

©Коллектив авторов

РОЛЬ СФИНГОЛИПИДОВ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПАТОЛОГИЯХ

А.В. Алесенко^{1}, А.Т. Лебедев², И.Н. Курочкин¹*

¹Институт биохимической физики РАН,
119334, Москва, ул. Косыгина, 4; *эл. почта: ales@sky.chph.ras.ru

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Ленинские Горы, 3

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смерти в промышленно развитых странах. Одним из наиболее значимых факторов риска развития атеросклероза является гиперхолестеринемия, при диагностике которой основное внимание уделяется регулярному анализу липидного профиля, включая определение общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности и триглицеридов. Однако в последние годы большое внимание уделялось пересечению метаболических путей биосинтеза холестерина и сфинголипидов. Сфинголипиды – группа липидов, которые включают молекулу алифатического спирта сфингозина. К ним относятся сфингомиелины, цереброзиды, ганглиозиды, церамиды, сфингозины и сфингозин-1-фосфат. Установлено, что катаболизм сфинголипидов связан с катаболизмом холестерина. Однако точный механизм этого взаимодействия до сих пор не известен. 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. С-1-Ф обладает ярко выраженными кардиопротективными свойствами. Его количество резко уменьшается при ишемии и инфаркте миокарда. С-1-Ф преимущественно содержится в структуре липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что влияет на их множественные функции. Увеличение церамида и сфингозина и снижение уровня С-1-Ф в ходе прогрессирования коронарной болезни сердца может быть важным фактором в развитии атеросклероза. Предлагается использовать определение уровня сфинголипидов в плазме крови в качестве маркеров для ранней диагностики ишемии сердца и при гипертонии у людей. В последнее время интенсивно ведутся работы по созданию препаратов, способных корректировать метаболизм С-1-Ф. Наиболее удачными являются препараты, которые в качестве мишени используют рецепторы С-1-Ф, через которые реализуются все его эффекты. В качестве основного метода тестирования этих липидов предлагается использование хромато-масс-спектрометрии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; маркеры; сфинголипиды; церамид; сфингозин-1-фосфат

DOI: 10.18097/PBMC20186406487

ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (НФ) является клиническим синдромом, который поражает многочисленные системы органов, приводящие к нарушениям метаболизма и функций. Нормальное взрослое сердце использует жирные кислоты, глюкозу, аминокислоты, лактат и кетоновые тела для производства АТФ. Предпочтение субстрата зависит от циклов приёма и вида пищи, циркадных ритмов, функционального состояния миокарда и влияния системных метаболических расстройств, включая сахарный диабет и ожирение. В физиологических условиях взрослое сердце преимущественно использует жирные кислоты в качестве энергетического источника, а патологически изменённый миокард увеличивает использование глюкозы для производства АТФ. Однако у такого миокарда развивается дефект в использовании как жирных кислот, так и глюкозы, связанный с дисфункцией митохондрий, снижением окислительного метаболизма и накоплением токсичных липидов в качестве промежуточных продуктов. К таким липидам в настоящее время относятся церамиды (Цер) и сфингозин (СФЗ), которые являются продуктами метаболизма сфинголипидов [1-3].

Сфинголипиды – это группа липидов, в состав которых входит молекула алифатического спирта сфингозина. К ним относятся сфингомиелины, цереброзиды, ганглиозиды, церамиды, сфингозины и сфингозин-1-фосфат (С-1-Ф) [4].

Класс сфинголипидов представляет собой высокоактивные биологические соединения, которые служат не только компонентами мембраны, но и участвуют в регулировании клеточной пролиферации, дифференцировки, межклеточных взаимодействиях, миграции клеток, внеклеточной и внутриклеточной передаче сигналов и в гибели клеток [5-9]. Для каждой из этих функций существует свой подкласс сфинголипидов, но внутри каждого подкласса присутствие или отсутствие определенных двойных связей может иметь существенное влияние на их функции [10].

Церамиды и сфингозины обладают проапоптотическими свойствами, а С-1-Ф защищает клетки от апоптоза [5, 10].

Установлено, что катаболизм сфинголипидов связан с катаболизмом холестерина [12, 13]. Однако точный механизм этого взаимодействия до сих пор не известен. Экспериментально показано, что нарушения в одном из них чётко отражаются на катаболизме другого липида [13, 14].

* - адресат для переписки

Особое внимание в качестве индуктора ССЗ привлекает церамид [3, 15]. Обнаружено, что агрегированные липопротеины, изолированные из атеросклеротических зон, обогащены Цер [16]. Уровень Цер и СФЗ повышается при ишемии/реперфузии сердца, в зоне инфаркта и в крови [3, 15-17], а также при гипертонической болезни [18]. С-1-Ф, напротив, обладает ярко выраженными кардиопротективными свойствами. Его содержание резко уменьшается при ишемии и инфаркте миокарда [19]. С-1-Ф преимущественно содержится в структуре липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что влияет на их множественные функции [20]. В последнее время интенсивно ведутся работы по созданию препаратов, способных корректировать метаболизм С-1-Ф. Наиболее удачными являются препараты, которые в качестве мишени используют рецепторы С-1-Ф, поскольку все его эффекты являются рецептор-опосредованными [21, 22].

Увеличение содержания Цер и СФЗ в плазме крови и снижение уровня С-1-Ф в ходе коронарной болезни сердца может быть важным фактором в развитии атеросклероза. Предлагается использовать определение уровня сфинголипидов в плазме крови в качестве маркеров для ранней диагностики ишемии сердца и при гипертонии у людей. В качестве основного метода тестирования этих липидов предполагается использовать в клинических условиях метод хромато-масс-спектрометрии.

1. ЦЕРАМИДЫ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Особое внимание в качестве индуктора сердечно-сосудистых заболеваний привлекает Цер, который обладает проапоптотическими свойствами [1, 2, 23]. Установлено, что агрегированные липопротеины, изолированные из атеросклеротических зон, обогащены Цер [16]. Однако для выяснения точного механизма участия этих сфинголипидов в патогенезе атеросклероза необходимы дальнейшие исследования. Их результаты непременно дадут возможность обнаружить новые мишени из числа ферментов сфинголипидного обмена, которые участвуют в метаболизме Цер (например, сфингомиелиназы, которые генерируют Цер из сфингомиелинов, и церамидсинтазы, участвующие в синтезе Цер), что позволит создать новые лекарственные средства для предупреждения и лечения ССЗ.

