

Влияние нарушений метаболизма жирных кислот, гипоксии артериальной стенки и внутрибляшечных кровоизлияний на аккумуляцию липидов в сосудах с атеросклерозом

Осипенко А.Н.

УО «Могилёвский государственный университет им. А.А. Кулешова» (212022, г. Могилёв, ул. Космонавтов, 1, Беларусь)

Автор, ответственный за переписку: Осипенко Александр Николаевич, e-mail: alosipenko@yandex.ru

Резюме

В обзоре описан ряд конкурирующих взглядов на основные причины аккумуляции холестерина в атеросклеротических сосудах. С одной стороны, нерегулируемое поступление холестерина в артериальную интиму, прежде всего, связывается с возрастанием доли атерогенных липопротеинов в липопротеиновом спектре крови. С другой – ведущая роль в этом процессе отводится повышенной проницаемости активированного эндотелия для атерогенных липопротеинов. Возросшая способность у соединительной ткани артериальной интимы связывать атерогенные липопротеины крови также рассматривается в качестве ведущей причины отложения холестерина в сосудистой стенке. Помимо этого, ключевое значение в аккумуляции холестерина отводится нерегулируемому (по механизму отрицательной обратной связи) поглощению атерогенных липопротеинов пенстыми клетками. Выдвинуто мнение, что основной причиной обильного накопления холестерина в атеросклеротических сосудах является значительное поступление этого липида в сосудистую стенку при кровоизлияниях *vasa vasorum*.

В статье также представлены аргументы, согласно которым расстройство метаболизма жирных кислот в клетках артериальной стенки может инициировать начальное накопление в них нейтральных липидов, способствовать течению воспалительного процесса и негативно отразиться на механических условиях вокруг залегающих в стенках артерий *vasa vasorum*. Вследствие этого воздействие пульсовых волн на люминальную поверхность артерий приведёт к учащённым кровоизлияниям этих микрососудов. Одновременно адаптивно-мышечная гиперплазия интимы, развивающаяся в зонах артериального русла, подвергающихся высоким гемодинамическим нагрузкам, вызывает локальную гипоксию в сосудистой стенке. В результате клетки артериальной стенки претерпевают ещё более выраженную липидную трансформацию. Гипоксия также стимулирует васкуляризацию артериальной стенки, что способствует возникновению в ней геморрагий. С кровоизлияниями происходит проникновение в формирующуюся атеросклеротическую бляшку свободного эритроцитарного холестерина, из части которого внутри клеток артерии происходит образование эфиров холестерина. Насыщение этим липидом мембран эритроцитов в условиях гиперхолестеринемии и атерогенной дислипидопроteinемии способствует процессу накопления холестерина в артериях.

Ключевые слова: атеросклероз, гипоксия, жирные кислоты, холестерин, эритроциты, кровоизлияния

Для цитирования: Осипенко А.Н. Влияние нарушений метаболизма жирных кислот, гипоксии артериальной стенки и внутрибляшечных кровоизлияний на аккумуляцию липидов в сосудах с атеросклерозом. *Acta biomedica scientifica*. 2021. 6(2): 70-80. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.8.

Influence of Disorders of Fatty Acid Metabolism, Arterial Wall Hypoxia, and Intraplaque Hemorrhages on Lipid Accumulation in Atherosclerotic Vessels

Osipenko A.N.

Mogilev State A. Kuleshov University (Kosmonavtov str. 1, Mogilev 212022, Belarus)

Corresponding author: Alexander N. Osipenko, e-mail: alosipenko@yandex.ru

Abstract

The review describes a number of competing views on the main causes of cholesterol accumulation in atherosclerotic vessels. On the one hand, unregulated cholesterol influx into arterial intima is primarily related to the increasing proportion of atherogenic lipoproteins in the lipoprotein spectrum of blood. On the other hand, the leading role in this process is assigned to the increased permeability of endothelium for atherogenic lipoproteins. The increased ability of arterial intima connective tissue to bind atherogenic blood lipoproteins is also considered to be the leading cause of cholesterol accumulation in the vascular wall. The key role in cholesterol accumulation is also assigned to unregulated (by a negative feedback mechanism) absorption of atherogenic lipoproteins by foam cells. It is suggested that the main cause of abundant cholesterol accumulation in atherosclerotic vessels is significant inflow of this lipid into the vascular wall during *vasa vasorum* hemorrhages.

The article also provides arguments, according to which disorder of fatty acid metabolism in arterial wall cells can initiate accumulation of neutral lipids in them, contribute to the inflammation and negatively affect the mechanical conditions around the *vasa vasorum* in the arterial walls. As a result, the impact of pulse waves on the luminal surface of the arteries will lead to frequent hemorrhages of these microvessels. At the same time, adaptive-muscular intima hyperplasia, which develops in arterial channel areas subjected to high hemodynamic loads, causes local hypoxia in a vascular wall. As a result, arterial wall cells undergo even more severe lipid transformation. Hypoxia also stimulates vascularization of the arterial wall, which contributes to hemorrhages in it. With hemorrhages, free erythrocyte cholesterol penetrates into the forming atherosclerotic plaque, a part of this cholesterol forms cholesterol esters in-

side the arterial cells. The saturation of erythrocyte membranes with this lipid in conditions of hypercholesterolemia and atherogenic dyslipoproteinemia contributes to the process of cholesterol accumulation in arteries.

Key words: atherosclerosis, hypoxia, fatty acids, cholesterol, erythrocytes, hemorrhage

For citation: Osipenko A.N. Influence of Disorders of Fatty Acid Metabolism, Arterial Wall Hypoxia, and Intraplaque Hemorrhages on Lipid Accumulation in Atherosclerotic Vessels. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021. 6(2): 70-80. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.8.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на многочисленность исследований, посвящённых патогенезу атеросклероза, остаются дискуссионными основные причины обильного накопления холестерина (ХС) в артериальной стенке. Об этом, в частности, свидетельствует множественность взглядов на механизмы данной аккумуляции, а также отсутствие однозначного ответа, какой именно процесс вносит наибольший вклад в отложение ХС в артериальной стенке при атеросклерозе [1–5]. В современной научной печати в качестве основных причин, обуславливающих аккумуляцию ХС, обычно упоминается рост атерогенных липопротеинов (ЛП) в липопротеиновом спектре крови [6, 7], повышенная проницаемость эндотелия для данных ЛП [8, 9], рост связывания атерогенных ЛП внеклеточным матриксом интимы [2, 10–12], а также нерегулируемое поглощение ЛП пенистыми клетками [13]. Кроме того, установлено наличие внутрибляшечных кровоизлияний, которые, с одной стороны, рассматриваются, как фактор, способствующий дестабилизации бляшек, а с другой – как причины значительных поступлений ХС в стенку атеросклеротического сосуда в составе мембран эритроцитов [14–18]. В этой связи одной из целей данного обзора является описание основных современных взглядов на причины нерегулируемого поступления ХС в стенку сосуда при атеросклерозе с указанием ряда нерешённых в этой сфере вопросов. Особое внимание в статье уделяется аргументам в пользу участия внутрибляшечных геморагий и свободного эритроцитарного холестерина в аккумуляции ХС в сосудах с атеросклерозом. Это обусловлено тем, что поступление ХС с кровоизлияниями в артериальную стенку в русскоязычной научной печати практически не уделяется внимание. При этом актуальность изучения данного пути поступления ХС состоит в том, что если будет подтверждена его важная патогенетическая значимость, то это потребует, в дополнение к имеющимся подходам, предупреждения развития атеросклеротического процесса, внедрения новых, не связанных с коррекцией дислипидемии, терапевтических способов сдерживания атерогенеза.

Следует также отметить, что в настоящее время нет достаточной информации о факторах, которые способствуют возникновению внутрибляшечных геморагий. В этой связи в статье излагается взгляд на возможные причины формирования кровоизлияний в сосудах с атеросклерозом с учётом регионарного характера локализации бляшек в артериальном русле. При этом отмечается, что значительную роль в васкуляризации и формировании внутрибляшечных геморагий может играть гипоксия артериальной стенки и особенности её липогенеза.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА МЕХАНИЗМЫ ПОСТУПЛЕНИЯ И АККУМУЛЯЦИИ ХОЛЕСТЕРИНА В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ АРТЕРИЯХ

Холестерин является преобладающим липидом в атеросклеротических бляшках. Обычно принято счи-

тать, что он поступает из кровотока в составе ЛП, субэндотелиальное накопление которых является ключевым моментом атерогенеза. При этом образование липидных пятен и их трансформация в бляшки, а также рост бляшек происходит благодаря инфильтрации ЛП в направлении от эндотелия к адвентиции артерий [1, 8, 9, 19]. Об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что, несмотря на то, что макрофаги и гладкомышечные клетки (ГМК) в атеросклеротических поражениях активно накапливают ХС, значительная доля этого липида в бляшках расположена внеклеточно [2, 19].

