

УДК 616-092+616.13.002.2+577.115

ПЛАЗМАЛОГЕННЫЕ ФОСФОЛИПИДЫ В ИНТАКТНЫХ И ПОРАЖЕННЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЯХ

А. Н. Осипенко

заведующий Центральной учебно-исследовательской лабораторией
Могилевский государственный университет имени А. А. Кулешова

В работе представлены экспериментальные данные, указывающие на повышенное содержание в стенках атеросклеротических артерий плазмалогенных фосфолипидов. Данный рост, вероятно, способствует развитию атеросклероза благодаря тому, что плазмалогенные фосфолипиды принимают крайне активное участие в реакциях со свободными радикалами. Образующиеся при этом продукты окислительной деструкции плазмалогенных фосфолипидов могут обладать проатерогенным действием. Кроме того, в жирнокислотном составе артерий с атеросклерозом отмечается рост доли некоторых полиненасыщенных жирных кислот, что также может способствовать более активному протеканию процессов свободнорадикального окисления липидов и атерогенезу.

Ключевые слова: атеросклероз, плазмалогены, жирные кислоты, свободные радикалы, гипоксия.

Введение

В настоящее время все еще остается много вопросов, касающихся механизмов развития атеросклероза, а также причин накопления липидов в артериальных сосудах, о чем свидетельствует значительное количество теорий атерогенеза [1–3]. Кроме того, большое количество научных работ посвящено изучению атерогенной роли холестерина и липопротеинов крови, в то время как значительно меньшее внимание уделяется возможной патогенетической роли других липидов. Так, в научных публикациях практически не встречаются данные об изменении содержания плазмалогенных фосфолипидов (ПФЛ) в артериальной стенке при атеросклерозе. Тем не менее, известно, что ПФЛ в сравнении диацилглицерофосфолипидами (ДАФЛ) значительно более активно участвуют в процессах свободнорадикального окисления липидов. Это связано с тем, что первичная гидроксильная группа в глицероле ПФЛ замещена остатком жирного альдегида (ЖА) в енольной форме (алкенильным альдегидогенным радикалом), а не остатком жирной кислоты (ацильным радикалом), как в ДАФЛ. При этом взаимодействие активных форм кислорода (АФК) с ЖА протекает существенно более активно в сравнении с взаимодействием АФК с полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК). Обусловлено это тем, что величина энергии, требуемой для разрыва двойной углерод-углеродной связи, соседствующей с простой эфирной связью остатка ЖА, существенно ниже значения энергии, необходимой для разрыва двойных связей в цепях ПНЖК. При взаимодействии АФК с данной связью молекулы ПФЛ подвергаются расщеплению с образованием свободных ЖА и 2-моноацилглицерофосфолипидов [4–9].

Существует мнение, согласно которому расщепление АФК на взаимодействие с остатками ЖА в молекулах ПФЛ приводит к снижению активности окисления ими

© Осипенко А. Н., 2020

ПНЖК. При этом, в отличие от продуктов перекисного окисления ПНЖК, продукты окисления остатков ЖК не поддерживают цепные свободнорадикальные реакции. В результате наличие ПФЛ препятствует повышенному свободнорадикальному окислению ПНЖК в клеточных мембранах и росту образования оксипиринов, обладающих выраженной физиологической активностью [4–9].

С другой стороны, свободнорадикальное окисление остатков ЖА в молекулах ПФЛ приводит к образованию продуктов окислительной деструкции этих фосфолипидов, которые обладают химической активностью и оказывают повреждающее воздействие на структурные компоненты клеток. Получены свидетельства провоспалительной и проатерогенной роли ряда соединений образующихся при окислении ПФЛ [4; 10–12].

