

항동맥경화 활성 바이오소재 개발 연구 동향 및 활용 전망

김승희* · 이정호* · 유하영†

상명대학교 생명공학과
03016 서울특별시 종로구 홍지문2길 20
(2024년 1월 25일 접수, 2024년 2월 14일 수정본 접수, 2024년 2월 15일 채택)

Current Status and Application Prospects of Anti-Atherosclerotic Active Biomaterials

Seunghee Kim*, Jeongho Lee* and Hah Young Yoo†

Department of Biotechnology, Sangmyung University, 20, Hongjimun 2-Gil, Jongno-Gu, Seoul 03016, Korea
(Received 25 January 2024; Received in revised from 14 February 2024; Accepted 15 February 2024)

요 약

전세계적으로 발병 및 사망률이 높은 동맥경화증은 뇌졸중, 심근경색 등 심혈관질환의 주요 병증의 원인인 만성 염증 증성 질환이다. 동맥경화증은 지질 침착으로 인해 죽종(atheroma)이 형성되고, 혈전증이 유발되면서 관련 증상이 발생한다. 동맥경화증의 합성 치료제의 부작용 우려로 인해 생물 유래 항동맥경화 소재 개발의 필요성이 강조되고 있다. 이에 따라 동맥경화증의 개선 및 치료를 위한 바이오소재의 발굴 및 기전 규명 등 관련 연구가 활발히 수행되고 있다. 주로 동맥경화증 발병 관련 인자들을 조절하여 증상을 억제하거나 지연시키는 바이오소재들이 연구되고 있으며, 대표적으로 다당류, 폴리페놀, 코엔자임 Q10이 해당된다. 우수한 활성을 가진 바이오소재의 경우에는 생체 내(동물 모델)에서의 항동맥경화증 활성이 확인되었다. 본고에서는 동맥경화증의 발병 기전을 살펴보고, 항동맥경화증 활성이 보고된 바이오소재의 연구 동향 및 활용 전망을 제시하고자 한다.

Abstract – Atherosclerosis, a disease with high morbidity and mortality worldwide, is a chronic inflammatory disease that is a major cause of cardiovascular diseases such as stroke and myocardial infarction. Atherosclerosis is characterized by the accumulation of lipid deposits in the arteries, forming atheromas. This leads to the narrowing of the arteries and thrombosis. Recently, the need to develop bio-derived anti-atherosclerotic materials has been highlighted with concerns about the side effects of synthetic therapeutics. Accordingly, related research (such as the discovery of biomaterials for the improvement and treatment of atherosclerosis and the identification of mechanisms) has been actively conducted. Biomaterials including polysaccharides, polyphenols, and coenzyme Q10 have been reported to inhibit or delay symptoms by modulating factors involved in the development of atherosclerosis. For biomaterials with superior activity, in vivo anti-atherosclerotic activity has been confirmed. In this review, the pathogenesis of atherosclerosis was investigated, and the current status and application prospects of biomaterials with anti-atherosclerotic activity were proposed.

Key words: Atherosclerosis, Antioxidant, Biomaterial, Oxidative stress

1. 서 론

심혈관질환(cardiovascular disease)은 전 세계적으로 발병률이 매우 높으며 주요한 사망의 원인 중 하나로 알려져 있다[1]. 그중 동맥경화증은 동맥에 지질 분자가 침착하여 혈관 탄력이 감소하고 혈전이 형성되어 동맥이 좁아지는 질병으로 정의된다[2]. 동맥경화증은 혈관 내 저밀도지질단백질(low-density lipoprotein, LDL)의

축적과 매우 높은 상관성을 갖는 것으로 잘 알려져 있다. 보다 구체적인 동맥경화증 발병은 내피세포(endothelial cell)로의 LDL 유입 및 축적, LDL의 산화, 죽종(atheroma)의 형성 및 파열 단계로 보고된다. 죽종의 형성은 동맥의 경직을 유발하고, 죽종이 파열되면서 심혈관질환의 주요 병증이 촉발된다[3].

최근 고령화 시대에 접어들면서 동맥경화증을 비롯한 심혈관질환의 발병률이 더욱 상승하고 있다[4]. 심혈관질환의 치료제로 스타틴이 주로 활용되고 있으나, 지속적으로 스타틴을 사용할 경우 베타 세포의 기능 손상 및 유리 지방산의 변화가 발생하여 인슐린 저항성을 증가시킬 수 있다는 우려가 보고되고 있다[5]. 이는 당뇨병 발병 위험을 증가시킬 수 있음을 암시하며, 이 외에도 스타틴 치료가 신장 및 간 기능 저하, 근육 질환 발생 등의 부작용을 발생할

† To whom correspondence should be addressed.
E-mail: y2h2000@smu.ac.kr

*Seunghee Kim and Jeongho Lee contributed equally to this work.
This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

수 있다고 보고되었다. 이에 다양한 생물 자원으로부터 동맥경화증의 개선 및 치료를 위한 바이오소재 개발 연구가 추진되고 있다. 대표적으로 후코이단, 베타글루칸과 같은 기능성 다당류, 폴리페놀류, 코엔자임 Q10 등이 동맥경화증 관련 증상 개선에 기여할 잠재성이 높은 소재로 보고 되었다. 이와 같은 생물 유래 소재는 안전성이 높고 부작용이 적을 것으로 기대되고 있으며, 생체 내외에서의 항동맥경화 활성 및 관련 기전 규명 등 치료 소재 발굴을 위한 연구들이 활발히 수행되고 있다. 본고에서는 동맥경화증의 발병 단계와 관련 기전을 살펴보고, 동맥경화증을 개선할 수 있는 기능성 바이오소재의 연구 동향을 소개하고자 한다.

2. 동맥경화증의 메커니즘

동맥경화증은 죽종이 형성되는 질환으로, 내피 기능 장애로부터 시작된다. LDL은 혈액을 통해 콜레스테롤과 같은 지질을 운반하며, 지질 축적을 통한 질병 발생 가능성이 매우 낮다[6]. 그러나, 산화, 당화(glycation), 시알산화(sialylation)와 같은 반응으로 인해 변형된 LDL은 동맥경화증을 유발하는 요인이 될 수 있다. 변형된 LDL은 내피세포를 활성화하여 단핵구를 모으고 거품세포 형성을 촉진한다. 이후 여러 염증 신호 전달 경로가 활성화되고, 혈관 내막에 지질이 축적되면서 죽종이 생성된다. 이 과정에는 내피세포, 단핵구, T 세포, 평활근세포 등 다양한 세포 간의 화학적·면역학적 반응이 관여하는 것으로 알려져 있으며, 구체적인 동맥경화증의 개시 및 진행 메커니즘은 다음과 같다.

2-1. 동맥경화증의 개시: 저밀도지질단백질 유입 및 거품세포 생성

과거에는 LDL이 확산이나 세포사이 이동(paracellular transport)으로만 내피를 통과하는 것으로 여겨져 왔으나[7], 최근에는 통과세포외배출(transcytosis)이 더 중요하게 작용하는 것으로 보고되었다. 구체적으로, LDL은 저밀도지질단백질 수용체(low-density lipoprotein receptor, LDLR)나 액티빈 A 수용체 유사 키나아제 1(activin receptor-like kinase 1, ARK1)에 의해 인식되어 엔도솜(endosome)의 형태로 운반된다[8,9].