В качестве важнейшего фактора накопления ХС в артериальной интиме рассматривается повышение проницаемости эндотелия под действием высоких гемодинамических нагрузок [8, 9]. Об этом, в частности, свидетельствует то, что из всех фракций ЛП наиболее высокой атерогенностью обладают липопротеины «а» и липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Считается, что это связано с их способностью, благодаря небольшим размерам (18–28 нм), легко проникать через щели между эндотелиоцитами [6, 20]. Тем не менее, высокий уровень аккумулирующих значительное количество триглицеридов (ТГ) более крупных (30–80 нм) липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) также является предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний [6]. С другой стороны, есть мнение, что основное количество ЛП крови проникает через активированный эндотелий путём трансцитоза после связывания со специфическими рецепторами эндотелиоцитов. При этом считается, что апоВ-содержащие ЛП размером более 70 нм (хиломикроны) не могут проходить через эндотелий из-за ограничения размера трансцитотических везикул и поэтому не обладают атерогенностью [7]. И в первом и во втором вариантах развивающаяся дисфункция эндотелия рассматривается в качестве важнейшего фактора, обуславливающего нерегулируемое поступление атерогенных ЛП в интиму.

С другой стороны, в качестве главного фактора накопления липидов при атерогенезе рассматривается способность интимального слоя артерий связывать ЛП крови, при этом гиперплазия интимы активно способствует этому процессу. Об этом свидетельствует повышенное содержание ЛПНП в межклеточном пространстве артериальной интимы по сравнению с другими соединительными тканями, что обусловлено взаимодействием ЛПНП с протеогликанами, эластином и фибрином интимы. Отмечается, что накопление этих соединений в интиме идёт одновременно с отложением в ней липидов [2, 10–12].

Более традиционно в качестве лидирующей причины аккумуляции липидов в артериях считается различная по типу атерогенная дислипидемия, представляющая важный фактор риска развития атеросклероза. Медикаментозная коррекция первичной или вторичной дислипидемии, направленная на уменьшение содержания атерогенных ЛП в плазме крови, и как следствие снижение их инфильтрации в артериальную интиму, на сегодняшний день является приоритетным способом

сдерживания развития атеросклероза и борьбы с его осложнениями [6, 7].

В других публикациях [13] ключевое значение в отложении ХС в артериальной стенке и формировании атеросклеротических бляшек отводится образованию в стенке сосуда пенистых клеток (прежде всего макрофагального происхождения), а накопление липидов внутри этих клеток считается важнейшим событием в развитии атеросклероза. При этом аккумуляция липидов идёт, в основном, за счёт модифицированных ЛПНП, которые вызывают активацию макрофагов и, в отличие от нативных ЛПНП, захватываются благодаря сквенджер-рецепторам (в частности CD36) макрофагов. Такой захват является нерегулируемым по механизму отрицательной обратной связи, в силу чего наступает перегрузка клеточными липидами. Согласно такому представлению атерогенными являются лишь модифицированные ЛП. При этом, по одному мнению, модификация ЛП происходит в плазме крови и связана с высоким содержанием и длительностью их циркуляции в кровотоке [20], согласно другой версии [7, 21] атерогенная модификация ЛП происходит в артериальной стенке. Последующая гибель потерявших подвижность пенистых клеток сопровождается высвобождением их внутриклеточного содержимого с образованием в бляшках значительных количеств внеклеточных липидов [6, 13]. Воспалительный процесс, связанный с активацией и гибелью иммунокомпетентных клеток, сопровождается продукцией различных провоспалительных цитокинов и ростовых факторов которые вызывают миграцию ГМК из меди в интиму и их дальнейшую пролиферацию, а также стимулирует атерогенную модификацию ЛП в артериальной стенке [4, 6].

Следует отметить, что ГМК в зоне атеросклеротического поражения также приобретают способность к нерегулируемому эндоцитозу ЛПНП, при этом подавляющее количество ЛП поступает в них благодаря не сквенджер-рецепторам, а путём макрофагоцитоза. При атеросклерозе ГМК подвергаются фенотипической модификации от покоящихся сократительных фенотипов до пролиферативных синтетических фенотипов, что активно способствует образованию атеросклеротических бляшек. При этом они экспрессируют различные рецепторы, способствующие захвату жирных кислот (ЖК) и ХС, в результате ГМК трансформируются в миоцитарные пенистые клетки, характеризующиеся цитоплазмой, заполненной липидными каплями. В образовании этих капель в ГМК участвуют такие ферменты как диацилглицерин-О-ацилтрансфераза и ацил-КоА-холестерин-ацилтрансфераза (АХАТ), которые из ЖК и ХС образуют ТГ и эфиры холестерина (ЭХС) соответственно, что приводит к хранению этих нейтральных липидов в липидных каплях [22, 23]. Высказана мысль, что именно пролиферация ГМК является важнейшей причиной стеноза сосудов и развития атеросклеротической бляшки, а также участвует в формировании покрышки бляшки после формирования в ней ядра внеклеточных липидов [4, 24]. Существуют свидетельства того, что большая часть пенистых клеток, обнаруживаемых в атеросклеротических поражениях, происходит из подвергшихся липидной трансформации ГМК, а не из трансформированных макрофагов [22].

Следует отметить, что на начальном этапе атеросклероза пенистые клетки залегают менее глубоко,

чем внеклеточные липиды [11], что говорит о том, что проникновение липидов в состав бляшки в эту фазу преимущественно происходит без их поглощения этими клетками. Изучение атеросклеротических бляшек и липидных пятен также показало, что в бляшках содержится значительно больше свободного ХС по отношению к ЭХС. Это указывает на то, что захват макрофагами ЛП и их гибель после трансформации в пенистые клетки не может быть основным источником образования внеклеточных липидов бляшки. Ещё одним свидетельством проникновения липидов в артериальную стенку минуя этап клеточного поглощения является факт более высокого процентного содержания линолеата ХС при меньшем содержании олеата ХС в бляшках в сравнении с липидными полосками. Во внеклеточных отложениях липидов бляшки при сопоставлении с внутриклеточными также отмечается более высокая доля линолеата ХС [2, 19].

Одним из спорных вопросов атеросклероза остаётся региональный характер локализации бляшек (области ветвлений, искривлений и сужений сосудов). Данное явление связывают и с особенностями перемещения ЛП в турбулентном кровотоке [9], и с влиянием гемодинамических нагрузок на эндотелий сосуда [6, 8], а также с адаптивно-мышечной гиперплазией интимы [5, 10, 12, 25].

Остаётся неясным механизм проникновения липидов через плотную фиброзную покрышку атеросклеротической бляшки. Также непонятно, почему ЛП устремляются в бляшку, а не в прилежащую к ней неизменную интиму [2]. Существует версия, что рост бляшки в основном происходит из-за накопления липидов, поступающих из прорастающих в неё *vasa vasorum* [5, 25]. При этом, по некоторым данным [11], активное проникновение макрофагов в толщу бляшки также начинается лишь после её васкуляризации. Кроме того, в крупных атеросклеротических бляшках доля ЭХС лишь в полтора раза выше доли свободного ХС, в то время как практически три четверти холестерина плазмы крови циркулирует в виде ЭХС. В отдельно взятых ЛПНП количество ЭХС превосходит содержание свободного ХС в 4–5 раз. Также в бляшках по сравнению с плазмой крови существенно меньше линолеата ХС, который в плазме является преобладающим эфиром ХС [19, 26, 27]. Эти факты, в свою очередь, ставят под сомнение утверждение о происхождении основного количества ХС бляшек в результате непосредственного проникновения атерогенных ЛП плазмы крови из просвета сосуда. Поэтому было высказано мнение, согласно которому миоцитарные пенистые клетки в покрышке ядра бляшки захватывают ЛП плазмы крови и далее в везикулах перемещают их липиды в более глубокие слои, одновременно высвобождая свободный ХС из ЭХС [2]. Проникая в клетки артерий, свободный ХС активирует АХАТ, катализирующую образование ЭХС. При этом в основном происходит образование олеата ХС. Образовавшийся ЭХС, в отличие от свободного ХС, накапливается в цитоплазме клеток в виде жировых капель [2, 26]. Такой ХС становится недоступным для липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), так как они абсорбируют свободный ХС с поверхности клеточных мембран, который после действия лецитин-холестерин-ацилтрансферазы ЛПВП превращается в ЭХС и погружается внутрь гидрофобного ядра ЛПВП.

В качестве важнейшего источника ХС рядом авторов также рассматривается проникновение с кровоизли-

аниями *vasa vasorum* липидов эритроцитарных мембран [14–18]. Так, в атеросклеротических поражениях обнаруживаются белки эритроцитов (гликофорин А, агглютиногены) и продукты распада гемоглобина (гемосидерин, различные формы железа). Также установлена взаимосвязь между активностью внутрибляшечных кровоизлияний и увеличением объёма атеросклеротической бляшки [14–18]. Показано, что содержание ХС в эритроцитах сопоставимо с содержанием ХС в плазме крови [28]. Кроме того, для мембран эритроцитов характерно высокое содержание свободного ХС (около 40 % липидов) при практическом отсутствии ЭХС [17]. При этом [26] пути метаболизма свободного ХС клетками артерий существенным образом ограничены и, в основном, заключаются в образовании его эфиров с ЖК, что способствует накоплению ХС в сосудистой стенке.

