

УДК 616.13-004.6-008.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ636812>

Место липидной теории в истории изучения атеросклероза

С. Н. Котляров✉

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Несмотря на значительные успехи последних десятилетий в изучении атеросклероза, ассоциированные с ним заболевания все еще являются одной из ведущих проблем современного западного общества. В непростой истории изучения атеросклероза предлагались различные теории, которые пытались объяснить его природу в соответствии с уровнем научных знаний тех лет.

Цель. Провести анализ места липидных нарушений в различных теориях атерогенеза, которые были предложены в разные исторические периоды и которые сформировали текущее понимание его природы и являются основой для будущих исследований.

Липидная теория, предложенная более ста лет назад, и сегодня является основой для профилактики и лечения атеросклероза. Полученные впоследствии данные о роли нарушения функции эндотелия, значении иммунных клеток и механизмов врожденной иммунной системы, а также о важности нарушений сосудистой гемодинамики сформировали сегодняшнее понимание патогенеза атеросклероза, которое рассматривает его как сложную цепь иммунных и метаболических событий, происходящих в течение многих лет с участием различных клеток сосудистой стенки и кровотока. Многие из полученных на сегодняшний день данных о патогенезе атеросклероза пока не имеют терапевтического применения и являются перспективными направлениями будущих исследований.

Заключение. Липидная теория атерогенеза прошла сложный путь от понимания роли липидов в качестве простого субстрата для развития атеросклероза до того, что они выполняют сложные иммунные и метаболические функции и являются важной диагностической и терапевтической целью.

Ключевые слова: атеросклероз; липидная теория; холестерин; эндотелиальная дисфункция; макрофаги; врожденная иммунная система; липидные медиаторы

Для цитирования:

Котляров С.Н. Место липидной теории в истории изучения атеросклероза // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2024. Т. 32, № 4. С. 681–689. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ636812>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ636812>

Place of Lipid Theory in History of Study of Atherosclerosis

Stanislav N. Kotlyarov✉

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite the significant advances in the study of atherosclerosis in recent decades, the diseases associated with it still remain one of the leading problems of modern Western society. In the complicated history of the study of atherosclerosis, various theories have been proposed that attempted to explain its nature from positions of the scientific knowledge of those years.

AIM: To analyze the place of lipid disorders in various theories of atherogenesis that have been proposed in different historic periods and have shaped the current understanding of its nature and are the basis for future research.

The lipid theory, proposed more than a hundred years ago, is still the basis for the prevention and treatment of atherosclerosis. Subsequent findings on the role of endothelial dysfunction, on the importance of immune cells and innate immune mechanisms, and the importance of vascular hemodynamic disturbances, have shaped today's understanding of the pathogenesis of atherosclerosis, which regards it as a complex chain of immune and metabolic events occurring over many years and involving various cells of the vascular wall and the bloodstream. Much of the data on the pathogenesis of atherosclerosis obtained to date have no therapeutic application and are promising areas for future research.

CONCLUSION: The lipid theory of atherogenesis has passed a complicated way from understanding the role of lipids as a simple substrate for development of atherosclerosis to the fact of their performing complex immune and metabolic functions and being an important diagnostic and therapeutic target.

Keywords: *atherosclerosis; lipid theory; cholesterol; endothelial dysfunction; macrophages; innate immune system; lipid mediators*

For citation:

Kotlyarov SN. Place of Lipid Theory in History of Study of Atherosclerosis. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2024;32(4):681–689.
DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ636812>

Received: 07.10.2024

Accepted: 20.11.2024

Published: 31.12.2024

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АС — атеросклероз

ЛПВП — липопротеины высокой плотности

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

ХС — холестерин

ABCA1 — ATP binding cassette subfamily A member 1 (АТФ-связывающий кассетный транспортер А1)

ABCG1 — ATP binding cassette subfamily G member 1 (АТФ-связывающий кассетный транспортер G1)

eNOS — endothelial nitric oxide synthase (эндотелиальная синтаза оксида азота)

SPM — specialized pro-resolving mediators (специализированные проразрешающие медиаторы)

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз (АС) является одной из ключевых проблем современности, что связано с его весомым вкладом в структуру заболеваемости и смертности населения многих стран [1]. Действительно, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца [2], мозговой инсульт [3] и АС артерий нижних конечностей [4], остаются в числе лидеров среди причин временной и стойкой нетрудоспособности, а также несут тяжелое экономическое и социальное бремя для пациентов, их семей и даже систем здравоохранения в целом [5]. Эти и другие проблемы, связанные с АС, безусловно подчеркивают необходимость лучшего изучения его причин, механизмов развития и тех звеньев, на которые можно воздействовать с терапевтической целью. В этой связи АС является активно изучаемой проблемой, и доступные на сегодняшний день сведения значительно расширили наше понимание его природы, хотя и не позволили комплексно решить проблему ни ранней диагностики, ни эффективного лечения для всех больных. В непростой истории изучения АС неоднократно предлагались различные концепции, которые объясняли различные звенья его патогенеза и которые соответствовали уровню науки тех лет.

Цель — провести анализ места липидных нарушений в различных теориях атерогенеза, которые были предложены в разные исторические периоды и которые сформировали текущее понимание его природы и являются основой для будущих исследований.