Кроме того, ПФЛ являются существенным компонентом клеточных мембран и оказывают на их функциональное состояние важное специфическое влияние. Благодаря наличию остатка ЖА в их молекуле ПФЛ способствуют увеличению упорядоченности липидов в мембране и росту ее вязкости, а также повышают гидрофобность мембраны. Присутствие ПФЛ в мембранах содействует появлению в них гексагональной фазы, что, в свою очередь, способствует процессам разделения и слияния мембран [13–14]. Повышенное содержание данных фосфолипидов по сравнению с другими участками мембран имеют липидные рафты, которые играют важную роль в протекании многих мембранных процессов (например, в трансдукции сигнала через клеточную мембрану) [4].

Целью данной работы являлась оценка изменения содержания ПФЛ в составе артериальной стенки при атеросклерозе. Для этого в ходе работы была определена доля жирных альдегидов в общей сумме жирных альдегидов и жирных кислот (ЖК) в атеросклеротических брюшных аортах и интактных общих сонных артериях. Также анализировался состав ЖК во фрагментах интактных артериальных сосудов и атеросклеротических артериях, так как изучение изменения жирнокислотного состава на фоне атеросклероза может способствовать разрешению некоторых вопросов, касающихся механизмов атерогенеза.

Основная часть

Методы и материалы. Исследовались артериальные сосуды эластического типа, не имевшие признаков атеросклероза, а также эластические артерии с атеросклеротическими поражениями. Для этого из 9 тел мужчин (в возрасте 50 плюс-минус 6–7 лет) были извлечены фрагменты брюшной аорты и общей сонной артерии. Все образцы общей сонной артерии были без атеросклеротических изменений. Фрагменты брюшной аорты, напротив, имели атеросклеротические поражения различной степени. Шесть образцов – атеромы небольших размеров, существенно не сужающие просвет сосуда. Три образца имели атеросклеротические поражения, при которых отмечались крупные атеросклеротические бляшки, содержащие значительное количество атероматозных масс и существенным образом сужающие просвет сосуда.

Производные жирных кислот и жирных альдегидов артериальных сосудов получали после извлечения липидов этанолом из гомогенизированных образцов. Гомогенизацию фрагментов сосудов осуществляли до получения однородной массы. Для этого их растирали фарфоровым пестиком в ступках с толченым стеклом, добавляя небольшими количествами этанол. Далее проводили дериватизацию анализируемых

соединений в 1,5 М растворе HCl в этаноле при температуре 60°C в течение часа. Экстракцию полученных дериватов из реакционной смеси осуществляли с помощью гексана. Затем проводился анализ различных ЖА и ЖК, которые присутствовали в гексановых экстрактах в виде диэтилацеталей и этиловых эфиров соответственно. Для этого использовался метод газожидкостной хроматографии.

Для получения хроматограмм использовались газовые хроматографы ГХ-1000, ЦВЕТ-800 (Россия). Регистрация анализируемых соединений проводилась при помощи пламенно-ионизационного детектора, а их разделение осуществлялось с использованием капиллярной колонки длиной 60 м и внутренним диаметром 0,56 мм с силиконовой неподвижной фазой SE-30 (толщина пленки сорбента 0,25 мкм). При этом на первом этапе в течение 30 мин разделение осуществлялось в изотермическом режиме при температуре термостата колонок 150°C. Далее температура в несколько ступеней (со скоростью нагрева 2 и 4 град/мин) поднималась до 260°C.

В качестве газа-носителя использовался азот, расход которого при хроматографическом анализе составлял 60 см³/мин. Ввод пробы осуществлялся с делением потока газа-носителя (коэффициент деления 1:12) при температуре инжектора 280°C. Температура детектора составляла 290°C.