Таблица 1. Лизосомные болезни накопления, вызванные нарушением метаболизма сфинголипидов и сопровождающиеся сердечно-сосудистыми патологиями

Тип болезни	Накапливающееся вещество	Дефицитный фермент
Болезнь Краббе, галактозилцерамидный липидоз	Галактозилцерамид	β-Галактозидаза
Болезнь Нимана-Пика, сфингомиелиновый липидоз	Сфингомиелин	Сфингомиелиназа
Болезнь Гоше, глюкозилцерамидный липидоз	Глюкозилцерамид	β-Глюкоцереброзидаза
Болезнь Фабри, тригексозилцерамидоз	Тригексозилцерамид	α-Галактозидаза
Болезнь Фарбера, недостаточность церамидазы	Церамид	Церамидаза

В настоящий момент известно, что Цер может вызывать апоптоз клеток сердца и сосудов [10]. О важности Цер в сердечно-сосудистых патологиях свидетельствуют эксперименты по его влиянию на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, которая играет наиважнейшую роль в вазоконстрикции и водно-солевом балансе, а также существенную роль в патофизиологических процессах, таких как сосудистая гипертрофия и гипертония [24]. Риск сердечно-сосудистых патологий был обнаружен при тех метаболических заболеваниях, которые связаны с генетическими нарушениями в метаболизме сфинголипидов. К ним относятся болезни Фабри, Нимана-Пика, Гоше и др., при которых обнаружены дефекты ферментных систем метаболизма сфинголипидов (табл. 1). Все они связаны с развитием сердечно-сосудистых нарушений, сопровождающихся инфарктами и внезапной остановкой сердца [25, 26].

На модели ишемии сердца у животных (мышей, крыс и кролика) и ишемической болезни человека показано повышение уровня Цер [15, 16, 27-30]. При реперфузии кардиомиоцитов до 50% снижается уровень сфингомиелина и параллельно повышается содержание Цер. При реперфузии ишемизированного сердца крысы наблюдали повышение активности кислой и нейтральной сфингомиелиназ и повышение уровня Цер [16, 28].

У крыс при экспериментальном инфаркте миокарда повышалось содержание Цер в плазме, мембранах эритроцитов и тромбоцитов. При этом уровень С-1-Ф снижался [31]. У пациентов с инфарктом миокарда значительно увеличивался уровень Цер в крови через семь дней после первого приступа по сравнению со здоровыми людьми. Активность сфингомиелиназы, генерирующей Цер, повышалась уже на 3 день после инфаркта. Наблюдение в течение двух лет за пациентами, перенёсшими инфаркт, показало, что уровень Цер и С-1-Ф в плазме возвращается к контрольным значениям [19].

Авторы этого исследования полагают, что увеличение уровня Цер и повышение активности сфингомиелиназы в ходе коронарной болезни сердца может быть важным фактором в развитии атеросклероза, а изменение содержания сфинголипидов может указывать на их участие в молекулярном механизме дестабилизации атеросклеротических бляшек. Кроме того, предлагается использовать определение уровня сфинголипидов в плазме крови в качестве маркеров для ранней диагностики ишемии сердца у людей. [32, 33].

2. СФИНГОЗИН (СФЗ) ПРИ ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ СЕРДЦА

СФЗ является продуктом ферментативного гидролиза Цер церамидазами и предшественником С-1-Ф. При ишемии реперфузированного и изолированного сердца кролика, также как и при гипоксии изолированных кардиомиоцитов, полученных из сердца крысы, происходит резкое повышение содержания СФЗ [34]. У пациентов также наблюдалось повышение СФЗ в плазме крови через 1-5 мин после коронарного вмешательства [35]. СФЗ, добавленный в перфузионную среду в высокой концентрации (5 мкМ), увеличивал зону инфаркта при ишемии изолированного сердца крысы [36]. Однако, при добавлении физиологической концентрации СФЗ либо до ишемии, либо в процессе перфузии, отмечено уменьшение зоны инфаркта с 45% до 6%. Вероятно, он превращался в этих условиях в С-1-Ф, обладающий кардиопротекторными свойствами. Доказано, что СФЗ проявляет свои защитные свойства в результате действия на протеинкиназы (РК) А или G и не затрагивает рецепторы С-1-Ф [37].

3. КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА СФИНГОЗИН-1-ФОСФАТА

В последние годы в научной литературе появилось достаточно сведений, указывающих на кардиопротекторную роль С-1-Ф в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы. Именно С-1-Ф, в отличие от других сфинголипидов, обладает ярко выраженными кардиопротекторными свойствами [38-41].

В образовании С-1-Ф из СФЗ принимают участие две изоформы сфингозинкиназы (СК) (рис. 1), причём изоформа 1 превалирует в сердечной мышце [42, 43]. Прединкубация изолированных неонатальных кардиомиоцитов крысы с N,N-диметилсфингозином (ДМС), который является ингибитором СК, заметно увеличивает гибель клеток, культивируемых в условиях нормоксии. Эти действия ДМС противоположны тем, которые вызывают С-1-Ф и ганглиозид GM1 (активатор СК). Однако, было показано, что в малых дозах ДМС проявляет кардиопротекторный эффект при перфузии изолированного сердца животного. Этот эффект малых доз ДМС был связан с активацией РКС ϵ , которая, в свою очередь, активирует цитозольную СК1, тем самым увеличивая содержание С-1-Ф в клетках [44].

Сфингозин-1-фосфат-лиаза (С1ФЛ) осуществляет деградацию С-1-Ф, с образованием гексадеценола и этаноламина [45] (рис. 1). Показано, что этот фермент вовлечен в кардиопротекцию. Эксперименты, проведенные на изолированном, перфузированном сердце беспородных мышей и животных с нокаутным геном С1ФЛ показали, что, ишемия повышала активность этого гена в сердце беспородных мышей, а у нокаутных животных повышался уровень С-1-Ф, и зона инфаркта была меньше, а липопротеины очень низкой плотности восстанавливались после реперфузии ишемизированного сердца. Ингибирование

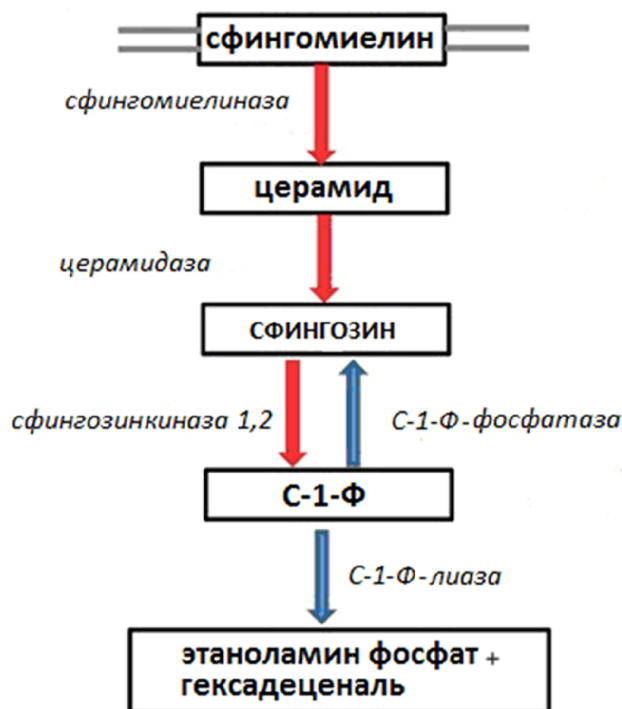


Рисунок 1. Схема метаболизма сфингомиелина.