Липидная теория атерогенеза

Само слово «атеросклероз» было впервые введено в 1904 г. немецким патологом F. Marchand, и этот термин предполагает липидную основу в очагах поражения [6]. *Липидная теория атерогенеза*, предложенная в 1913 г. нашим соотечественником Николаем Николаевичем Аничковым (Anitschkow, Anichkov) [7], и сегодня является одной из ключевых концепций и лежит в основе текущих терапевтических и профилактических стратегий. Липидная теория была основана на результатах исследований, проведенных Н. Н. Аничковым и его коллегами. В этих экспериментах кролики

получали холестерин (ХС) через желудок и через несколько месяцев у животных обнаруживались отложения ХС в аорте, которые были похожи на поражения при АС у человека. На эти исследования Н. Н. Аничков был воодушевлен под влиянием опытов другого отечественного ученого — Александра Иосифовича (Осиповича) Игнатовского, который пытался вызвать АС у кроликов при кормлении их смесью яиц и молока [8]. И хотя искомым результатом ученым был получен, он неверно связал его с наличием протеинов в этих продуктах. Н. Н. Аничков с коллегами учел эти результаты и смоделировал эксперимент, доказав связь развития АС именно с желтками и содержащимся в них ХС. Кроме того, Н. Н. Аничков позже впервые описал нагруженные липидами макрофаги — так называемые *пенистые клетки* или, как он их назвал, *холестеринэстеразофагоциты* (*cholesterinesterphagozyten*). Однако автор не смог полностью понять природу этих клеток.

Через 12 лет после публикации своей ключевой работы Н. Н. Аничков писал: «Оказалось, что ХС, вводимый экспериментально в организм, всегда откладывается в строго определенных как бы предрасположенных к тому участках, между прочим, и в стенках артерий, давая типичную картину АС. Далее выяснилось, что отложение ХС образуется не только в клетках, но наряду с клетками и часто первично они возникают в межклеточном промежуточном веществе, а также в волокнах и на поверхности волокон соединительной ткани. В патогенезе АС самое главное значение имеет именно этот последний процесс, т. е., образование осадков липидов в промежуточном веществе стенок артерий» [9].

На основе доступных данных и результатов собственных экспериментов Н. Н. Аничков пришел к выводу о том, что «липоиды» «осаждаются» в стенках артерий, как и другие коллоидные вещества, и в этом процессе также участвуют клетки «ретикуло-эндотелиальной системы». Таким образом, первично понималась *инфильтративная природа АС*, в котором ХС рассматривался как *пассивный субстрат*. Последующие эксперименты на собаках и крысах, проведенные другими исследователями, не дали таких же результатов в моделировании АС, как на кроликах, и его выводы на некоторое время были отвергнуты [10, 11].

Исследования роли липопротеинов

Изучение путей биосинтеза ХС являлось следующим важным этапом в понимании атерогенеза. Значимые успехи в изучении путей синтеза ХС были достигнуты в 1950-х гг. Наиболее заметными были работы К. Bloch и Ф. Lynen, которые в 1964 г. получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за свои открытия [12, 13]. Особенный интерес среди этих исследований представляет описание Ф. Lynen и N. L. Bucher 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (англ.: *beta-hydroxy-beta-methyl-glutaryl coenzyme A*, HMG-CoA) *редуктазы* в биосинтезе ХС [10]. Полученные авторами данные позволили обратить внимание на HMG-CoA-редуктазу как на фермент, контролирующий скорость биосинтеза ХС, что в будущем имело колоссальное значение.

Следующая важная веха, укрепившая липидную теорию атерогенеза, связана с выделением и описанием липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в конце 1940–1950-х гг. J. W. Gofman, врач-физик из Калифорнийского университета в Беркли, использовал недавно изобретённую аналитическую ультрацентрифугу для разделения липопротеинов плазмы [14]. Изучение болезней сердца J. W. Gofman выбрал, так как его заинтересовали ранние исследования в России, указывающие на связь между АС и уровнем ХС в крови. Вместе с командой, в которую входили его давние коллеги F. T. Lindgren и A. V. Nichols, он по плотности выделил и описал две основные фракции — ЛПНП и липопротеины высокой плотности (ЛПВП) [15]. В мае 2007 г. *Journal of Clinical Lipidology* переиздал его классическую статью, посвященную работе его лаборатории в период с 1949 по 1955 гг., и присвоил J. W. Gofman титул «Отца клинической липидологии» [16].

Концепция окисленной модификации ЛПНП стала еще одной важной частью липидной теории атерогенеза. Предыстория этого открытия началась в 1979 г., когда молодой норвежский исследователь Т. Henriksen обратил внимание на то, что в определённых условиях ЛПНП были токсичны для культуры эндотелиальных клеток и даже приводили к их гибели. Хотя последующие работы показали, что первоначальные результаты были связаны с особенностями подготовки образцов в условиях наличия кислорода, приводящего к окислительному превращению ЛПНП, сама концепция окисленно модифицированных ЛПНП является частью текущего понимания АС [17].

Терапевтическая веха для липидной теории началась с идентификации первого ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы в 1976 г. А. Endo из компании Sankyo (Токио, Япония). Это открытие положило начало классу препаратов, известных как *статины* [18]. Статин Endo А., называемый *компактином*, был выделен из плесневого грибка

Penicillium citrinum, а в 1987 г. первым статином, одобренным для применения человеком, стал *меваалин* (известный также как *ловастатин* или Мевакор®, компания Merck), выделенный из культур гриба *Aspergillus terreus* [18]. Статины и сегодня являются ключевыми препаратами в профилактике и лечении АС.