Идентификация этиловых эфиров жирных кислот и диэтилацеталей жирных альдегидов осуществлялась по времени их удерживания в хроматографической колонке, а также при помощи метода хромато-масс-спектрометрии. Для этого в работе использовался газовый хроматограф / масс-спектрометр Thermo Scientific DSQ II (США), оснащенный аналогичной хроматографической капиллярной колонкой. Были идентифицированы диэтилацетали всех трех присутствующих в организме жирных альдегидов, диэтилацеталь гексадецилового альдегида (C_{16:0}), диэтилацеталь октадецилового альдегида (C_{18:0}) и диэтилацеталь октадеценового альдегида (C_{18:1}). Также были идентифицированы этиловые эфиры жирных кислот, наиболее полно отражающих жирнокислотный состав (C_{12:0}-C_{22:6}).

Изменение содержания ПФЛ оценивалось по доле жирных альдегидов в общей сумме жирных альдегидов и жирных кислот. Проводился также анализ состава жирных кислот, при котором определялось процентное содержание отдельных жирных кислот в их общей сумме. Более подробно процесс хроматографического анализа описан в статье [15].

Полученные значения представлены с использованием медианы (Me) и интерквартильного размаха в формате Me [LQ;UQ], где LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль медианы. Оценка значимости различий между двумя связанными выборками проводилась с использованием критерия Уилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [16].

Результаты и их обсуждения. В атеросклеротических брюшных аортах в сравнении с интактными общими сонными артериями отмечается более высокая доля жирных альдегидов. Так, в сонных артериях доля жирных альдегидов составляет 0,22 [0,13; 0,55]% от общей суммы жирных кислот и жирных альдегидов, в то время как в брюшных аортах эта величина – 0,84 [0,56; 0,96]% ($p < 0,05$). Учитывая, что увеличение доли жирных альдегидов отражает рост содержания ПФЛ по отношению к другим липидам, содержащим жирные кислоты, можно говорить о более высоком содержании ПФЛ в атеросклеротических артериях в сравнении с интактными артериальными сосудами. При этом более высокое содержание ПФЛ в атеросклеротиче-

ских аортах отмечается на фоне характерного для атеросклероза роста содержания эфиров холестерина и триглицеридов в артериальной стенке [2; 17; 18].

Повышенное содержание ПФЛ в брюшной аорте может способствовать атерогенезу благодаря тому, что они принимают наиболее активное участие в реакциях с АФК. Образующиеся при этом продукты окислительной деструкции ПФЛ могут влиять на функциональную активность и жизнеспособность клеток, в том числе оказывая влияние на физические свойства их клеточных мембран. Приводятся данные, что взаимодействие ЖА плазмалогенных фосфолипидов с активными формами хлора, такими как гипохлорит, образующимися под действием миелопероксидазы, приводит к формированию их хлорсодержащих производных, например, хлорсодержащих свободных ЖА, которые могут принимать участие в воспалительных реакциях и являться проатерогенными молекулами [4; 12].

В качестве наиболее вероятной причины роста ПФЛ в мембранах клеток атеросклеротических артерий может выступать тканевая гипоксия, возникающая в артериальной стенке при пролиферации интимы, а также формировании бляшки вследствие снижения эффективности диффузии кислорода. Развитию гипоксии также может содействовать высокое гидродинамическое давление крови на стенку сосуда, способное вызывать снижение ее кровоснабжения через *vasa vasorum* [19–21]. При этом, главным образом, в результате повышения образования и понижения окисления лактата в тканях наблюдается снижение рН [22]. Существуют данные, что гипоксия миокарда, вызванная сокращением коронарного кровотока до 20% от нормального, приводит к снижению рН его ишемизированных участков до величины 6,94 [23]. Формирование дефицита кислорода в артериальной стенке и развивающийся в этих условиях ацидоз стимулируют переход этого элемента в активную ионизированную форму [24]. Увеличение активной фракции кальция, в свою очередь, вызовет рост активности кальций-зависимых фосфолипаз и в первую очередь фосфолипазы A_2 (ФЛ A_2) с последующим ростом гидролиза мембранных ДАФЛ, сопровождающимся образованием лизофосфолипидов и СЖК. Согласно некоторым данным при острой ишемии миокарда в межклеточной жидкости может происходить двукратное увеличение лизофосфатидилхолина [25]. Значительный рост содержания лизофосфатидилхолина указывает на преимущественное возрастание активности кальций-зависимой секреторной ФЛ A_2 , присутствующей в межклеточной среде и гидролизующей ДАФЛ наружного монослоя клеточных мембран, в котором находится основное количество мембранного фатидилхолина. При этом показано [26], что рост активности этих фосфолипаз ассоциирован с риском развития осложнений атеросклероза.