Неоваскуляризация и периодические кровоизлияния *vasa vasorum* содействуют инфильтрации иммунных клеток в атеросклеротические бляшки, стимулируя течение там хронического воспалительного процесса, который в свою очередь вызывает рост активности свободнорадикальных реакций [5, 6, 15]. Проникновение в бляшку с кровоизлияниями эритроцитарного железа объясняет рост активности процессов свободнорадикального окисления в атеросклеротических сосудах, а также способность экстрактов из бляшек вызывать перекисное окисление липидов [14, 28].

Следует отметить, что рядом российских учёных внутрибляшечные кровоизлияния также рассматриваются в качестве фактора, стимулирующего развитие атеросклеротических бляшек, при этом они отмечают, что наличие таких кровоизлияний в каротидных бляшках серьёзным образом ухудшает реактивность церебрального кровотока [29]. Данный путь поступления ХС в артериальную стенку предполагает поиск новых способов борьбы с атеросклерозом, например, перспективным может оказаться разработка новых препаратов для покрытия коронарных стентов на основе соединений, способных тормозить ангиогенез в атеросклеротической бляшке. Показано [30–32], что прогрессирование атеросклероза связано с активностью экспрессии такого важного ангиогенного агента, как фактор роста эндотелия сосудов (продуцируемого гладкомышечными клетками, макрофагами и эндотелиальными клетками).

В настоящее время нет ясности в том, поступают ли липиды в бляшку в основном из просвета сосуда или из *vasa vasorum*. Нет единства в понимании того, что является основным источником поступления ХС в атеросклеротические сосуды. Кроме того, основное внимание исследователей традиционно уделяется изучению атерогенной роли ХС и ЛП плазмы крови, в то время как значение других липидов, вероятных участников атерогенеза, является менее изученным. Тем не менее, определение участия в атеросклеротическом процессе других соединений липидной природы может позволить более полно использовать возможности коррекции нарушений метаболизма липидов в профилактике атеросклероза и его осложнений, например, путём влияния на процессы метаболизма жирных кислот. На сегодняшний день опубликовано достаточное количество работ, в том числе и российскими исследователями [33], касающихся про- и антиатерогенной роли ЖК, однако в своём большинстве они касаются диетических аспектов. При этом

в настоящее время существуют доказательства наличия активного липогенеза в артериях с атеросклерозом [34, 35], который может негативно сказываться на скорости накопления липидов, а следственно (с ростом объёма клеток) и на эффективности диффузии кислорода и активности процессов васкуляризации. Это предполагает перспективность использования веществ, ингибирующих липогенную активность в артериальной стенке.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ НА ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ И ЗНАЧЕНИЕ РАССТРОЙСТВА МЕТАБОЛИЗМА ЖИРНЫХ КИСЛОТ В АТЕРОГЕНЕЗЕ

В настоящее время показана экспрессия липогенных генов и синтез ЖК *de novo* в клетках артерий [34, 35]. Исследования на животных [34] также позволили выяснить, что в атеросклеротических артериях синтезируется больше ЖК, чем в интактных. Отмечается, что ЖК и их производные могут напрямую влиять на свойства атеросклеротических бляшек. Например, в атеросклеротических поражениях может повышаться содержание продуктов свободнорадикального окисления арахидиновой кислоты, что способствует их нестабильности. На жирнокислотный состав атеросклеротической бляшки могут оказывать влияние диетические ЖК. Так добавка ω -3 ПНЖК к пище приводит к росту содержания этих кислот в бляшках [36, 37]. На состав ЖК состав атеросклеротической бляшки оказывают влияние особенности местного липогенеза [36–38]. Следует отметить, что распределение липидов в бляшках слабо коррелирует с липидами плазмы, что свидетельствует об активном местном метаболизме в бляшке [36], который пока изучен достаточно неполно.

Функциональная активность макрофагов также в значительной степени связана с их липидным метаболизмом, который не только обеспечивает их энергией, но и влияет на фенотип макрофагов, обуславливая их роль в воспалительном процессе [39]. Предполагается [40], что ингибирование синтеза ЖК, ограничение поглощения определённых ЖК макрофагами может оказать положительное влияние на ограничение развития воспаления в артериальной стенке и формирование атеросклероза. Есть мнение [36], что метаболизм ЖК макрофагов играет крайне важную роль в их активности. Макрофаги синтезируют ЖК, а также включают их в свои внутриклеточные липиды. При этом генетическое изменение метаболизма ЖК макрофагов влияет на атеросклероз. Функциональные свойства макрофагов зависят от количественного накопления ЖК в их клетках. Обнаружено, что поглощение макрофагами свободных жирных кислот (СЖК) плазмы крови влияет на развитие атеросклероза. Так, липопротеинлипаза, высвобождающая СЖК из триглицеридов ЛП, активно экспрессируется в макрофагах и способствует накоплению в них ЖК. Дефицит этого фермента в макрофагах снижает образование в них ЭХС и атеросклероз.

При этом скавенджер-рецептор CD36, активно участвующий в процессе трансформации макрофагов в пенные клетки, не только позволяет этим клеткам захватывать модифицированные ЛП, но и одновременно является транслоказой жирных кислот, облегчая перемещение СЖК внутрь клетки [36]. ГМК, захватывая ЖК и ХС, дают начало значительному количеству миоцитарных

пенистых клеток, характеризующихся цитоплазмой, заполненной липидными каплями, которые преимущественно содержат ЭХС и ТГ. Образуются липидные капли во многом путём поглощения СЖК при увеличении экспрессии рецепторов и белков, связанных с метаболизмом липидов [22].

Проведённое исследование [38] показало, что состав жирных кислот общих липидов плазмы крови (практически полностью находящихся в составе ЛП [26, 27]) здоровых добровольцев, а также пациентов со стенокардией напряжения и атеросклерозом существенно отличается от соответствующего состава интактных и атеросклеротических артериальных сосудов эластического типа. Различия же в составе ЖК между сосудами с атеросклерозом и сосудами без признаков атеросклероза невелики в сравнении с различиями между составом жирных кислот всех этих сосудов и составом ЖК общих липидов плазмы крови. Состав жирных кислот богатых липидами ядер крупных атеросклеротических бляшек также в значительной мере сходен с составом ЖК фрагментов тех же сосудов, но с нормальной консистенцией и составом ЖК интактных артериальных сосудов. При этом состав этих ядер существенным образом отличается от состава ЖК общих липидов плазмы крови, как здоровых людей, так и людей с атеросклерозом. По полученным данным [38], определённое сходство наблюдается лишь между составом ЖК общих липидов плазмы крови и соответствующим составом люминальной поверхности аорты, что говорит о сближении состава ЖК интимы аорты с составом ЖК плазмы крови. Это также указывает на достаточно активное проникновение ЖК из липопротеинов плазмы крови в интиму артериальных сосудов, и отражает её способность к накоплению ЛП плазмы крови.

В целом, полученные при анализе состава ЖК результаты позволяют заключить, что влияние жирных кислот ЛП крови на состав ЖК атеросклеротических артерий и бляшек невелико. При этом состав ЖК ядер атеросклеротических бляшек, атеросклеротических и интактных сосудов эластического типа имеет существенную степень схождения с описанным в литературе составом фракции СЖК плазмы крови (обычно составляют не более 5 % ЖК плазмы крови [26, 27]) [38, 41]. По-видимому, не подвергнувшиеся окислению СЖК плазмы крови накапливаются в артериальных сосудах, используя их клетками для синтеза структурно более сложных липидов. Аккумуляция этих липидов может влиять на формирование и рост атеросклеротической бляшки. Подтверждает такой вывод тот факт, что избыток СЖК зачастую является причиной перегрузки клеток липидами [42], а также то, что атеросклеротические бляшки накапливают не только ХС, но и ТГ [19, 35]. Кроме того, такой важный фактор риска развития атеросклероза как возраст связан с ростом содержания ТГ в артериальных сосудах [35]. Важно также упомянуть об ускоренном развитии атеросклероза при патологиях, сопровождающихся увеличением содержания СЖК в плазме крови, таких как ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет.

В атеросклеротических бляшках при диабете также выявляется повышенное содержание СЖК, которые потенциально могут стимулировать местное воспаление. При этом бляшки пациентов с диабетом имеют более крупные некротические сердечники, являются более уязвимыми, чем аналогичные по размеру бляшки людей,

не страдающих диабетом [37]. Увеличение содержания СЖК в клетках и межклеточной жидкости, учитывая их мембранодеструктивное действие, вероятно, стимулирует гибель претерпевших липидную трансформацию клеток артерий и тем самым способствует формированию ядра внеклеточных липидных отложений бляшки.