내피 내외의 LDL은 과산화물($O_2^{\cdot-}$), 하이드록실 라디칼($\cdot OH$) 및 주변 세포에서 생성된 자유라디칼에 의해 산화될 수 있다[10]. 이때, LDL의 주요 단백질인 아포지단백질 B-100(apolipoprotein B-100)이 산화되어 구조 변형이 일어나면 LDLR와의 인식이 저해되고, 스캐빈저 수용체(scavenger receptor)와의 친화성이 높아진다[11]. 산화된 저밀도지질단백질(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)은 내막의 스캐빈저 수용체 중에서도 lectin-like oxidized LDL receptor-1(LOX-1)에 의해 내피세포 내로 유입될 수 있다[12]. 세포 내외로 생성 및 유입된 oxLDL은 산화스트레스를 유발하여 염증반응을 유도한다. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)와 같은 혈관내피세포 부착분자가 발현되고, C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2), CCL5, C-X-C motif chemokine ligand 10 (CXCL10), C-X3-C motif chemokine ligand 1 (CX3CL1) 등의 케모카인(chemokine)이 활성화되면서 단핵구(monocyte), 그리고 T 세포가 내피세포로 유입된다[13]. 특히, CCL2는 내막의 내피세포, 평활근세포(smooth muscle cell), 단핵구 및 대식세포에 의해 생성되며, 단핵구가 혈장으로부터 내막으로 이동하는데 관여하는 주요 케모카인이다[14]. 내막의 단핵구는 대

식세포(macrophage)로 분화하여 염증성 사이토카인과 케모카인을 방출하여 단핵구의 응집과 염증반응을 촉진한다[15]. 대식세포는 LOX-1, scavenger receptor A (SR-A), CD36 세 가지의 스캐빈저 수용체 경로를 통해 oxLDL을 세포 내부에 축적한다[16,17]. 대식세포 내 oxLDL의 콜레스테롤은 콜레스테롤 에스테르(cholesterol esters)로 전환되어 큰 지질 방울을 형성하고, 이 지질 방울이 계속 축적되면 대식세포는 거품세포(foam cell)가 된다[18,19]. 한편, oxLDL에 의해 활성화된 혈소관은 CXCL4를 분비함으로써 내피세포 및 대식세포에 대한 oxLDL의 결합을 촉진하여 거품세포의 생성을 가속화한다[20]. 대식세포에 의한 oxLDL의 제거는 세포독성을 유발하는 요인을 제거한다는 측면에서 세포 보호 메커니즘으로 보일 수 있다. 그러나, 내막으로의 단핵구의 이동 증가와 그에 따른 대식세포로의 분화 및 거품세포 형성은 동맥경화증의 개시를 암시한다.

거품세포는 평활근세포에 의해서도 형성될 수 있다. oxLDL이 내피에 축적되면서 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF) 및 인슐린 유사 성장인자(insulin-like growth factor-1)와 같은 성장인자의 분비가 유도되어 중막(media)에 존재하는 평활근세포가 내막으로 이동 및 증식된다[21,22]. 내막의 평활근세포도 스캐빈저 수용체를 통해 oxLDL을 세포 내로 축적하여 거품세포로 전환된다[23,24]. 이처럼 LDL의 축적 및 산화에 의한 만성적인 염증반응의 결과로 거품세포가 내막에 지속적으로 발생하게 된다.

2-2. 동맥경화증의 진행: 죽종 형성 및 파열

동맥경화증의 주요 특징인 죽종은 콜레스테롤 및 기타 지질이 축적된 지질 핵(lipid core), 세포 잔해로 이루어진 괴사성핵(necrotic core), 그리고 이들을 덮고 있는 섬유성 막(fibrous cap)으로 구성되어 있다[25]. 대식세포 및 평활근세포로부터 생성된 거품세포는 미토콘드리아 세포사멸 경로 및 세포질 내 칼슘 축적을 통한 카스파제 캐스케이드(caspase cascade)의 활성화를 통해 세포 사멸에 이르게 된다[26,27]. 거품세포의 사멸 과정에서 산화된 지질 그리고 골수세포형과산화효소(myeloperoxidase, MPO), 기질금속단백질분해효소(matrix metalloproteinase, MMP)와 같은 다양한 효소가 방출되고, 사멸 후 세포 잔해들이 내막에 축적되면서 지질 핵과 괴사성 핵이 형성된다[28]. 한편, 중막에서 내막으로 이동한 평활근세포는 콜라겐, 엘라스틴 및 프로테오글리칸과 같은 세포외기질(extracellular matrix)을 분비하면서 괴사성 핵과 내피 표면 사이에 축적되어 섬유성 막(fibrous cap)을 형성한다[29,30].

죽종은 (1) 지질 핵 및 괴사성 핵의 발달, (2) 세포외기질 및 평활근세포의 밀도가 낮은 얇은 섬유성 막, (3) 혈관 신생 등 다양한 요인들의 상호작용에 의해 불안정해질 수 있다. 불안정한 죽종은 파열 및 혈전 형성을 통해 뇌졸중, 협심증, 심근경색 등의 심혈관질환을 유발할 수 있다[31].

출혈된 죽종에 의해 발생한 혈류 교란은 일부 내피세포 형태를 방추형에서 다각형(polygonal shape)으로 변형시킨다[32]. 이는 불규칙한 내피 구조 형성 및 내막 투과성 증가로 이어져 내막 비대 및 oxLDL의 침착을 가속화한다[33,34]. 동시에, 혈류 교란에 대한 내피세포의 스트레스 반응으로 사이토카인 및 VCAM-1, ICAM-1의 발현이 상향 조절되어 내막으로 단핵구의 이동이 촉진된다[35,36]. 이러한 반응은 지질 핵 및 괴사성 핵의 발달을 유도하고 섬유성 막을 얇게 만들어 죽종 파열을 야기한다.

3. 동맥경화증과 산화스트레스

3-1. 산화스트레스 및 체내 항산화 기전

일반적으로 산화스트레스는 지질, 단백질, DNA 등 주요 세포 성분들을 손상시켜 심혈관질환, 당뇨병, 암 등 다양한 질병을 유발하는 것으로 알려져 있다. 대표적인 산화스트레스 발생 요인으로는 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)과 활성질소종(reactive nitrogen species, RNS)이 있다[50]. 세포의 산화 손상을 방지하기 위해 다양한 세포 내 항산화 시스템이 활성화된다. 각 반응 기전 및 수준에 따라 네 단계로 분류할 수 있다. 먼저, 1차 방어 기전은 세포 내 활성산소 등 반응성이 높은 분자의 생성을 억제하거나 방지한다. 그 결과 자유라디칼로 변형될 가능성 완화 또는 변형 중인 분자를 무효화시킬 수 있다[51]. 체내에 자체적으로 존재하는 항산화 효소인 superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) 등이 1차 방어 기전에 해당된다. 1차 방어 기전만으로 활성산소를 처리하지 못할 경우 2차 방어 기전이 활성화된다. 2차 방어 기전에 관여하는 물질은 비타민 C와 E, 빌리루빈(bilirubin), 유비퀴놀(ubiquinol), 카로티노이드(carotenoid), 폴리페놀(polyphenol) 등이며, 이들은 라디칼 연쇄 반응의 개시 및 진행을 방지한다[52-54]. 1차 및 2차 방어 기전에도 불구하고 세포가 손상을 받으면, 3차 및 4차 방어기전이 유도된다. 3차 방어기전은 활성산소에 의해 손상된 생체 분자를 복구하고, 4차 방어기전은 이후 형성되는 자유라디칼에 대해 앞선 기전들이 유도될 수 있도록 적응 기전을 형성한다[55].

3-2. 동맥경화증 발병에 대한 산화스트레스의 영향

동맥경화증의 시발점이 되는 내피 세포의 기능 장애는 산화스트레스에 의해 발생된다[56]. 산화스트레스에 의해 내피세포와 평활근세포, 대식세포는 ROS, RNS를 생성하여 세포 내로 유입된 LDL의 산화를 유도할 수 있다[57]. 특히, 특정 조건에서 ROS와 산화질

죽종의 섬유성 막은 구성 성분의 합성 감소 및 분해에 의해서도 불안정해질 수 있으며, 산화스트레스에 의해 유도된 대식세포, T 세포와 관련이 있다. 대식세포 유래 거품세포는 높은 수준의 MMP, 카텡신(cathepsin)을 방출하여 평활근세포의 사멸 및 섬유성 막을 구성하고 있는 세포외기질(콜라겐, 엘라스틴)의 분해를 야기한다[37-39]. T 세포에서 분비되는 인터페론 감마(interferon gamma, IFN- γ) 및 종양괴사인자- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)는 거품세포 및 대식세포의 세포 사멸을 촉진하여 지질핵을 발달시키고 더 많은 대식세포의 침투를 유도한다[40,41]. 또한, IFN- γ 는 평활근세포에 의한 콜라겐 합성을 억제하여 불안정한 죽종을 형성하는 것으로 알려져 있다[42].

