

Алесенко А. В.¹, Затейщиков Д. А.^{2,3}, Лебедев А. Т.⁴, Курочкин И. Н.¹

¹ ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эммануэля» РАН, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

УЧАСТИЕ СФИНГОЛИПИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Ключевые слова: атеросклероз, сфинголипиды, церамиды, сфингозин, масс-спектрометрия.

Ссылка для цитирования: Алесенко А. В., Затейщиков Д. А., Лебедев А. Т., Курочкин И. Н.

Участие сфинголипидов в патогенезе атеросклероза. *Кардиология*. 2019;59(8):77–87.

РЕЗЮМЕ

Наиболее клинически значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является нарушение липидного обмена. В процессе диагностики ишемической болезни сердца и других ССЗ проводится определение уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов. Однако в последние годы пристальное внимание уделяется пересечению метаболических путей биосинтеза холестерина и сфинголипидов – группы липидов, в состав которых входит молекула алифатического спирта сфингозина. К ним относятся сфингомиелины, цереброзиды, ганглиозиды и церамиды, сфингозины и сфингозин-1-фосфат (С1Ф). Церамиды и сфингозины обладают проапоптотическими свойствами, а С1Ф защищает клетки от апоптоза. Особое внимание в качестве индуктора ССЗ привлекает церамид. Установлено, что агрегированные липопротеины, изолированные из атеросклеротических зон, обогащены церамидами. Уровень церамида и сфингозина повышается при ишемии/реперфузии сердца, в зоне инфаркта и в крови, а также при гипертонической болезни. С1Ф обладает ярко выраженными кардиопротективными свойствами. Его содержание резко уменьшается при ишемии и инфаркте миокарда. Особую функцию С1Ф выполняет в структуре липопротеидов высокой плотности, являясь одним из главных липидных компонентов этих липопротеидов, что определяет их множественные функции. В последнее время интенсивно ведутся работы по созданию препаратов, способных корректировать метаболизм С1Ф. Наиболее удачными являются препараты, которые в качестве мишени используют рецепторы С1Ф, поскольку все его действия осуществляются через рецепторы. Увеличение содержания церамида и сфингозина и снижение уровня С1Ф в плазме крови может быть важным фактором в развитии атеросклероза. Предлагается использовать определение уровня сфинголипидов в плазме крови для ранней диагностики ишемии сердца и при артериальной гипертензии. В качестве основного метода тестирования этих липидов предполагается использование хромато-масс-спектрометрии.

Alessenko A. V.¹, Zateyshchikov D. A.^{2,3}, Lebedev A. T.⁴, Kurochkin I. N.¹

¹ N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital № 51, Moscow, Russia

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

PARTICIPATION OF SPHINGOLIPIDS IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

Keywords: atherosclerosis; cardiovascular diseases; lipoproteins; sphingomyelins.

For citation: Alessenko A. V., Zateyshchikov D. A., Lebedev A. T., Kurochkin I. N.

Participation of Sphingolipids in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2019;59(8):77–87.

SUMMARY

Lipid metabolism disorders are the most significant risk factor of development of cardiovascular diseases (CVD). In the process of diagnosing ischemic heart disease and other cardiovascular pathologies, levels of total cholesterol, low- and high- density lipoprotein cholesterol, triglycerides are determined. However, in recent years, close attention has been paid to the intersection of the metabolic pathways of the biosynthesis of cholesterol and sphingolipids. Sphingolipids – a group of lipids, which include a molecule of aliphatic alcohol sphingosine. This group includes sphingomyelins, cerebroside, gangliosides and ceramides, sphingosines and sphingosine-1-phosphate (S-1-P). Ceramides and sphingosines have pro-apoptotic properties, and S-1-P protects cells from apoptosis. Particular attention as inducer CVD attracts ceramide. It has been established that aggregated lipoproteins isolated from atherosclerotic zones are enriched with ceramides. The level of ceramide and sphingosine increases with ischemia/reperfusion of the heart, in the infarction zone and in the blood, and also in hypertensive disease. S-1-P has a pronounced cardioprotective properties. Its content sharply decreases with ischemia and myocardial infarction. S-1-P performs a special function in the structure of high-density lipoproteins

(HDL), being one of the main lipid components of these lipoproteins, which determines their multiple functions. Recently, work has been underway to create drugs that can correct the metabolism of S-1-P. The most successful drugs are those that use the S-1-P receptor as a target, since all of its actions are carried out through receptors. Increasing ceramide and sphingosine and reducing blood plasma level of S-1-P can be an important factor in the development of atherosclerosis. It is proposed to use the determination of the level of sphingolipids in blood plasma for early diagnosis of cardiac ischemia and in arterial hypertension. Chromatography-mass spectrometry has been suggested as the main method for testing these lipids.

Information about the corresponding author: Alessenko Alisa V. – MD, professor. E-mail: ales@sky.chph.ras.ru

Несмотря на то что исследования, посвященные роли нарушения обмена липидов при развитии атеросклероза, имеют длительную историю, до настоящего времени не существует единого мнения по поводу точных механизмов их участия. Более того, у значительного числа больных атеросклеротический процесс не сопровождается сдвигами уровня стандартных факторов (уровня общего холестерина – ХС, ХС липопротеидов низкой плотности – ЛНП).

Существует несколько классификаций липидов [1]. В настоящее время все липиды разделяют на 8 подклассов – жирные кислоты, глицеролипиды, глицерофосфолипиды, сфинголипиды, стеролы, пренольные липиды, сахаролипиды и поликетиды [2]. В начале 2018 г. в базе данных «Lipid Maps» (<http://www.lipidmaps.org>) содержалось описание более 40 тыс. различных веществ, относящихся к липидам [3].

В последние годы после разработки относительно простых методик, позволяющих анализировать изменения в липидоме, появилась возможность исследовать пересечение метаболических путей биосинтеза ХС и сфинголипидов. Сфинголипиды – группа липидов, в состав которых входит молекула алифатического спирта сфингозина. К ним относятся сфингомиелины, цереброзиды, ганглиозиды, церамиды, сфингозины, сфингозин-1-фосфат (С1Ф) и т. д. [4]. Установлено, что катаболизм сфинголипидов связан с катаболизмом ХС [5]. Однако точный механизм этого взаимодействия до сих пор неизвестен. Показано, что нарушения в одном из них четко отражаются на катаболизме другого липида. Например, гидролиз сфинголипидов влияет на метаболизм ХС. Активация сфингомиелиназы увеличивает этерификацию ХС без увеличения количества клеточного ХС [6]. А сфингозин, который является продуктом ферментативной деградации церамида, ингибирует этерификацию ХС [7]. Генетически обусловленные метаболические расстройства, такие, как болезни Фабри, Ниманна–Пика, Гоше и др., при которых обнаружены дефекты ферментных систем метаболизма сфинголипидов, имеют одним из своих проявлений развитие сердечной недостаточности и потенциально фатальные аритмии.

Таким образом, существенными факторами, влияющими на процессы атерогенеза, могут быть нарушения метаболизма сфинголипидов. Настоящий обзор посвящен анализу накопленных данных, касающихся этого вопроса.

Метаболизм сфинголипидов

Сфинголипиды представляют собой высокоактивные соединения, которые не только служат компонентами мембраны, но и участвуют в регулировании пролиферации, дифференцировке клеток, межклеточных взаимодействиях, миграции клеток, внеклеточной и внутриклеточной передаче сигналов и в гибели клеток [4, 8]. Участие в перечисленных процессах специфично для определенных подклассов сфинголипидов, но внутри каждого подкласса наличие или отсутствие определенных двойных связей может иметь существенное влияние на их функции [4].