Исследования липидного состава мембран

Дальнейшие исследования способствовали расширению понимания роли липидов за пределы того, что они являются простой морфологической основой для АС [19]. Текущая концепция предполагает, что липиды являются важными участниками многих молекулярных клеточных механизмов. Известно, что плазматическая мембрана клеток, отделяющая их цитоплазму от внешней среды, является не просто механическим барьером, но и выполняет ключевые для жизни клетки функции, так как она регулирует транспорт веществ, взаимодействие с другими клетками и т. д. [20]. В соответствии с принятой моделью жидкой мозаики, предложенной S. J. Singer и G. L. Nicolson в начале 1970-х гг. [21], плазматическая мембрана клеток представлена сложной комбинацией различных липидов, которые придают ей необходимые биофизические свойства, такие как вязкость и текучесть [22]. При этом, как считается, мембрана имеет жидкоупорядоченную фазу и неупорядоченную фазу. Упорядоченная фаза характеризуется более плотной упаковкой липидов и известна как «липидные рафты», которые богаты ХС и выполняют функцию динамических сигнальных платформ. *Концепция липидных рафтов* была предложена в 1988 г. К. Simons и G. van Meer [23]. ХС участвует в поддержании пространственной структуры плазматической мембраны, что обусловлено химической структурой его молекулы и ее пространственным расположением в плазматической мембране. Изменения в содержании ХС в плазматической мембране влияют на ее структуру, биофизические свойства и функции. ХС также может напрямую взаимодействовать со специфическими белковыми сайтами, а также влиять на латеральную диффузию белков, благодаря чему может участвовать в регуляции функции мембранных белков. Это связано с тем, что для выполнения своей специфичной функции белки должны иметь ту или иную конформацию, которая может быть достигнута только в оптимальном микроокружении, поэтому липидный состав этого микроокружения имеет ключевое значение. В этой связи снижение обратного транспорта ХС при АС и накопление его в макрофагах и липидных рафтах может способствовать их провоспалительной активации, в т. ч. за счет активации мембранных рецепторов врожденной иммунной системы, участвующих в атерогенезе.

Предполагается, что липидные рафты существуют в виде планарных и кавеоларных (кавеолы) форм. Кавеолы, впервые описанные в начале 1950-х гг., были

отнесены к липидным рафтам к 1990-м гг., что усилило к ним интерес как к динамическим сигнальным платформам. Одна из наиболее известных функций кавеол в эндотелиальных клетках включает участие в регуляции эндотелиальной NO-синтазы, ключевого источника оксида азота, выступающего в качестве важного гемодинамического регулятора в артериях, нарушение биодоступности которого при эндотелиальной дисфункции считается ключевым патогенетическим механизмом АС [24–26]. Структура кавеол поддерживается несколькими белками, необходимыми для формирования и стабилизации кавеол, в т. ч. структурным белком кавеолин-1 и адаптерным белком кавин-1 [27]. Кавеолин-1 отрицательно влияет на активность эндотелиальной синтазы оксида азота (англ.: *endothelial nitric oxide synthase*, eNOS) путем прямого взаимодействия с ферментом, что ограничивает продукцию оксида азота [28]. Нарушение структуры кавеол влияет на активацию eNOS и сосудистую реактивность [29]. Интересно, но дефицит транспортёров Abca1 и Abcg1 в эндотелиальных клетках снижает отток ХС из этих клеток, что снижает активность eNOS и усиливает воспаление, адгезию моноцитов и инфильтрацию моноцитов в атеросклеротические бляшки [30]. Эти данные усиливают понимание связи между активностью eNOS, кавеолярными липидными рафтами и уровнями ХС в них.

Помимо участия в организации мембранных молекулярных процессов, кавеолы рассматриваются в качестве *резерва поверхности плазматической мембраны*, что позволяет эндотелиальным клеткам претерпевать быстрые изменения площади клеточной поверхности [31]. Таким образом, быстрое уплощение кавеол рассматривается в качестве механизма быстрого увеличения площади поверхности эндотелиальных клеток, что предотвращает повреждение клеточной мембраны при изменении геометрии сосуда, например при изменении артериального давления [32].

Существуют убедительные доказательства, связывающие особенности сосудистой гемодинамики с локализацией атеросклеротических поражений [33, 34]. Известно, что в прямых участках артерий поток крови имеет ламинарный характер, при котором кровь перемещается слоями, параллельными сосудистой стенке. Этому соответствует высокое напряжение сдвига. Предполагается, что искривления, стенозы или разветвления артерий сопровождаются формированием неупорядоченных хаотических турбулентных потоков крови [35]. Для таких паттернов кровотока характерно неравномерное распределение малых напряжений сдвига, показателя, характеризующего воздействие на эндотелий приграничного тока крови. Принято считать, что *ламинарный кровоток считается физиологическим, в то время как появление турбулентности является атерогенным фактором* [36]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в ответ

на изменение напряжения сдвига в плазматических мембранах эндотелиальных клеток меняется упорядоченность липидов, что влияет на некоторые физические свойства плазматической мембраны, такие как *текучесть и вязкость* [37]. Напряжение сдвига при ламинарном потоке приводит к быстрому снижению липидного порядка плазматической мембраны, с наиболее выраженными изменениями в упорядоченных фазах, вследствие чего кавеолы также переходят в жидкое неупорядоченное состояние [38]. Уменьшение липидного порядка зависит от интенсивности напряжения сдвига и является обратимым. Эти биофизические характеристики плазматических мембран являются частью механизма механической трансдукции в эндотелиальных клетках, что опосредует их реакцию на изменение сосудистой гемодинамики. Действительно, эндотелиальные клетки детектируют изменение показателей сосудистой гемодинамики, включая напряжение сдвига, и реагируют на эти изменения поляризацией, которая включает изменение ориентации клеток в направлении потока крови. Поляризация предполагает изменения в расположении клеточных органелл, изменения в цитоскелете клетки, составе и структуре плазматических мембран [39]. Ряд известных данных также указывает на то, что кавеолы могут функционировать как платформы, на которых функционируют чувствительные к напряжению сдвига рецепторы, т. е. выступают в качестве платформ для механодетекции и трансдукции [40].

