

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-28-36>  
УДК 616.1-02:577.125

## Церамиды: взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

Е.В. Белик, Ю.А. Дылева, О.В. Груздева

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

### Аннотация

Несмотря на достигнутые успехи, ведущей причиной смертности во всем мире остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). С помощью традиционных факторов риска не всегда возможно выявить всех пациентов с высокой вероятностью развития сердечно-сосудистых событий (ССС), поэтому до сих пор остается актуальной проблема поиска новых биомаркеров ССЗ. Ранее проведенные исследования показали важную роль избыточного синтеза церамидов в развитии ожирения, инсулинорезистентности (ИР), сахарного диабета 2-го типа (СД2), стеатоза печени. Считается, что церамиды способны модулировать сигнальные пути, участвующие в регуляции метаболизма глюкозы, синтеза триацилглицеролов (ТАГ), развитии апоптоза, фиброза и атеросклероза. Учитывая широкий спектр метаболических эффектов, изучение церамидов является перспективным для выявления пациентов высокого риска ССЗ и улучшения существующих лечебно-диагностических стратегий. В этой обзорной статье рассмотрена роль церамидов в развитии атеросклероза, взаимосвязь с традиционными факторами риска, а также возможность их использования в качестве новых факторов риска для ранней диагностики ССЗ.

<b>Ключевые слова:</b>	церамиды, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, курение.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	исследование выполнено в рамках Комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в области разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утв. Распоряжением Правительства РФ от 11 мая 2022 г. № 1144-р).
<b>Для цитирования:</b>	Белик Е.В., Дылева Ю.А., Груздева О.В. Церамиды: взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(1):28–36. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-28-36">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-28-36</a> .

## Ceramides: correlation with cardiovascular risk factors

Ekaterina V. Belik, Yulia A. Dyleva, Olga V. Gruzdeva

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosnovy bulvar, Kemerovo, 650002, Russian Federation

### Abstract

Despite the successes achieved, cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of death worldwide. With the help of traditional risk factors, it is not always possible to identify all patients with a high probability of developing cardiovascular events (CVE); therefore, the problem of finding new CVD biomarkers still remains relevant. Previous studies have shown the important role of excessive synthesis of ceramides in the development of obesity, insulin resistance (IR), type 2 diabetes mellitus (DM2), and liver steatosis. It is considered that ceramides are able to modulate signaling pathways involved in the regulation of glucose metabolism, triglyceride synthesis, development of apoptosis, fibrosis, and atherosclerosis. Given the wide range of metabolic effects, the study of ceramides is promising for identifying patients at high risk of CVD, as well as improving existing treatment and diagnostic strategies. This review article considers the role of ceramides in the development of atherosclerosis, the correlation with traditional risk factors, and the possibility of using them as new risk factors for early diagnosis of CVD.

Белик Екатерина Владимировна, e-mail: [sionina.ev@mail.ru](mailto:sionina.ev@mail.ru).

<b>Keywords:</b>	ceramides, risk factors, cardiovascular disease, smoking.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest
<b>Financial disclosure:</b>	the study was carried out within the framework of the Comprehensive Scientific and Technical Program of the full innovation cycle "Development and implementation of a set of technologies in the field of exploration and production of solid minerals, ensuring industrial safety, bioremediation, creating new products of deep processing from coal raw materials while consistently reducing the environmental impact on the environment and risks for the life of the population" (approved by Order of the Government of the Russian Federation of May 11, 2022 No. 1144-r).
<b>For citation:</b>	Belik E.V., Dyleva Y.A., Gruzdeva O.V. Ceramides: correlation with cardiovascular risk factors. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(1):28–36. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-28-36">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-28-36</a> .

## Введение

В настоящее время ведется активный поиск новых биомаркеров и терапевтических мишеней с целью разработки эффективных подходов к стратификации риска и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Начиная с середины прошлого века, основной частью расчета кардиометаболического риска является анализ липидного профиля крови [2]. Хотя определение содержания общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой (ХС-ЛПВП), низкой (ХС-ЛПНП), очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и триацилглицеролов (ТАГ) обеспечивает приемлемую оценку сердечно-сосудистого риска [3], появляются данные, что церамиды лучше предсказывают кардиометаболические исходы не только у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), но и у здоровых лиц [4–6].