Основным структурным элементом сфинголипидов является сфингозин. В его состав входят заряженные группы, такие как этаноламин, серин или холин, которые через амидную связь связываются с жирными кислотами. Церамиды состоят из жирной кислоты, прикрепленной посредством амидной связи к сфингозину. Церамид является предшественником сфингомиелина, в составе которого фосфоэтаноллин или фосфоэтаноллин прикреплены к 1-гидрокси-группе церамида. Церамиды могут деацилироваться до сфингозина, который фосфорилируется, образуя С1Ф. Глико-сфинголипиды также являются производными церамида, к которому добавляется один или несколько сахарных остатков, присоединенных с помощью гликозидной связи к концевой гидроксильной группе церамида (рис. 1).

Сфинголипидный метаболизм является чрезвычайно сложным процессом и включает сотни соединений и метаболических путей [8] (рис. 2). Синтез церамида *de novo* осуществляется на плазматическом ретикулуме путем конденсации серина и пальмитоил-СоА с помощью пальмитоилтрансферазы с образованием 3-кето-дигидросфингозина, с последующим его восстановлением до дигидросфингози-

Рисунок 1. Структурные формулы сфинголипидов

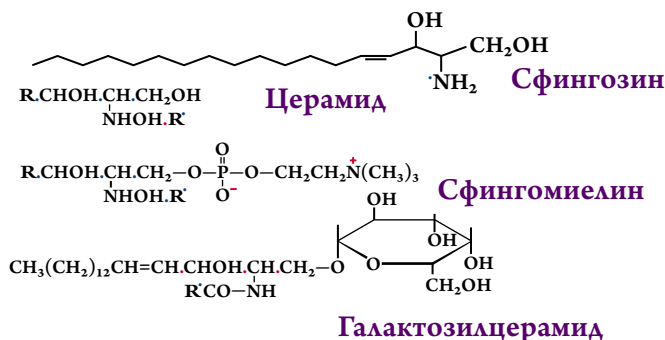
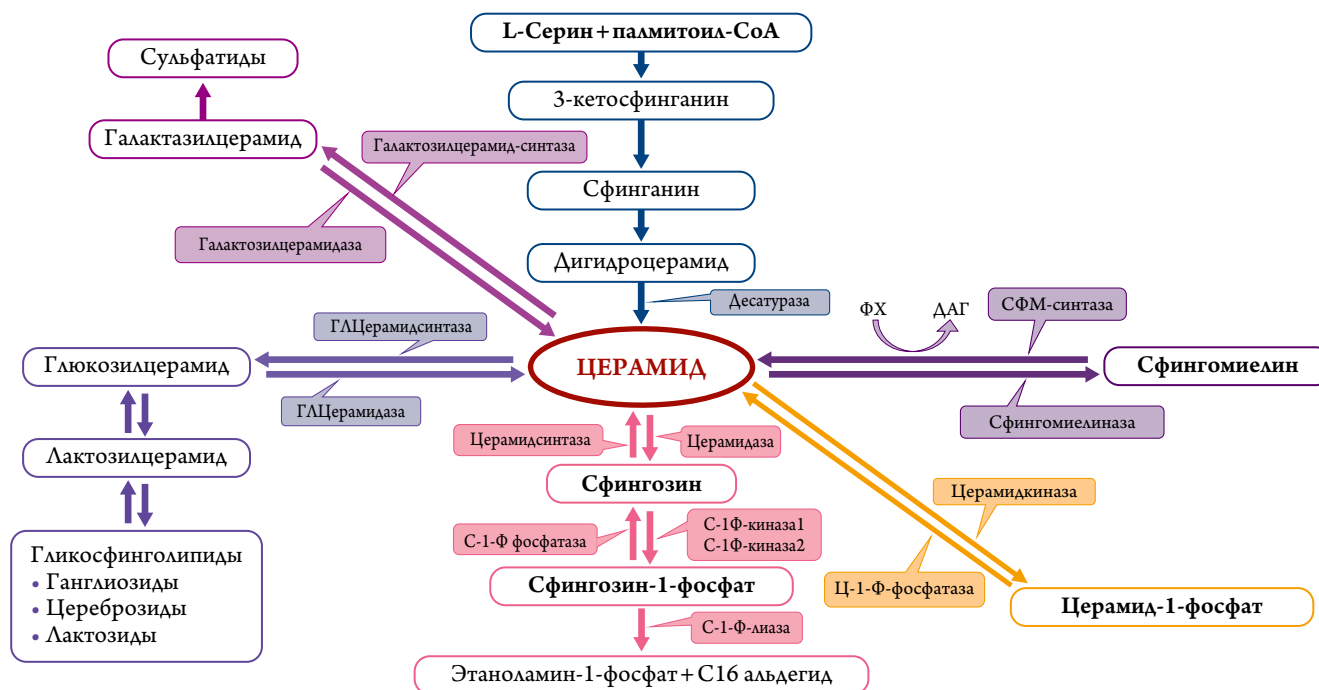


Рисунок 2. Метаболизм сфинголипидов



ГЛЦ – глюкозилцерамид; ДАГ – диацилглицерин; СФМ – сфингомиелин; ФХ – фосфатидилхолин.

на с помощью 3-кето-дигидросфингозинредуктазы, которой N-ацилируется церамидсинтазой до дигидроцерамида. Этот метаболит превращается в церамид с помощью дигидроцерамиддесатуразы. У млекопитающих ацильная цепь церамида содержит от 16 до 26 углеродных атомов, в зависимости от типа церамидсинтазы, участвующей в синтезе церамида. Известно 6 церамидсинтаз (CerS1–CerS6), которые включают жирные кислоты с разным количеством углеродных атомов. CerS1 включает жирную кислоту C18, CerS2: C20-C26, CerS3: C18 и C24, CerS4: C18 и C20, CerS5: C16, CerS6: C14 и C16. Однако кроме перечисленных церамидсинтаз в синтезе церамида участвуют и другие ферменты, в частности, сфингомиелиназы и церамидазы [9].

Сфингомиелиназы гидролизуют сфингомиелин до церамида и фосфохолина [4, 8, 10]. Сфингомиелиназы (нейтральная, кислая и щелочная) характеризуются определенными различиями по pH, при которых они достигают максимума активности, по локализации в клетке и зависимости от ионов металлов. Семейство нейтральных сфингомиелиназ, наивысшая активность которых проявляется при pH 7,4, представлено 3 видами. Нейтральная сфингомиелиназа-1 является Mg²⁺-зависимой с молекулярной массой 47,5 кДа и локализуется в эндоплазматическом ретикулуме, а нейтральная сфингомиелиназа-2 – в аппарате Гольджи [4, 8]. Нейтральную сфингомиелиназу-3 можно обнаружить в аппарате Гольджи, эндоплазматическом ретикулуме и плазматической мембране. Кислая сфингомиелиназа является Zn²⁺-зависимой и преимущественно локализуется в лизосомах [4, 10]. Структура

щелочной сфингомиелиназы отличается от других типов сфингомиелиназ (она принадлежит семейству нуклеотидпирофосфатаз/фосфодиэстераз), но ее ферментативные свойства совпадают с другими ферментами, расщепляющими сфингомиелин до церамида [4]. О функциональной роли нейтральных сфингомиелиназ-1 и -3 до сих пор мало сведений, в то время как роль нейтральной сфингомиелиназы-2 вполне доказана в передаче внутриклеточного сигнала и патогенезе ряда неврологических заболеваний [4].