В отличие от диацилглицерофосфолипидов ПФЛ являются субстратом специфической кальций-независимой плазмалогенной ФЛ A_2 [27–28]. Следовательно, рост активной фракции кальция и повышение активности фосфолипаз, гидролизующих ДАФЛ, приведет к снижению в мембранах относительного содержания диацильных фосфолипидов в сравнении с плазмалогенными. Таким образом, повышение относительного содержания ПФЛ в брюшной аорте, наиболее вероятно, является следствием роста в условиях дефицита кислорода активности ферментов, гидролизующих ДАФЛ. В подтверждение этой точки зрения можно привести данные [29] о повышении активности ФЛ A_2 в пораженных атеросклерозом областях артерий, а также об аккумуляции СЖК вследствие увеличения активности кальций-зависи-

мых фосфолипаз при ишемии и ацидозе [30]. Кроме того, в атеросклеротических артериях отмечается увеличение содержания сфингомиелина (СМ) [17; 31–32], подобный рост также происходит в мембранах гладкомышечных клеток аорты при моделировании атеросклероза [33]. Как и в случае с ПФЛ, в распаде молекул СМ принимают участие не кальций-зависимые ФЛ A_2 , а, главным образом, зависящие от присутствия ионов магния и имеющие оптимум активности при нормальном рН крови сфингомиелиназы [34]. Следовательно, повышенное содержание СМ в атеросклеротической аорте также может быть связано с увеличенным гидролизом ДАФЛ. Кроме того, стоит заметить, что рост содержания ПФЛ в атеросклеротических сосудах, а также увеличение их относительного содержания в мембранах эритроцитов у пациентов с ИБС и атеросклерозом [15], по-видимому, происходит аналогичным образом.

Следует также сказать, что повышение в стенке атеросклеротической артерии активности кальций-зависимых фосфолипаз и вызванное этим увеличение содержания лизофосфолипидов и СЖК в клетках и межклеточной жидкости должно стимулировать гибель претерпевших липидную трансформацию клеток артерий и тем самым способствовать формированию ядра внеклеточных липидных отложений атеросклеротической бляшки. При этом есть сведения [35], что клетки, накопившие много жировых вакуолей, особенно чувствительны к детергентному действию СЖК.

В предыдущей опубликованной работе [36] приводятся данные, что в организме пациентов с выраженным множественным атеросклерозом по сравнению с пациентами с существенно меньшими проявлениями атеросклероза отмечается системное изменение состава ЖК артерий, затрагивающее как неповрежденные, так и атеросклеротические сосуды. При этом результаты показывают, что жирнокислотный состав интактных общих сонных артерий и брюшных аорт с атеросклеротическими бляшками, извлеченных из одних и тех же тел, имеет высокую степень сходства, несмотря на характерное для атеросклеротических артерий [17] значительное повышение содержания свободного и этерифицированного холестерина. Тем не менее установлены достоверные различия, касающиеся содержания арахидоновой ($C_{20:4}$) кислоты. Доля этой полиненасыщенной жирной кислоты (ПНЖК) в стенках брюшных аорт независимо от величины атеросклеротического поражения последних достоверно выше, чем в соответствующих им по телам фрагментах интактных сонных артерий (0,55 [0,47; 1,29]% против 0,32 [0,20; 0,51]%, $p < 0,05$). В брюшных аортах в сравнении с общими сонными артериями также присутствует тенденция к росту долей полиненасыщенной эйкозатриеновой ($C_{20:3}$) кислоты и полиненасыщенной докозагексаеновой ($C_{22:6}$) кислоты. В целом сумма арахидоновой ($C_{20:4}$), эйкозатриеновой ($C_{20:3}$) и докозагексаеновой ($C_{22:6}$) кислот в брюшных аортах составляет 1,01 [0,84; 1,83]% от общей суммы ЖК, в то время как в общих сонных артериях этот показатель равен 0,73 [0,40; 0,85]% ($p < 0,05$). Накопление подобных высоконенасыщенных жирных кислот в стенках артерий с атеросклерозом будет способствовать более интенсивному протеканию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в этих сосудах, а следовательно, учитывая атерогенный характер продуктов ПОЛ, и развитию атерогенеза. Это обусловлено тем, что чем больше в углеводородной цепи жирной кислоты двойных связей, тем активнее она вступает в реакции со свободными радикалами [37–39].