혈관신생은 내피세포, 거품세포가 분비하는 저산소 유도 인자(hypoxia inducible factor, HIF), VEGF에 의해 발생한다. 죽종의 크기가 증가할수록 내막으로의 산소 확산이 방해되고, 거품세포가 oxLDL을 흡수하기 위해 필요한 ATP가 고갈되면서 죽종 내 저산소 영역이 발생하게 된다[43]. 이에 내피세포 및 대식세포는 HIF를 분비하여 혈관 신생을 촉진한다[44]. HIF는 VEGF의 발현을 증가시켜 주변의 세포외기질 분해 및 미세 혈관의 성장 촉진, 내피세포의 이동 및 증식을 유도한다[45,46]. 죽종에 형성된 신생혈관은 평활근세포를 포함한 혈관 구성 세포 및 세포외기질이 부족하여 손상에 취약하다[44]. 신생 혈관으로도 지질 침착 및 염증반응이 유도되면서 불안정한 죽종이 형성된다[47].

이처럼 다양한 반응으로 죽종이 과열되어 혈액 내로 노출되고 혈전이 발생한다. 죽종이 발생하더라도 안전하게 유지되는 경우가 있지만, 산화스트레스와 같은 외부적 요인으로 인해 죽종의 안정성이 변동되어 혈관을 경화시키는 심각한 영향을 나타낼 수 있다. 이와 같은 이유로 동맥경화증의 치료를 위해 죽종의 안정성에 영향을 주는 요인이나 관련 세포 및 유전자에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다[48,49].

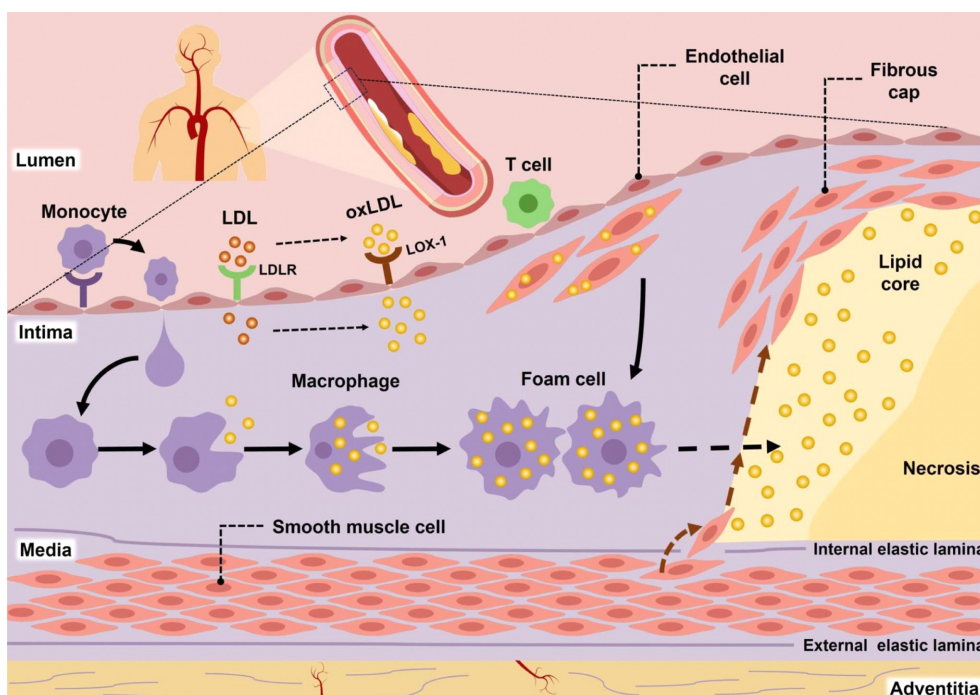


Figure 1. Progression and evolution of atherosclerosis.

소(nitric oxide, NO)의 반응이 LDL의 산화를 가속화하는 것으로 보고되었다. NO는 내피성 산화질소 합성효소(endothelial-type NO synthase, eNOS)에 의해 합성되며 주로 내피세포에서 방출되어 LDL의 산화를 방지한다[58]. 또한, 평활근세포를 이완시키고 혈관 벽에 혈소판의 응집과 부착을 방지함으로써 항고혈압 및 항혈전 기능을 나타낸다[59]. 하지만, SOD가 ROS를 해독하지 못하는 등 산화스트레스가 과도하게 발생하면, ROS와 NO가 반응하여 과산화질산염(peroxynitrite, ONOO⁻)이 생성된다[60]. 생성된 과산화질산염은 내피세포를 손상시키고 결국 LDL의 산화를 심화시킨다. 이처럼 NO의 반응 산물이 동맥경화증과 관련된 유독한 영향을 일으킬 수 있다. 한편, eNOS의 활성 저하도 LDL의 산화에 영향을 미치는 요인으로 보고되었다. 산화스트레스 및 저산소증은 eNOS 이합체(dimer)의 결합을 파괴하는데, 그 결과 eNOS로부터 ROS가 생성되어 동맥경화증의 진행이 가속화된다는[54]. 또한, eNOS의 활성 저하는 NO의 항산화 기능 저해를 초래하므로 내피세포의 기능 장애를 유발한다[61]. 이러한 요인 외에도 평활근세포에서 혈관의 항상성을 유지하기 위해 생성되는 ROS 생성 효소 NADPH-oxidase 4 (NOX-4)에 의해 산화스트레스가 발생하여 동맥경화증으로 이어질 수 있다[62,63].

즉, 산화스트레스로 인해 LDL 산화, 항산화 기전 교란이 발생하여 내피가 손상되고 동맥경화증이 발병된다. 이는 산화스트레스와 동맥경화증이 매우 밀접하게 연관되어 있음을 보여준다. 따라서, 동맥경화증의 발병 지연 및 개선을 위해서는 체내 항산화 기전 외에 산화스트레스를 완화시킬 수 있는 기능성 소재의 개발이 필요할 것으로 보인다.

4. 항동맥경화 소재

4-1. 다당류

4-1-1. 후코이단

후코이단(fucoidan)은 황산기가 있는 이질다당류(heteropolysaccharide)로, L-푸코스(L-fucose)가 α -1,2 또는 α -1,3 결합으로 이어진 골격을 갖고 있다[64]. 후코이단은 다시마, 미역 등 갈조류에서 주로 발

견되는 물질이며 삼투압 조절, 방어 메커니즘, 세포벽 유지 등 다양한 생물학적 역할을 수행한다[65]. 후코이단은 높은 항염증, 항산화 활성을 가져 알츠하이머 및 파킨슨병, 후천성면역결핍증, 그리고 암 치료 소재 물질로 연구되고 있다[66]. 특히 후코이단은 동맥경화증 발병 관련 인자를 조절하여 죽종의 발달을 지연시키는 소재로 연구되고 있다(Table 1). 후코이단은 혈액응고에 관여하는 효소인 트롬빈(thrombin) 비활성화 및 생성 시간 지연 등의 반응을 통해 항응고 및 항혈전 활성을 가지는 것으로 보고되었다. *Holothuria polii* 유래 후코이단이 헤파린 보조인자II(heparin cofactor II)가 존재하는 조건 하에서 트롬빈을 저해하는 것으로 보고되었다[67]. 유사하게, *Fucus vesiculosus* 유래 고분자량 후코이단이 혈액 응고 과정 인자로 혈전이 생성되는 시간을 유의미하게 지연시켰으며, 염증 관련 효소인 p38-MAPK (mitogen-activated protein kinase)을 억제하는 것으로 보고되었다[68]. 또한, *Ascophyllum nodosum*에서 추출한 후코이단이 Toll-유사 수용체에 작용하여 이에 유도되는 케모카인(CCL5, CCL22, CXCL1, CXCL5, CXCL)의 생성을 억제하는 것으로 보고되었다[69]. Yin 외 (2019)에서는 아포지단백 E가 결핍된 마우스에 후코이단을 처리한 결과, 지질의 합성 및 저장에 중요한 역할을 하는 PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ)의 하향조절로 지방 생성이 억제된 것을 확인하였으며 동시에 혈장 내 LDL 수준이 감소한 것을 확인하였다[70]. *Sargassum siliquosum*으로부터 후코이단을 추출 및 분리 정제 후 항지질합성 정도를 평가한 연구에서는 간세포에서 지질합성이 대조군 대비 28.9% 감소한 것으로 확인되었다[50]. 이 외에도, 폐동맥고혈압 마우스를 대상으로 후코이단을 주사한 결과, 저산소증과 성장인자에 의해 활성화된 평활근세포의 증식 및 이동이 억제된 연구 결과가 보고되었다[71].