Ещё одной причиной роста содержания ЖК в сосудах при атеросклерозе может быть повышенная активность синтазы жирных кислот. Основным (около 80 %) продуктом этого фермента является пальмитиновая ($C_{16:0}$) кислота (ЖК с более короткой углеводородной цепью синтезируется при помощи этого фермента в небольших количествах [43]), из которой при участии элонгаз в организме образуются заменимые ЖК с более длинной цепью [44–47]. На фоне нормальной активности синтазы ЖК в такие кислоты путём дальнейших элонгаций превращается значительная часть пальмитиновой ($C_{16:0}$) и пальмитолеиновой ($C_{16:1}$) кислот [44, 46]. В эластических артериях (как в атеросклеротических, так и в интактных) пациентов с выраженным атеросклерозом в сравнении с пациентами без существенных атеросклеротических изменений сосудов обнаруживается повышенное содержание мононенасыщенных миристолеиновой ($C_{14:1}$) и пальмитолеиновой ($C_{16:1}$) ЖК по отношению к мононенасыщенной олеиновой ($C_{18:1}$) ЖК [38]. Это указывает на повышенную активность синтазы ЖК в артериях таких пациентов, так как образование данных ЖК происходит практически без участия элонгаз, в то время как количество образуемой олеиновой ($C_{18:1}$) кислоты определяется как активностью синтазы ЖК, так и активностью удлиняющих пальмитиновую и пальмитолеиновую кислоты элонгаз. Следует отметить [47], что повышенная активность синтазы жирных кислот и увеличенный синтез ЖК в клетках одновременно снижает в них активность процессов окисления ЖК. Кроме того, [36] синтез ЖК в макрофагах заметно увеличивается во время их активации, при этом липолиз и окисление ЖК ассоциированы с противоположным эффектом. Воспалительный ответ в макрофагах мышей снижается при дефиците синтазы ЖК. Дефицит этого фермента в макрофагах снижает накопление в них ХС и развитие атеросклероза. Важно также упомянуть [45, 47], что высокая активность синтазы ЖК отмечается в активно пролиферирующих тканях и клетках с высоким уровнем липидного обмена. При этом показано [47], что ингибирование синтазы ЖК может останавливать пролиферацию клеток и одновременно тормозить ангиогенез. Такая взаимосвязь между синтезом ЖК, ангиогенезом и клеточной пролиферацией представляется весьма интересной в аспекте поиска способов борьбы с атеросклерозом, учитывая, что формирование новых сосудов внутри атеросклеротических бляшек является одной из основных причин их дестабилизации [15, 16], а пролиферация ГМК – важной причиной стеноза сосудов [24].

Эластические артерии (как атеросклеротические, так и интактные) пациентов с выраженным атеросклерозом сосудов в сравнении аналогичными сосудами пациентов без существенных атеросклеротических изменений характеризуются повышенным содержанием мононенасыщенных ЖК по отношению к насыщенным кислотам с тем же числом атомов углерода [38]. Этот факт свидетельствует об активации 9-десатуразы в сосудах на фоне атеросклероза. Фермент катализирует [48, 49] образование мононенасыщенных кислот из соответствую-

ющих насыщенных ЖК и участвует в ответе на изменение условий путём поддержания текучести клеточных мембран. Повышенная активность $\Delta 9$ -десатуразы в гладкомышечных клетках артерий также может способствовать развитию атеросклероза. Свидетельствовать в пользу такого вывода могут данные [48, 49], указывающие на низкую активность $\Delta 9$ -десатуразы как одну из причин увеличения окисления ЖК и ингибирования липидного синтеза в печени, бурой жировой ткани и скелетной мускулатуре мышей. Кроме того, опосредованное $\Delta 9$ -десатуразой образование мононенасыщенных ЖК снижает отток ХС из макрофагов [36]. Также опубликованные ранее данные [50] свидетельствуют о низкой активности $\Delta 9$ -десатуразы в организме крыс в сравнении с человеческим организмом. Можно предположить, что это одна из причин значительно более высокой устойчивости крыс к атеросклерозу. Следует также отметить, что в сравнении с человеком крысы имеют более низкую активность элонгазы Elov16 (фермент, удлиняющий насыщенные и мононенасыщенные ЖК) [50]. При этом макрофаги мышей с нокаутом Elov16 характеризуются пониженным накоплением ХС [36].

Показано [51], что наличие в организме достаточного количества ПНЖК подавляет экспрессию $\Delta 9$ -десатуразы. Учитывая это, можно предположить, что выявленный [38] в плазме крови у пациентов с ИБС и атеросклерозом носительный дефицит ПНЖК, обусловленный снижением доли линолевой ($C_{18:2}$) ПНЖК, может служить фактором, стимулирующим экспрессию десатураз в гладкомышечных клетках. На дефицит ПНЖК указывает и увеличение при ИБС и атеросклерозе в плазме крови доли эйкозатриеновой ($C_{20:3}$) кислоты, синтез которой в организме может существенным образом повышаться в условиях недостатка эссенциальных ПНЖК. Отмечается увеличение доли этой ПНЖК и в эластических артериях пациентов с выраженным атеросклерозом [38]. Существуют данные, что ПНЖК также могут подавлять активность синтазы жирных кислот [51]. Таким образом, при атеросклерозе, по-видимому, возникают взаимосвязанные системные изменения состава ЖК в организме, затрагивающие как плазму крови, так и артериальные сосуды.

РОЛЬ ГИПОКСИИ, ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ И ЭРИТРОЦИТОВ В АККУМУЛЯЦИИ ХОЛЕСТЕРИНА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ БЛЯШКАМИ

Фактором, вынуждающим клетки артерий дополнительно синтезировать нейтральные липиды либо из синтезируемых ими ЖК, либо из поступающих СЖК, вместо полноценного использования этих кислот в процессах окисления, может быть дефицит кислорода. В этом случае важной причиной отложения липидов в стенке артерии может выступать возникающая в ней локальная гипоксия. Об этом свидетельствует тот факт [1], что в бляшки переходят те липидные пятна, которые находятся в зонах изначальной адаптивной мышечно-эластической гиперплазии интимы, подвергающихся значительным гемодинамическим нагрузкам. При этом причиной развития гипоксии в сосудистой стенке является её растущая потребность в кислороде на фоне снижения эффективности его диффузии в результате пролиферации интимы, а также формировании бляшки. Развитию гипоксии также содействует высокое гидродинамическое давление

крови на стенку сосуда, способное вызывать снижение её кровоснабжения через *vasa vasorum*. Одновременно компенсаторной реакцией на возросшую потребность артериальной стенки в кислороде становится формирование в ней новых сосудов [5, 14, 15, 25].

Можно предположить, что увеличение доли мононенасыщенных жирных кислот при снижении доли насыщенных ЖК приводит к снижению вязкости липидов в сосудах. В свою очередь это снижение, а также увеличение объёма липидов в атеросклеротических бляшках, делает их более мягкими, что способствует дестабилизации бляшек под действием кровотока. При этом некоторыми исследователями [5, 52] сделан вывод о том, что механические условия вокруг формирующихся внутри бляшки кровеносных сосудов (склонность бляшки к деформации, гемодинамические нагрузки) способствуют их разрыву, приводя к образованию внутрибляшечных кровоизлияний. Отмечается также [14, 25] повышенная склонность новообразованных микрососудов к кровоизлияниям. Таким образом, липидная трансформация гладкомышечных клеток артерий, связанная с гипоксией и нарушением метаболизма жирных кислот, может благоприятствовать возникновению геморрагий и проникновению ХС в формирующуюся атеросклеротическую бляшку. Интересно отметить, что при мышечной дистрофии Дюшенна [53] в результате сниженной способности миоцитов окислять ЖК в мышцах отмечается не только увеличение содержания ТГ, но и рост ХС, что также может быть вызвано повышенной частотой кровоизлияний в потерявшую нормальную структуру и претерпевшую жировую трансформацию мышечную ткань. Озвученный взгляд также позволяет провести некоторую аналогию между аккумуляцией ХС в атеросклеротических бляшках и отложением этого липида в холестериновых гранулёмах. Считается [54, 55], что активное увеличение объёма последних связано с происходящими в них частыми кровоизлияниями, при этом данные гранулёмы помимо значительных количеств ХС содержат продукты распада эритроцитов.