Церамид превращается в сфингомиелин путем переноса фосфохолиновой группы с помощью фосфатидилхолинтрансферазы из фосфатидилхолина на церамид. Такой тип фосфатидилхолинтрансферазы называется сфингомиелинсинтазой (СМС). Обнаружено два типа фермента – СМС1 и СМС2. У человека СМС1 локализуется в аппарате Гольджи, в то время как СМС2 первоначально появляется на плазматической мембране [11].

Кроме участия в синтезе сфингомиелина, церамид может превращаться в сфингозин и жирные кислоты при действии церамидаз. Подобно сфингомиелиназам церамидазы также различаются по pH оптимуму их ферментативной активности и локализации в клеточном пространстве. К настоящему времени известно 5 церамидаз [9]. Кислая церамидаза локализована в лизосомальных компартментах, нейтральная церамидаза преимущественно находится в плазматической мембране, 3 щелочных церамидазы обнаружены в аппарате Гольджи и плазматической мембране. Установлено, что церамид и сфингозин обладают проапоптотическими свойствами.

Сфингозин превращается с помощью сфингозинкиназы в С1Ф [9, 12]. Уровень С1Ф регулируется активностью двух ферментов: сфингозинкиназы [13] и сфингозин-1-фосфатазы [14]. Существует значительное количество данных, указывающих, что продукты данного метаболического пути принимают участие в процессах регуляции апоптоза, воспаления, миграции клеток, процессах клеточной дифференцировки, формирования чувствительности клеток к инсулину, т. е. в том комплексе реакций, которые принимают участие в атерогенезе. В то же время ключевая роль этих факторов не очевидна и нуждается в дальнейшем изучении. Кроме того, поскольку в метаболизме сфинголипидов принимает участие значительное число ферментов (по некоторым сведениям, их насчитывается около 40), нельзя исключить, что варианты соответствующих генов могут играть патологическую роль и отвечать за наследование атеросклероза. Возможно, исследования в этой области смогут раскрыть механизм его развития в отсутствие значительных изменений традиционных маркеров нарушения липидного обмена. По крайней мере уже описано участие сфингомиелинсинтазы в развитии экспериментального атеросклероза [15].

Анализ сфинголипидов методами масс-спектрометрии

Исследования липидома подразумевают последовательность действий, на первом этапе которых стоит выбор анализируемого образца ткани, клетки или биологические жидкости. После экстракции липидов последние могут быть подвергнуты сепарации с помощью газовой или жидкостной хроматографии, с последующим проведением масс-спектрометрического анализа, который иногда можно выполнять без предшествующей хроматографии [3].

Развитие методов жидкостной хроматографии ультравысокого разрешения и масс-спектрометрии [16] дало толчок к изучению значительно большего числа липидных маркеров, возможно, ассоциированных с ранним развитием атеросклероза [1, 17, 18]. Получены результаты исследований на животных моделях и культуре тканей. Проведены пилотные исследования липидомики атеросклеротических бляшек человека, а также исследования липидома плазмы крови [18, 19]. На животных моделях в эксперименте было показано, что глицерофосфолипиды, сфинголипиды, жирные кислоты и пренолы могут быть маркерами, ассоциированными с развитием атеросклероза. Нарушение липидного состава мембраны тромбоцитов может предрасполагать к тромбозу коронарных артерий и обострению ишемической болезни сердца (ИБС). Таким образом, интерес к липидам в развитии различных патологических состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), возрос не только потому,

что липиды в патогенезе этих заболеваний играют определяющую роль, но и благодаря развитию метода масс-спектрометрии.

Для анализа липидов использовались практически все известные методы ионизации. Тем не менее наиболее распространенными методами анализа липидов в настоящее время являются ионизация электрораспылением, химическая ионизация при атмосферном давлении, матрично активированная лазерная десорбция/ионизация, а также методы масс-спектрометрии с ионизацией на воздухе [20].

В настоящее время в липидомике существует два основных подхода. Первый из них основан на предварительном хроматографическом разделении образца, как правило, методом жидкостной хроматографии, и вводе элюата в масс-спектрометр в онлайн-режиме, а второй – на прямом вводе всей пробы непосредственно в ионный источник. Основное достоинство второго подхода заключается в возможности получения сигнала молекулярного иона конкретного липида с постоянной интенсивностью. Это позволяет провести любые тандемные эксперименты, необходимые для установления структурных особенностей молекулы. Тем не менее следует учитывать, что при одновременном вводе сложных смесей в источник возможна дискриминация отдельных компонентов [20]. Безусловно, наиболее информативны подходы с использованием тандемной масс-спектрометрии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Структурная близость липидов одного типа позволяет использовать для идентификации и определения методы вычислительной липидомики. В частности, предложен вариант одновременного полуколичественного определения более 800 фосфолипидов в клеточных экстрактах.

Сфинголипиды исследуют методами масс-спектрометрии последние 40 лет [21, 22]. Эти липиды очень просто анализировать, поскольку они легко ионизируются, а фрагментация ионов дает исчерпывающую информацию об углеводородном составе молекул и типе гидрофобной части молекулы. Проведение фрагментации как простых, так и сложных сфинголипидов позволяет узнать тип гидрофильной части молекулы и жирнокислотный состав.

При анализе молекул со сфингоидным основанием, а также С1Ф методом анализа ионов-предшественников, необходимо помнить, что молекулы, содержащие 4 двойные связи и более, образуют ионы-продукты, более интенсивные, чем молекулы с меньшим количеством двойных связей. Это означает, что при проведении количественного анализа необходимо использовать стандарты как для молекул без двойных связей, так и для молекул с двойными связями.

Для анализа сфинголипидов широко используются два типа хроматографического анализа: с обращенной фазой (разделение основано на гидрофобности молекул,

например, для отделения сфингозина от сфинганина) и с нормальной фазой (разделение происходит по типу полярной части молекулы, например, для отделения церамидов от сфингомиелинов) [21].

Взаимодействие метаболических путей ХС и сфинголипидов

Для работы клетки чрезвычайно важны не только ХС и сфинголипиды как отдельные представители клеточного и мембранного липидома, но и их комплексы. Они представляют динамический дуэт, образующийся в ответ на воздействия, которым подвергается клетка. Однако они могут выступать в качестве «недружелюбных» партнеров в случае их дисбаланса в результате различных патологических состояний сердечно-сосудистой системы и мозга [5, 23].

Как правило, в качестве комплекса ХС и сфингомиелин существуют в структурах рафтов – специфических мембранных образований, на которых расположены сигнальные комплексы. Существует две молекулярные модели рафтов, объясняющие их природу и поведение [24, 25]. В первой модели в структуру рафта в качестве липидной составляющей включены ХС и сфинголипиды, которые ассоциированы с белками. В таких рафтах основным компонентом сфинголипидов является церамид или сфингомиелин, который состоит из гидрофобного церамида и гидрофильной головки фосфориохолина. Тесное взаимодействие между стерольным кольцом ХС и церамидной последовательностью сфингомиелина обеспечивает латеральное взаимодействие между сфингомиелином и ХС, образуя специфический домен.

В этих микродоменах ХС выполняет стабилизирующую функцию, заполняя пустоты между большим объемом сфинголипидов. Холестерин-сфингомиелиновое взаимодействие определяет переход этих доменов в жидкоупорядоченную или желеобразную фазу, что определяет уникальную характеристику рафтов. Другие же домены клеточной мембраны существуют в более дезорганизованных жидких фазах из-за отсутствия холестерин-сфингомиелиновых взаимодействий [25].

В многочисленных исследованиях показано, что множественные перекрестные пути биосинтеза ХС и сфинголипидов происходят не только на генетическом уровне, но и в составе рафтов. Содержание ХС в мембране четко коррелирует с содержанием сфинголипидов [5, 26]. При снижении уровня сфингомиелина и церамида содержание ХС также падает.