С1ФЛ тетрагидроксibuтилимидазолом приводило к увеличению содержания С-1-Ф в клетках сердца и уменьшало зону инфаркта [45]. Таким образом, увеличивая активность СК и уменьшая активность С1ФЛ, можно вызвать повышение содержания С-1-Ф, что приведёт к кардиопротективному эффекту. Манипуляции с активностями этих ферментов могут лечь в основу создания лекарств нового поколения для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Впервые о защитной роли экзогенного С-1-Ф при гипоксии кардиомиоцитов было заявлено в 2001 г. [46]. Довольно чёткие доказательства кардиопротективных свойств С-1-Ф были получены на изолированных, перфузированных сердцах мышей и крыс [47]. Добавление С-1-Ф в перфузионную среду при реперфузии ишемизированного сердца снижало объём инфарктной зоны [38]. Кардиопротекторные свойства С-1-Ф, обнаруженные на перфузированном, изолированном сердце мыши, были сходны с эффектами на кардиомиоцитах [39]. С-1-Ф уменьшал инфарктную зону и уменьшал левое вентрикулярное и диастолическое давление. В плазме крови пациентов повышение уровня антиапоптотического С-1-Ф существенно предотвращало сердечно-артериальную патологию при прохождении коронарной ангиографии [35]. Область инфаркта была уменьшена в экспериментах на изолированном сердце мыши, которое подверглось предварительному воздействию, связанному с повышением активности СК, в результате которого произошло повышение содержания С-1-Ф в сердечной ткани. Диметилсфингозин, который является ингибитором СК, резко снижал кардиопротекторное действие активатора СК [44]. У крыс при экспериментальном инфаркте миокарда повышалось содержание Цер в плазме, мембранах эритроцитов и тромбоцитов. При этом уровень С-1-Ф

снижался [48]. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, снижался уровень С-1-Ф в крови [49, 50]. На модели ишемии у крыс и мышей также было получено снижение уровня С-1-Ф как в сердечной мышце, так и в крови по сравнению с контрольными животными [51, 52]. Кроме того, обнаружено резкое (в 3 раза) снижение С-1-Ф в неинфарктной зоне миокарда крыс Wistar при моделируемом инфаркте. Отношение уровня С-1-Ф к Цер также резко снижалось, несмотря на то, что Цер в неинфарктной зоне также понижался. Авторы этой работы полагают, что снижение величины отношения С-1-Ф/церамид может отражать развитие апоптоза в неинфарктной зоне [48].

4. РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ С-1-Ф В РЕАЛИЗАЦИИ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ С-1-Ф

Основными источниками С-1-Ф в плазме крови являются эритроциты, в меньшей степени – тромбоциты и эндотелиальные клетки [53, 54]. Концентрация С-1-Ф в плазме крови варьирует от 200 нМ до 1000 нМ [20, 49, 54, 55]. До 70% общего С-1-Ф в плазме транспортируется ЛПВП, около 30% – альбумином и менее 10% – липопротеинами низкой и очень низкой плотности [20, 54, 55]. Транспортировка С-1-Ф в крови осуществляется с помощью белка аполипопротеина М (АпоМ), который входит в основном в состав ЛПВП [56]. До 96% АпоМ связано с ЛПВП, причём только 5% ЛПВП содержит этот белок.

Кардиопротективные свойства С-1-Ф осуществляются путём образования комплекса С-1-Ф с его рецепторами, сопряжёнными со специфическими G-белками плазматической мембраны [53, 57]. С-1-Ф образуется внутри клетки, но способен транспортироваться во внеклеточное пространство и, благодаря взаимодействию с рецепторами, проявлять свои регуляторные свойства. Существует 5 изоформ рецепторов С-1-Ф – С1ФР1-С1ФР5. Из 5 субтипов рецепторов С-1-Ф кардиомиоциты экспрессируют только С1ФР1, С1ФР2 и С1ФР3 [21, 57, 58]. Кардиопротекторный механизм взаимодействия С-1-Ф и его рецепторов продемонстрированы на рисунке 2 и в работах [21, 58]. Рисунок 2 показывает, каким образом происходит рецептор-опосредованная

реализация антиапоптотических свойств С-1-Ф, фосфорилирование eNOS (эндотелиальная синтаза оксида азота) и модуляция миграции гладкомышечных клеток. В цитируемых работах показано, что инкубация неонатальных кардиомиоцитов крысы с С-1-Ф предотвращает гибель клеток, индуцированную гипоксией. Такой же эффект получен при инкубации этих же клеток с ганглиозидом GM1, который индуцирует СК 1, вызывающую накопление С-1-Ф в клетках [59]. Кардиопротекторные свойства С-1-Ф и GM1 отмечены в экспериментах на сердцах мышей [59].

С помощью антагонистов С-1-Ф рецепторов было доказано, что кардиопротекторный эффект С-1-Ф осуществлялся в результате транспорта С-1-Ф из внутренних компартментов кардиомиоцитов на поверхность мембраны клетки и его связывания с соответствующим рецептором [50]. Однако при ишемии снижается уровень С-1-Ф в клетках сердца в результате ингибирования активности СК. Эффект ещё более усиливается при последующей реперфузии сердца [60]. С-1-Ф определяет как вазоконстрикцию, так и вазодилатацию в зависимости от типа активированного рецептора. Вазодилатация зависит от eNOS, которая активируется С-1-Ф через С1ФР1 рецептор. В то время как вазоконстрикция осуществляется С-1-Ф через рецептор С1ФР3 [61] (рис. 2).

Доказательством этого могут служить эксперименты с добавлением в пищу крыс неселективного агониста (FTY720) рецептора С-1-Ф, который привел к существенному повышению артериального давления у животных [22]. Учитывая достаточно строгие доказательства кардиопротекторных свойств С-1-Ф, было предложено использовать изменения в уровне С-1-Ф в плазме и сыворотке крови в качестве маркера степени развития сердечно-сосудистых заболеваний [35, 62].