Таким образом, понимание роли липидов в качестве структурных и функциональных единиц молекулярных клеточных событий определяет текущее положение липидов в развитии АС. Необходимо отметить, что концепция липидных рафтов является предметом дискуссий, так как ряд ее положений вызывает вопросы у экспертного сообщества, включая размеры этих рафтов, время их существования, а также границы раздела упорядоченных и неупорядоченных липидных фаз.

Исследования роли воспаления в атерогенезе

Растущее число доказательств свидетельствует о том, что воспаление является важной частью атерогенеза. Действительно, мигрирующие из кровотока моноциты, проникая под эндотелий, способствуют этому воспалению, как и тканевые макрофаги, составляющие второй пул макрофагов в атеросклеротической бляшке. Прогрессирование АС во многом связано с поглощением макрофагами липопротеинов и превращением их в пенные клетки, которые были описаны еще Н. Н. Аничковым. Считается, что липидная (холестериновая) перегрузка макрофагов и поглощение окислительно модифицированных ЛПНП запускают провоспалительные реакции. Воспалительной активации макрофагов способствует также их холестеринная перегрузка вследствие нарушения обратного транспорта ХС с участием ABCA1 (англ.: *ATP binding cassette*

subfamily A member 1, АТФ-связывающий кассетный транспортер А1) и ABCG1 (англ.: *ATP binding cassette subfamily G member 1*, АТФ-связывающий кассетный транспортер G1) транспортеров. В нормальных условиях эти транспортеры осуществляют экспорт ХС из макрофагов во внеклеточные акцепторы, формируя ЛПВП, снижение уровня которых является еще одним предиктором АС.

Воспаление является универсальным механизмом, возникающим в ответ на различные повреждения тканей как инфекционного, так и неинфекционного характера. Врожденная иммунная система, эволюционно древняя рука иммунитета, обладает множеством перекрывающихся инструментов для инициализации и поддержания воспаления. Накопленные сведения свидетельствуют о том, что процесс воспаления имеет не только фазу инициализации, но и фазу активного разрешения. Фаза разрешения воспаления опосредована рядом биологических факторов и координируется с фазой воспаления, что вместе играет важную роль в обеспечении иммунного гомеостаза тканей. Эта координация позволяет организму контролировать воспаление, чтобы свести к минимуму повреждение тканей [41].

Ключевую роль как в поддержании, так и разрешении воспаления играют биоактивные липиды, являющиеся производными жирных кислот. Они участвуют в регуляции множества процессов, связанных с воспалением, и могут быть активно вовлечены в патогенез АС. Лейкотриены считаются важными участниками воспаления при АС. В свою очередь, в активном разрешении воспаления значимое место занимают представители семейства липидных медиаторов, которые получили название «специализированные проразрешающие медиаторы» (англ.: *specialized pro-resolving mediators*, SPM). АС характеризуется дисбалансом между продукцией провоспалительных и специализированных проразрешающих липидных медиаторов, что приводит к персистирующему воспалению [42].

Впервые о присутствии SPM в сосудистой сети и об их роли в АС сообщили в 1992 г. С. N. Serhan и его коллеги, которые показали, что ангиопластика коронарной артерии способствует высвобождению провета артерии пептидолейкотриенов и липоксина А4 [40]. Эти результаты заложили основу предположения о том, что нарушение баланса липидных медиаторов, таких как SPM и лейкотриены, может способствовать развитию АС. В 1996 г. после ряда исследований возникло понимание возможных механизмов. Было показано, что кролики, которых кормили пищей с высоким содержанием жиров и ХС, но у которых была повышенная экспрессия 15-липоксигеназы (ключевого фермента в биосинтезе SPM) в моноцитах/

макрофагах, были устойчивы к прогрессированию АС [43]. Лейкоциты кроликов с повышенной экспрессией 15-липоксигеназы характеризовались повышенной выработкой липоксинов, способствующих повышенной противовоспалительной активности [44]. В настоящий момент SPM являются активно изучаемой темой, а также оценивается терапевтический потенциал SPM, включая возможность применения их синтетических аналогов при АС.

Таким образом, липидные медиаторы как участвуют в активации и поддержании воспаления в сосудистой стенке при АС, так и могут способствовать разрешению этого воспаления. В соответствии с этой концепцией прогрессирование АС зависит от баланса про- и противовоспалительных медиаторов. При этом пути биосинтеза этих липидных медиаторов пересекаются и имеют межклеточный характер, что дополнительно усиливает понимание сложности проблемы и значимости поиска ключей к ее решению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что атеросклероз является результатом сложной цепи событий, которые протекают как в сосудистой стенке, так и за ее пределами. Эти события включают гемодинамические изменения кровотока, нарушения липидного профиля крови, эндотелиальную дисфункцию, локальное и системное воспаление с участием различных механизмов врожденной иммунной системы.