Первоначально клинические исследования церамидов были направлены на выявление пациентов высокого риска среди лиц с установленной ИБС в целях вторичной профилактики [7, 8]. Имеются немногочисленные исследования циркулирующих уровней церамидов у практически здоровых людей, что важно для первичной профилактики ССЗ. Так, при изучении взаимосвязи церамидов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ССС) у практически здоровых лиц в рамках исследования FINRISK 2002 были количественно определены циркулирующие уровни церамидов C(d18:1/16:0), C(d18:1/18:0), C(d18:1/24:0), C(d18:1/18:0), C(d18:1/24:1) в 8101 образце сыворотки мужчин и женщин в возрасте 25–74 лет (сред-

ний возраст - 48,5 лет, 53% - женщины). В течение 13 лет наблюдения у 813 пациентов произошли неблагоприятные ССС, 116 из которых закончились летальным исходом. У лиц, перенесших неблагоприятное ССС, наблюдалось повышение концентрации изучаемых церамидов и их соотношений. При этом церамиды C(d18:1/18:0) имели наибольшую связь с риском развития ССС (отношение шансов - ОШ) 1,31, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,21–1,41) даже после корректировки на традиционные факторы риска (ОШ 1,21, 95% ДИ: 1,11–1,33) [9].

V.C. Vasile и соавт. проанализировали данные 1131 человека старше 45 лет (64 ± 9 лет, 52% - женщины) без установленных ССЗ, набранных из общей популяции, используя систему Rochester Epidemiology Project (REP). За время наблюдения в течение 13,3 (12,7; 14,4) лет у 486 лиц развились ССС. Обнаружено, что соотношения церамидов (C(16:0)/(24:0), C(18:0)/(24:0) и C(24:1)/(24:0)) связаны с риском развития неблагоприятных ССС независимо от ХС-ЛПНП и традиционных факторов риска ИБС [10].

Известно, что церамиды являются биологически активными липидами, которые регулируют многие ферменты, такие как киназы и фосфатазы, модулируют сигнальные пути метаболизма глюкозы и синтеза ТАГ. Помимо физиологических эффектов церамиды способны индуцировать воспаление и апоптоз, развитие фиброза и атеросклероза [11]. Краткая характеристика роли избытка церамидов в формировании атеросклероза приведена в таблице.

**Таблица.** Роль церамидов в формировании атеросклероза

**Table.** The role of ceramides in atherosclerosis

Типовой патологический процесс Typical pathologic process	Основные механизмы Basic mechanisms	Ссылки References
Липотоксичность Lipotoxicity	Избыточное содержание церамидов приводит к неспособности адипоцитов депонировать питательные вещества An excess of ceramides leads to the inability of adipocytes to store nutrients.	33, 50
Эндотелиальная дисфункция Endothelial dysfunction	Увеличение концентрации церамидов вызывает снижение биодоступности NO An increase in the concentration of ceramides causes a decrease in NO bioavailability	38
Воспаление Inflammation	Повышенные уровни церамидов способствуют формированию воспалительного микроокружения (лейкоциты, эритроциты, липиды) и увеличению продукции цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, TNF-α) и СРБ, которые индуцируют воспаление Elevated levels of ceramides contribute to the formation of an inflammatory microenvironment (leukocytes, erythrocytes, lipids) and an increase in the production of cytokines (IL-1β, IL-6, TNF-α) and CRP, which induce inflammation	50, 52
Гипоксия Hypoxia	Увеличение концентрации церамидов активирует HIF, который стимулирует активацию ПОЛ и образование новых сосудов ( <i>vasa vasorum</i> ) в атеросклеротических бляшках An increase in the concentration of ceramides activates HIF, which stimulates the activation of LPO and the formation of new vessels ( <i>vasa vasorum</i> ) in atherosclerotic plaques.	50

Окончание табл. 1  
End of table 1

Окислительный стресс Oxidative stress	Избыток керамидов способствует повышению проницаемости клеточных мембран, развитию митохондриальной дисфункции, ингибированию промежуточных звеньев электронной транспортной цепи, накоплению активных повреждающих агентов (свободных радикалов, прооксидантов, активных форм кислорода) и апоптозу An excess of ceramides causes an increase in the permeability of cell membranes, the development of mitochondrial dysfunction, inhibition of intermediate links in the electron transport chain, the accumulation of active damaging agents (free radicals, prooxidants, reactive oxygen species) and apoptosis.	50
Нарушение обмена/секреции адипокинов Impaired metabolism/secretion of adipokines	Повышенный уровень керамидов – снижает уровень адипонектина, который катализирует деацелирование керамидов посредством активации церамидазы – снижает содержание лептина, подавляющего синтез керамидов через вегетативную нервную систему и за счет репрессии SPT, ограничивающего синтез керамидов <i>de novo</i> – снижает FGF21, стимулирующий высвобождение адипонектина из адипоцитов Elevated ceramides level – reduces the level of adiponectin, which catalyzes the deacylation of ceramides through the activation of ceramidase – reduces leptin, which suppresses the synthesis of ceramides through the autonomic nervous system and due to the repression of SPT, which limits the synthesis of ceramides <i>de novo</i> – reduces FGF21, which stimulates the release of adiponectin from adipocytes	50, 52