Гипоксия артериальной стенки может объяснить характер изменения липидного состава ЛП в стенках атеросклеротических артерий. Показано, что ЛП, выделенные из атеросклеротических артерий, в отличие от плазменных, обогащены сфингомиелином (СМ). В атеросклеротических бляшках, а также в мембранах ГМК атеросклеротических артерий также отмечается увеличение содержания СМ [7, 19, 21, 56]. Наблюдаемая аккумуляция СМ, по всей видимости, является следствием повышенного фосфолиполиза. Известно [57], что активный гидролиз мембранных диацилглицерофосфолипидов способствует гипоксическому и ишемическому повреждению. При этом гипоксия в ишемизированных тканях приводит к формированию ацидоза, стимулирующего переход кальция в активную ионизированную форму [58]. Увеличение активной фракции кальция повышает активность кальций-зависимых фосфолипаз [59], при этом распад молекул СМ преимущественно осуществляется нейтральными сфингомиелиназами [60], в каталитической активности которых ионы кальция не играют значительной роли. Таким образом, повышенный кальций-зависимый фосфолиполиз может лежать в основе аккумуляции СМ в ЛП и клеточных мембранах атеросклеротической стенки. Это подтверждается данными [22, 61] о высокой активности секреторной кальций-зависимой фосфолипа-

зы A_2 (ФЛ A_2) в стенках сосудов при атеросклеротическом процессе. Считается, что эти ферменты играют существенную роль в образовании липидных капель в ГМК артериальных сосудов и формировании миоцитарных пенистых клеток, стимулируют трансформацию макрофагов в пенистые клетки, продуцируют провоспалительные липидные медиаторы, вызывают атерогенную модификацию ЛПНП [22, 61]. Гипоксия также, вероятно, является причиной повышения содержания плазмалогенных фосфолипидов (ПФЛ) в стенках атеросклеротических артерий в сравнении с интактными артериальными сосудами [62]. Как и в случае с СМ, в распаде их молекул принимают участие не кальций-зависимые ФЛ A_2 , а, главным образом кальций-независимые плазмалогенные ФЛ A_2 [63]. Аккумуляция ПФЛ в атеросклеротических сосудах может способствовать дальнейшему атерогенезу, так как [63] их взаимодействие с образуемой при участии миелопероксидазы хлорноватистой кислотой приводит к образованию хлорсодержащих свободных жирных альдегидов, участвующих в воспалительном процессе в артериальной стенке.

Отсутствие существенных различий в составе ЖК между интактными и атеросклеротическими сосудами, а также существенное их отличие по этому параметру от плазмы крови [38], указывают на то, что ХС проникает в артериальную стенку преимущественно в свободной форме, не вызывая значительного изменения жирнокислотного состава артерий. Это (с учётом того, что ХС является преобладающим липидом в бляшках [8, 19]) подкрепляет мнение [14–17] о том, что основным источником ХС являются эритроциты, проникающие с кровоизлияниями в бляшку из формирующихся внутри неё сосудов. При поступлении свободного холестерина в атеросклеротическую бляшку, её клетки для этерификации ХС и его внутриклеточного хранения должны использовать преимущественно олеиновую ($C_{18:1}$) кислоту, так как она преобладает [38, 42] в составе СЖК плазмы крови и ЖК сосуда. Это объясняет высокую долю олеата ХС в бляшке в сравнении с плазмой крови [19, 27], а также несколько более высокую долю олеата ХС в клетках бляшки в сравнении с её внеклеточными холестериновыми эфирами [2, 19], среди которых может присутствовать некоторое количество ЭХС из ЛП плазмы крови. Таким образом, основное количество ЭХС атеросклеротической бляшки, по-видимому, не поступает из плазмы крови, а образуется из его свободной формы в клетках бляшки.

Взгляд на эритроцитарные мембраны как на основную источник ХС в атеросклеротические бляшки позволяет объяснить многочисленные случаи [64] развития атеросклероза у лиц без дислипидемии. При этом он не снижает роль гиперхолестеринемии как важного фактора риска развития атеросклероза, так как реализация её атерогенного эффекта может осуществляться путём влияния на содержание ХС в мембране эритроцита. Отмечается, что рост содержания ХС в мембранах эритроцитов является индикатором атерогенных нарушений. Показано наличие процессов холестеринового обмена между зрелыми эритроцитами и ЛП крови, в результате чего ХС в свободной форме поступает в состав эритроцитарных мембран. Таким образом, рост содержания ХС и ХС ЛПНП в плазме крови приводит к повышению содержания ХС в эритроцитарных мембранах [17, 64]. При внутрибляшечных кровоизлияниях обогащённые ХС

эритроциты в большей степени будут способствовать отложению этого липида в артериальной стенке, активнее стимулируя развитие атеросклероза. Существует мнение [17], что содержание ХС в мембранах эритроцитов коррелирует с величиной атеросклеротических бляшек. Также есть свидетельства [18] положительной связи между риском разрыва бляшки и содержанием ХС в эритроцитах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно предположить, что липидная трансформация клеток в сосудистой стенке магистральных артерий, связанная с нарушением метаболизма ЖК и накоплением нейтральных липидов, ухудшает диффузию кислорода, стимулирует ангиогенез и провоспалительную активацию артериальных макрофагов, что негативно отражается на механических условиях вокруг *vasa vasorum*. В результате значительные деформации люминальной поверхности артерии, возникающие в зонах, подвергающихся высоким гемодинамическим нагрузкам, приводят к разрыву кровеносных микрососудов в артериальной стенке. Локальная гипоксия стенки артерии, возникающая в этих зонах вследствие адаптивно-мышечной гиперплазии интимы, стимулирует её васкуляризацию и усугубляет липидную трансформацию клеток, благоприятствуя возникновению геморрагий. С кровоизлияниями происходит активное проникновение в формирующуюся атеросклеротическую бляшку иммунных клеток и свободного эритроцитарного холестерина, из части которого внутри клеток бляшки происходит образование ЭХС. При этом преимущественно синтезируется олеат ХС, так как олеиновая кислота преобладает в составе ЖК артериальной стенки, а также СЖК плазмы крови. Рост содержания ХС в мембранах эритроцитов на фоне гиперхолестеринемии и атерогенной дислипидемии стимулирует процесс накопления ХС в артериях при атеросклерозе.

Следует отметить, что подобный взгляд на механизмы аккумуляции липидов в сосудистой стенке в значительной степени носит теоретизированный характер и предполагает проведение дальнейших исследований для получения данных о патогенетической значимости указанных процессов в развитии атеросклероза. Необходимы исследования, направленные на выяснение вклада описанных механизмов в общую аккумуляцию липидов в сосудах с атеросклерозом. Так как нельзя сказать могут ли указанные механизмы накопления липидов быть основными или играют второстепенное значение при атеросклерозе. Не ясно на каких стадиях развития атеросклеротического процесса их роль может быть наиболее значимой. В этой связи небезосновательным может быть изучение экспрессии факторов, индуцируемых гипоксией в сосудах с развивающимся атеросклерозом и их связи с активностью местного липогенеза и продукции провоспалительных цитокинов. Требуется уточнение роли различных ферментов, участвующих в синтезе жирных кислот в накоплении липидов и процессах васкуляризации в атеросклеротической бляшке. Важно произвести достаточное количество исследований взаимного влияния накопления липидов в артериальной стенке и частоты нарушений целостности её микрососудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. *Основы общей патологии. Часть 2. Основы патохимии*. СПб.: ЭЛБИ, 2000.