Повышенное содержание ЖА и ПНЖК с большим числом двойных связей в стенке атеросклеротической брюшной аорты может указывать на аккумуляцию в ней фосфатидилэтаноламина (ФЭ) и особенно плазмалогенной формы этого фосфолипида. Показано [4], что животный ФЭ содержит высокие доли арахидоновой ($C_{20:4}$) и докозагексаеновой ($C_{22:6}$) кислот, при этом подавляющая часть ПФЛ в организме представлена плазмалогенной формой ФЭ [40]. Фосфатидилэтаноламин в диацильной и особенно плазмалогенной форме, способствуя образованию в мембране локальных участков гексагональной фазы, может оказывать дестабилизирующее действие на липидный бислой [14; 41–44]. Показано, что он играет важную роль в изменении состояния сарколеммы кардиомиоцитов при ишемии миокарда. Повышение уровня цитозольного кальция и снижение уровня АТФ приводит к перемещению ФЭ с внутреннего на внешний монослой мембран кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток [45–47]. Существующие данные говорят, о том, что этот процесс предшествует потере целостности сарколеммы. При этом длительный период ишемии, вызывая неконтролируемое трансмембранное перемещение ФЭ, является одним из важных факторов дестабилизации липидного бислоя мембраны сарколеммы и приводит к ее необратимому повреждению [45]. Следовательно, повышенное содержание ПФЛ в артериальном сосуде также может способствовать развитию атеросклероза, особенно в ишемический период, оказывая непосредственное влияние на физические свойства липидного бислоя клеточных мембран.

Заключение

В брюшных аортах с атеросклерозом различной степени тяжести в сравнении с соответствующими им по постмортальному материалу неповрежденными общими сонными артериями отмечается повышенное содержание плазмалогенных фосфолипидов по отношению к другим содержащим жирные кислоты липидам. Об этом свидетельствует более высокая доля жирных альдегидов в общей сумме жирных кислот и жирных альдегидов этих сосудов. Повышенное содержание ПФЛ в брюшной аорте может способствовать развитию атеросклероза, так как они принимают крайне активное участие в реакциях свободнорадикального окисления липидов. Образующиеся при этом продукты окислительной деструкции ПФЛ могут обладать провоспалительной и проатерогенной активностью. Эти фосфолипиды также могут стимулировать атерогенез, оказывая непосредственное влияние на физические свойства двойного липидного слоя мембран артериальных клеток.

Следует также отметить, что состав жирных кислот атеросклеротических брюшных аорт и интактных общих сонных артерий, извлеченных из одних и тех же тел, имеет очень высокую степень сходства, несмотря на присущий атеросклерозу рост содержания холестерина и его соединений с жирными кислотами в артериальной стенке. Тем не менее проведенный анализ состава ЖК показал в стенках атеросклеротических брюшных аорт повышенную долю арахидоновой ($C_{20:4}$) ПНЖК, а также тенденцию к росту содержания полиненасыщенных эйкозатриеновой ($C_{20:4}$) и докозагексаеновой ($C_{20:4}$) кислот (сумма этих ПНЖК достоверно отличалась). Данные ПНЖК содержат большое количество двойных связей в углеводородной цепи, благодаря чему принимают активное участие в процессах свободнорадикального окисления липидов с образованием проатерогенных соединений.