5. РОЛЬ С-1-Ф В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ЛПВП

Особую функцию С-1-Ф выполняет в структуре ЛПВП [62, 63] и определяет их множественные функции [64-66], которые связаны с синтезом эндотелиального оксида азота, вазодилатацией и кардиопротекцией [67]. Следует отметить,

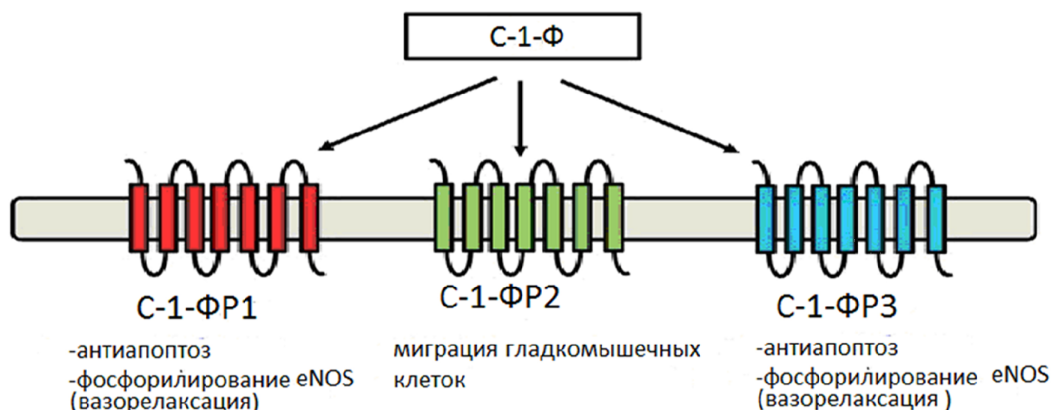


Рисунок 2. Функции рецепторов С-1-Ф (С-1ФР1, С-1-ФР2, С-1-ФР3), которые участвуют в кардиопротекторной активности С-1-Ф.

что некоторые типы ЛПВП не содержат С-1-Ф, а некоторые определённые их субфракции содержат и транспортируют этот сфинголипид с плазмой крови. Как указывалось выше, в состав этих ЛПВП входит апоМ. Эти два типа ЛПВП отличаются по многим функциональным характеристикам [68]. Известно, что ЛПВП способны снижать окислительный стресс, так как в их составе находятся такие антиоксидантные ферменты, как параоксиназа-1 и 3, а также ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов (РАФ-АН), которая предотвращает образование атеросклеротических бляшек [69, 70]. Этими свойствами в большей мере обладают ЛПВП, которые в своём составе содержат С-1-Ф [70]. Однако не все функции ЛПВП, содержащих С-1-Ф, связаны с его присутствием. Например, это касается транспорта холестерина [63].

6. СОЗДАНИЕ ПРЕПАРАТОВ С КАРДИОПРОТЕКТОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ, СПОСОБНЫМИ КОРРЕКТИРОВАТЬ МЕТАБОЛИЗМ С-1-Ф

Наиболее значимым для кардиопротекции является рецептор С1ФР1 [71, 72]. Агонисты, специфичные к этому рецептору, защищают кардиомиоциты мыши от гипоксии [73]. Противоположный эффект отмечен при использовании синтетических антагонистов С1ФР1, таких как VPC23019 и FTY 720 [22, 74-76]. Они снимают кардиопротекторные свойства С-1-Ф. Фосфорилированный аналог FTY 720 по своей структуре напоминает С-1-Ф и является агонистом его рецептора С1ФР1 (рис. 3).

Этот препарат используется для лечения не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и нейродегенеративных патологий.

Другие исследователи отметили, что и два других рецептора (С1ФР2 и С1ФР3) также обладают протективными свойствами [77]. Для полной картины участия различных изоформ рецепторов С-1-Ф в настоящее время необходимы дальнейшие исследования.

В последнее время интенсивно ведутся работы по созданию препаратов, способных корректировать метаболизм С-1-Ф. Наиболее удачными являются

препараты, которые в качестве мишени используют рецепторы С-1-Ф [74-76, 78-81]. Это связано с тем, что практически все эффекты С-1-Ф являются рецептор-опосредованными. Кроме того, такие препараты обладают наиболее селективными свойствами. Некоторые из них уже проходят испытания в клинических условиях после успешных экспериментов, проведенных на изолированном сердце, а также на модели ишемии/реперфузии и инфаркте миокарда у животных [51].

7. СФИНГОЛИПИДЫ ПРИ ГИПЕРТОНИИ

На экспериментальных моделях гипертонии у мышей и крыс обнаружено изменение сфинголипидов, в частности, Цер [82]. В нескольких клинических исследованиях было установлено повышение уровня Цер в плазме крови пациентов с гипертонической болезнью, при этом его уровень коррелировал с тяжестью заболевания [82]. Был отмечен интересный факт, подтверждающий различную роль Цер в плазме и в стенке сосуда при гипертонии [83]. Выяснилось, что препараты, снижающие уровень артериального давления, лозартан и гидралазин, снижают уровень Цер только в стенке сосудов, не влияя на его содержание в плазме крови [18]. Механизм этого эффекта в настоящее время не установлен.

Тем не менее, связь между гипертонией, Цер и С-1-Ф предполагает новый патофизиологический механизм, осуществляющий эндотелиальную дисфункцию и патологическую регуляцию кровяного давления [18, 84]. Однако этот механизм нуждается в экспериментальном поиске мишеней, на которые в данном случае оказывает действие Цер. Подтверждение предложенного механизма может открыть новые возможности для поиска перспективных препаратов, которые скорректируют метаболизм сфинголипидов и смогут эффективнее лечить гипертоническую болезнь [84].

8. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТАБОЛИЗМА ХОЛЕСТЕРИНА И СФИНГОЛИПИДОВ

Для функции клетки чрезвычайно важны не только холестерин 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 и в качестве “недружелюбных” партнёров в случае их дисбаланса в результате различных патологий сердечно-сосудистой системы и мозга [12, 85].

Как правило, в виде комплекса холестерин и сфингомиелин существуют в структурах рафтов – специфических мембранных образований, на которых расположены сигнальные комплексы. Существует две молекулярные модели рафтов, объясняющие их природу и поведение [86, 87]. Согласно первой модели, в структуру рафта в качестве липидной компоненты включены холестерин и сфинголипиды, которые ассоциированы с белками. В таких

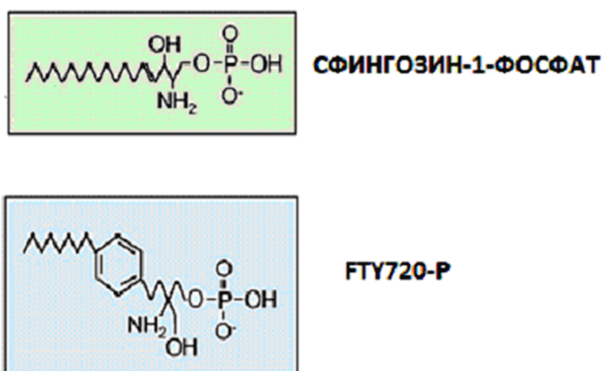


Рисунок 3. Сравнение структуры сфингозин-1-фосфата с FTY720-P – синтетическим агонистом к рецептору С-1-ФР1.