2. Guyton JR, Klemp KF. Development of the atherosclerotic core region. Chemical and ultrastructural analysis of microdissected atherosclerotic lesions from human aorta. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14(8): 1305-1314. doi: 10.1161/01.atv.14.8.1305
3. Nguyen MT, Fernando S, Schwarz N, Tan JT, Bursill CA, Psaltis PJ. Inflammation as a therapeutic target in atherosclerosis. *J Clin Med*. 2019; 8(8): 1109. doi: 10.3390/jcm8081109
4. Wang D, Wang Z, Zhang L, Wang Y. Roles of cells from the arterial vessel wall in atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017: 8135934. doi: 10.1155/2017/8135934
5. Xu J, Lu X, Shi G-P. Vasa vasorum in atherosclerosis and clinical significance. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(5): 11574-11608. doi: 10.3390/ijms160511574
6. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. М.: ПатиСС, 2017.
7. Morita SY. Metabolism and modification of apolipoprotein B-containing lipoproteins involved in dyslipidemia and atherosclerosis. *Biol Pharm Bull*. 2016; 39(1): 1-24. doi: 10.1248/bpb.b15-00716
8. Linton MF, Yancey PG, Davies SS, Jerome WG, Linton EF, Song WL, et al. *The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis*. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, 2019.
9. Soulis JV, Giannoglou GD, Papaioannou V, Parcharidis GE, Louridas GE. Low-density lipoprotein concentration in the normal left coronary artery tree. *Biomed Eng Online*. 2008; 7: 26. doi: 10.1186/1475-925X-7-26
10. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020; 41(24): 2313-2330. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962
11. Bocan TM, Guyton JR. Human aortic fibrolipid lesions. Progenitor lesions for fibrous plaques, exhibiting early formation of the cholesterol-rich core. *Am J Pathol*. 1985; 120(2): 193-206.
12. Fogelstrand P, Boren J. Retention of atherogenic lipoproteins in the artery wall and its role in atherogenesis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012; 22(1): 1-7. doi: 10.1016/j.numecd.2011.09.007
13. Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA, Nikiforov NG, Orekhov AN. Macrophages and their role in atherosclerosis: Pathophysiology and transcriptome analysis. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 9582430. doi: 10.1155/2016/9582430
14. Michel JB, Virmani R, Arbustini E, Pasterkamp G. Intraplaque haemorrhages as the trigger of plaque vulnerability. *Eur Heart J*. 2011; 32(16): 1977-1985. doi: 10.1093/eurheartj/ehr054
15. Pasterkamp G, van der Steen AF. Intraplaque hemorrhage: An imaging marker for atherosclerotic plaque destabilization? *Thromb Vasc Biol*. 2012; 32(2): 167-168. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.241414
16. Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Polissar NL, Jarvik GP, et al. Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques: A high-resolution magnetic resonance imaging study. *Circulation*. 2005; 111(21): 2768-2775. doi: 10.1161/circulationaha.104.504167
17. Tziakas DN, Chalikias GK, Boudoulas H. Significance of the cholesterol content of erythrocyte membranes in atherosclerosis. *Clinical Lipidology*. 2010; 5(4): 449-452. doi: 10.2217/clp.10.41
18. Wu M, Zhang J, Xu Y, Wang Y, Deng F, Chen X. Correlations of total cholesterol content of erythrocyte membranes with plasma cholesterol efflux capacity. *Biomed Res*. 2017; 28(10): 4305-4310.
19. Katz SS, Shipley GG, Small DM. Physical chemistry of the lipids of human atherosclerotic lesions. Demonstration of a lesion intermediate between fatty streaks and advanced plaques. *Clin Invest*. 1976; 58(1): 200-211. doi: 10.1172/JCI108450
20. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 1273042. doi: 10.1155/2017/1273042
21. Hurtubise J, McLellan K, Durr K, Onasanya O, Nwabuko D, Ndisang JF. The different facets of dyslipidemia and hypertension in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2016; 18(12): 82. doi: 10.1007/s11883-016-0632-z
22. Giannotti KC, Weinert S, Viana MN, Leiguez E, Araujo TLS, Laurindo FRM, et al. A secreted phospholipase A2 induces formation of smooth muscle foam cells which transdifferentiate to macrophage-like state. *Molecules*. 2019; 24(18): 3244. doi: 10.3390/molecules24183244
23. Chellan B, Reardon CA, Getz GS, Hofmann Bowman MA. Enzymatically modified low-density lipoprotein promotes foam cell formation in smooth muscle cells via macropinocytosis and enhances receptor-mediated uptake of oxidized low-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36(6): 1101-1113. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307306
24. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ Res*. 2016; 118(4): 692-702. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361
25. Pourcet B, Staels B. Alternative macrophages in atherosclerosis: Not always protective! *J Clin Invest*. 2018; 128(3): 910-912. doi: 10.1172/JCI120123
26. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: Питер Пресс, 1995.
27. Vance DE, Vance JE. (eds.) *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*. Elsevier, 2008. doi: 10.1016/B978-0-444-53219-0.X5001-6
28. Hung KT, Berisha SZ, Ritchey BM, Santore J, Smith JD. Red blood cells play a role in reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32(6): 1460-1465. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.248971
29. Максимова А.С., Бобрикова Е.Э., Буховец И.Л., Плотников М.П., Усов В.Ю. Структура атеросклеротической бляшки как определяющий фактор цереброваскулярной реактивности при стенозирующем атеросклерозе сонных артерий. *Сибирский медицинский журнал*. 2016; 31(2): 38-43.
30. Губарева Е.Ю., Губарева И.В. Фактор роста эндотелия сосудов в качестве потенциального маркера субклинического поражения органов, опосредованного артериальной гипертензией. *Сибирский медицинский журнал*. 2019; 34(3): 40-44. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-40-44
31. Celletti FL, Waugh JM, Amabile PG, Brendolan A, Hilfiker PR, Dake MD. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression. *Nat Med*. 2001; 7(4): 425-429. doi: 10.1038/86490
32. Inoue M, Itoh H., Ueda M, Naruko T, Kojima A, Komatsu R, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions: Possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. *Circulation*. 1998; 98(20): 2108-2116. doi: 10.1161/01.cir.98.20.2108
33. Таратухин Е.О. Атеросклероз и жирные кислоты: важная взаимосвязь и новое направление терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2011; 91(5): 77-80.
34. Clair St. RW, Lofland HB, Clarkson TB. Composition and synthesis of fatty acids in atherosclerotic aortas of the pigeon. *J Lipid Res*. 1968; 9(6): 739-747.
35. Hamlat N, Forcheron F, Negazzi S, del Carmine P, Feugier P, Bricca G, et al. Lipogenesis in arterial wall and vascular smooth muscular cells: Regulation and abnormalities in insulin-resistance. *Cardiovasc Diabetol*. 2009; 8: 64. doi: 10.1186/1475-2840-8-64
36. Ménégaut L, Jalil A, Thomas C, Masson D. Macrophage fatty acid metabolism and atherosclerosis: The rise of PUFAs. *Atherosclerosis*. 2019; 291: 52-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.002
37. Ménégaut L, Masson D, Abello N, Denimal D, Truntzer C, Ducoroy P, et al. Specific enrichment of 2-arachidonoyl-lysophosphatidylcholine in carotid atheroma plaque from type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2016; 251: 339-347. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.004
38. Osipenko AN. Fatty acid metabolism disorder as a factor in atherogenesis. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2018; 25(3): 243-252. doi: 10.2478/rjdnmd-2018-0028
39. Remmerie A, Scott CL. Macrophages and lipid metabolism. *Cellular immunology*. 2018; 330: 27-42. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.01.020

40. Yvan-Charvet L, Ivanov S. Metabolic reprogramming of macrophages in atherosclerosis: Is it all about cholesterol? *J Lipid Atheroscler*. 2020; 9(2): 231-242. doi: 10.12997/jla.2020.9.2.231

41. Hellmuth C, Demmelmaier H, Schmitt I, Peissner W, Blüher M, Koletzko B. Association between plasma nonesterified fatty acids species and adipose tissue fatty acid composition. *PLoS One*. 2013; 8(10): e74927. doi: 10.1371/journal.pone.0074927

42. Boden G. Obesity and free fatty acids (FFA). *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37(3): 635-646. doi: 10.1016/j.ecl.2008.06.007

43. Menendez JA, Vazquez-Martin A, Ortega FJ, Fernandez-Real JM. Fatty acid synthase: Association with insulin resistance, type 2 diabetes, and cancer. *Clin Chem*. 2009; 55(3): 425-438. doi: 10.1373/clinchem.2008.115352

44. Green CD, Ozguden-Akkoc CG, Wang Y, Jump DB, Olson LK. Role of fatty acid elongases in determination of de novo synthesized monounsaturated fatty acid species. *J Lipid Res*. 2010; 51(7): 1871-1877. doi: 10.1194/jlr.M004747

45. Kusakabe T, Maeda M, Hoshi N, Sugino T, Watanabe K, Fukuda T, et al. Fatty acid synthase is expressed mainly in adult hormone-sensitive cells or cells with high lipid metabolism and in proliferating fetal cells. *J Histochem Cytochem*. 2000; 48(5): 613-622. doi: 10.1177/002215540004800505

46. Yew Tan C, Virtue S, Murfitt S, Roberts LD, Phua YH, Dale M, et al. Adipose tissue fatty acid chain length and mono-unsaturation increases with obesity and insulin resistance. *Sci Rep*. 2015; 5: 18366. doi: 10.1038/srep18366

47. Bruning U, Morales-Rodriguez F, Kalucka J, Goveia J, Taverna F, Queiroz KCS, et al. Impairment of angiogenesis by fatty acid synthase inhibition involves mTOR malonylation. *Cell Metab*. 2018; 28(6): 866-880.e15. doi: 10.1016/j.cmet.2018.07.019

48. Ntambi JM, Miyazaki M, Stoehr JP, Lan H, Kendzierski C.M, Yandell BS, et al. Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99(17): 11482-11486. doi: 10.1073/pnas.132384699

49. Dobrzyn P, Dobrzyn A, Miyazaki M, Cohen P, Asilmaz E, Grahame Hardie D, et al. Stearoyl-CoA desaturase 1 deficiency increases fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase in liver. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101(17): 6409-6414. doi: 10.1073/pnas.0401627101

50. Осипенко А.Н. Антиатерогенный характер синтеза жирных кислот у крыс – одна из возможных причин их устойчивости к атеросклерозу. *Вестник Могилевского государственного университета имени А.А. Кулешова. Сер. В, Естественные науки*. 2019; 54(2): 110-115.