В целом можно сделать вывод о меньшей устойчивости липидов атеросклеротических артериальных сосудов к действию свободных радикалов в сравнении с липидами интактных артерий.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Attie, A. D.** Atherosclerosis modified / A. D. Attie // *J. Circ. Res.* – 2001. – Vol. 89, № 2. – P. 102–104.
2. **Guyton, J. R.** Development of the atherosclerotic core region. Chemical and ultrastructural analysis of microdissected atherosclerotic lesions from human aorta / J. R. Guyton, K. F. Klemp // *Arterioscler. Thromb.* – 1994. – Vol. 14, № 8. – P. 1305–1314.
3. The genesis of atherosclerosis and risk factors: a review / T. J. Tegos [et al.] // *Angiology.* – 2001. – Vol. 52, № 2. – P. 89–98.
4. **Braverman, N. E.** Functions of plasmalogen lipids in health and disease / N. E. Braverman, A. B. Moser // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – Vol. 1822, № 9. – P. 1442–1452.
5. **Engelmann, B.** Plasmalogens: targets for oxidants and major lipophilic antioxidants / B. Engelmann // *Biochem. Soc. Trans.* – 2004. – Vol. 32, № Pt 1. – P. 147–150.
6. **Farooqui, A. A.** Membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease: deficiency of ethanolamine plasmalogens / A. A. Farooqui, S. I. Rapoport, L. A. Horrocks // *J. Neurochem. Res.* – 1997. – Vol. 22, № 4. – P. 523–527.
7. **Khan, M.** Plasmalogen deficiency in cerebral adrenoleukodystrophy and its modulation by lovastatin / M. Khan, J. Singh, I. Singh // *J. Neurochem.* – 2008. – Vol. 106, № 4. – P. 1766–1779.
8. **Hoffman-Kuczynski, B.** Studies of myo-inositol and plasmalogen metabolism in rat brain / B. Hoffman-Kuczynski, N. V. Reo // *Neurochem. Res.* – 2004. – Vol. 29, № 4. – P. 843–855.
9. Plasmalogens as endogenous antioxidants: somatic cell mutants reveal the importance of the vinyl ether / R. A. Zoeller [et al.] // *Biochem. J.* – 1999. – Vol. 338, № Pt 3. – P. 769–776.
10. Dramatic increase of alpha-hydroxyaldehydes derived from plasmalogens in the aged human brain / M. Weisser [et al.] // *Chem. Phys. Lipids.* – 1997. – Vol. 90, № 1–2. – P. 135–142.
11. **Foglia, T. A.** Oxidation of 1-O-(alk-1-enyl)-2,3-di-O-acylglycerols: models for plasmalogen oxidation / T. A. Foglia, E. Nungesser, W. N. Marmer // *Lipids.* – 1988. – Vol. 23, № 5. – P. 430–434.
12. Identification of α -chloro fatty aldehydes and unsaturated lysophosphatidylcholine molecular species in human atherosclerotic lesions / A. K. Thukkani [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, № 25. – P. 3128–3133.
13. Influence of plasmalogen deficiency on membrane fluidity of human skin fibroblasts: a fluorescence anisotropy study / A. Hermetter [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1989. – Vol. 978, № 1. – P. 151–157.
14. **Rog, T.** The biophysical properties of ethanolamine plasmalogens revealed by atomistic molecular dynamics simulations / T. Rog, A. Koivuniemi // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2016. – Vol. 1858, № 1. – P. 97–103.
15. **Осипенко, А. Н.** Плазмалогенные фосфолипиды при гипоксии миокарда и экспериментальной гипоксии / А. Н. Осипенко // *Атеросклероз и Дислипидемии.* – 2015. – № 1(18). – С. 30–40.
16. **Гланц, С.** Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
17. **Katz, S. S.** Physical chemistry of the lipids of human atherosclerotic lesions. Demonstration of a lesion intermediate between fatty streaks and advanced plaques / S. S. Katz, G. G. Shipley, D. M. Small // *Clin. Invest.* – 1976. – Vol. 58, № 1. – P. 200–211..
18. Lipogenesis in arterial wall and vascular smooth muscular cells: regulation and abnormalities in insulin-resistance / N. Hamlat [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2009. – Vol. 8. – P. 64.
19. **Heistad, D. D.** Hyperemia of the aortic wall in atherosclerotic monkeys / D. D. Heistad, M. L. Armstrong, M. L. Marcus // *Circ. Res.* – 1981. – Vol. 48, № 5. – P. 669–675.
20. **Järvillehto, M.** Vasa vasorum hypoxia: initiation of atherosclerosis / M. Järvillehto, P. Tuohimaa // *Medical Hypotheses.* – 2009. – Vol. 73, № 1. – P. 40–41.