рафтах основным компонентом сфинголипидов является Цер или сфингомиелин, который состоит из гидрофобного Цер и гидрофильной головки фосфорилхолина. Тесное взаимодействие между стерольным кольцом холестерина и керамидной последовательностью сфингомиелина обеспечивает латеральное взаимодействие между сфингомиелином и холестерином, образуя специфический домен. В этих микродоменах холестерин выполняет стабилизирующую функцию, заполняя пустоты между большим объёмом сфинголипидов. Холестерин-сфингомиелиновое взаимодействие определяет переход этих доменов в жидко-упорядоченную 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 [87].

В многочисленных исследованиях показаны множественные перекрестные пути биосинтеза холестерина и сфинголипидов как на генетическом уровне, так и их структурное взаимодействие в составе рафтов (табл. 2, 3). Содержание холестерина в мембране (табл. 2, 3) чётко коррелирует с содержанием сфинголипидов [12, 88]. При снижении уровня сфингомиелина и Цер содержание холестерина также падает. Не исключено, что первопричиной накопления холестерина может быть увеличение уровня сфингомиелина или Цер.

Установлено, что катаболизм сфинголипидов связан с катаболизмом холестерина. Однако точный механизм этого взаимодействия до сих пор не известен. Установлено, что нарушения в одном из них чётко отражаются на катаболизме другого. Например, гидролиз сфинголипидов влияет на метаболизм холестерина. Активация сфингомиелиназы ускоряет этерификацию холестерина без увеличения пула клеточного холестерина [13]. При этом сфингозин, который является продуктом ферментативной деградации Цер, ингибирует этерификацию холестерина [14].

Таким образом, первопричина накопления холестерина в клетке и липопротеиновых комплексах может быть связана с нарушением метаболизма сфинголипидов [89-91]. В связи с этим, нормализация уровня холестерина может определяться нормализацией метаболизма сфинголипидов.

Тестирование уровня сфинголипидов при атеросклерозе может быть таким же значимым и информативным как определение уровня холестерина. Некоторые маркеры из числа сфинголипидов могут быть более прогностически значимыми, чем классические маркеры. Так, у больных с периферическим атеросклерозом С-1-Ф оказался более значимым маркером, чем уровень холестерина липопротеинов высокой плотности [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном обзоре приведены сведения об участии сфинголипидов в патогенезе ряда ССЗ. Данный вопрос в отечественной кардиологии и

Таблица 2. Физическое взаимодействие ферментов метаболизма холестерина с ферментами метаболизма сфинголипидов

Ферменты метаболизма холестерина	Ферменты метаболизма сфингомиелина
HMG1	ELO3
NSG1	ELO2; ELO3
ERG11	ELO2; SUR2; LAC1
ERG25	ELO2; ELO3; LAG1; LAC1; YPC1; SCS7

Примечание. Здесь и в таблице 3 использовали данные, зарегистрированные на сайтах OSPREY v1.2 (<http://biodata.mshri.on.ca/osprey>) и BioGRID (www.thebiogrid.org) для определения взаимодействия продуктов генов дрожжей с определёнными функциями в метаболизме холестерина и сфинголипидов [85].

Таблица 3. Взаимодействие метаболизмов холестерина и сфинголипидов на генетическом уровне

Гены ферментов метаболизма холестерина	Гены ферментов метаболизма сфинголипидов
HMG1	SCS7
HMG2	TSC3
ERG2	ELO2; ELO3; SUR2; YSR3; ARV1
ERG3	ISC1
ERG4	ELO2; SCS7; ARV1
ERG5	SCS7
ERG6	LCD1; ELO3; SUR2; SCS7
ERG11	SCS7
ERG24	ELO3
ERG25	SUR2
ARE1	ARV1
ARE2	ARV1; SCS7
UPC2	ELO3
ECV22	LCB2
OSH1	LCD2
OSH2	TSC2
ARV1	SCS7

медицинской биохимии практически не обсуждается, зарубежный опыт не используется в отечественных клиниках. Наш обзор позволит отечественным кардиологам ознакомиться с новым направлением кардиолитологии – кардиосфинголипидологией.

В обзоре приведены многочисленные данные о том, что катаболизм сфинголипидов связан с катаболизмом холестерина. Показано, что нарушения в одном из них чётко отражаются на катаболизме другого липида. Например, гидролиз сфинголипидов влияет на метаболизм холестерина. Активация сфингомиелиназы, вызывающая гидролиз сфингомиелина с образованием Цер, ускоряет этерификацию холестерина без увеличения пула клеточного холестерина. При этом сфингозин, который является продуктом ферментативной деградации керамида керамидазой, ингибирует этерификацию холестерина.

Таким образом, одна из причин накопления холестерина в клетке и липопротеиновых комплексах может быть связана с нарушением метаболизма сфинголипидов. В связи с этим, нормализация уровня холестерина может определяться нормализацией метаболизма сфинголипидов.

Особое внимание в качестве индуктора ССЗ привлекает Цер. Установлено, что агрегированные липопротеины, выделенные из атеросклеротических зон, обогащены церамидами. Уровень Цер и сфингозина повышается при ишемии/реперфузии сердца, в зоне инфаркта и в крови, а также при гипертонической болезни.

Однако фосфорилированный продукт СФЗ – С-1-Ф – обладает ярко выраженными кардиопротективными свойствами. Его содержание резко уменьшается при ишемии и инфаркте миокарда. Особую функцию С-1-Ф выполняет в структуре ЛПВП, что влияет на их множественные функции. В обзоре на многочисленных примерах показано, что увеличение Цер и сфингозина и снижение уровня С-1-Ф в ходе ишемической болезни сердца может быть важным фактором в развитии атеросклероза.

Уже более десяти лет в ряде зарубежных клиник проводится определение уровня сфинголипидов в плазме крови в качестве маркеров для ранней диагностики ишемии сердца и при гипертонии у людей. Некоторые маркеры из числа сфинголипидов могут быть более прогностически значимыми, чем классические маркеры. Так, у больных с периферическим атеросклерозом С-1-Ф оказался более чётким маркером, чем уровень холестерина ЛПВП.

Следует отметить, что интерес к липидам в развитии различных патологий, включая сердечно-сосудистые, чрезвычайно возрос не только потому, что липиды в патогенезе этих заболеваний играют определяющую роль, но и благодаря развитию метода масс-спектрометрии и его успешного применения в липидологии и, в частности, в сфинголипидологии [92]. Благодаря методу масс-спектрометрии, интенсивно развивается новое направление в кардиологии – кардиоллипидология.