Примечание: ИЛ-1 $\beta$  – интерлейкин-1 $\beta$ , ИЛ-6 – интерлейкин-6, ПОЛ – перекисное окисление липидов, СРБ – С-реактивный белок, HIF – гипоксией индуцируемый фактор, NO – оксид азота, TNF- $\alpha$  – фактора некроза опухоли  $\alpha$ , SPT – серинпальмитойлтрансфераза, FGF21 – фактор роста фибробластов 21.

Note: IL-1 $\beta$  – interleukin-1 $\beta$ , IL-6 – interleukin-6, LPO – lipid peroxidation, CRP – C-reactive protein, HIF – hypoxia inducible factor, NO – nitric oxide, TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor  $\alpha$ , SPT – serine palmitoyltransferase, FGF21 – fibroblast growth factor 21.

Избыточное депонирование керамидов в печени и мышцах инициирует инсулинорезистентность (ИР), в кардиомиоцитах – нарушение функций митохондрий, липотоксической кардиомиопатии и сердечной недостаточности (СН) [12]. Однако данные о патогенетической роли керамидов в развитии ССЗ немногочисленны. Учитывая широкий спектр эффектов, изучение керамидов является перспективным для выявления пациентов высокого риска развития ССЗ, а также улучшения существующих диагностических и терапевтических стратегий.

### Церамиды как потенциальные факторы риска ССЗ

Церамиды, как и холестерол (ХС), вырабатываются во всех тканях и клетках организма. Однако концентрация циркулирующих керамидов в 1000 раз ниже, поэтому их точная количественная оценка была невозможна до появления специфических методов анализа [13]. Предполагается, что сывороточный пул керамидов формируется благодаря вкладу нескольких тканей, в том числе печени, жировой, мышечной, эндотелия сосудов [14]. Подобно ХС керамиды в кровотоке транспортируются в основном в виде липопротеиновых комплексов: около 80% переносятся ЛПОНП и ЛПНП, 15% – альбумином, 5% – ЛПВП. При этом ЛПНП и ЛПОНП содержат схожие пропорции определенных видов керамидов (меньше С16:0 и больше С24:0), тогда как ЛПВП, наоборот (больше С16:0 и меньше С24:0). Церамиды могут транспортироваться из адипоцитов и эндотелиальных клеток в экзосомах [15]. Увеличение содержания керамидов способствует инфильтрации ЛПНП в эндотелий сосудов, агрегации в интиме, удержанию ЛПНП и усиленному поглощению ХС-ЛПНП макрофагами [16]. Наблюдаемые изменения не зависят от размера ЛПНП или их количества и нивелируются при снижении концентрации керамидов ферментативными ингибиторами (например, мириоцином) или генетической аблацией ферментов синтеза керамидов [17].

Определение уровня ХС и его фракций различными методами широко используется во всем мире, а анализ

липидного профиля крови является основным методом выявления пациентов с риском атерогенных ССЗ [13]. Наличие ассоциаций между керамидами и ССС послужило основой для изучения уровней керамидов в зависимости от факторов риска атеросклероза, в частности ХС и липопротеинов. При обследовании жителей Японии в возрасте  $60,7 \pm 1,2$  лет, участвовавших в ежегодной программе проверки здоровья в Kisi (n = 100), показана положительная корреляция общего уровня керамидов с ОХС ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,01$ ), ТАГ ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,01$ ) и фосфолипидами ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,01$ ), но не с ХС-ЛПВП [18].

Анализ ассоциаций между сфинголипидами плазмы и кинетикой липопротеинов у мужчин с метаболическим синдромом (n = 12, возраст -  $48,6 \pm 8,5$  лет, индекс массы тела –  $33,8 \pm 5,1$  кг/м<sup>2</sup>) после лечения розувастатином выявил значительную положительную взаимосвязь между общим содержанием керамидов в плазме и концентрацией аполипопротеина В-100 (апоВ-100) ЛПОНП ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательную – с фракционной скоростью катаболизма апоВ-100 ЛПОНП ( $r = -0,67$ ;  $p = 0,03$ ) [19].