따라서 후코이단은 동맥경화증을 유발하는 관련 인자들에 직접적으로 작용하여 항지질합성, 항염증 등의 효과를 나타내기 때문에 잠재적 치료 소재로 활용될 수 있을 것으로 기대된다. 하지만 후코이단의 활성에 대해 동물 모델에 따라 상이한 결과들이 보고되었으므로 동맥경화증 치료 소재로 활용하기 위해서는 관련 활성 기전에 대한 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

Table 1. Summary of the therapeutic actions of fucoidan in the models of atherosclerosis

Source	Experimental model	Summary	Ref.
<i>Ascophyllum nodosum</i>	Apolipoprotein E-deficient mice	Fucoidant can significantly reduce total triglyceride level by down-regulating PPAR γ and the plasma LDL.	Yin et al. (2019)
<i>Acaudina molpadioides</i>	Mice	Fucoidant can protect the integrity of the mucosal barrier by downregulating <i>IFN-γ</i> , <i>IL-4</i> , <i>TNF-α</i> , and <i>IL-1β</i> mRNAs.	Shi et al. (2017)
	Human hepatoma cell line HepG3	Fucoidant inhibited the production of some cytokines and chemokines.	Dutoet et al. (2019)
<i>Padina sanctae-crucis</i>	Human hepatoma cell line, HepG2	Fucoidans reduced ROS generation, restored catalase (CAT) activity and increased the glutathione (GSH) level playing an important role in reducing oxidation.	Chale-Dzul et al. (2017)
<i>Sargassum siliquosum</i>	Mice	Fucoidan decreased lipid synthesis 28.9% in contrast to the freefatty-acid-induced control.	Wang et al. (2020)
<i>Fucus vesiculosus</i>	Mesenchymal stem cells	Fucoidan can increase SOD expression and decrease cellular ROS levels.	Han et al. (2015)
<i>Laminaria japonica</i>	LDLR ^{-/-} mice	Fucoidan undermined atherosclerotic plaque formation and enhanced plaque stability by inhibiting NADPH oxidase subunit 4 (NOX4)-mediated ROS generation. Fucoidan decreased the expression of oxLDL-induced LOX-1 and the adhesion molecule (ICAM-1, VCAM-1).	Wang et al. (2016)
<i>Undaria pinnatifida</i>	High-fat diet-induced mice	Fucoidan decreased LDL and liver cholesterol level.	Liu et al. (2018)

4-1-2. 베타글루칸

베타글루칸(β -glucan)은 미역, 버섯 등의 식물 자원에서 주로 발견되는 다당류이며 *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus fumigatus* 등의 박테리아와 진균류에서도 발견된다[72]. 베타글루칸은 혈청 내 콜레스테롤 및 포도당 감소, 비만 방지, 면역조절, 항암 등의 활성을 가져 다양한 질병의 치료 소재로 연구되고 있다[73,74]. Wang 외(2014)에서는 인간 단세포 백혈병 세포(human monocytic leukemia)로부터 LDL에 의해 유도된 대식세포를 대상으로 베타글루칸의 처리 여부를 달리하여 베타글루칸의 기능을 확인하였다[75]. 그 결과, 베타글루칸 처리구에서 대식세포의 스캐빈저 수용체인 CD86과 CD80 활성이 약화되었으며, 동시에 염증성 사이토카인 IL-2, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- α 의 분비가 감소되었다. 이는 LDL에 의해 유도되어야 할 p38-MAPK의 인산화가 베타글루칸으로 인해 억제되어 항염증 효과를 나타낸 것으로 추정되었다. 해당 연구 결과는 베타글루칸이 연쇄적인 염증반응을 억제할 수 있다는 것을 암시한다. 이 외에도, *Aureobasidium pullulans* 유래 베타글루칸을 투여한 아포지단백질 E 결핍 마우스에 대해 oxLDL 수치 감소, 대식세포의 혈관 축적 개선이 확인되었다[76]. 베타글루칸은 다양한 생물 자원에서 유래될 수 있어 확보가 용이할 것으로 보이며, 여러 분자의 활성을 규제함으로써 동맥경화증의 주요 증상들을 완화시킬 수 있으므로 산업적으로 가치 있는 잠재적 소재로 여겨진다.

4-1-3. 키토올리고당

키토올리고당(chitooligosaccharide)은 키토산(chitosan)으로부터 산이나 효소 가수분해를 통해 얻을 수 있는 올리고머이다[77]. 키토올리고당은 낮은 분자량, 높은 용해성 및 흡수력, 생체적합성, 항산화 등의 물리화학적 특징을 가지고 있어 다양한 분야에서 연구되고 있다[78]. 특히 키토올리고당은 혈중 콜레스테롤 수치 감소, 산화스트레스 요인 억제, 항염증기능을 가져 동맥경화증 치료제로서의 활용 가능성도 검토되고 있다. Yang 외(2019)의 연구에서는 키토올리고당을 섭취한 랫드(rat)에서 세포 내 지질 흡수량 감소, SOD의 활성 증가, 혈청과 간 내 LDL 수준 감소 등의 변화를 확인하였다[79]. 또한 다른 연구에서도 랫드에 키토올리고당을 주사한 결과, 고지방 식단에 불구하고 간 조직 내 지질 축적이 관찰되지 않았으며, LDL의 수준이 감소된 결과가 나타났다[80]. 이 외에도 키토올리고당의 지질 및 콜레스테롤 흡수 및 합성 저해 기능에 대한 연구가 다수 보고되고 있다. Phil 외(2018)에서는 보고된 연구 결과를 바탕으로 키토올리고당의 기능을 정리하였다[81]. 키토올리고당은 식욕 유발 호르몬인 그렐린(ghrelin)의 감소 및 식욕 억제 호르몬 렙틴(leptin)의 증가시키고, 담즙산의 분비 억제를 통해 지질의 흡수를 방지할 수 있다. 또한, 아포지단백질 B의 활성을 저해하여 콜레스테롤의 합성을 감소시키고, PPAR- γ 의 하향조절로 지방세포의 분화를 억제한다. 결과적으로 키토올리고당은 산화스트레스, 지질합성 및 축적과 관련된 호르몬이나 수용체에 작용하여 동맥경화증을 완화시킬 수 있다. 또한, 낮은 독성을 갖기 때문에 치료제로 활용될 때 큰 장점으로 작용할 수 있다. 그러나 키토올리고당을 중합하기 위한 효소가 상당한 공정비용을 차지하기 때문에 상업적으로 키토올리고당을 활용하기 위해서는 키토올리고당 생산 공정 개선 연구가 앞으로도 진행되어야 할 것으로 보인다.

4-2. 폴리페놀

4-2-1. 카테킨

카테킨(catechin)은 폴리페놀에 속하는 화합물로 허브, 과일, 채소 등 다양한 식물 자원에서 발견된다. 이들은 항동맥경화, 항암, 항비만 등 다양한 질병의 예방 및 개선 효과가 있는 것으로 알려져 있다[82]. 녹차에 포함된 주요 카테킨인 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin gallate, EGCG)는 LDL의 산화에 대해 강력한 산화 억제 효과를 나타내는데, Miura 외(2001)는 해당 물질로 녹차 카테킨의 항동맥경화 관련 연구를 수행하였다[83]. LDL 수용체에 결합하여 지방 대사에 관여하는 아포지단백 E가 결핍된 마우스(mouse)를 대상으로 녹차 추출물의 항동맥경화 효과를 확인하였으며, 그 결과 녹차 추출물은 혈장 지질 과산화물(plasma lipid peroxide)을 감소시켰고 대동맥의 콜레스테롤과 트리글리세리드 함량 또한 감소시켰다. 이는 생체 내 산화스트레스가 개선되어 동맥경화증의 발병을 완화시킬 수 있음을 시사한다. 유사하게, LDLR가 녹아웃 된 마우스를 대상으로 카테킨을 투여한 결과, VCAM-1, 사이토카인 및 MMP를 포함한 염증 인자들의 발현이 유의하게 억제되었다고 보고되었으며, 이는 동맥경화증으로의 발달을 예방할 결과라고 할 수 있다[84]. 카테킨과 같은 폴리페놀류는 내피세포에서 잔틴 산화효소(xanthine oxidase) 및 단백질 인산화효소 C (protein kinase C)의 작용을 차단하여 ROS의 생성을 방지함으로써 내피세포와 NO가 산화되지 않도록 한다[85]. ROS와 RNS는 동맥경화증과 관련된 유독한 영향을 일으킬 수 있으므로, 이를 억제하는 기능을 나타내는 카테킨은 항동맥경화 소재로 활용될 수 있을 것으로 기대된다. 결론적으로 카테킨은 산화스트레스 방지를 통한 지질 과산화물 함량 감소, 부차분자의 발현 억제 등 다양한 기전을 통해 항동맥경화 활성을 나타내는 것으로 조사되었기 때문에 동맥경화증의 예방 및 개선제로서 잠재적인 가치가 있다.