Проведены пилотные липидомные исследования атеросклеротических бляшек человека, а также исследования липидома плазмы крови [93-95]. В эксперименте на животных моделях было показано, что глицерофосфолипиды, сфинголипиды, жирные кислоты и пренолы могут быть маркерами, ассоциированными с развитием атеросклероза и гипертонии [96]. В настоящее время появились исследования, результаты которых демонстрируют значение глицерофосфолипидов и сфинголипидов как факторов риска развития сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом и метаболическим синдромом [97].

Метод масс-спектрометрии позволяет более эффективно оценить перспективность кардиопротекторов нового поколения, которые способны корректировать патологические изменения в метаболизме сфинголипидов. В экспериментах на животных показано, что такие препараты

могут быть более эффективными, чем, например, терапия с использованием статинов.

В последнее время интенсивно ведутся работы по созданию препаратов, способных корректировать метаболизм С-1-Ф. Наиболее удачными являются препараты, которые в качестве мишени используют рецепторы С-1-Ф, а не сам С-1-Ф, поскольку все его эффекты являются рецептор-опосредованными. В качестве примера можно привести препарат Fingolimod-P, который связывается с рецепторами С-1-Ф и действует как функциональный антагонист. Он связывает и стимулирует рецептор, что приводит к интернализации и деградации рецептора. Функциональным результатом является подавление рецептора. Кроме того, такие препараты обладают наиболее селективными свойствами. Некоторые из них уже испытываются в клинических условиях после успешных экспериментов, проведённых на изолированном сердце, а также на модели ишемии/реперфузии и инфаркте миокарда у животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Borodzicz S., Czarzasta K., Kuch M., Cudnoch-Jedrzejewska A. (2015) *Lipids Health Disease*, **14**, 55. DOI: 10.1186/s12944-015-0053-y
2. Park T.S., Goldberg I. (2012) *J. Heart Fail. Clin.*, **8**, 633-641. DOI: 10.1016/j.hfc.2012.06.003
3. Pan W., Yu J., Shi R., Yan L., Yang T., Li Y., Zhang Z., Yu G., Bai Y., Schuchman E.H., He X., Zhang G. (2014) *Coron. Artery Dis.*, **25**, 230-235. DOI: 10.1097/MCA.000000000000079.
4. Hannun Y.A., Obeid L.M. (2018) *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **19**, 175-191. DOI: 10.1038/nrm.2017.107.
5. Hannun Y.A., Obeid L.M. (2008) *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **9**, 139-150. DOI: 10.1038/nrm2329.
6. Pruett S.T., Bushnev A., Hagedorn K., Adiga M., Haynes C.A., Sullards M.C., Liotta D.C., Merrill A.H. Jr. (2008) *J. Lipid Res.*, **49**, 1621-1639.
7. Mao C., Obeid L.V. (2008) *Biochim. Biophys. Acta*, **1781**, 424-434.
8. Grosch S., Alessencko A., Albi E. (2018) *Mediator Inflammation*, **2018**, 5378284. DOI: 10.1155/2018/5378284.
9. Maceyka M., Harikumar K.B., Milstein S., Spiegel S. (2012) *Trends Cell Biol.*, **22**, 50-60.
10. Bielawska A.E., Shapiro J.P., Jiang L., Melkonyan H.S., Piot C., Wolfe C.L., Tomei D., Hannun Y.A., Umansky S.R. (1997) *Am. J. Pathol.*, **151**, 1257-1263.
11. Zheng W., Kollmeyer J., Symolon H., Momin A., Munter E., Wang E. et al. (2006) *Biochim. Biophys. Acta*, **1758**, 1864-1884. DOI:10.1016/j.bbamem.2006.08.009
12. Barenholz Y. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 9997-10004.
13. Stein O., Ben-Naim M., Dabach Y., Hollander G., Stein Y. (1992) *Biochim. Biophys. Acta*, **1126**, 291-297.
14. Härmälä A.S., Pörn M.I., Slotte J.P. (1993) *Biochim. Biophys. Acta*, **1210**, 97-104.
15. Modrzejewski W., Knapp M., Dobrzyn A., Musial W.J., Górski J. (2008) *Przegl Lek.*, **65**, 131-134.
16. Phipps Z.C., Seck F., Davis A.N., Rico J.E., McFadden J.W. (2017) *J. Dairy Sci.*, **100**, 8602-8608. DOI: 10.3168/jds.2016-12538.
17. Cordis G.A., Yoshida T., Das D.K. (1998) *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **16**, 1189-1193. DOI: 10.1016/S0731-7085(97)00260-4.