51. Kersten S. Effects of fatty acids on gene expression: role of peroxisome proliferator-activated receptor α , liver X receptor α and sterol regulatory element-binding protein-1c. *Proc Nutr Soc*. 2002; 61(3): 371-374. doi: 10.1079/PNS2002169

52. Teng Z, He J, Degnan AJ, Chen S, Sadat U, Bahaei NS, et al. Critical mechanical conditions around neovessels in carotid atherosclerotic plaque may promote intraplaque hemorrhage. *Atherosclerosis*. 2012; 223(2): 321-326. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.015

53. Saini-Chohan HK, Mitchell RW, Vaz FM, Zelinski T, Hatch GM. Delineating the role of alterations in lipid metabolism to the pathogenesis of inherited skeletal and cardiac muscle disorders: Thematic review series: Genetics of human lipid diseases. *J Lipid Res*. 2012; 53(1): 4-27. doi: 10.1194/jlr.R012120

54. Kuruma T, Tanigawa T, Uchida Y, Tetsuya O, Ueda H. Large cholesterol granuloma of the middle ear eroding into the middle cranial fossa. *Case Rep Otolaryngol*. 2017; 2017: 4793786. doi: 10.1155/2017/4793786

55. Sun Z, Cao Y, Zhai LZ. Java brucea and Chinese herbal medicine for the treatment of cholesterol granuloma in the suprasellar and sellar regions: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(5): e5930. doi: 10.1097/MD.0000000000005930

56. Chen M, Mason RP, Tulenko TN. Atherosclerosis alters the composition, structure and function of arterial smooth muscle

cell plasma membranes. *Biochim Biophys Acta*. 1995; 1272(2): 101-112. doi: 10.1016/0925-4439(95)00073-d

57. Wang H, Harrison-Shostak DC, Wang XF, Nieminen AL, Lemasters JJ, Herman B. Role of phospholipid catabolism in hypoxic and ischemic injury. *Journal Advances in Lipobiology*. 1997; 2: 167-194. doi: 10.1016/S1874-5245(97)80009-2

58. Hamroun A, Pekar JD, Lionet A, Ghulam A, Maboudou P, Mercier A, et al. Ionized calcium: Analytical challenges and clinical relevance. *J Lab Precis Med*. 2020; 5: 22.

59. Damron DS, Dorman RV. Calcium-dependent phospholipid catabolism and arachidonic acid mobilization in cerebral minces. *Mol Chem Neuropathol*. 1990; 12(3): 177-190. doi: 10.1007/BF03159943

60. Goñi FM, Alonso A. Sphingomyelinases: Enzymology and membrane activity. *FEBS Lett*. 2002; 531(1): 38-46. doi: 10.1016/s0014-5793(02)03482-8

61. Mallat Z, Lambeau G, Tedgui A. Lipoprotein-associated and secreted phospholipases A2 in cardiovascular disease: Roles as biological effectors and biomarkers. *Circulation*. 2010; 122(21): 2183-2200. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.936393

62. Осипенко А.Н. Плазмалогенные фосфолипиды в интактных и поражённых атеросклерозом артериях. *Вестник Могилевского государственного университета имени А.А. Кулешова. Сер. В, Естественные науки*. 2020; 56(2): 70-78.

63. Braverman NE, Moser AB. Functions of plasmalogen lipids in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1822(9): 1442-1452. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.05.008

64. Uydu HA, Boştan M, Atak M, Yılmaz A, Demir A, Akçan B, et al. Cholesterol forms and traditional lipid profile for projection of atherogenic dyslipidemia: lipoprotein subfractions and erythrocyte membrane cholesterol. *J Membr Biol*. 2014; 247(2): 127-134. doi: 10.1007/s00232-013-9611-2

REFERENCES

1. Zaychik ASH, Churilov LP. *Fundamentals of general pathology. Part 2. Fundamentals of pathochemistry*. St. Petersburg: ELBI; 2000. (In Russ.)

2. Guyton JR, Klemp KF. Development of the atherosclerotic core region. Chemical and ultrastructural analysis of microdissected atherosclerotic lesions from human aorta. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14(8): 1305-1314. doi: 10.1161/01.atv.14.8.1305

3. Nguyen MT, Fernando S, Schwarz N, Tan JT, Bursill CA, Psaltis PJ. Inflammation as a therapeutic target in atherosclerosis. *J Clin Med*. 2019; 8(8): 1109. doi: 10.3390/jcm8081109

4. Wang D, Wang Z, Zhang L, Wang Y. Roles of cells from the arterial vessel wall in atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017: 8135934. doi: 10.1155/2017/8135934

5. Xu J, Lu X, Shi G-P. Vasa vasorum in atherosclerosis and clinical significance. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(5): 11574-11608. doi: 10.3390/ijms160511574

6. Sergienko IV, Ansheles AA, Kuharchuk VV. Atherosclerosis and dyslipidemia: Modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. Moscow: PatiSS; 2017. (In Russ.)

7. Morita SY. Metabolism and modification of apolipoprotein B-containing lipoproteins involved in dyslipidemia and atherosclerosis. *Biol Pharm Bull*. 2016; 39(1): 1-24. doi: 10.1248/bpb.b15-00716

8. Linton MF, Yancey PG, Davies SS, Jerome WG, Linton EF, Song WL, et al. *The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis*. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, 2019.

9. Soulis JV, Giannoglou GD, Papaioannou V, Parcharidis GE, Louridas GE. Low-density lipoprotein concentration in the normal left coronary artery tree. *Biomed Eng Online*. 2008; 7: 26. doi: 10.1186/1475-925X-7-26

10. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020; 41(24): 2313-2330. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962

11. Bocan TM, Guyton JR. Human aortic fibrolipid lesions. Progenitor lesions for fibrous plaques, exhibiting early formation of the cholesterol-rich core. *Am J Pathol*. 1985; 120(2): 193-206.