4-2-2. 레스베라트롤

레스베라트롤(resveratrol)은 색소가 풍부한 채소 또는 과일에 존재하는 폴리페놀 화합물로서 항산화, 항암, 항바이러스 등 다양한 생물학적 활성을 가지고 있다[86]. 레스베라트롤은 항동맥경화 활성 또한 가지고 있으며, 생체 외(in vitro) 시스템에서 과산화질산염, 수산화라디칼(hydroxyl radical)을 직접 제거하는 것으로 보고되었다[87]. 최근 아포지단백 E가 결핍된 마우스에서 동맥경화증을 유도하고 레스베라트롤을 투여하였을 때 총 콜레스테롤, 트리글리세리드, LDL 등의 기능 장애가 방지되고 대동맥의 동맥경화증 병변 영역이 감소된 결과가 보고되었다[88]. 한편 토끼(rabbit)를 대상으로 콜레스테롤 함유 식단, 콜레스테롤과 레스베라트롤 함유 식단의 영향을 조사한 연구 결과, 레스베라트롤이 VEGF와 C-반응단백질(C-reactive protein) 수치를 감소시켰는데, 이들은 동맥경화증의 초기 지표로 여겨진다[89]. 즉, 레스베라트롤의 항염증 및 항동맥경화 효과가 확인되었다. 카테킨과 마찬가지로 폴리페놀류에 속하는 레스베라트롤은 직접적으로 ROS를 제거하기도 하고, 관련 인자들의 수치를 저해시키기도 했다. 따라서 레스베라트롤도 항동맥경화 활성을 갖는 기능성 생물 소재로 여겨지며, 후속 연구를 통해 폴리페놀류의 항동맥경화 기전이 구체적으로 규명된다면 그 가치가 더욱 향상될 것으로 보인다.

4-3. 코엔자임 Q10

코엔자임 Q10 (2,3-Dimethoxy-5-methyl-p-benzoquinone, CoQ10)은

Table 2. Summary of the effects of CoQ10 on oxidative stresses

Species/Cell	Summary	Ref.
Rat	CoQ10 (100 mg/kg) significantly improved the oxidative stresses and prevented inflammatory cells infiltration in isoprenaline treated rats.	Ulla et al. (2017)
Rat	CoQ10 may be neuroprotective and protect optic nerve head astrocytes against oxidative stress-mediated mitochondrial dysfunction.	Noh et al. (2013)
Rat	CoQ10 supplementation of the offspring postnatal diet corrected the cardiac cellular stress, antioxidant defense alterations, and apoptosis, thereby protecting against premature cardiovascular aging.	Tarry-Adkins et al. (2013)
Human	CoQ10 significantly reduced total cholesterol and low-density lipoprotein levels in diabetic patients compared with placebo.	Dludla et al. (2020)
Human umbilical vein endothelial cell	CoQ10 attenuated the oxidized low-density lipoprotein-induced generation of reactive oxygen species and improved the antioxidant capacity. In addition, CoQ10 suppressed expression of adhesion molecules, release of proinflammatory cytokines.	Tsai et al. (2012)

에너지 회전율이 높은 심장, 뇌, 간 등과 같은 조직에서 발견되는 화합물로서 에너지 대사와 관련된 활동에 필수적인 화합물이다 [90]. 코엔자임 Q10은 비타민 유사체로서 체내에서 자연적으로 합성될 수 있는 항산화제이지만 건강 보조 식품으로도 섭취할 수 있으며 산화 손상과 관련된 치료에 활용될 수 있다. Flowers 외(2014)는 코엔자임 Q10의 결핍과 심혈관질환 발생의 상관관계에 관한 연구를 보고하였으며, 이를 예방하기 위한 코엔자임 Q10 보충제의 중요성을 강조하였다[91]. 코엔자임 Q10이 산화스트레스 방어를 통해 심혈관질환 발병률을 감소시키거나 증상을 완화시켰다는 보고가 다수 있으며, 이를 Table 2에 요약하여 나타내었다. Ulla 외(2017)의 연구에서는 isoprenaline (ISO) 투여 랫드를 통한 코엔자임 Q10의 심장 및 신장 보호 효과를 보고하였는데 코엔자임 Q10 투여에 따른 세포 내 산화스트레스 감소 및 염증반응 개선 효과인 것으로 추정하였다 [92]. 당뇨병 환자를 대상으로 코엔자임 Q10의 영향을 조사한 연구에서는 코엔자임 Q10이 총 콜레스테롤과 LDL 수준을 감소시킴으로써 환자의 심혈관질환 발병 위험을 낮춘 것으로 보고하였다[93]. 결론적으로 코엔자임 Q10은 산화스트레스에 대한 항산화 작용을 수행하고, 동맥경화증으로 이어질 수 있는 염증 및 면역반응의 개선에 도움을 줄 수 있으므로 관련 심혈관질환의 기능성 소재로서 코엔자임 Q10이 광범위하게 활용될 것으로 기대한다.

5. 결 론

동맥경화증은 내피세포로의 LDL 유입 및 축적, LDL의 산화, 죽종의 형성 및 파열 단계를 거쳐 발병한다. 이러한 발병 기전과 관련하여 항동맥경화 활성을 갖는 다양한 기능성 생물 소재가 개발되고 있으며, 다당류, 폴리페놀, 코엔자임 Q10이 해당된다. 다당류의 경우 후코이단, 베타글루칸, 키토올리고당을 포함하며, 주로 염증반응을 억제하여 항동맥경화 활성을 갖는 것으로 보고되었다. 이들 다당류는 식물, 조류 등 다양한 생물종에서 확보될 수 있기 때문에 산업적 가치도 매우 높을 것으로 보인다. 폴리페놀은 주로 항산화 활성이 우수한 것으로 알려져 있으며, 이 중 카테킨, 레스베라트롤이 잠재적인 항동맥경화 효능을 가진 것으로 조사되었다. 특히, 레스베라트롤은 동맥경화증 초기 지표로 보고된 VEGF와 C-반응단백질 수준을 감소시켜 분명한 항동맥경화 활성의 잠재성이 확인되었다. 코엔자임 Q10도 다른 항산화 소재와 마찬가지로 각종 지질 함량 감소, 산화스트레스 방어를 통해 항동맥경화 관련 증상 개선에 도움을 줄 수 있는 것으로 보고되었다. 결론적으로, 항동맥경화 활성을

갖는 다양한 기능성 생물 소재가 발굴되고 있으며 이들은 발병 기전에 참여하는 물질에 직접적으로 영향을 미치거나 동맥경화증으로의 발달 및 진행을 간접적으로 예방하는 방식으로 개선 효과를 나타냈다. 향후 이러한 후보 물질들의 작용 기전이 확립되고, 유효성 검증 및 안전성 시험뿐만 아니라 생산 경제성이 확보된다면 바이오소재 기반의 동맥경화 치료제 개발이 가능할 것으로 기대된다.

감 사

본 연구는 2023학년도 상명대학교 교내연구비를 지원받아 수행하였음.