Липидная теория атерогенеза была одной из самых первых, и сегодня ее понимание значительно расширилось за пределы простой механической интерпретации процессов, происходящих в сосудистой стенке. Полученные за последние годы сведения показали многогранную роль липидов и липидных медиаторов в качестве участников структурных, метаболических и иммунных механизмов, которые связаны с атерогенезом. Лучшее понимание этих механизмов позволит улучшить качество диагностики и лечения для всех пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Финансирование. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interests. The author declare that there is no external funding for the study.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., и др. Биомаркеры апоптоза и пролиферации клеток в диагностике прогрессирования атеросклероза в различных сосудистых бассейнах // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2022. Т. 30, № 2. С. 243–252. doi: [10.17816/PAVLOVJ88938](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ88938)
2. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Ермаков Д.Ю., и др. Сравнительные результаты стандартного коронарного шунтирования, этапной гибридной реваскуляризации миокарда и сугубо эндоваскулярной коронарной коррекции у пациентов с ИБС в отдаленные сроки после операции // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2024. Т. 32, № 3. С. 347–358. doi: [10.17816/PAVLOVJ632376](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ632376)
3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., и др. Динамика изменения когнитивных функций у пациентов, перенесших вмешательство на каротидном бассейне // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2022. Т. 30, № 2. С. 261–270. doi: [10.17816/PAVLOVJ100037](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ100037)
4. Закеяев А.Б., Виноградов Р.А., Сухоручкин П.В., и др. Предикторы отдаленных осложнений бедренно-подколенного шунтирования аутовенозным трансплантатом // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2022. Т. 30, № 2. С. 213–222. doi: [10.17816/PAVLOVJ96438](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ96438)
5. Luca A.C., David S.G., David A.G., et al. Atherosclerosis from Newborn to Adult — Epidemiology, Pathological Aspects, and Risk Factors // *Life (Basel)*. 2023. Vol. 13, No. 10. P. 2056. doi: [10.3390/life13102056](https://doi.org/10.3390/life13102056)
6. Marchand F. Über Arteriosklerose. In: Von Leyden E., Pfeiffer E. Verhandlungen des Kongresses für Innere Medizin. Einundzwanzigster Kongress; Leipzig, 1904. Wiesbaden: Verlag von J. F. Bergmann; 1904. Vol. 18–21. P. 23–59.
7. Anitschkow N., Chalataw S. Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse // *Zentrbl. Allg. Pathol.* 1913. Vol. 24. P. 1–9.
8. Ignatowski A. Über die Wirkung des tierischen Eiweißes auf die Aorta und die parenchymatösen Organe der Kaninchen // *Virchows Arch. path Anat.* 1909. Vol. 198. P. 248–270. doi: [10.1007/BF01949591](https://doi.org/10.1007/BF01949591)
9. Аничков Н.Н. О местах осаждения коллоидных субстанций в организме // *Терапевтический архив*. 1925. Т. 3, № 1. P. 19–26.
10. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part I // *J. Lipid Res.* 2004. Vol. 45, No. 9. P. 1583–1593. doi: [10.1194/jlr.r400003-jlr200](https://doi.org/10.1194/jlr.r400003-jlr200)
11. Püllmann A. [Feodor Lynen and Konrad Bloch. Nobel Prize winners for medicine and physiology, 1964] // *Münch. Med. Wochenschr.* 1965. Vol. 107, No. 35. P. 1666–1669.
12. Bloch K. The biological synthesis of cholesterol // *Science*. 1965. Vol. 150, No. 3692. P. 19–28. doi: [10.1126/science.150.3692.19](https://doi.org/10.1126/science.150.3692.19)
13. Bucher N.L., Overath P., Lynen F. Beta-Hydroxy-beta-methyl-glutaryl coenzyme A reductase, cleavage and condensing enzymes in relation to cholesterol formation in rat liver // *Biochim. Biophys. Acta*. 1960. Vol. 40. P. 491–501. doi: [10.1016/0006-3002\(60\)91390-1](https://doi.org/10.1016/0006-3002(60)91390-1)
14. Gofman J.W., Glazier F., Tamplin A., et al. Lipoproteins, coronary heart disease, and atherosclerosis // *Physiol. Rev.* 1954. Vol. 34, No. 3. P. 589–607. doi: [10.1152/physrev.1954.34.3.589](https://doi.org/10.1152/physrev.1954.34.3.589)
15. Gofman J.W., Lindgren F.T., Elliott H. Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum // *J. Biol. Chem.* 1949. Vol. 179, No. 2. P. 973–979.
16. Gofman J.W., Delalla O., Glazier F., et al. The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary heart disease // *J. Clin. Lipidol.* 2007. Vol. 1, No. 2. P. 104–141. doi: [10.1016/j.jacl.2007.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2007.03.001)
17. Steinberg D., Witztum J.L. Oxidized Low-Density Lipoprotein and Atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30, No. 12. P. 2311–2316. doi: [10.1161/atvbaha.108.179697](https://doi.org/10.1161/atvbaha.108.179697)
18. Endo A., Kuroda M., Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity // *FEBS Lett.* 1976. Vol. 72, No. 2. P. 323–326. doi: [10.1016/0014-5793\(76\)80996-9](https://doi.org/10.1016/0014-5793(76)80996-9)
19. Котляров С.Н., Котлярова А.А. Сравнительная оценка роли липидного обмена и системного воспаления в развитии атеросклероза на животных моделях // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2021. Т. 29, № 1. С. 134–146. doi: [10.23888/PAVLOVJ2021291134-146](https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2021291134-146)
20. Alberts A.W., Chen J., Kuron G., et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1980. Vol. 77, No. 7. P. 3957–3961. doi: [10.1073/pnas.77.7.3957](https://doi.org/10.1073/pnas.77.7.3957)
21. Singer S.J., Nicolson G.L. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes // *Science*. 1972. Vol. 175, No. 4023. P. 720–731. doi: [10.1126/science.175.4023.720](https://doi.org/10.1126/science.175.4023.720)
22. Filippini A., D'Alessio A. Caveolae and Lipid Rafts in Endothelium: Valuable Organelles for Multiple Functions // *Biomolecules*. 2020. Vol. 10, No. 9. P. 1218. doi: [10.3390/biom10091218](https://doi.org/10.3390/biom10091218)
23. Simons K., van Meer G. Lipid sorting in epithelial cells // *Biochemistry*. 1988. Vol. 27, No. 17. P. 6197–6202. doi: [10.1021/bi00417a001](https://doi.org/10.1021/bi00417a001)
24. Matthaues C., Taraska J.W. Energy and Dynamics of Caveolae Trafficking // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 8. P. 614472. doi: [10.3389/fcell.2020.614472](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.614472)
25. Tran J., Magenau A., Rodriguez M., et al. Activation of Endothelial Nitric Oxide (eNOS) Occurs through Different Membrane Domains in Endothelial Cells // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No. 3. P. e0151556. doi: [10.1371/journal.pone.0151556](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151556)
26. Shaul P.W. Endothelial nitric oxide synthase, caveolae and the development of atherosclerosis // *J. Physiol.* 2003. Vol. 547, Pt. 1. P. 21–33. doi: [10.1113/jphysiol.2002.031534](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.031534)
27. Krishna A., Sengupta D. Interplay between Membrane Curvature and Cholesterol: Role of Palmitoylated Caveolin-1 // *Biophys. J.* 2019. Vol. 116, No. 1. P. 69–78. doi: [10.1016/j.bpj.2018.11.3127](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2018.11.3127)
28. Mineo C., Shaul P.W. Regulation of eNOS in caveolae // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012. Vol. 729. P. 51–62. doi: [10.1007/978-1-4614-1222-9_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1222-9_4)
29. Li Q., Zhang Q., Wang M., et al. Eicosapentaenoic acid modifies lipid composition in caveolae and induces translocation of endothelial nitric oxide synthase // *Biochimie*. 2007. Vol. 89, No. 1. P. 169–177. doi: [10.1016/j.biochi.2006.10.009](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2006.10.009)
30. Westerterp M., Tsuchiya K., Tattersall I.W., et al. Deficiency of ATP-Binding Cassette Transporters A1 and G1 in Endothelial Cells Accelerates Atherosclerosis in Mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016. Vol. 36, No. 7. P. 1328–1337. doi: [10.1161/atvbaha.115.306670](https://doi.org/10.1161/atvbaha.115.306670)
31. Sinha B., Köster D., Ruez R., et al. Cells respond to mechanical stress by rapid disassembly of caveolae // *Cell*. 2011. Vol. 144, No. 3. P. 402–413. doi: [10.1016/j.cell.2010.12.031](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.12.031)
32. Keren K. Cell motility: the integrating role of the plasma membrane // *Eur. Biophys. J.* 2011. Vol. 40, No. 9. P. 1013–1027. doi: [10.1007/s00249-011-0741-0](https://doi.org/10.1007/s00249-011-0741-0)