18. Spijkers L.J., van den Akker R.F., Janssen B.J., Debets J.J., De Mey J.G., Stroes E.S., van den Born B.J., Wijesinghe D.S., Chalfant C.E., MacAleese L., Eijkel G.B., Heeren R.M., Alewijnse A.E., Peters S.L. (2011) PLoS One, **6**, e21817. DOI: 10.1371/journal.pone.0021817.
19. Knapp M., Lisowska A., Zabielski P., Musial W., Baranowski M. (2013) Prostaglandins Other Lipid Mediat., **106**, 53-61. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2013.10.001.
20. Sattler K., Levkau B. (2009) Cardiovasc. Res., **82**, 201-211.
21. Means C.K., Brown J.H. (2009) Cardiovasc. Res., **82**, 193-200.
22. Fryer R.M., Muthukumarana A., Harrison P.C., Nodop Mazurek S., Chen R.R., Harrington K.E. et al. (2012) PLoS ONE, **7**, e52985. DOI: 10.1371/journal.pone.0052985.
23. Baranowski M., Górski J. (2011) J. Adv. Exp. Med. Biol., **721**, 41-56. DOI: 10.1007/978-1-4614-0650-1_3.
24. Czarny M., Schnitzer J.E. (2004) Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., **287**, H1344-H1352.
25. Zarate Y.A., Hopkin R.J. (2008) Lancet, **372**, 1427-1435. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61589-5.
26. Guertl B., Noehammer C., Hoefler G. (2000) Int. J. Exp. Pathol., **81**, 349-372. DOI: 10.1046/j.1365-2613.2000.00186.x.
27. Cui J., Engelman R.M., Maulik N., Das D.K. (2004) J. Am. Coll. Surg., **198**, 770-777. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.12.016.
28. Zhang D.X., Fryer R.M., Hsu A.K., Gross G.J., Campbell W.B., Li P.-L. (2001) Basic Res. Cardiol., **96**, 267-274. DOI: 10.1007/s00395-012-0266-4.
29. Beresewicz A., Dobrzyń A., Górski J. (2002) J. Physiol. Pharmacol., **53**, 371-382.
30. Baranowski M., Zabielski P., Blachnio A., Górski J. (2008) Acta Physiol., **192**, 519-529. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2007.01755.x.
31. Knapp M., Zendzian-Piotrowska M., Blachnio-Zabielska A., Zabielski P., Kurek K., Górski J. (2012) Basic Res. Cardiol., **107**, 294. DOI: 10.1007/s00395-012-0294-0.
32. Egom E.E., Mamas M.A., Chacko S., Stringer S.E., Charlton-Menys V., El-Omar M. et al. (2013) Front. Physiol., **4**, 130-136. DOI: 10.3389/fphys.2013.00130.
33. Usta E., Mustafi M., Artunc F., Walker T. Voht V., Aebert H., Ziemer G. (2011) J. Cardiothor. Surg., **6**, 38-45. DOI: 10.1186/1749-8090-6-38.
34. Cavalli A.M., Ligutti J.A., Gellings N.M. et al. (2002) Basic Appl. Myol., **12**, 167-175.
35. Deutschman D.H., Carstens J.S., Klepper R.L., Smith W.S., Page M.T., Young T.R. et al. (2003) Am. Heart J., **146**, 62-68. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00118-2.
36. Vessey D.A., Li L., Kelley M., Zhang J., Karliner J.S. (2008) J. Biochem. Mol. Toxicol., **22**, 113-118.
37. Vessey D.A., Kelley M., Li L., Huang Y. (2009) Oxid. Med. Cell. Longev., **2**, 146-151. DOI: 10.4161/oxim.2.3.8622.
38. Kurano M., Yatomi Y. (2018) J. Atheroscler. Thromb., **25**, 16-26. DOI: 10.5551/jat.RV17010.
39. Peters S.L.M., Alewijnse A.E. (2007) Curr. Opin. Pharmacol., **7**, 186-192. DOI: 10.1016/j.coph.2006.09.008.
40. Okajima F. (2002) Biochim. Biophys. Acta, **1582**, 132-137.
41. Soltan I., Mundersbach E., Geissen M., Schwedhelm E., Winkler M.S., Geffken M., Peine S., Schoen G., Debus E.S., Larena-Avellaneda A., Daum G. (2016) PLoS One, **11**(12), e0168302. DOI: 10.1371/journal.pone.0168302.
42. Fukuda Y., Kihara A., Igarashi Y. (2003) Biochem. Biophys. Res. Commun., **309**, 155-160.
43. Jin Z.-Q., Goetzl E.J., Karliner J.S. (2004) Circulation, **110**, 1980-1989.
44. Jin Z.-Q., Karliner J.S. (2006) Cardiovasc. Res., **71**, 725-734.
45. Bandhuvula P., Honbo N., Wang G.-Y. et al. (2011) Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., **300**, H1753-H1761.
46. Karliner J.S., Honbo N., Summers K., Gray M.O., Goetzl E.J. (2001) J. Mol. Cell. Cardiol., **33**, 1713-1717.
47. Lecour S., Smith R.M., Woodward B., Opie L.H., Rochette L., Sack M.N. (2002) J. Mol. Cell. Cardiol., **34**, 509-518.
48. Knapp M., Zendzian-Piotrowska M., Kurek K., Blachnio-Zabielska A. (2012) Lipids, **47**, 847-853. DOI: 10.1007/s11745-012-3694-x.
49. Knapp M., Baranowski M., Czarnowski D. et al. (2009) Med. Sci. Monit., **15**, CR490-CR493.
50. Knapp M., Lisowska A., Zabielski P., Musial W., Baranowski M. (2013) Prostaglandins Other Lipid Mediat., **106**, 53-61.
51. Cannavo A., Rengo G., Liccardo D., Pagano G., Zincarelli C., DeAngelis M.C. et al. (2013) Circulation, **128**, 1612-1622. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002659.
52. Cannavo A., Liccardo D., Komici K. et al. (2017) Front. Pharmacol., **8**, 556. DOI: 10.3389/fphar.2017.00556.
53. Argraves K.M., Argraves W.S. (2007) J. Lipid Res., **48**, 2325-2333.
54. Murata N., Sato K., Kon J. et al. (2000) Biochem. J., **352**, 809-815.
55. Zhang B., Tomura H., Kuwabara A. et al. (2005) Atherosclerosis, **178**, 199-205.
56. Christoffersen C., Obinata H., Kumaraswamy S.B., Galvani S. et al. (2011) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **108**, 9613-9618.
57. Means C.K., Brown J.H. (2009) Cardiovasc. Res., **82**, 193-200.
58. Zhang J., Honbo N., Goetzl E.J. et al. (2007) Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., **293**, H3150-H3158.
59. Jin Z.Q., Zhou H.Z., Zhu P. et al. (2002) Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., **282**, H1970-H1977.
60. Vessey D.A., Kelley M., Li L. et al. (2006) Med. Sci. Monit., **12**, BR318-BR324.
61. Igarashi J., Michel T. (2009) Cardiovasc. Res., **82**, 212-220. DOI: 10.1093/cvr/cvp064.
62. Murata N., Sato K., Kon J., Tomura H., Yanagita M., Kuwabara A. et al. (2000) Biochem. J., **352**, 809-815. DOI: 10.1042/bj3520809.
63. Levkau B. (2015) Front. Pharmacol., **6**, 243. DOI: 10.3389/fphar.2015.00243.
64. Theilmeyer G., Schmidt C., Herrmann J., Keul P., Schafers M., Herrgott I., Mersmann J., Larmann J., Hermann S., Stypmann J., Schober O., Hildebrand R., Schulz R., Heusch G., Haude M. et al. (2006) Circulation, **114**, 1403-1409.
65. Feuerborn R., Becker S., Poti F., Nagel P., Brodde M., Schmidt H., Christoffersen C., Ceglarek U., Burkhardt R., Nofer J.R. (2017) Atherosclerosis, **257**, 29-37. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.009.
66. Nofer J.R., van der Giet M., Tolle M., Wolinska I., von Wnuck Lipinski K., Baba H.A., Tietge U.J., Godecke A., Ishii I., Kleuser B., Schafers M., Fobker M., Zidek W., Assmann G., Chun J., Levkau B. (2004) J. Clin. Invest., **113**, 569-581.
67. Sattler K.J., Elbasan S., Keul P., Elter-Schulz M., Bode C., Graler M.H., Brocker-Preuss M., Budde T., Erbel R., Heusch G., Levkau B. (2010) Basic Res. Cardiol., **105**, 821-832.
68. Okajima F. (2002) Biochim. Biophys. Acta, **1582**, 132-137.
69. Reddy S.T., Wadleigh D.J., Grijalva V., Ng C., Hama S., Gangopadhyay A., Shih D.M., Lusi A.J. et al. (2001) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **21**, 542-547.
70. Aviram M. (1996) Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., **34**, 599-608.
71. Clay H., Wilsbacher L.D., Wilson S.J., Duong D.N., McDonald M., Lam I. et al. (2016) Dev. Biol., **418**, 157-165. DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.06.024.