Установлено, что катаболизм сфинголипидов связан с катаболизмом ХС. Однако точный механизм этого взаимодействия до сих пор не установлен [27]. Известно, что нарушения в одном из них четко отражаются на катаболизме другого липида. Например, гидролиз сфинго-

липидов влияет на метаболизм ХС. Активация сфингомиелиназы ускоряет этерификацию ХС без увеличения содержания клеточного ХС [6]. При этом сфингозин, который является продуктом ферментативной деградации церамида, ингибирует этерификацию ХС [7].

Таким образом, начальный этап атерогенеза – накопление ХС в субэндотелиальном слое – может быть связан в том числе с нарушением метаболизма сфинголипидов [26–28]. Исследование уровня сфинголипидов может иметь даже большее значение, чем определение уровня стандартных липидов сыворотки крови.

Сфинголипиды и воспаление

По современным представлениям, процессы воспаления играют ключевую роль как в инициации атеросклероза, так и в развитии его осложнений. Сфинголипиды принимают активное участие в этих процессах, являясь, в частности, медиаторами апоптоза [29]. Увеличение внутриклеточного уровня церамидов обнаружено при апоптозе, индуцированном α -фактором некроза опухоли (α -ФНО). При этом α -ФНО может стимулировать синтез церамидов внутри клетки [30]. α -ФНО – это цитокин, экспрессирующийся в виде двух форм – трансмембранной и секретируемой [31].

α -ФНО является мощным провоспалительным цитокином и играет решающую роль в процессе воспаления как активный участник реакций иммунного ответа и апоптоза. Даже небольшие колебания экспрессии α -ФНО за счет полиморфизма некодирующей части его гена, например G(-308), при котором носительство аллеля А ассоциировано с более выраженной транскрипционной активностью по сравнению с носительством генотипа GG [32], сопровождается значительно более неблагоприятным течением осложнений атеросклероза [33]. В контексте данного обзора α -ФНО интересен тем, что его уровень может быть связан с уровнем сфинголипидов [34], определяя развитие инсулинорезистентности и проатерогенные изменения липидов крови. Есть основания считать, что регуляция экспрессии провоспалительных цитокинов сфинголипидами осуществляется на уровне взаимодействия последних с промотерными областями генов [35] внутри клеточного ядра. Кроме того, показано, что увеличение уровня дигидроцерамидов, индуцируемое витамином Е, снижает воздействие α -ФНО на такие внутриклеточные медиаторы воспаления, как NF- κ B [36].

Аналогичным образом С1Ф угнетает продукцию α -ФНО, а также интерлейкинов-6 и -8 [37]. В то же время показано, что в некоторых клинических ситуациях (таких, как бронхиальная астма) С1Ф выступает в роли провоспалительного агента, что, возможно, связано с действием через разные типы рецепторов [37]. Сфинголипиды

участвуют в регуляции функции нейтрофилов на всех этапах участия этих клеток в воспалительных реакциях – от постоянного обновления пула клеток, фагоцитоза до их управляемой гибели [38]. Таким образом, хотя вовлеченность сфинголипидов в процессы воспаления не вызывает сомнений, механизм такого участия и то, от чего зависит конечный эффект, остается неясным.

Сфинголипиды и факторы риска развития атеросклероза

Сфинголипиды могут быть тем самым недостающим звеном, которое объясняет механизм ускорения атерогенеза при наличии факторов риска его развития у больного. Так, в отсутствие проатерогенных сдвигов в уровне липопротеидов крови при артериальной гипертензии зафиксированы генетически обусловленные сдвиги в липидоме [39]. Артериальная гипертензия также может быть ассоциирована с изменениями сфинголипидов. На экспериментальных моделях гипертонии у мышей и крыс обнаружено изменение сфинголипидов, в частности, церамида [40]. В нескольких клинических исследованиях было установлено повышение уровня церамида в плазме у пациентов с гипертонической болезнью, при этом его уровень коррелировал с тяжестью заболевания [40]. Интересный факт касается роли церамида в плазме и в стенке сосуда [41]. Выяснилось, что препараты, снижающие уровень артериального давления, лозартан и гидралазин, снижают уровень церамида только в стенке сосудов, не влияя на его содержание в плазме крови [42]. При этом наблюдается снижение жесткости сосудистой стенки и, как следствие, снижение так называемого центрального давления, которое, по современным представлениям, существенно лучше коррелирует с сердечно-сосудистыми осложнениями артериальной гипертонии. Перспективной представляется гипотеза, согласно которой именно различия в воздействии на церамиды могут лежать в основе различий в действии гипотензивных лекарств на жесткость сосудистой стенки. Кроме того, такие данные предполагают поиск лекарств, воздействующих на артериальное давление через метаболизм сфинголипидов [43].

Связь между гипертензией, церамидом и С1Ф предполагает новый патофизиологический механизм, осуществляющий дисфункцию эндотелия и патологическую регуляцию артериального давления [40]. Однако этот механизм нуждается в экспериментальном подтверждении и поиске мишеней, на которые в данном случае оказывает действие церамид. Подтверждение предложенного механизма может открыть новые возможности для поиска новых препаратов, которые корректируют сфинголипидный метаболизм и смогут эффективнее лечить гипертоническую болезнь. С1Ф активирует NO-синтазу через рецепторы С1Ф 1-го типа, при этом регуляция данного

взаимодействия осуществляется, по-видимому, через экспрессию рецепторов [44]. Правда, оценивая эти сведения, следует иметь в виду, что эндотелиальная регуляция тонуса сосудов имеет разное значение в различных сосудистых регионах. Подобный механизм может скорее иметь значение для формирования гипертензии малого круга кровообращения, чем для большого.

При сахарном диабете (СД) выявлено увеличение содержания так называемого аполипидопротеида (апо) М (основной переносчик С1Ф) в липопротеидах высокой плотности (ЛВП) и увеличение содержания С1Ф в этих липидных частицах [45]. В то же время показано, что генетический полиморфизм апоМ ассоциирован с развитием СД [46]. Значение этого факта до конца неясно. С одной стороны, возможно, таким образом, компенсаторно усиливается опосредованная С1Ф защита эндотелия. С другой стороны, этот сфинголипид может обладать и проатерогенными свойствами, и быть тем патологическим фактором, который отвечает за ускорение атерогенеза при СД.

Еще один принципиальный фактор риска развития атеросклероза, привлекающий в последнее время все большее внимания, – сниженная функция почек. Имеются убедительные данные, что основные сигнальные сфинголипиды (церамиды, сфингозин и С1Ф) могут быть включены в патогенез хронической болезни почек. Одна из возможностей такого участия – взаимодействие с участниками свободно-радикального окисления. Показано, что дисфункция метаболизма сфинголипидов, развивающаяся при СД, может вносить существенный вклад в развитие диабетической нефропатии. В зависимости от условий С1Ф демонстрирует как про-, так и антифибротическое действие в отношении развития интерстициального фиброза почек [47].

Наследственные нарушения липидного обмена и липидом

Формирование неблагоприятной наследственности в отношении раннего развития осложнений атеросклероза может быть связано с неблагоприятными изменениями в регуляции липидома. Эта гипотеза подтверждается в исследовании, объединившем данные 42 мексиканских семей с общим числом участников 1212 человек. При наблюдении в течение 23 лет было продемонстрировано, что особенности липидома имеют наследственный характер, при этом степень ассоциации с наследственностью каждого из компонентов различается. Максимально ассоциированными с наследственностью оказались сфинголипиды. Иерархический кластерный анализ выделил 12 наследуемых кластеров липидома, по-разному ассоциированных с сердечно-сосудистой смертностью [48].