33. Giddens D.P., Zarins C.K., Glagov S. The Role of Fluid Mechanics in the Localization and Detection of Atherosclerosis // *J. Biomech. Eng.* 1993. Vol. 115, No. 4B. P. 588–594. doi: [10.1115/1.2895545](https://doi.org/10.1115/1.2895545)
34. Cameron J.N., Mehta O.H., Michail M., et al. Exploring the relationship between biomechanical stresses and coronary atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2020. Vol. 302. P. 43–51. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.011](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.011)
35. Gimbrone M.A. Jr., García-Cardeña G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis // *Cardiovasc. Pathol.* 2013. Vol. 22, No. 1. P. 9–15. doi: [10.1016/j.carpath.2012.06.006](https://doi.org/10.1016/j.carpath.2012.06.006)
36. Fernandes D.C., Araujo T.L.S., Laurindo F.R.M., et al. Chapter 7. Hemodynamic Forces in the Endothelium: From Mechanotransduction to Implications on Development of Atherosclerosis. In: Da Luz P.L., Libby P., Laurindo F.R.M., et al., editors. *Endothelium and Cardiovascular Diseases. Vascular Biology and Clinical Syndromes*. Mica Haley, Sao Paulo: Academic Press; 2018. P. 85–95. doi: [10.1016/B978-0-12-812348-5.00007-6](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812348-5.00007-6)
37. Haidekker M.A., L'Heureux N., Frangos J.A. Fluid shear stress increases membrane fluidity in endothelial cells: a study with DCVJ fluorescence // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000. Vol. 278, No. 4. P. H1401–H1406. doi: [10.1152/ajpheart.2000.278.4.h1401](https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.4.h1401)
38. Yamamoto K., Ando J. Endothelial cell and model membranes respond to shear stress by rapidly decreasing the order of their lipid phases // *J. Cell Sci.* 2013. Vol. 126, Pt. 5. P. 1227–1234. doi: [10.1242/jcs.119628](https://doi.org/10.1242/jcs.119628)
39. Kotlyarov S. Diversity of Lipid Function in Atherogenesis: A Focus on Endothelial Mechanobiology // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, No. 21. P. 11545. doi: [10.3390/ijms222111545](https://doi.org/10.3390/ijms222111545)
40. Serhan C.N. Resolution Phase of Inflammation: Novel Endogenous Anti-Inflammatory and Proresolving Lipid Mediators and Pathways // *Annu. Rev. Immunol.* 2007. Vol. 25. P. 101–137. doi: [10.1146/annurev.immunol.25.022106.141647](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141647)
41. Kasikara C., Doran A.C., Cai B., et al. The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis // *J. Clin. Invest.* 2018. Vol. 128, No. 7. P. 2713–2723. doi: [10.1172/jci97950](https://doi.org/10.1172/jci97950)
42. Brezinski D.A., Nesto R.W., Serhan C.N. Angioplasty triggers intracoronary leukotrienes and lipoxin A4. Impact of aspirin therapy // *Circulation*. 1992. Vol. 86, No. 1. P. 56–63. doi: [10.1161/01.cir.86.1.56](https://doi.org/10.1161/01.cir.86.1.56)
43. Shen J., Herderick E., Cornhill J.F., et al. Macrophage-mediated 15-lipoxygenase expression protects against atherosclerosis development // *J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 98, No. 10. P. 2201–2208. doi: [10.1172/jci119029](https://doi.org/10.1172/jci119029)
44. Serhan C.N., Jain A., Marleau S., et al. Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators // *J. Immunol.* 2003. Vol. 171, No. 12. P. 6856–6865. doi: [10.4049/jimmunol.171.12.6856](https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.12.6856)