72. Brait V.H., Tarrasón G., Gavalda A., Godessart N., Planas A.M. (2016) *Stroke*, **47**, 3053-3056. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015371.
73. Hofmann U., Burkard N., Vogt C., Thoma A., Frantz S., Ertl G. et al. (2009) *Cardiovasc. Res.* **83**, 285-293. DOI: 10.1093/cvr/cvp137.
74. Egom E.E., Ke Y., Musa H., Mohamed T.M., Wang T., Cartwright E. et al. (2010) *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **48**, 406-414. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.10.009.
75. Santos-Gallego C.G., Vahl T.P., Goliasch G., Picatoste B., Arias T., Ishikawa K. et al. (2016) *Circulation*, **133**, 954-966. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.012427.
76. Goltz D., Huss S., Ramadori E., Büttner R., Diehl L., Meyer R. (2015) *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **42**, 1168-1177. DOI: 10.1111/1440-1681.12465.
77. Means C.K., Xiao C.Y., Li Z., Zhang T., Omens J.H., Ishii I. et al. (2007) *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, **292**, H2944-H2951. DOI: 10.1152/ajpheart.01331.2006.
78. Sugahara K., Maeda Y., Shimano K., Mogami A., Kataoka H., Ogawa K. et al. (2017) *Br. J. Pharmacol.*, **174**, 15-27. DOI: 10.1111/bph.13641.
79. Gundewar S., Lefer D.J. (2008) *Biochim. Biophys. Acta.*, **1780**, 571-576.
80. Brait V.H., Tarrason G., Gavalda A., Godessart N., Planas A.M. (2016) *Stroke*, **47**, 3053-3056. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015371.
81. Billich A., Baumruker T. (2008) *Subcell. Biochem.*, **49**, 487-522.
82. Spijkers L.J.A., van den Akker R.F.P., Janssen B.J.A., Debets J.J., De Mey J.G., Stroes E.S. et al. (2011) *PLoS ONE*, **6**, e21817. DOI: 10.1371/journal.pone.0021817.
83. Spijkers L.J.A., Janssen B.J.A., Nelissen J., Meens M.J., Wijesinghe D., Chalfant C.E. et al. (2011) *PLoS ONE*, **6**, e29222. DOI: 10.1371/journal.pone.0029222.
84. Fenger M., Linneberg A., Jorgensen T., Madsbad S., Soby K., Eugen-Olsen J., Jeppesen J. (2011) *BMC Genet.*, **12**, 44.
85. Gulati S., Liu Y., Munkacsy A.B., Wilcox L., Sturley S.L. (2010) *Prog. Lipid Res.*, **49**, 353-365. DOI: 10.1016/j.plipres.2010.03.003.
86. Jin S., Zhou F., Katirai F., Li P.-L. (2011) *Antioxid. Redox Signal.*, **15**, 1043-1083. DOI: 10.1089/ars.2010.3619.
87. Megha, London E. (2004) *Biol. Chem.*, **279**, 997-1004.
88. Slotte J.P., Bierman E.L. (1988) *Biochem. J.*, **250**, 653-658.
89. Marmillot P., Patel S., Lakshman M.R. (2007) *Metabolism*, **56**, 251-259.
90. Leventhal A.R., Chen W., Tall A.R., Tabas I. (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**, 44976-44983.
91. Subbaiah P.V., Gesquiere L.R., Wang K. (2005) *J. Lipid Res.*, **46**, 2699-1705.
92. Merrill A.H. Jr., Sullard M.C., Allegood J.C., Kelly S., Wang E. (2005) *Methods*, **36**, 207-224.
93. Hinterwirth H., Stegemann C., Mayr M. (2014) *Circ. Cardiovasc. Genet.*, **27**, 941-954. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000.
94. Ellims A.H., Wong G., Weir J.M., Lew P., Meikle P.J., Taylor A.J. (2014) *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, **15**, 908-916. DOI: 10.1093/ehjci/jeu033.
95. Tham Y.K., Huynh K., Mellett N.A., Henstridge D.C., Kiriazis H., Ooi J.Y.Y., Matsumoto A., Patterson N.L., Sadoshima J., Meikle P.J., McMullen J.R. (2018) *Biochim. Biophys. Acta*, **1863**, 219-234.
96. Au A., Cheng K.K., Wei L.K. (2017) *Adv. Exp. Med. Biol.*, **956**, 599-613. DOI: 10.1007/5584_2016_79.
97. Haus J.M., Kashyap S.R., Kasumov T., Zhang R., Kelly K.R., DeFronzo R.A., Kirwan J.P. (2009) *Diabetes*, **58**, 337-343. DOI: 10.2337/db08-1228.

Поступила: 20. 07. 2018.
Принята к печати: 13. 11. 2018.

THE ROLE OF SPHINGOLIPIDS IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGIES

A.V. Alessenko^{1*}, A.T. Lebedev², I.N. Kurochkin¹

¹Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences,
4 Kosygina str., Moscow, 119991 Russia; *e-mail: ales@sky.chph.ras.ru

²Moscow State University, Moscow, Russia

Cardiovascular diseases (CVD) remain the leading cause of death in industrialized countries. One of the most significant risk factors for atherosclerosis is hypercholesterolemia. Its diagnostics is based on routine lipid profile analysis, including the determination of total cholesterol, low and high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides. However in recent years, much attention has been paid to the crosstalk between the metabolic pathways of the cholesterol and sphingolipids biosynthesis. Sphingolipids are a group of lipids, containing a molecule of aliphatic alcohol sphingosine. These include sphingomyelins, cerebrosides, gangliosides and ceramides, sphingosines, and sphingosine-1-phosphate (S-1-P). It has been found that catabolism of sphingolipids is associated with catabolism of cholesterol. However, the exact mechanism of this interaction is still unknown. Particular attention as CVD inducer attracts ceramide (Cer). Lipoprotein aggregates isolated from atherosclerotic plaques are enriched with Cer. The level of Cer and sphingosine increases after ischemia/reperfusion of the heart, in the infarction zone and in the blood, and also in hypertension. S-1-P exhibits pronounced cardioprotective properties. Its content sharply decreases with ischemia and myocardial infarction. S-1-P presents predominantly in HDL, and influences their multiple functions. Increased levels of Cer and sphingosine and decreased levels of S-1-P formed in the course of coronary heart disease can be an important factor in the development of atherosclerosis. It is proposed to use determination of sphingolipids in blood plasma as markers for early diagnosis of cardiac ischemia and for hypertension in humans. There are intensive studies aimed at correction of metabolism S-1-P. The most successful drugs are those that use S-1-P receptors as a targets, since all of its actions are receptor-mediated.

Key words: cardiovascular diseases; markers; sphingolipids; ceramide; sphingosine-1-phosphate