darel et al. // Cardiovasc. Res. — 2004. — Vol. 64. — P. 144–153.
7. 7-Ketocholesterol predisposes human aorta smooth muscle cells to Fas-mediated death / M.C. Rho, Y.K. Kim, J.S. Chang et al. // J. Mol. Cell Cardiol. — 2005. — Vol. 39. — P. 823–832.
8. 7-Ketocholesterol-induced apoptosis. Involvement of several pro-apoptotic but also anti-apoptotic calcium-dependent transduction pathways / A. Berthier, S. Lemaire-Ewing, C. Prunet et al. // FEBS J. — 2005. — Vol. 272. — P. 3093–3104.
9. Analysis of oxidative processes and of myelin figures formation before and after the loss of mitochondrial transmembrane potential during 7beta-hydroxycholesterol and 7-ketocholesterol-induced apoptosis: comparison with various pro-apoptotic chemicals / C. Miguet-Alfonsi, C. Prunet, S. Monier et al. // Biochem. Pharmacol. — 2002. — Vol. 64. — P. 527–541.

10. Ceramide generation occurring during 7beta-hydroxycholesterol- and 7-ketocholesterol-induced apoptosis is caspase independent and is not required to trigger cell death / C. Miguet, S. Monier, A. Beltaieb et al. // *Cell Death Differ.* — 2001. — Vol. 8. — P. 83–99.
11. Chronology of cellular alterations during 7-ketocholesterol-induced cell death on A7R5 rat smooth muscle cells: analysis by time lapse-video microscopy and conventional fluorescence microscopy / J.M. Zahm, S. Baconnais, S. Monier et al. // *Cytometry A.* — 2003. — Vol. 52. — P. 57–69.
12. Comparison of the cytotoxic, pro-oxidant and pro-inflammatory characteristics of different oxysterols / S. Lemaire-Ewing, C. Prunet, T. Montange et al. // *Cell. Biol. Toxicol.* — 2005. — Vol. 21. — P. 97–114.
13. Early involvement of ROS overproduction in apoptosis induced by 7-ketocholesterol / G. Leonarduzzi, B. Vizio, B. Sottero et al. // *Antioxid. Redox. Signal.* — 2006. — Vol. 8. — P. 375–380.
14. Effects of 7-ketocholesterol on the activity of endothelial poly(ADP-ribose) polymerase and on endothelium-dependent relaxant function / L. Kiss, M. Chen, D. Gero et al. // *Int. J. Mol. Med.* — 2006. — Vol. 18. — P. 1113–1117.
15. Enrichment of endoplasmic reticulum with cholesterol inhibits sarcoplasmic-endoplasmic reticulum calcium ATPase-2b activity in parallel with increased order of membrane lipids: implications for depletion of endoplasmic reticulum calcium stores and apoptosis in cholesterol-loaded macrophages / Y. Li, M. Ge, L. Ciani et al // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 37030–37039.
16. Fearon I.M. OxLDL enhances L-type Ca²⁺ currents via lysophosphatidylcholine-induced mitochondrial reactive oxygen species (ROS) production / I.M. Fearon // *Cardiovasc. Res.* — 2006. — Vol. 69. — P. 855–864.
17. Impairment of the cytotoxic and oxidative activities of 7 beta-hydroxycholesterol and 7-ketocholesterol by esterification with oleate / S. Monier, M. Samadi, C. Prunet et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2003. — Vol. 303. — P. 814–824.
18. Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndrome / M. Myoishi, H. Hao, T. Minamino et al. // *Circulation.* — 2007. — Vol. 116. — P. 1226–1233.
19. Induction of apoptosis and of interleukin-1beta secretion by 7-beta-hydroxycholesterol and 7-ketocholesterol: partial inhibition by Bcl-2 overexpression / G. Lizard, S. Lemaire, S. Monier et al. // *FEBS Lett.* — 1997. — Vol. 419. — P. 276–280.
20. Involvement of a calcium-dependent dephosphorylation of BAD associated with the localization of Trpc-1 within lipid rafts in 7-ketocholesterol-induced THP-1 cell apoptosis / A. Berthier, S. Lemaire-Ewing, C. Prunet et al. // *Cell. Death. Differ.* — 2004. — Vol. 11. — P. 897–905.
21. Madamanchi N.R. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. / N.R. Madamanchi, M.S. Runge // *Circ. Res.* — 2007. — Vol. 100. — P. 460–473.
22. Martinet W. 7-ketocholesterol induces protein ubiquitination, myelin figure formation, and light chain 3 processing in vascular smooth muscle cells / W. Martinet, M. De Bie, D.M. Schrijvers // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 2296–2301.
23. Massey J.B. Membrane and protein interactions of oxysterols / J.B. Massey // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 296–301.
24. McCullough K.D. Gadd153 sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress by down-regulating Bcl2 and perturbing the cellular redox state / K.D. McCullough, J.L. Martindale, L.O. Klotz // *Mol. Cell. Biol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 1249–1259.
25. NAD(P)H oxidase Nox-4 mediates 7-ketocholesterol-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human aortic smooth muscle cells / E. Pedruzzi, C. Guichard, V. Ollivier et al. // *Mil. Cell Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 10703–10717.
26. Protective effects of honokiol against oxidized LDL-induced cytotoxicity and adhesion molecule expression in endothelial cells / H.C. Ou, F.P. Chou, T.M. Lin et al. // *Chem. Biol. Interact.* — 2006. — Vol. 161. — P. 1–13.
27. Rosenblat M. Oxysterol-induced activation of macrophage NADPH-oxidase enhances cell-mediated oxidation of LDL in the atherosclerotic apolipoprotein E deficient mouse: inhibitory role for vitamin E / M. Rosenblat, M. Aviram // *Atherosclerosis.* — 2002. — Vol. 160. — P. 69–80.
28. Tumor necrosis factor-induced nonapoptotic cell death requires receptor-interacting protein-mediated cellular reactive oxygen species accumulation / Y. Lin, S. Choksi, H.M. Shen et al. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 10822–10828.
29. Vascular smooth muscle cell apoptosis induced by 7-ketocholesterol was mediated via Ca²⁺ and inhibited by the calcium channel blocker nifedipine / H. Sasaki, F. Watanabe, T. Murano et al. // *Metabolism.* — 2007. — Vol. 56. — P. 357–362.
30. Yao P.M. Free cholesterol loading of macrophages is associated with widespread mitochondrial dysfunction and activation of the mitochondrial apoptosis pathway / P.M. Yao, I. Tabas // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 42468–42476.