21. **Xu, J.** Vasa vasorum in atherosclerosis and clinical significance / J. Xu, X. Lu, G-P. Shi // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 11574–11608.
22. **You, S.** Accelerated RBC senescence as a novel pathologic mechanism of blood stasis syndrome in traditional East Asian medicine / S. You, B. Park, M.S. Lee // *Am. J. Transl. Res.* – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 422–429.
23. Transmural pH gradient in canine myocardial ischemia / R.M. Watson [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1984. – Vol. 246, № 2 Pt 2. – P. H232–H238.
24. Биохимия человека : в 2 т. : пер. с англ. / Р. Марри [и др.]. – М. : Мир, 1993. – Т. 2. – 414 с.
25. Lysophosphoglycerides in ischemic myocardium effluents and potentiation of their arrhythmogenic effects / D. W. Snyder [et al.] // *Am J Physiol.* – 1981. – Vol. 241, № 5. – P. H700–H707.
26. **Mallat, Z.** Lipoprotein-associated and secreted phospholipases A2 in cardiovascular disease: roles as biological effectors and biomarkers / Z. Mallat, G. Lambeau, A. Tedgui // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122, № 21. – P. 2183–2200.
27. **Farooqui, A. A.** Plasmalogens, phospholipases A2 and signal transduction / A. A. Farooqui, H. C. Yang, L. A. Horrocks // *Brain Res. Rev.* – 1995. – Vol. 21, № 2. – P. 152–161.
28. **Yang, H. C.** Plasmalogen-selective phospholipase A2 and its role in signal transduction / H. C. Yang, A. A. Farooqui, L. A. Horrocks // *J. Lipid Mediat. Cell Signal.* – 1996. – Vol. 14, № 1–3. – P. 9–13.
29. **Братусь, В. В.** Воспаление и проатерогенные нарушения обмена липопротеинов: взаимосвязь и причинно-следственная зависимость / В. В. Братусь, Т. В. Талаева // *Украинский ревматологический журнал.* – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 13–22.
30. **Зенков, Н. К.** Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньщикова. – М. : МАИК “Наука/Интерпериодика”, 2001. – 343 с.
31. **Мясников, А. Л.** Атеросклероз (происхождение, клинические формы, лечение) / А. Л. Мясников. – М. : Медгиз, 1960. – 444 с.
32. Selective reduction in the sphingomyelin content of atherogenic lipoproteins inhibits their retention in murine aortas and the subsequent development of atherosclerosis / Y. Fan [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30, № 11. – P. 2114–2120.
33. **Chen, M.** Atherosclerosis alters the composition, structure and function of arterial smooth muscle cell plasma membranes / M. Chen, R. P. Mason, T. N. Tulenko // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1995. – Vol. 1272, № 2. – P. 101–112.
34. **Goñi, F. M.** Sphingomyelinases: enzymology and membrane activity / F. M. Goñi, A. Alonso // *FEBS Lett.* – 2002. – Vol. 531, № 1. – P. 38–46.
35. **Зайчик, А. Ш.** Основы общей патологии. Часть 1. Основы общей патофизиологии / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – СПб. : ЭЛБИ, 1999. – 624 с.
36. **Osipenko, A. N.** Fatty acid metabolism disorder as a factor in atherogenesis / A. N. Osipenko // *Rom. J. Diabetes Nutr. Metab. Dis.* – 2018. – Vol. 25, № 3. – P. 243–252.
37. **Болдырев, А. А.** Биомембранология : учебное пособие / А. А. Болдырев, Е. И. Кяйвярйянен, В. А. Илюха. – Петрозаводск : Изд-во Кар НЦ РАН, 2006. – 226 с.
38. **Климов, А. Н.** Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – СПб. : Питер Пресс, 1995. – 304 с.
39. Свободнорадикальное окисление и старение / В. Х. Хавинсон [и др.]. – СПб. : Наука, 2003. – 327 с.
40. Homeostasis of phospholipids – The level of phosphatidylethanolamine tightly adapts to changes in ethanolamine plasmalogens / F. Dorninger [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015. – Vol. 1851, № 2. – P. 117–128.
41. Полиморфные превращения незвученных водных дисперсий фосфатидилэтаноламинов с простой и сложной эфирной связью / В. В. Чупин [и др.] // *Биоорг. химия.* – 1981. – Т. 7, № 5. – С. 773–778.
42. **Furt, F.** Importance of lipid metabolism for intracellular and mitochondrial membrane fusion/fission processes / F. Furt, P. Moreau // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2009. – Vol. 41, № 10. – P. 1828–1836.