Reference

1. Mc Namara, K., Alzubaidi, H. and Jackson, J. K., "Cardiovascular Disease as a Leading Cause of Death: How Are Pharmacists Getting Involved?"; *Integr. Pharm. Res. Pract.*, **8**, 1-11(2019).
2. Stewart, J., Manmathan, G. and Wilkinson, P., "Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Review of Contemporary Guidance and Literature"; *Jrsm Cardiovasc. Dis.*, **6**, 1-9(2017).
3. Kim, J. M., Lee, W. S. and Kim, J., "Therapeutic Strategy for Atherosclerosis Based on Bone-vascular Axis Hypothesis"; *Pharmacol. Ther.*, **206**, 107436(2020).
4. Steenman, M. and Lande, G., "Cardiac Aging and Heart Disease in Humans"; *Biophys. Rev.*, **9**(2), 131-137(2017).
5. Mach, F., Ray, K. K., Wiklund, O., Corsini, A., Catapano, A. L., Bruckert, E., De Backer, G., Hegele, R. A., Hovingh, G.K. and Jacobson, T.A., "Adverse Effects of Statin Therapy: Perception vs. the Evidence—focus on Glucose Homeostasis, Cognitive, Renal and Hepatic Function, Haemorrhagic Stroke and Cataract"; *Eur. Heart J.*, **39**(27), 2526-2539(2018).
6. Volobueva, A., Zhang, D., Grechko, A. V. and Orekhov, A. N., "Foam Cell Formation and Cholesterol Trafficking and Metabolism Disturbances in Atherosclerosis"; *Cor Vasa*, **61**, 48-55(2018).
7. Michel, C. C. and Cury, F. E., "Microvascular Permeability"; *Physiol. Rev.*, **79**, 703-761(1999).
8. Jang, E., Robert, J., Rohrer, L., von Eckardstein, A. and Lee, W. L., "Transendothelial Transport of Lipoproteins"; *Atherosclerosis*, **315**, 111-125(2020).
9. Vos, D. Y. and van de Sluis, B., "Function of the Endolysosomal Network in Cholesterol Homeostasis and Metabolic-associated

- Fatty Liver Disease (MAFLD); *Mol. Metab.*, **50**, 101146(2021).
10. Levitan, I., Volkov, S. and Subbaiah, P. V., "Oxidized LDL: Diversity, Patterns of Recognition, and Pathophysiology;" *Antioxid. Redox Signal.*, **13**(1), 39-75(2010).
 11. Galimberti, F., Casula, M. and Olmastroni, E., "Apolipoprotein B Compared with Low-density Lipoprotein Cholesterol in the Atherosclerotic Cardiovascular Diseases Risk Assessment;" *Pharmacol. Res.*, **195**, 106873(2023).
 12. Ahmadi, A., Panahi, Y., Johnston, T. P. and Sahebkar, A., "Anti-diabetic Drugs and Oxidized Low-density Lipoprotein: A Review of Anti-atherosclerotic Mechanisms;" *Pharmacol. Res.*, **172**, 105819 (2021).
 13. Nachtigal, P., Semecky, V., Kopecky, M., Gojova, A., Solichova, D., Zdansky, P. and Zadak, Z., "Application of Stereological Methods for the Quantification of VCAM-1 and ICAM-1 Expression in Early Stages of Rabbit Atherogenesis;" *Pathol. Res. Pract.*, **200**(3), 219-229(2004).
 14. Lin, J., Kakkar, V. and Lu, X., "Impact of MCP-1 in Atherosclerosis;" *Curr. Pharm. Des.*, **20**(28), 4580-4588(2014).
 15. De Paoli, F., Staels, B. and Chinetti-Gbaguidi, G., "Macrophage Phenotypes and Their Modulation in Atherosclerosis;" *Circ. J.*, **78**(8), 1775-1781(2014).
 16. Hofnagel, O., Luechtenborg, B., Weissen-Plenz, G. and Robenek, H., "Statins and Foam Cell Formation: Impact on LDL Oxidation and Uptake of Oxidized Lipoproteins via Scavenger Receptors;" *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*, **1771**(9), 1117-1124(2007).
 17. Chistiakov, D. A., Melnichenko, A. A., Myasoedova, V. A., Grechko, A. V. and Orekhov, A. N., "Mechanisms of Foam Cell Formation in Atherosclerosis;" *J. Mol. Med.*, **95**(11), 1153-1165(2017).
 18. Williams, K. J. and Tabas, I., "Lipoprotein Retention-and Clues for Atheroma Regression;" *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **25**(8), 1536-1540(2005).
 19. Vlacil, A. K., Schuett, J., Schieffer, B. and Grote, K., "Variety Matters: Diverse Functions of Monocyte Subtypes in Vascular Inflammation and Atherogenesis;" *Vasc. Pharmacol.*, **113**, 9-19 (2019).
 20. Nording, H., Baron, L. and Langer, H. F., "Platelets as Therapeutic Targets to Prevent Atherosclerosis;" *Atherosclerosis*, **307**, 97-108(2020).
 21. Mitra, S., Deshmukh, A., Sachdeva, R., Lu, J. and Mehta, J. L., "Oxidized Low-density Lipoprotein and Atherosclerosis Implications in Antioxidant Therapy;" *Am. J. Med. Sci.*, **342**(2), 135-142(2011).
 22. Brown, R. A., Shantsila, E., Varma, C. and Lip, G. Y., "Current Understanding of Atherogenesis;" *Am. J. Med.*, **130**(3), 268-282 (2017).
 23. Maguire, E. M., Pearce, S. W. and Xiao, Q., "Foam Cell Formation: A New Target for Fighting Atherosclerosis and Cardiovascular Disease;" *Vascul. Pharmacol.*, **112**, 54-71(2019).
 24. Yan, P., Xia, C., Duan, C., Li, S. and Mei, Z., "Biological Characteristics of Foam Cell Formation in Smooth Muscle Cells Derived From Bone Marrow Stem Cells;" *Int. J. Biol. Sci.*, **7**(7), 937(2011).
 25. Sorokin, V., Vickneson, K., Kofidis, T., Woo, C. C., Lin, X. Y., Foo, R. and Shanahan, C. M., "Role of Vascular Smooth Muscle Cell Plasticity and Interactions in Vessel Wall Inflammation;" *Front. Immunol.*, **11**, 599415(2020).
 26. Sanson, M., Augé, N., Vindis, C., Muller, C., Bando, Y., Thiers, J. C., Marachet, M. A., Zarkovic, K., Sawa, Y., Salvayre, R. and Nègre-Salvayre, A., "Oxidized Low-density Lipoproteins Trigger Endoplasmic Reticulum Stress in Vascular Cells: Prevention by Oxygen-regulated Protein 150 Expression;" *Circ. Res.*, **104**(3), 328-336(2009).
 27. Cheng, H., Cheng, Q., Bao, X., Luo, Y., Zhou, Y., Li, Y., Hua, Q., Liu, W., Tang, S. Feng, D. and Luo, Z., "Over-activation of NMDA Receptors Promotes ABCA1 Degradation and Foam Cell Formation;" *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*, **1865**(10), 158778(2020).
 28. Teng, N., Maghzal, G. J., Talib, J., Rashid, I., Lau, A. K. and Stocker, R., "The Roles of Myeloperoxidase in Coronary Artery Disease and Its Potential Implication in Plaque Rupture;" *Redox Rep.*, **22**(2), 51-73(2017).
 29. Bentzon, J. F., Otsuka, F., Virmani, R. and Falk, E., "Mechanisms of Plaque Formation and Rupture;" *Circ. Res.*, **114**(12), 1852-1866(2014).
 30. Watson, M. G., Byrne, H. M., Macaskill, C. and Myerscough, M. R., "A Two-phase Model of Early Fibrous Cap Formation in Atherosclerosis;" *J. Theor. Biol.*, **456**, 123-136(2018).
 31. Glass, C. K. and Witztum, J. L. Atherosclerosis: the Road Ahead. *Cell*, **104**(4), 503-516(2001).
 32. Huang, N. F., Okogbaa, J., Lee, J. C., Jha, A., Zaitseva, T. S., Paukshto, M. V., Sun, J. S., Punjya, N., Fuller, G. G. and Cooke, J. P., "The Modulation of Endothelial Cell Morphology, Function, and Survival Using Anisotropic Nanofibrillar Collagen Scaffolds;" *Biomaterials*, **34**(16), 4038-4047(2013).
 33. Cameron, J. N., Mehta, O. H., Michail, M., Chan, J., Nicholls, S. J., Bennett, M. R. and Brown, A. J., "Exploring the Relationship Between Biomechanical Stresses and Coronary Atherosclerosis;" *Atherosclerosis*, **302**, 43-51(2020).
 34. Chien, S., "Molecular and Mechanical Bases of Focal Lipid Accumulation in Arterial Wall;" *Prog. Biophys. Mol.*, **83**(2), 131-151(2003).
 35. Chiu, J. J., Lee, P. L., Chen, C. N., Lee, C. I., Chang, S. F., Chen, L. J., Lien, S. C., Ko, Y. C., Usami, S. and Chien, S., "Shear Stress Increases ICAM-1 and Decreases VCAM-1 and E-selectin Expressions Induced by Tumor Necrosis Factor- α in Endothelial Cells;" *Arter. Thromb. Vasc. Biol.*, **24**(1), 73-79(2004).
 36. Zhou, M., Yu, Y., Chen, R., Liu, X., Hu, Y., Ma, Z., Gao, L., Jian, W. and Wang, L. "Wall Shear Stress and Its Role in Atherosclerosis;" *Front. Cardiovasc. Med.*, **10**, 1083547(2023).
 37. Williams, H., Johnson, J. L., Jackson, C. L., White, S. J. and George, S. J., "MMP-7 Mediates Cleavage of N-cadherin and Promotes Smooth Muscle Cell Apoptosis;" *Cardiovasc. Res.*, **87**(1), 137-146(2010).
 38. Newby, A. C., "Proteinases and Plaque Rupture: Unblocking the Road to Translation;" *Curr. Opin. Lipidol.*, **25**(5), 358-366(2014).
 39. Barascuk, N., Skjøt-Arkil, H., Register, T. C., Larsen, L., Byrjalsen, I., Christiansen, C. and Karsdal, M. A., "Human Macrophage Foam Cells Degrade Atherosclerotic Plaques Through Cathepsin K Mediated Processes;" *BMC Cardiovasc. Disord.*, **10**(1), 1-9(2010).
 40. Luo, P. and Qiu, B., "The Role of Immune Cells in Pulmonary Hypertension: Focusing on Macrophages;" *Hum. Immunol.*, **83**(2),