REFERENCES

1. Kalinin RE, Suchkov IA, Klimentova EA, et al. Biomarkers of Apoptosis and Cell Proliferation in Diagnosing the Progression of Atherosclerosis in Different Vascular Pools. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2022;30(2):243–52. (In Russ). doi: [10.17816/PAVLOVJ88938](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ88938)
2. Shevchenko YL, Borshchev GG, Ermakov DY, et al. Comparative Results of Standard Coronary Artery Bypass Grafting, Staged Hybrid Myocardial Revascularization and Purely Endovascular Correction in Patients with Coronary Artery Disease in Long-Term Period after Surgery. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2024;32(3):347–58. (In Russ). doi: [10.17816/PAVLOVJ632376](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ632376)
3. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, et al. Dynamics of the Alterations of Cognitive Functions in Patients with Past Interventions on the Carotid System. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2022;30(2):261–70. (In Russ). doi: [10.17816/PAVLOVJ100037](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ100037)
4. Zakeryaev AB, Vinogradov RA, Sukhoruchkin PV, et al. Predictors of Long-Term Complications of Femoropopliteal Bypass with Autovenous Graft. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2022;30(2):213–22. (In Russ). doi: [10.17816/PAVLOVJ96438](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ96438)
5. Luca AC, David SG, David AG, et al. Atherosclerosis from Newborn to Adult — Epidemiology, Pathological Aspects, and Risk Factors. *Life (Basel)*. 2023;13(10):2056. doi: [10.3390/life13102056](https://doi.org/10.3390/life13102056)
6. Marchand F. Über Arteriosklerose. In: *Von Leyden E, Pfeiffer E. Verhandlungen des Kongresses für Innere Medizin. Einundzwanzigster Kongress; Leipzig; 1904*. Wiesbaden: Verlag von J. F. Bergmann; 1904. Vol. 18–21. P. 23–59. (In German).
7. Anitschkow N., Chalатов S. Ueber experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung fuer die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. *Zentrbl Allg Pathol.* 1913;24:P. 1–9. (In German).
8. Ignatowski A. Über die Wirkung des tierischen Eiweißes auf die Aorta und die parenchymatösen Organe der Kaninchen. *Virchows Arch Path Anat.* 1909;198:248–70. (In German). doi: [10.1007/BF01949591](https://doi.org/10.1007/BF01949591)
9. Anichkov NN. O mestakh osazhdeniya kolloidnykh substantsiy v organizme. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 1925;3(1):19–26. (In Russ).
10. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part I. *J Lipid Res.* 2004;45(9):1583–93. doi: [10.1194/jlr.r400003-jlr200](https://doi.org/10.1194/jlr.r400003-jlr200)
11. Püllmann A. [Feodor Lynen and Konrad Bloch. Nobel Prize winners for medicine and physiology, 1964]. *Münch Med Wochenschr.* 1965; 107(35):1666–9.
12. Bloch K. The biological synthesis of cholesterol. *Science.* 1965; 150(3692):19–28. doi: [10.1126/science.150.3692.19](https://doi.org/10.1126/science.150.3692.19)
13. Bucher NL, Overath P, Lynen F. Beta-Hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase, cleavage and condensing enzymes in relation to cholesterol formation in rat liver. *Biochim Biophys Acta.* 1960;40:491–501. doi: [10.1016/0006-3002\(60\)91390-1](https://doi.org/10.1016/0006-3002(60)91390-1)
14. Gofman JW, Glazier F, Tamplin A, et al. Lipoproteins, coronary heart disease, and atherosclerosis. *Physiol Rev.* 1954;34(3):589–607. doi: [10.1152/physrev.1954.34.3.589](https://doi.org/10.1152/physrev.1954.34.3.589)
15. Gofman JW, Lindgren FT, Elliott H. Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum. *J Biol Chem.* 1949;179(2):973–9.
16. Gofman JW, Delalla O, Glazier F, et al. The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary heart disease. *J Clin Lipidol.* 2007;1(2):104–41. doi: [10.1016/j.jacl.2007.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2007.03.001)
17. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized Low-Density Lipoprotein and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(12):2311–6. doi: [10.1161/atvbaha.108.179697](https://doi.org/10.1161/atvbaha.108.179697)
18. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett.* 1976;72(2):323–6. doi: [10.1016/0014-5793\(76\)80996-9](https://doi.org/10.1016/0014-5793(76)80996-9)