43. **Glaser, P. E.** Plasmeneylethanolamine facilitates rapid membrane fusion: a stopped-flow kinetic investigation correlating the propensity of a major plasma membrane constituent to adopt an HII phase with its ability to promote membrane fusion / P. E. Glaser, R. W. Gross // *Biochemistry*. – 1994. – Vol. 33, № 19. – P. 5805–5812.
44. **Gibellini, F.** The Kennedy pathway-De novo synthesis of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine / F. Gibellini, T. K. Smith // *IUBMB Life*. – 2010. – Vol. 62, № 6. – P. 414–428.
45. Loss of asymmetric distribution of sarcolemmal phosphatidylethanolamine during simulated ischemia in the isolated neonatal rat cardiomyocyte / R. J. Musters [et al.] // *Circ. Res.* – 1993. – Vol. 73, № 3. – P. 514–523.
46. Potent cardioprotection from ischemia-reperfusion injury by a 2-domain fusion protein comprising Annexin V and Kunitz protease inhibitor / C. H. Yeh [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 11, № 8. – P. 1454–1463.
47. Redistribution of phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine precedes reperfusion-induced apoptosis / N. Maulik [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274, № 1 Pt 2. – P. H242–H248.

Поступила в редакцию 12.06.2020 г.

Контакты: alosipenko@yandex.ru (Осипенко Александр Николаевич)

Osipenko A. PLASMALOGENS IN INTACT AND ATHEROSCLEROTIC ARTERIES.

The article presents experimental data indicating the increased content of plasmalogens in the walls of atherosclerotic arteries. This increase probably contributes to atherogenesis due to the fact that plasmalogens take an extremely active part in reactions with free radicals. The resulting products of oxidative degradation of plasmalogens may have a proatherogenic effect. In addition, there is an increase in the proportion of some polyunsaturated fatty acids in the fatty acid composition of arteries with atherosclerosis, which may also cause more active free-radical lipid oxidation and atherogenesis.

Keywords: atherosclerosis, plasmalogens, fatty acids, free radicals, hypoxia.