- 153-163(2022).
41. Wen, G., Zhang, C., Chen, Q., Mustafa, A., Ye, S. and Xiao, Q., "A Novel Role of Matrix Metalloproteinase-8 in Macrophage Differentiation and Polarization," *J. Biol. Chem.*, **290**(31), 19158-19172(2015).
 42. Liu, J., Guo, Z., Zhang, Y., Wu, T., Ma, Y., Lai, W. and Guo, Z., "LCK Inhibitor Attenuates Atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice via Regulating T Cell Differentiation and Reverse Cholesterol Transport," *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **139**, 87-97(2020).
 43. Yan, A. and Gotlieb, A. I., "The Microenvironment of the Atheroma Expresses Phenotypes of Plaque Instability," *Cardiovasc. Pathol.*, 107572(2023).
 44. Goikuria, H., Vandenbroeck, K. and Alloza, I., "Inflammation in Human Carotid Atheroma Plaques," *Cytokine Growth Factor Rev.*, **39**, 62-70(2018).
 45. Camaré, C., Pucelle, M., Nègre-Salvayre, A. and Salvayre, R., "Angiogenesis in the Atherosclerotic Plaque," *Redox Biol.*, **12**, 18-34(2017).
 46. Perrotta, P., Veseli, B. E., Van der Veken, B., Roth, L., Martinet, W. and De Meyer, G. R., "Pharmacological Strategies to Inhibit Intra-plaque Angiogenesis in Atherosclerosis," *Vasc. Pharmacol.*, **112**, 72-78(2019).
 47. Moreno, P. R., Purushothaman, M. and Purushothaman, K. R., "Plaque Neovascularization: Defense Mechanisms, Betrayal, or a War in Progress," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1254**(1), 7-17(2012).
 48. van Eif, V. W., Devalla, H. D., Boink, G. J. and Christoffels, V. M., "Transcriptional Regulation of the Cardiac Conduction System," *Nat. Rev. Cardiol.*, **15**(10), 617-630(2018).
 49. Lu, D. and Thum, T., "RNA-based Diagnostic and Therapeutic Strategies for Cardiovascular Disease," *Nat. Rev. Cardiol.*, **16**(11), 661-674(2019).
 50. Wang, Y., Chen, Y., Zhang, X., Lu, Y. and Chen, H., "New Insights in Intestinal Oxidative Stress Damage and the Health Intervention Effects of Nutrients: A Review," *J. Funct. Food.*, **75**, 104248(2020).
 51. Ighodaro, O. M. and Akinloye, O. A., "First Line Defence Antioxidants-superoxide Dismutase (SOD), Catalase (CAT) and Glutathione Peroxidase (GPX): Their Fundamental Role in the Entire Antioxidant Defence Grid," *Alex. J. Med.*, **54**(4), 287-293(2018).
 52. Jo, J., Shin, S., Jung, H., Min, B., Kim, S. and Kim, J., "Process Development for Production of Antioxidants from Lipid Extracted Microalgae Using Ultrasonic-assisted Extraction," *Korean Chem. Eng. Res.*, **55**(4), 542-547(2017).
 53. Min, B., Han, Y., Lee, D., Jo, J., Jung, H. and Kim, J. W., "Optimization of Microwave-assisted Extraction Conditions for Production of Bioactive Material from Corn Stover," *Korean Chem. Eng. Res.*, **56**(1), 66-72(2018).
 54. Pisoschi, A. M., Pop, A., Iordache, F., Stanca, L., Predoi, G. and Serban, A. I., "Oxidative Stress Mitigation by Antioxidants-an Overview on Their Chemistry and Influences on Health Status," *Eur. J. Med. Chem.*, **209**, 112891(2020).
 55. Fallah, A. A., Sarmast, E. and Jafari, T., "Effect of Dietary Anthocyanins on Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidative Capacity: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials," *J. Funct. Food.*, **68**, 103912(2020).
 56. Daiber, A. and Chlopicki, S., "Revisiting Pharmacology of Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Disease: Evidence for Redox-based Therapies," *Free Radic. Biol. Med.*, **157**, 15-37(2020).
 57. Yalameha, B., "Antioxidant Therapy to Improve or Resolve Atherosclerosis; New Hopes and Current Trends," *J. Nephroarmacology*, **8**(2), e18-e18(2019).
 58. Yoshida, H. and Kisugi, R., "Mechanisms of LDL Oxidation," *Clin. Chim. Acta*, **411**(23-24), 1875-1882(2010).
 59. Cyr, A. R., Huckaby, L. V., Shiva, S. S. and Zuckerbraun, B. S., "Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction," *Crit. Care Clin.*, **36**(2), 307-321(2020).
 60. Frombaum, M., Le Clanche, S., Bonnefont-Rousselot, D. and Borderie, D., "Antioxidant Effects of Resveratrol and Other Stilbene Derivatives on Oxidative Stress and NO Bioavailability: Potential Benefits to Cardiovascular Diseases," *Biochimie*, **94**(2), 269-276(2012).
 61. Gradinaru, D., Borsa, C., Ionescu, C. and Prada, G. I., "Oxidized LDL and NO Synthesis-biomarkers of Endothelial Dysfunction and Ageing," *Mech. Ageing Dev.*, **151**, 101-113(2015).
 62. Yang, X., Li, Y., Li, Y., Ren, X., Zhang, X., Hu, D., Gao, Y., Xing, Y. and Shang, H., "Oxidative Stress-mediated Atherosclerosis: Mechanisms and Therapies," *Front. Physiol.*, **8**, 600(2017).
 63. Schleicher, E. and Friess, U., "Oxidative Stress, AGE, and Atherosclerosis," *Kidney Int.*, **72**, S17-S26(2007).
 64. Lee, M., Oh, S., Chu, C. H., Kim, Y. S., Na, I. C. and Park, K., "Enhancement of Membrane Durability in PEMFC by Fucoidan and Tannic Acid," *Korean Chem. Eng. Res.*, **61**(1), 45-51(2023).
 65. Zayed, A. and Ulber, R., "Fucoidan Production: Approval Key Challenges and Opportunities," *Carbohydr. Polym.*, **211**, 289-297(2019).
 66. Pradhan, B., Patra, S., Nayak, R., Behera, C., Dash, S. R., Nayak, S., Sahu, B. B. and Jena, M., "Multifunctional Role of Fucoidan, Sulfated Polysaccharides in Human Health and Disease: A Journey Under the Sea in Pursuit of Potent Therapeutic Agents," *Int. J. Biol. Macromol.*, **164**, 4263-4278(2020).
 67. Mansour, M. B., Balti, R., Yacoubi, L., Ollivier, V., Chaubet, F. and Maaroufi, R. M., "Primary Structure and Anticoagulant Activity of Fucoidan From the Sea Cucumber *Holothuria polii*," *Int. J. Biol. Macromol.*, **121**, 1145-1153(2019).
 68. Pozharitskaya, O. N., Obluchinskaya, E. D. and Shikov, A. N., "Mechanisms of Bioactivities of Fucoidan From the Brown Seaweed *Fucus vesiculosus* L. of the Barents Sea," *Mar. Drugs*, **18**(5), 275(2020).
 69. Dutot, M., Grassin-Delyle, S., Salvator, H., Brollo, M., Rat, P., Fagon, R., Naline, E. and Devillier, P., "A Marine-sourced Fucoidan Solution Inhibits Toll-like-receptor-3-induced Cytokine Release by Human Bronchial Epithelial Cells," *Int. J. Biol. Macromol.*, **130**, 429-436(2019).
 70. Yin, J., Wang, J., Li, F., Yang, Z., Yang, X., Sun, W., Xia, B., Li, T., Song, W. and Guo, S., "The Fucoidan From the Brown Seaweed *Ascophyllum nodosum* Ameliorates Atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient Mice," *Food Funct.*, **10**(8), 5124-5139(2019).
 71. Novoyatleva, T., Kojonazarov, B., Owczarek, A., Veeroju, S., Rai, N., Henneke, I., Bohm, M., Grimminger, F., Ghofrani, H. A., Seeger, W., Weissmann, N. and Schermuly, R. T., "Evidence for the Fucoidan/P-selectin Axis as a Therapeutic Target in Hypoxia-induced Pulmonary Hypertension," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **199**(11), 1407-1420(2019).