Аналогичные данные, демонстрирующие связь генетических особенностей и особенностей липидомного профиля, были получены при анализе близнецовых

пар [49]. Выявлены отличия в метаболизме экзогенного сфингомиелина в культуре фибробластов больных семейной формой гиперхолестеринемии по сравнению с фибробластами здоровых лиц [50]. Нарушение соотношения сфингомиелина и фосфатидилхолина в ЛВП, зафиксированное у больных с семейной формой гиперхолестеринемии, может нарушать обратный транспорт ХС дополнительно к дефекту захвата ЛНП, обусловленному нарушениями в гене LDLR [51]. В то же время сфинголипиды могут выступать в качестве фактора, защищающего носителя патологического варианта гена, который вызывает развитие семейной гиперхолестеринемии, от клинической манифестации заболевания [52], что может быть потенциально использовано в лечении таких больных.

Церамиды и атеросклероз

Среди сфинголипидов особое внимание в качестве индуктора ССЗ привлекает церамид, который обладает проапоптотическими свойствами [30, 53].

Установлено, что при атеросклерозе наблюдается увеличение концентрации церамидов в плазме крови [5, 54], а агрегированные липопротеины, изолированные из атеросклеротических зон, обогащены этими сфинголипидами [55]. Об участии церамидов в развитии ССЗ свидетельствуют эксперименты по их влиянию на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, которая играет одну из ключевых ролей в регуляции сосудистого тонуса и водно-солевого обмена, обуславливая развитие артериальной гипертензии [56]. Церамиды могут вызывать апоптоз клеток сердца и сосудов [43, 57]. Риск развития ССЗ был обнаружен при тех метаболических расстройствах, которые связаны с генетическими нарушениями в метаболизме сфинголипидов на модели ишемии сердца животных (мышей и крыс) и ИБС человека, где показано повышение уровня церамида [58].

При реперфузии кардиомиоцитов до 50% снижается уровень сфингомиелина и одновременно повышается содержание церамида. При реперфузии ишемизированного сердца крысы наблюдали снижение активности кислотной и нейтральной сфингомиелиназы и повышение уровня церамида [59]. У крыс при экспериментальном инфаркте миокарда (ИМ) повышалось содержание церамида в плазме, мембранах эритроцитов и тромбоцитов. При этом уровень С1Ф снижался [60]. У пациентов с ИМ значительно увеличивался уровень церамидов в крови через 7 дней после первого приступа по сравнению с таковым у здоровых. Активность сфингомиелиназы, генерирующей церамид, повышалась уже на 3-й день после ИМ. Наблюдение в течение 2 лет за пациентами, перенесшими ИМ, показало, что уровень церамида и С1Ф в плазме возвращается к контрольным значениям [61]. Авторы этого исследования полагают, что увеличение уровня церамида и повыше-

ние активности сфингомиелиназы при ИБС может быть важным фактором в прогрессировании атеросклероза, а изменение содержания сфинголипидов может указывать на их участие в молекулярном механизме дестабилизации атеросклеротических бляшек. Кроме того, предлагается использовать определение уровня церамидов в плазме крови для ранней диагностики ИБС [62].

Есть основания полагать, что с участием церамидов происходят процессы кальцификации атеросклеротических бляшек [63]. С одной стороны, остеофикация атеромы считается патологическим процессом, с другой, нельзя исключить, что в данном случае происходит «укрепление» покрышки бляшки, что потенциально снижает ее уязвимость.

Церамиды, связанные с ЛНП, могут уменьшать агрегацию этих липопротеидных частиц при попадании в субинтимальный слой [64]. Считается, что именно этот процесс вкуче с привязкой к структурам внеклеточного матрикса защищает ЛНП от «обычного» эндоцитоза и требует участия макрофагов в «очистке» субинтимального слоя. В результате макрофаги трансформируются в тучные клетки, что является первым этапом формирования атеросклеротического поражения. Таким образом, участие церамидов в данном процессе может замедлять атерогенез, а их накопление в атеросклеротических бляшках может указывать на своеобразный «срыв» данного компенсаторного механизма.

Сфингозин-1-фосфат и атеросклероз

С1Ф образуется из сфингозина внутри клетки. В настоящее время известно 5 мембранных рецепторов, локализованных на поверхности клеток (некоторые найдены и на внутриклеточных мембранах), через которые может реализовываться действие С1Ф [65]. При этом в кровотоке имеется 3 области скопления С1Ф: наибольшее его количество содержится в ЛВП [66], чуть меньше ассоциировано с альбуминами плазмы, а небольшая часть содержится в липопротеидных частицах, содержащих апобелок В. При этом в ЛВП он содержится в той их фракции, в которой имеется так называемый апо М [67]. По-видимому, именно этот апобелок отвечает за доставку С1Ф к эндотелиальным рецепторам. АпоМ может не только выполнять функцию переносчика, но и участвовать в регуляции содержания С1Ф внутри клеток. До настоящего времени механизм такой регуляции остается неизвестным [65]. Частицы ЛВП, содержащие наибольшее количество С1Ф, относятся к подфракции ЛВП₃, для которой и характерны все индуцируемые С1Ф эффекты [68]. Основными источниками внеклеточного С1Ф в плазме крови служат эритроциты, в меньшей степени – тромбоциты и эндотелиальные клетки [69], при этом концентрация С1Ф в плазме крови варьирует от 200 до 1000 пмоль/мл [70].

С1Ф является участником значительного количества процессов, которые условно можно считать как анти-, так и проатерогенными.

К потенциально антиатерогенным реакциям относятся антиапоптотическое действие в отношении эндотелиальных клеток, участие в активации эндотелиальной NO-синтазы. Показано снижение под действием С1Ф адгезивной активности эндотелиальных клеток за счет уменьшения экспрессии молекул клеточной адгезии. Известно, что именно эти молекулы служат ключевыми участниками самой ранней стадии атеросклероза [71]. В то же время в качестве проатерогенного агента С1Ф может участвовать в провоспалительных реакциях, выступая в роли хемоаттрактанта для лимфоцитов в месте воспаления, стимулирует экспрессию фактора некроза опухоли в макрофагах и моноцитах. Выявлено участие С1Ф в стимуляции тромбообразования за счет увеличения экспрессии тканевого фактора на поверхности эндотелиоцитов и участия в активации тромбоцитов. С1Ф, связываясь с рецепторами 1-го и 3-го типа, активирует миграцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, тогда как взаимодействие с рецепторами 2-го типа ее угнетает [72].

Какие из эффектов С1Ф (про- или антиатерогенные) будут проявляться в каждом конкретном случае, может зависеть от исходных условий, например, от диеты. Так, ингибирование сфингозинкиназы в эксперименте на мышах, находящихся на диете с высоким содержанием ХС, уменьшает атеросклеротическое поражение, чего не происходит, если экспериментальное животное находится на обычной диете. Такой дуализм действия служит препятствием для использования вещества в качестве антиатеросклеротического агента. Есть основания полагать, что антиатерогенные свойства потенцируются присутствием апоМ, по крайней мере, этот апобелок может подавлять хемотаксические свойства С1Ф [73]. Снижение уровня С1Ф, связанного с ЛВП, ассоциировано с большей выраженностью атеросклеротического поражения коронарного русла [74]. Иначе говоря, использование С1Ф как потенциального биомаркера при атеросклерозе требует принципиального понимания участия этого сфинголипида в патогенезе атеросклероза.