19. Kotlyarov SN, Kotlyarova AA. Role of lipid metabolism and systemic inflammation in the development of atherosclerosis in animal models. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(1):134–46. (In Russ). doi: [10.23888/PAVLOVJ2021291134-146](https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2021291134-146)
20. Alberts AW, Chen J, Kuron G, et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77(7):3957–61. doi: [10.1073/pnas.77.7.3957](https://doi.org/10.1073/pnas.77.7.3957)
21. Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*. 1972;175(4023):720–31. doi: [10.1126/science.175.4023.720](https://doi.org/10.1126/science.175.4023.720)
22. Filippini A, D'Alessio A. Caveolae and Lipid Rafts in Endothelium: Valuable Organelles for Multiple Functions. *Biomolecules*. 2020;10(9):1218. doi: [10.3390/biom10091218](https://doi.org/10.3390/biom10091218)
23. Simons K, van Meer G. Lipid sorting in epithelial cells. *Biochemistry*. 1988;27(17):6197–202. doi: [10.1021/bi00417a001](https://doi.org/10.1021/bi00417a001)
24. Matthaeus C, Taraska JW. Energy and Dynamics of Caveolae Trafficking. *Front Cell Dev Biol*. 2021;8:614472. doi: [10.3389/fcell.2020.614472](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.614472)
25. Tran J, Magenau A, Rodriguez M, et al. Activation of Endothelial Nitric Oxide (eNOS) Occurs through Different Membrane Domains in Endothelial Cells. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151556. doi: [10.1371/journal.pone.0151556](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151556)
26. Shaul PW. Endothelial nitric oxide synthase, caveolae and the development of atherosclerosis. *J Physiol*. 2003;547(Pt 1):21–33. doi: [10.1113/jphysiol.2002.031534](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.031534)
27. Krishna A, Sengupta D. Interplay between Membrane Curvature and Cholesterol: Role of Palmitoylated Caveolin-1. *Biophys J*. 2019;116(1):69–78. doi: [10.1016/j.bpj.2018.11.3127](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2018.11.3127)
28. Mineo C, Shaul PW. Regulation of eNOS in caveolae. *Adv Exp Med Biol*. 2012;729:51–62. doi: [10.1007/978-1-4614-1222-9_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1222-9_4)
29. Li Q, Zhang Q, Wang M, et al. Eicosapentaenoic acid modifies lipid composition in caveolae and induces translocation of endothelial nitric oxide synthase. *Biochimie*. 2007;89(1):169–77. doi: [10.1016/j.biochi.2006.10.009](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2006.10.009)
30. Westerterp M, Tsuchiya K, Tattersall IW, et al. Deficiency of ATP-Binding Cassette Transporters A1 and G1 in Endothelial Cells Accelerates Atherosclerosis in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(7):1328–37. doi: [10.1161/atvbaha.115.306670](https://doi.org/10.1161/atvbaha.115.306670)
31. Sinha B, Köster D, Ruez R, et al. Cells respond to mechanical stress by rapid disassembly of caveolae. *Cell*. 2011;144(3):402–13. doi: [10.1016/j.cell.2010.12.031](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.12.031)
32. Keren K. Cell motility: the integrating role of the plasma membrane. *Eur Biophys J*. 2011;40(9):1013–27. doi: [10.1007/s00249-011-0741-0](https://doi.org/10.1007/s00249-011-0741-0)
33. Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. The Role of Fluid Mechanics in the Localization and Detection of Atherosclerosis. *J Biomech Eng*. 1993;115(4B):588–94. doi: [10.1115/1.2895545](https://doi.org/10.1115/1.2895545)
34. Cameron JN, Mehta OH, Michail M, et al. Exploring the relationship between biomechanical stresses and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2020;302:43–51. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.011](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.011)
35. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*. 2013;22(1):9–15. doi: [10.1016/j.carpath.2012.06.006](https://doi.org/10.1016/j.carpath.2012.06.006)
36. Fernandes DC, Araujo TLS, Laurindo FRM, et al. Chapter 7. Hemodynamic Forces in the Endothelium: From Mechanotransduction to Implications on Development of Atherosclerosis. In: *Da Luz PL, Libby P, Laurindo FRM, et al., editors. Endothelium and Cardiovascular Diseases. Vascular Biology and Clinical Syndromes*. Mica Haley, Sao Paulo: Academic Press; 2018. P. 85–95. doi: [10.1016/B978-0-12-812348-5.00007-6](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812348-5.00007-6)
37. Haidekker MA, L'Heureux N, Frangos JA. Fluid shear stress increases membrane fluidity in endothelial cells: a study with DCVJ fluorescence. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(4):H1401–6. doi: [10.1152/ajpheart.2000.278.4.h1401](https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.4.h1401)
38. Yamamoto K, Ando J. Endothelial cell and model membranes respond to shear stress by rapidly decreasing the order of their lipid phases. *J Cell Sci*. 2013;126(Pt 5):1227–34. doi: [10.1242/jcs.119628](https://doi.org/10.1242/jcs.119628)
39. Kotlyarov S. Diversity of Lipid Function in Atherogenesis: A Focus on Endothelial Mechanobiology. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11545. doi: [10.3390/ijms222111545](https://doi.org/10.3390/ijms222111545)
40. Serhan CN. Resolution Phase of Inflammation: Novel Endogenous Anti-Inflammatory and Proresolving Lipid Mediators and Pathways. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:101–37. doi: [10.1146/annurev.immunol.25.022106.141647](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141647)
41. Kasikara C, Doran AC, Cai B, et al. The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2018;128(7):2713–23. doi: [10.1172/jci97950](https://doi.org/10.1172/jci97950)
42. Brezinski DA, Nesto RW, Serhan CN. Angioplasty triggers intracoronary leukotrienes and lipoxin A4. Impact of aspirin therapy. *Circulation*. 1992;86(1):56–63. doi: [10.1161/01.cir.86.1.56](https://doi.org/10.1161/01.cir.86.1.56)
43. Serhan CN, Jain A, Marleau S, et al. Macrophage-mediated 15-lipoxygenase expression protects against atherosclerosis development. *J Clin Invest*. 1996;98(10):2201–8. doi: [10.1172/jci119029](https://doi.org/10.1172/jci119029)
44. Serhan CN, Jain A, Marleau S, et al. Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators. *J Immunol*. 2003;171(12):6856–65. doi: [10.4049/jimmunol.171.12.6856](https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.12.6856)

ОБ АВТОРЕ

Котляров Станислав Николаевич, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7083-2692>;
eLibrary SPIN: 3341-9391; e-mail: 79065410775@yandex.ru

AUTHOR'S INFO

Stanislav N. Kotlyarov, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7083-2692>;
eLibrary SPIN: 3341-9391; e-mail: 79065410775@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author