72. Jayachandran, M., Chen, J., Chung, S. S. M. and Xu, B. "A Critical Review on the Impacts of β -glucans on Gut Microbiota and Human Health;" *J. Nutr. Biochem.*, **61**, 101-110(2018).
73. Bai, J., Ren, Y., Li, Y., Fan, M., Qian, H., Wang, L., Wu, G., Zhang, H., Qi, X., Xu, M. and Rao, Z., "Physiological Functionalities and Mechanisms of β -glucans;" *Trends Food Sci. Technol.*, **88**, 57-66(2019).
74. Gislette, T., Zhao, K. N., Gu, W. and Chen, J., "The Possible Mechanisms for β -glucans to Prevent Atherosclerotic Lesions;" *Curr. Bioact. Compd.*, **8**(2), 146-150(2012).
75. Wang, S., Zhou, H., Feng, T., Wu, R., Sun, X., Guan, N., Qu, L., Gao, Z., Yan, J., Nu, N. and Zhao, J., " β -glucan Attenuates Inflammatory Responses in Oxidized LDL-induced THP-1 Cells via the p38 MAPK Pathway;" *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **24**(3), 248-255(2014).
76. Aoki, S., Iwai, A., Kawata, K., Muramatsu, D., Uchiyama, H., Okabe, M., Ikesue, M., Maeda, N. and Uede, T., "Oral Administration of the β -glucan Produced by *Aureobasidium pullulans* Ameliorates Development of Atherosclerosis in Apolipoprotein E Deficient Mice;" *J. Funct. Foods*, **18**, 22-27(2015).
77. Jiang, Y., Fu, C., Liu, G., Guo, J. and Su, Z., "Cholesterol-lowering Effects and Potential Mechanisms of Chitooligosaccharide Capsules in Hyperlipidemic Rats;" *Food Nutr. Res.*, **62**(2018).
78. Liang, S., Sun, Y. and Dai, X., "A Review of the Preparation, Analysis and Biological Functions of Chitooligosaccharide;" *Int. J. Mol. Sci.*, **19**(8), 2197(2018).
79. Yang, D., Hu, C., Deng, X., Bai, Y., Cao, H., Guo, J. and Su, Z., "Therapeutic Effect of Chitooligosaccharide Tablets on Lipids in High-fat Diets Induced Hyperlipidemic Rats;" *Molecules*, **24**(3), 514(2019).
80. Kang, N. H., Lee, W. K., Yi, B. R., Lee, H. R., Park, M. A., Park, S. K., Park, H. K. and Choi, K. C., "Risk of Cardiovascular Disease is Suppressed by Dietary Supplementation with Protamine and Chitooligosaccharide in Sprague-Dawley Rats;" *Mol. Med. Rep.*, **7**(1), 127-133(2013).
81. Phil, L., Naveed, M., Mohammad, I. S., Bo, L. and Bin, D., "Chitooligosaccharide: An Evaluation of Physicochemical and Biological Properties with the Proposition for Determination of Thermal Degradation Products;" *Biomed. Pharmacother.*, **102**, 438-451(2018).
82. Isemura, M., "Catechin in Human Health and Disease;" *Molecules*, **24**(3), 528(2019).
83. Miura, Y., Chiba, T., Tomita, I., Koizumi, H., Miura, S., Umegaki, K., Hara, Y. and Ikeda, M., "Tea Catechins Prevent the Development of Atherosclerosis in Apoprotein E-deficient Mice;" *J. Nutr.*, **131**(1), 27-32(2001).
84. Suzuki, J. I., Isobe, M., Morishita, R. and Nagai, R., "Tea Polyphenols Regulate Key Mediators on Inflammatory Cardiovascular Diseases;" *Mediat. Inflamm.*, **2009**, 494928(2009).
85. Malekmohammad, K., Sewell, R. D. and Rafieian-Kopaei, M., "Antioxidants and Atherosclerosis: Mechanistic Aspects;" *Biomolecules*, **9**(8), 301(2019).
86. Risuleo, G., in Gupta, R. C.(Ed.), *Resveratrol: Multiple Activities on the Biological Functionality of the Cell*. Academic Press, Boston, MA, USA, 453-464(2016).
87. Poznyak, A. V., Grechko, A. V., Orekhova, V. A., Chegodaev, Y. S., Wu, W. K. and Orekhov, A. N., "Oxidative Stress and Antioxidants in Atherosclerosis Development and Treatment;" *Biology*, **9**(3), 60(2020).
88. Zhou, L., Long, J., Sun, Y., Chen, W., Qiu, R. and Yuan, D., "Resveratrol Ameliorates Atherosclerosis Induced by High-fat Diet and LPS in ApoE^{-/-} Mice and Inhibits the Activation of CD4⁺ T Cells;" *Nutr. Metab.*, **17**, 1-12(2020).
89. Figueira, L. and González, J. C., "Effect of Resveratrol on Seric Vascular Endothelial Growth Factor Concentrations During Atherosclerosis;" *Clin. Invest. Arterioscler.*, **30**(5), 209-216(2018).
90. Bonakdar, R. A. and Guarneri, E., "Coenzyme Q10;" *Am. Fam. Physician*, **72**(6), 1065-1070(2005).
91. Flowers, N., Hartley, L., Todkill, D., Stranges, S. and Rees, K., "Co-enzyme Q10 Supplementation for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease;" *Cochrane Database Syst Rev.*, (12), CD010405(2014).
92. Ulla, A., Mohamed, M. K., Sikder, B., Rahman, A. T., Sumi, F. A., Hossain, M. Reza, H. M., Rahman, G. M. S. and Alam, M. A., "Coenzyme Q10 Prevents Oxidative Stress and Fibrosis in Isoprenaline Induced Cardiac Remodeling in Aged Rats;" *BMC Pharmacol. Toxicol.*, **18**(1), 1-10(2017).
93. Dlodla, P. V., Nyambuya, T. M., Orlando, P., Silvestri, S., Mxinwa, V., Mokgalaboni, K., Nkambule, B. B., Louw, J., Muller, C. J. F. and Tiano, L., "The Impact of Coenzyme Q10 on Metabolic and Cardiovascular Disease Profiles in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials;" *Endocrinol. Diabetes Metab.*, **3**, e00118(2020).

Authors

Seunghee Kim: Graduate Student, Department of Biotechnology, Sangmyung University, 20, Hongjimun 2-Gil, Jongno-Gu, Seoul 03016, Korea; kimseunghee02@naver.com

Jeongho Lee: Graduate Student, Department of Biotechnology, Sangmyung University, 20, Hongjimun 2-Gil, Jongno-Gu, Seoul 03016, Korea; jeongholee0601@gmail.com

Hah Young Yoo: Professor, Department of Biotechnology, Sangmyung University, 20, Hongjimun 2-Gil, Jongno-Gu, Seoul 03016, Korea; y2h2000@smu.ac.kr