Изменения в липидоме на фоне применения статинов

Статины – группа гиполипидемических средств, специфической (и до последнего времени уникальной) особенностью которых является снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, коррелирующее со степенью снижения ЛНП. До настоящего времени нет

полной ясности, только ли снижение проатерогенной фракции в данном случае имеет значение. Механизм действия лекарств этого класса – блокада гидроксиметил-КоА-редуктазы – подразумевает значительные сдвиги не только в уровне внутриклеточного синтеза ХС, но и других метаболитов мевалоновой кислоты. Подобное воздействие получило в литературе наименование плеiotропного эффекта, проявлениями которого служат противовоспалительное и антитромботическое действие этих препаратов.

Несмотря на длительную историю исследований статинов, их влиянию на липидом посвящено малое число работ. Однако показано, что применение статинов приводит к снижению в липопротеидных частицах потенциально окисляемых липидных компонентов, а также к увеличению способности ЛВП противостоять окислительному стрессу [75]. Важной характеристикой влияния статинов на компоненты липидома является отсутствие параллелизма между их изменением и изменением основных фракций липопротеидов плазмы крови [76]. Представляется весьма перспективным продолжение исследований фармакодинамики гиполипидемических средств с точки зрения их влияния на компоненты липидома.

Заключение

Таким образом, исследование липидома при сердечно-сосудистых заболеваниях может изменить представления об их патогенезе и вплотную подойти к выявлению новых мишеней для их медикаментозной терапии. Открытым остается вопрос о роли изменений липидома в формировании риска развития атеросклероза при врожденных нарушениях липидного обмена. Представляется перспективной гипотеза, касающаяся участия ферментных систем, определяющих метаболизм сфинголипидов, в формировании отягощенной наследственности в отсутствие значимых изменений стандартных липидных маркеров. Недостаточно знаний, касающихся влияния современных гиполипидемических препаратов на компоненты сфинголипидов и возможности использования этих параметров для индивидуализации лечения. Развитие и упрощение методик определения компонентов липидного обмена, прежде всего, масс-спектрометрии, делают все более реальным получение недостающих сведений и внедрение полученных знаний в клиническую практику.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-04-00870 «Сфинголипидный анализ маркеров сердечно-сосудистых заболеваний».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hinterwirth H, Stegemann C, Mayr M. Lipidomics: Quest for Molecular Lipid Biomarkers in Cardiovascular Disease. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2014;7(6):941–54. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000550
- Fahy E, Subramaniam S, Brown HA, Glass CK, Merrill AH, Murphy RC et al. A comprehensive classification system for lipids. *Journal of Lipid Research*. 2005;46(5):839–62. DOI: 10.1194/jlr.E400004-JLR200
- Lydic TA, Goo Y-H. Lipidomics unveils the complexity of the lipi-dome in metabolic diseases. *Clinical and Translational Medicine*. 2018;7(1):4. DOI: 10.1186/s40169-018-0182-9
- Hannun YA, Obeid LM. Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2017;19(3):175–91. DOI: 10.1038/nrm.2017.107
- Barenholz Y. Sphingomyelin and cholesterol: from membrane bio-physics and rafts to potential medical applications. *Sub-Cellular Biochemistry*. 2004;37:167–215. PMID: 15376621
- Stein O, Ben-Naim M, Dabach Y, Hollander G, Stein Y. Modulation of sphingomyelinase-induced cholesterol esterification in fibro-blasts, CaCo2 cells, macrophages and smooth muscle cells. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 1992;1126(3):291–7. PMID: 1637857
- Härmälä AS, Pörn MI, Slotte JP. Sphingosine inhibits sphingomy-elinase-induced cholesteryl ester formation in cultured fibroblasts. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 1993;1210(1):97–104. PMID: 8257725
- Hannun YA, Obeid LM. Principles of bioactive lipid signalling: les-sons from sphingolipids. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2008;9(2):139–50. DOI: 10.1038/nrm2329
- Mao C. Ceramidases: regulators of cellular responses mediated by ceramide, sphingosine, and sphingosine-1-phosphate. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2008;1781(9):424–34. DOI: 10.1016/j.bbalip.2008.06.002
- Grösch S, Alessenko AV, Albi E. The Many Facets of Sphingolipids in the Specific Phases of Acute Inflammatory Response. *Mediators of Inflammation*. 2018;2018:1–12. DOI: 10.1155/2018/5378284
- Huitema K, van den Dikkenberg J, Brouwers JFHM, Holthuis JCM. Identification of a family of animal sphingomyelin synthas-es. *The EMBO Journal*. 2004;23(1):33–44. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600034
- Maceyka M, Harikumar KB, Milstien S, Spiegel S. Sphingosine-1-phosphate signaling and its role in disease. *Trends in Cell Biology*. 2012;22(1):50–60. DOI: 10.1016/j.tcb.2011.09.003
- Maceyka M, Sankala H, Hait NC, Le Stunff H, Liu H, Toman R et al. SphK1 and SphK2, Sphingosine Kinase Isoenzymes with Opposing Functions in Sphingolipid Metabolism. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(44):37118–29. DOI: 10.1074/jbc.M502207200
- Harris CM, Mittelstadt S, Banfor P, Bousquet P, Duignan DB, Gintant G et al. Sphingosine-1-Phosphate (S1P) Lyase Inhibition Causes Increased Cardiac S1P Levels and Bradycardia in Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2016;359(1):151–8. DOI: 10.1124/jpet.116.235002
- Dong J, Liu J, Lou B, Li Z, Ye X, Wu M et al. Adenovirus-mediated overexpression of sphingomyelin synthases 1 and 2 increases the atherogenic potential in mice. *Journal of Lipid Research*. 2006;47(6):1307–14. DOI: 10.1194/jlr.M600040-JLR200
- Wang S, Zhou L, Wang Z, Shi X, Xu G. Simultaneous metabolo-mics and lipidomics analysis based on novel heart-cutting two-dimensional liquid chromatography-mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*. 2017;966:34–40. DOI: 10.1016/j.aca.2017.03.004
- Ellims AH, Wong G, Weir JM, Lew P, Meikle PJ, Taylor AJ. Plasma lipidomic analysis predicts non-calcified coronary artery plaque in asymptomatic patients at intermediate risk of coronary artery disease. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014;15(8):908–16. DOI: 10.1093/ehjci/jeu033
- Tham YK, Huynh K, Mellett NA, Henstridge DC, Kiriazis H, Ooi JYY et al. Distinct lipidomic profiles in models of physiologi-cal and pathological cardiac remodeling, and potential therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2018;1863(3):219–34. DOI: 10.1016/j.bbalip.2017.12.003
- Haus JM, Kashyap SR, Kasumov T, Zhang R, Kelly KR, DeFronzo RA et al. Plasma Ceramides Are Elevated in Obese Subjects With Type 2 Diabetes and Correlate With the Severity of Insulin Resistance. *Diabetes*. 2009;58(2):337–43. DOI: 10.2337/db08-1228
- Lebedev A.T. Mass-spectrometry in organic chemistry. -M.: Tehnosfera; 2015. - 704p. [Russian: Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии. М.: Техносфера, 2015. -704с]. ISBN 978-5-94836-409-4
- Merrill Jr. AH, Sullards MC, Allegood JC, Kelly S, Wang E. Sphingolipidomics: High-throughput, structure-specific, and quan-titative analysis of sphingolipids by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Methods*. 2005;36(2):207–24. DOI: 10.1016/j.ymeth.2005.01.009
- Zheng W, Kollmeyer J, Symolon H, Momin A, Munter E, Wang E et al. Ceramides and other bioactive sphingolipid backbones in health and disease: Lipidomic analysis, metabolism and roles in membrane structure, dynamics, signaling and autoph-agy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2006;1758(12):1864–84. DOI: 10.1016/j.bbamem.2006.08.009
- Gulati S, Liu Y, Munkacsy AB, Wilcox L, Sturley SL. Sterols and sphingolipids: Dynamic duo or partners in crime? *Progress in Lipid Research*. 2010;49(4):353–65. DOI: 10.1016/j.plip-res.2010.03.003
- Jin S, Zhou F, Katirai F, Li P-L. Lipid Raft Redox Signaling: Molecular Mechanisms in Health and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011;15(4):1043–83. DOI: 10.1089/ars.2010.3619
- Megha, London E. Ceramide Selectively Displaces Cholesterol from Ordered Lipid Domains (Rafts): implications for lipid raft structure and function. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(11):9997–10004. DOI: 10.1074/jbc.M309992200
- Slotte JP, Bierman EL. Depletion of plasma-membrane sphingomy-elin rapidly alters the distribution of cholesterol between plasma membranes and intracellular cholesterol pools in cultured fibro-blasts. *Biochemical Journal*. 1988;250(3):653–8. DOI: 10.1042/bj2500653
- Marmillot P, Patel S, Lakshman MR. Reverse cholesterol transport is regulated by varying fatty acyl chain saturation and sphingomy-elin content in reconstituted high-density lipoproteins. *Metabolism*. 2007;56(2):251–9. DOI: 10.1016/j.metabol.2006.09.021
- Subbaiah PV, Gesquiere LR, Wang K. Regulation of the selective uptake of cholesteryl esters from high density lipoproteins by sphin-gomyelin. *Journal of Lipid Research*. 2005;46(12):2699–705. DOI: 10.1194/jlr.M500263-JLR200
- Hannun YA. Functions of Ceramide in Coordinating Cellular Responses to Stress. *Science*. 1996;274(5294):1855–9. DOI: 10.1126/science.274.5294.1855
- Bismuth J, Lin P, Yao Q, Chen C. Ceramide: A common pathway for atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2008;196(2):497–504. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.09.018
- Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12(1):49–62. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.169
- Bayley J-P, Ottenhoff THM, Verweij CL. Is there a future for TNF promoter polymorphisms? *Genes & Immunity*. 2004;5(5):315–29. DOI: 10.1038/sj.gene.6364055
- Gerasimova O.N., Sigalovich E.Yu., Dankovtseva E.N., Nakonechnikov S.N., Nikitin A.G., Ivanova Z.V. et al. Carriage of A Allele of Polymorphic Marker G(-238)A of TNF-alfa Gene Is Associated With Unfavorable Prognosis in Patients With Chronic Systolic Heart Failure. *Kardiologia*. 2015;55(9):25–30. [Russian: Герасимова О.Н., Сигалович Е.Ю., Данковцева Е.Н., Наконечников С.Н., Никитин А.Г., Иванова З.В. и др. Связь носительства аллеля А полиморфного маркера G(-238) А гена