12. Fogelstrand P, Boren J. Retention of atherogenic lipoproteins in the artery wall and its role in atherogenesis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012; 22(1): 1-7. doi: 10.1016/j.numecd.2011.09.007
13. Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA, Nikiforov NG, Orekhov AN. Macrophages and their role in atherosclerosis: Pathophysiology and transcriptome analysis. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 9582430. doi: 10.1155/2016/9582430
14. Michel JB, Virmani R, Arbustini E, Pasterkamp G. Intraplaque haemorrhages as the trigger of plaque vulnerability. *Eur Heart J.* 2011; 32(16): 1977-1985. doi: 10.1093/eurheartj/ehr054
15. Pasterkamp G, van der Steen AF. Intraplaque hemorrhage: An imaging marker for atherosclerotic plaque destabilization? *Thromb Vasc Biol.* 2012; 32(2): 167-168. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.241414
16. Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Polissar NL, Jarvik GP, et al. Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques: A high-resolution magnetic resonance imaging study. *Circulation.* 2005; 111(21): 2768-2775. doi: 10.1161/circulationaha.104.504167
17. Tziakas DN, Chalikias GK, Boudoulas H. Significance of the cholesterol content of erythrocyte membranes in atherosclerosis. *Clinical Lipidology.* 2010; 5(4): 449-452. doi: 10.2217/clp.10.41
18. Wu M, Zhang J, Xu Y, Wang Y, Deng F, Chen X. Correlations of total cholesterol content of erythrocyte membranes with plasma cholesterol efflux capacity. *Biomed Res.* 2017; 28(10): 4305-4310.
19. Katz SS, Shipley GG, Small DM. Physical chemistry of the lipids of human atherosclerotic lesions. Demonstration of a lesion intermediate between fatty streaks and advanced plaques. *Clin Invest.* 1976; 58(1): 200-211. doi: 10.1172/JCI108450
20. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 1273042. doi: 10.1155/2017/1273042
21. Hurtubise J, McLellan K, Durr K, Onasanya O, Nwabuko D, Ndisang JF. The different facets of dyslipidemia and hypertension in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2016; 18(12): 82. doi: 10.1007/s11883-016-0632-z
22. Giannotti KC, Weinert S, Viana MN, Leiguez E, Araújo TLS, Laurindo FRM, et al. A secreted phospholipase A2 induces formation of smooth muscle foam cells which transdifferentiate to macrophage-like state. *Molecules.* 2019; 24(18): 3244. doi: 10.3390/molecules24183244
23. Chellan B, Reardon CA, Getz GS, Hoffmann Bowman MA. Enzymatically modified low-density lipoprotein promotes foam cell formation in smooth muscle cells via macropinocytosis and enhances receptor-mediated uptake of oxidized low-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36(6): 1101-1113. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307306
24. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ Res.* 2016; 118(4): 692-702. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361
25. Pourcet B, Staels B. Alternative macrophages in atherosclerosis: Not always protective! *J Clin Invest.* 2018; 128(3): 910-912. doi: 10.1172/JCI120123
26. Klimov AN, Nikulcheva NG. *Lipids, lipoproteins, and atherosclerosis.* St. Petersburg: Piter Press; 1995. (In Russ.).
27. Vance DE, Vance JE. (eds.) *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes.* Elsevier, 2008. doi: 10.1016/B978-0-444-53219-0.X5001-6
28. Hung KT, Berisha SZ, Ritchey BM, Santore J, Smith JD. Red blood cells play a role in reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32(6): 1460-1465. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.248971
29. Maximova AS, Bobrikova EE, Bukhovets IL, Plotnikov MP, Ussov WYu. The structure of atherosclerotic plaque as a defining factor of cerebrovascular reactivity in patients with carotid atherosclerosis. *The Siberian Medical Journal.* 2016; 31(2): 38-43. (In Russ.)
30. Gubareva EYu, Gubareva IV. Vascular endothelial growth factor as a potential marker of subclinical organ damage mediated by arterial hypertension. *The Siberian Medical Journal.* 2019; 34(3): 40-44. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-40-44. (In Russ.)
31. Celletti FL, Vaughn JM, Amabile PG, Brendolan A, Hilfiker PR, Dake MD. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression. *Nat Med.* 2001; 7(4): 425-429. doi: 10.1038/86490
32. Inoue M, Itoh H, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Komatsu R, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions: Possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. *Circulation.* 1998; 98(20): 2108-2116. doi: 10.1161/01.cir.98.20.2108
33. Taratukhin EO. Atherosclerosis and fatty acids: Important association and new therapeutic approach. *Russian Journal of Cardiology.* 2011; 91(5): 77-80. (In Russ.)
34. Clair St. RW, Lofland HB, Clarkson TB. Composition and synthesis of fatty acids in atherosclerotic aortas of the pigeon. *J Lipid Res.* 1968; 9(6): 739-747.
35. Hamlat N, Forcheron F, Negazzi S, del Carmine P, Feugier P, Bricca G, et al. Lipogenesis in arterial wall and vascular smooth muscle cells: Regulation and abnormalities in insulin-resistance. *Cardiovasc Diabetol.* 2009; 8: 64. doi: 10.1186/1475-2840-8-64
36. Ménégaut L, Jalil A, Thomas C, Masson D. Macrophage fatty acid metabolism and atherosclerosis: The rise of PUFAs. *Atherosclerosis.* 2019; 291: 52-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.002
37. Ménégaut L, Masson D, Abello N, Denimal D, Truntzer C, Ducoroy P, et al. Specific enrichment of 2-arachidonoyl-lysophosphatidylcholine in carotid atheroma plaque from type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2016; 251: 339-347. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.004
38. Osipenko AN. Fatty acid metabolism disorder as a factor in atherogenesis. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2018; 25(3): 243-252. doi: 10.2478/rjdnmd-2018-0028
39. Remmerie A, Scott CL. Macrophages and lipid metabolism. *Cellular immunology.* 2018; 330: 27-42. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.01.020
40. Yvan-Charvet L, Ivanov S. Metabolic reprogramming of macrophages in atherosclerosis: Is it all about cholesterol? *J Lipid Atheroscler.* 2020; 9(2): 231-242. doi: 10.12997/jla.2020.9.2.231
41. Hellmuth C, Demmelmair H, Schmitt I, Peissner W, Blüher M, Koletzko B. Association between plasma nonesterified fatty acids species and adipose tissue fatty acid composition. *PLoS One.* 2013; 8(10): e74927. doi: 10.1371/journal.pone.0074927
42. Boden G. Obesity and free fatty acids (FFA). *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37(3): 635-646. doi: 10.1016/j.ecl.2008.06.007
43. Menendez JA, Vazquez-Martin A, Ortega FJ, Fernandez-Real JM. Fatty acid synthase: Association with insulin resistance, type 2 diabetes, and cancer. *Clin Chem.* 2009; 55(3): 425-438. doi: 10.1373/clinchem.2008.115352
44. Green CD, Ozguden-Akkoc CG, Wang Y, Jump DB, Olson LK. Role of fatty acid elongases in determination of de novo synthesized monounsaturated fatty acid species. *J Lipid Res.* 2010; 51(7): 1871-1877. doi: 10.1194/jlr.M004747
45. Kusakabe T, Maeda M, Hoshi N, Sugino T, Watanabe K, Fukuda T, et al. Fatty acid synthase is expressed mainly in adult hormone-sensitive cells or cells with high lipid metabolism and in proliferating fetal cells. *J Histochem Cytochem.* 2000; 48(5): 613-622. doi: 10.1177/002215540004800505
46. Yew Tan C, Virtue S, Murfitt S, Roberts LD, Phua YH, Dale M, et al. Adipose tissue fatty acid chain length and mono-unsaturation increases with obesity and insulin resistance. *Sci Rep.* 2015; 5: 18366. doi: 10.1038/srep18366
47. Bruning U, Morales-Rodriguez F, Kalucka J, Goveia J, Taverna F, Queiroz KCS, et al. Impairment of angiogenesis by fatty acid synthase inhibition involves mTOR malonylation. *Cell Metab.* 2018; 28(6): 866-880.e15. doi: 10.1016/j.cmet.2018.07.019
48. Ntambi JM, Miyazaki M, Stoehr JP, Lan H, Kendziorski C.M, Yandell BS, et al. Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99(17): 11482-11486. doi: 10.1073/pnas.132384699
49. Dobrzyn P, Dobrzyn A, Miyazaki M, Cohen P, Asilmaz E, Grahame Hardie D, et al. Stearoyl-CoA desaturase 1 deficiency

increases fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase in liver. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101(17): 6409-6414. doi: 10.1073/pnas.0401627101

50. Osipenko AN. Antiatherogenic nature of fatty acid synthesis in rats is one of the possible reasons for their resistance to atherosclerosis. *The News of Mogilev State A. Kuleshov University. Series B, Natural sciences*. 2019; 54(2): 110-115. (In Russ.)

51. Kersten S. Effects of fatty acids on gene expression: role of peroxisome proliferator-activated receptor α , liver X receptor α and sterol regulatory element-binding protein-1c. *Proc Nutr Soc*. 2002; 61(3): 371-374. doi: 10.1079/PNS2002169

52. Teng Z, He J, Degnan AJ, Chen S, Sadat U, Bahaei NS, et al. Critical mechanical conditions around neovessels in carotid atherosclerotic plaque may promote intraplaque hemorrhage. *Atherosclerosis*. 2012; 223(2): 321-326. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.015

53. Saini-Chohan HK, Mitchell RW, Vaz FM, Zelinski T, Hatch GM. Delineating the role of alterations in lipid metabolism to the pathogenesis of inherited skeletal and cardiac muscle disorders: Thematic review series: Genetics of human lipid diseases. *J Lipid Res*. 2012; 53(1): 4-27. doi: 10.1194/jlr.R012120

54. Kuruma T, Tanigawa T, Uchida Y, Tetsuya O, Ueda H. Large cholesterol granuloma of the middle ear eroding into the middle cranial fossa. *Case Rep Otolaryngol*. 2017; 2017: 4793786. doi: 10.1155/2017/4793786

55. Sun Z, Cao Y, Zhai LZ. Java brucea and Chinese herbal medicine for the treatment of cholesterol granuloma in the suprasellar and sellar regions: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(5): e5930. doi: 10.1097/MD.0000000000005930

56. Chen M, Mason RP, Tulenko TN. Atherosclerosis alters the composition, structure and function of arterial smooth muscle

cell plasma membranes. *Biochim Biophys Acta*. 1995; 1272(2): 101-112. doi: 10.1016/0925-4439(95)00073-d

57. Wang H, Harrison-Shostak DC, Wang XF, Nieminen AL, Lemasters JJ, Herman B. Role of phospholipid catabolism in hypoxic and ischemic injury. *Journal Advances in Lipobiology*. 1997; 2: 167-194. doi: 10.1016/S1874-5245(97)80009-2

58. Hamroun A, Pekar JD, Lionet A, Ghulam A, Maboudou P, Mercier A, et al. Ionized calcium: Analytical challenges and clinical relevance. *J Lab Precis Med*. 2020; 5: 22.

59. Damron DS, Dorman RV. Calcium-dependent phospholipid catabolism and arachidonic acid mobilization in cerebral minces. *Mol Chem Neuropathol*. 1990; 12(3): 177-190. doi: 10.1007/BF03159943

60. Goñi FM, Alonso A. Sphingomyelinases: Enzymology and membrane activity. *FEBS Lett*. 2002; 531(1): 38-46. doi: 10.1016/s0014-5793(02)03482-8

61. Mallat Z, Lambeau G, Tedgui A. Lipoprotein-associated and secreted phospholipases A2 in cardiovascular disease: Roles as biological effectors and biomarkers. *Circulation*. 2010; 122(21): 2183-2200. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.936393

62. Osipenko AN. Plasmalogens in intact and atherosclerotic arteries. *The News of Mogilev State A. Kuleshov University. Series B, Natural sciences*. 2020; 56(2): 70-78. (In Russ.)

63. Braverman NE, Moser AB. Functions of plasmalogen lipids in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1822(9): 1442-1452. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.05.008

64. Uydu HA, Bostañ M, Atak M, Yılmaz A, Demir A, Akçan B, et al. Cholesterol forms and traditional lipid profile for projection of atherogenic dyslipidemia: lipoprotein subfractions and erythrocyte membrane cholesterol. *J Membr Biol*. 2014; 247(2): 127-134. doi: 10.1007/s00232-013-9611-2

Сведения об авторе

Осипенко Александр Николаевич – заведующий Центральной учебно-исследовательской лабораторией, УО «Могилёвский государственный университет имени А.А. Кулешова», e-mail: alosipenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8836-8990>

Information about the author

Alexander N. Osipenko – Head of the Central Educational and Research Laboratory, Mogilev State A. Kuleshov University, e-mail: alosipenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8836-8990>

Статья получена: 05.02.2021. Статья принята: 07.05.2021. Статья опубликована: 15.06.2021.

Received: 05.02.2021. Accepted: 07.05.2021. Published: 15.06.2021.