- TNF-а с неблагоприятным прогнозом у больных с хронической систолической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2015;55(9):25-30]
34. Majumdar I, Mastrandrea LD. Serum sphingolipids and inflammatory mediators in adolescents at risk for metabolic syndrome. *Endocrine*. 2012;41(3):442-9. DOI: 10.1007/s12020-011-9589-4
 35. Fu P, Ebenezer DL, Ha AW, Suryadevara V, Harijith A, Natarajan V. Nuclear lipid mediators: Role of nuclear sphingolipids and sphingosine-1-phosphate signaling in epigenetic regulation of inflammation and gene expression. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018;119(8):6337-53. DOI: 10.1002/jcb.26707
 36. Wang Y, Park N-Y, Jang Y, Ma A, Jiang Q. Vitamin E γ -Tocotrienol Inhibits Cytokine-Stimulated NF- κ B Activation by Induction of Anti-Inflammatory A20 via Stress Adaptive Response Due to Modulation of Sphingolipids. *The Journal of Immunology*. 2015;195(1):126-33. DOI: 10.4049/jimmunol.1403149
 37. Chiricozzi E, Loberto N, Schiumarini D, Samarani M, Mancini G, Tamanini A et al. Sphingolipids role in the regulation of inflammatory response: From leukocyte biology to bacterial infection. *Journal of Leukocyte Biology*. 2018;103(3):445-56. DOI: 10.1002/JLB.3MR0717-269R
 38. Espaillat MP, Kew RR, Obeid LM. Sphingolipids in neutrophil function and inflammatory responses: Mechanisms and implications for intestinal immunity and inflammation in ulcerative colitis. *Advances in Biological Regulation*. 2017;63:140-55. DOI: 10.1016/j.jbior.2016.11.001
 39. Kulkarni H, Meikle PJ, Mamtani M, Weir JM, Barlow CK, Jowett JB et al. Plasma Lipidomic Profile Signature of Hypertension in Mexican American Families: Specific Role of Diacylglycerols. *Hypertension*. 2013;62(3):621-6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01396
 40. Spijkers LJA, van den Akker RFP, Janssen BJA, Debets JJ, De Mey JGR, Stroes ESG et al. Hypertension Is Associated with Marked Alterations in Sphingolipid Biology: A Potential Role for Ceramide. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e21817. DOI: 10.1371/journal.pone.0021817
 41. Spijkers LJA, Janssen BJA, Nelissen J, Meens MJPM, Wijesinghe D, Chalfant CE et al. Antihypertensive Treatment Differentially Affects Vascular Sphingolipid Biology in Spontaneously Hypertensive Rats. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e29222. DOI: 10.1371/journal.pone.0029222
 42. Fenger M, Linneberg A, Jørgensen T, Madsbad S, Søbye K, Eugen-Olsen J et al. Genetics of the ceramide/sphingosine-1-phosphate rheostat in blood pressure regulation and hypertension. *BMC Genetics*. 2011;12(1):44. DOI: 10.1186/1471-2156-12-44
 43. Borodzicz S, Czarzasta K, Kuch M, Cudnoch-Jedrzejewska A. Sphingolipids in cardiovascular diseases and metabolic disorders. *Lipids in Health and Disease*. 2015;14(1):55. DOI: 10.1186/s12944-015-0053-y
 44. Igarashi J, Michel T. Sphingosine-1-phosphate and modulation of vascular tone. *Cardiovascular Research*. 2009;82(2):212-20. DOI: 10.1093/cvr/cvp064
 45. Tong X, Peng H, Liu D, Ji L, Niu C, Ren J et al. High-density lipoprotein of patients with Type 2 Diabetes Mellitus upregulates cyclooxygenase-2 expression and prostacyclin I-2 release in endothelial cells: relationship with HDL-associated sphingosine-1-phosphate. *Cardiovascular Diabetology*. 2013;12(1):27. DOI: 10.1186/1475-2840-12-27
 46. Zhou J-W, Tsui SKW, Ng MCY, Geng H, Li S-K, So W-Y et al. Apolipoprotein M Gene (APOM) Polymorphism Modifies Metabolic and Disease Traits in Type 2 Diabetes. *PLoS ONE*. 2011;6(2):e17324. DOI: 10.1371/journal.pone.0017324
 47. Bhat OM, Yuan X, Li G, Lee R, Li P-L. Sphingolipids and Redox Signaling in Renal Regulation and Chronic Kidney Diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2018;28(10):1008-26. DOI: 10.1089/ars.2017.7129
 48. Bellis C, Kulkarni H, Mamtani M, Kent JW, Wong G, Weir JM et al. Human Plasma Lipidome Is Pleiotropically Associated With Cardiovascular Risk Factors and Death. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2014;7(6):854-63. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000600
 49. Draisma HH, Reijmers TH, Meulman JJ, van der Greef J, Hankemeier T, Boomsma DI. Hierarchical clustering analysis of blood plasma lipidomics profiles from mono- and dizygotic twin families. *European Journal of Human Genetics*. 2013;21(1):95-101. DOI: 10.1038/ejhg.2012.110
 50. Mazière JC, Mazière C, Mora L, Polonovski J. Impairment of exogenous sphingomyelin degradation in cultured fibroblasts from familial hypercholesterolemia. *FEBS letters*. 1984;173(1):159-63. PMID: 6745424
 51. Bellanger N, Orsoni A, Julia Z, Fournier N, Frisdal E, Duchene E et al. Atheroprotective Reverse Cholesterol Transport Pathway Is Defective in Familial Hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011;31(7):1675-81. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.227181
 52. Versmissen J, Vongpromek R, Yahya R, van der Net JB, van Vark-van der Zee L, Blommesteijn-Touw J et al. Familial hypercholesterolaemia: cholesterol efflux and coronary disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2016;46(7):643-50. DOI: 10.1111/eci.12643
 53. Pan W, Yu J, Shi R, Yan L, Yang T, Li Y et al. Elevation of ceramide and activation of secretory acid sphingomyelinase in patients with acute coronary syndromes. *Coronary Artery Disease*. 2014;25(3):1. DOI: 10.1097/MCA.000000000000079
 54. Baranowski M, Górski J. Heart sphingolipids in health and disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2011;721:41-56. DOI: 10.1007/978-1-4614-0650-1_3
 55. Bojic L, McLaren D, Shah V, Previs S, Johns D, Castro-Perez J. Lipidome of Atherosclerotic Plaques from Hypercholesterolemic Rabbits. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(12):23283-93. DOI: 10.3390/ijms151223283
 56. Czarny M, Schnitzer JE. Neutral sphingomyelinase inhibitor scyphostatin prevents and ceramide mimics mechanotransduction in vascular endothelium. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2004;287(3):H1344-52. DOI: 10.1152/ajpheart.00222.2004
 57. Park T-S, Goldberg IJ. Sphingolipids, Lipotoxic Cardiomyopathy, and Cardiac Failure. *Heart Failure Clinics*. 2012;8(4):633-41. DOI: 10.1016/j.hfc.2012.06.003
 58. Zhang DX, Fryer RM, Hsu AK, Zou AP, Gross GJ, Campbell WB et al. Production and metabolism of ceramide in normal and ischemic-reperfused myocardium of rats. *Basic Research in Cardiology*. 2001;96(3):267-74. PMID: 11403420
 59. Baranowski M, Zabielski P, Blachnio A, Gorski J. Effect of exercise duration on ceramide metabolism in the rat heart. *Acta Physiologica*. 2008;192(4):519-29. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2007.01755.x
 60. Knapp M, Żendzian-Piotrowska M, Blachnio-Zabielska A, Zabielski P, Kurek K, Górski J. Myocardial infarction differentially alters sphingolipid levels in plasma, erythrocytes and platelets of the rat. *Basic Research in Cardiology*. 2012;107(6):294. DOI: 10.1007/s00395-012-0294-0
 61. Knapp M, Lisowska A, Zabielski P, Musiał W, Baranowski M. Sustained decrease in plasma sphingosine-1-phosphate concentration and its accumulation in blood cells in acute myocardial infarction. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2013;106:53-61. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2013.10.001
 62. Egom EE, Mamas MA, Chacko S, Stringer SE, Charlton-Menys V, El-Omar M et al. Serum sphingolipids level as a novel potential marker for early detection of human myocardial ischaemic injury. *Frontiers in Physiology*. 2013;4:130. DOI: 10.3389/fphys.2013.00130
 63. Song Y, Hou M, Li Z, Luo C, Ou J-S, Yu H et al. TLR4/NF- κ B/Ceramide signaling contributes to Ox-LDL-induced calcification of human vascular smooth muscle cells. *European Journal of Pharmacology*. 2017;794:45-51. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.11.029
 64. Singh RK, Haka AS, Brumfield A, Grosheva I, Bhardwaj P, Chin HF et al. Ceramide activation of RhoA/Rho kinase impairs actin

- polymerization during aggregated LDL catabolism. *Journal of Lipid Research*. 2017;58(10):1977–87. DOI: 10.1194/jlr.M076398
65. Kurano M, Yatomi Y. Sphingosine 1-Phosphate and Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2018;25(1):16–26. DOI: 10.5551/jat.RV17010
 66. Sattler K, Levkau B. Sphingosine-1-phosphate as a mediator of high-density lipoprotein effects in cardiovascular protection. *Cardiovascular Research*. 2008;82(2):201–11. DOI: 10.1093/cvr/cvp070
 67. Christoffersen C, Obinata H, Kumaraswamy SB, Galvani S, Ahnstrom J, Sevvana M et al. Endothelium-protective sphingosine-1-phosphate provided by HDL-associated apolipoprotein M. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(23):9613–8. DOI: 10.1073/pnas.1103187108
 68. Perségol L, Darabi M, Dauteuille C, Lhomme M, Chantepie S, Rye K-A et al. Small dense HDLs display potent vasorelaxing activity, reflecting their elevated content of sphingosine-1-phosphate. *Journal of Lipid Research*. 2018;59(1):25–34. DOI: 10.1194/jlr.M076927
 69. Pappu R, Schwab SR, Cornelissen I, Pereira JP, Regard JB, Xu Y et al. Promotion of Lymphocyte Egress into Blood and Lymph by Distinct Sources of Sphingosine-1-Phosphate. *Science*. 2007;316(5822):295–8. DOI: 10.1126/science.1139221
 70. Knapp M, Baranowski M, Czarnowski D, Lisowska A, Zabielski P, Górski J et al. Plasma sphingosine-1-phosphate concentration is reduced in patients with myocardial infarction. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2009;15(9):CR490-493. PMID: 19721401
 71. Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective. *Heart*. 1998;79(5):429–31. DOI: 10.1136/hrt.79.5.429
 72. Peters S, Alewijnse A. Sphingosine-1-phosphate signaling in the cardiovascular system. *Current Opinion in Pharmacology*. 2007;7(2):186–92. DOI: 10.1016/j.coph.2006.09.008
 73. Ryo Terao, Megumi Honjo, Makoto Aihara. Apolipoprotein M Inhibits Angiogenic and Inflammatory Response by Sphingosine 1-Phosphate on Retinal Pigment Epithelium Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;19(1):112. DOI: 10.3390/ijms19010112
 74. Sattler K, Lehmann I, Gräler M, Bröcker-Preuss M, Erbel R, Heusch G et al. HDL-Bound Sphingosine 1-Phosphate (S1P) Predicts the Severity of Coronary Artery Atherosclerosis. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2014;34(1):172–84. DOI: 10.1159/000362993
 75. Orsoni A, Théron P, Tan R, Giral P, Robillard P, Kontush A et al. Statin action enriches HDL3 in polyunsaturated phospholipids and plasmalogens and reduces LDL-derived phospholipid hydroperoxides in atherogenic mixed dyslipidemia. *Journal of Lipid Research*. 2016;57(11):2073–87. DOI: 10.1194/jlr.P068585
 76. Meikle PJ, Wong G, Tan R, Giral P, Robillard P, Orsoni A et al. Statin action favors normalization of the plasma lipidome in the atherogenic mixed dyslipidemia of MetS: potential relevance to statin-associated dysglycemia. *Journal of Lipid Research*. 2015;56(12):2381–92. DOI: 10.1194/jlr.P061143

Поступила 28.07.18 (Received 28.07.18)