В работах, посвященных изучению взаимосвязи между керамидами и ХС, а также его фракциями, определяли общие (суммарные) концентрации керамидов в плазме людей. Однако анализ общего количества керамидов не является эффективным методом диагностики, поскольку керамиды гетерогенны по своему составу и могут включать различные жирные кислоты с переменной длиной цепи и насыщенностью [20]. Поэтому возникла необходимость установления отдельных видов керамидов и их соотношений. Для этих целей была применена жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (ЖХ-МС/МС). ЖХ-МС/МС представляет собой метод аналитической химии, сочетающий возможности физического разделения ЖХ и МС, где индивидуальные преимущества усиливаются синергически, тогда как ЖХ разделяет смеси с несколькими компонентами, МС (разделение ионизированных частиц по величине отношения массы к заряду) предоставляет спектральную информацию, которая может помочь идентифицировать/подтвердить предполагаемую иден-

тичность каждого разделенного компонента. Метод предназначен для анализа смесей труднолетучих, полярных веществ, не поддающихся анализу методом газожидкостной хроматографии [21].

Определение липидов при помощи ЖХ-МС/МС имеет ряд преимуществ по сравнению с классическими методами: одновременный анализ множества целевых соединений в большом количестве образцов; уникальная специфичность, позволяющая идентифицировать липиды на уровне молекулярных видов в сложных смесях с широким диапазоном концентраций; возможность точного количественного анализа малых молекул; высокая достоверность, несмотря на присутствие метаболитов; отсутствие помех от сопутствующих и эндогенных веществ, находящихся в плазме крови пациентов [22]. Однако данные методы сложны в исполнении, чем, вероятно, объясняется длительность изучения церамидов в роли маркеров кардиометаболических патологий. Крупные клинические исследования этого класса липидов, открытого еще в XIX в., не проводились до XXI в. [13].

Первоначально корреляции между уровнями церамидов и ССЗ обнаружены на моделях экспериментальных животных. В 2005 г. было показано, что ингибирование биосинтеза церамидов *de novo* у мышей ApoE-KO (с нокаутом аполипопротеина E) предотвращает развитие атеросклеротических поражений. С этого времени изучение роли церамидов в развитии ССЗ с использованием фармакологических воздействий или трансгенных мышей приобрело особую актуальность [23]. Однозначного ответа на вопрос, когда проведены первые исследования, посвященные анализу церамидов у людей при ССЗ, нет. Однако в 2006 г. были опубликованы результаты анализа взаимосвязи между плазменным уровнем церамидов и факторами риска атеросклероза у людей. Основными церамидами плазмы были C24:0 и C24:1, их концентрация значительно коррелировала с ОХС и ТАГ, на основании чего высказано предположение о возможности рассматривать церамиды в качестве факторов риска на ранних стадиях атеросклероза [18]. Затем был проведен липидомный анализ плазмы при стабильной и нестабильной ИБС, показавший отрицательную взаимосвязь церамидов с короткой цепью, особенно C14:0, C16:1 и C16:2, с нестабильной ИБС (по сравнению со стабильной ИБС), тогда как церамиды с более длинной цепью, особенно C20:3 и C20:4, были положительно связаны со стабильной ИБС (по сравнению с контролем) [24].

Использование ЖХ-МС/МС позволило определить плазменные уровни церамидов у людей: референтные диапазоны составляют 0,26–0,34 мкмоль/л для церамидов C16:0; 0,09–0,14 мкмоль/л для церамидов C18:0 и 0,96–1,35 мкмоль/л для церамидов C24:1 [6]. Определяющим фактором для реализации физиологических и патологических свойств церамидов считается длина либо сфингоидной, либо N-ацильной цепи [25]. Высокие концентрации церамидов, несущих более длинные жирные кислоты, были связаны со сниженным риском смертности. Так, ОШ общей смертности для каждого вида церамидов составили: 1,89 (95% ДИ: 1,65–2,17) для C16:0; 0,79 (95% ДИ: 0,70–0,88) для C22:0; 0,74 (95% ДИ: 0,65–0,84) для C24:0; 2,51 (95% ДИ: 2,01–3,14) для сфингомилина (SM)-16:0, 0,68 (95% ДИ: 0,58–0,79) для SM-20:0, 0,57 (95% ДИ: 0,49–0,67) для SM-22:0 и 0,66 (0,57–0,75) для SM-24:0. Взаимосвязи церамидов C20:0 с риском смертности обнаружено не было [26].

Особого внимания заслуживают результаты клинических исследований, свидетельствующие о том, что прогностическая значимость церамидов в отношении сердечно-сосудистой смертности у пациентов со стабильной ИБС и острым коронарным синдромом (ОКС) выше, чем ХС и его фракции. В исследовании Sorogene, включавшем пациентов со стабильной ИБС ( $n = 160$ ), такие маркеры, как ХС-ЛПНП и количество частиц ЛПНП существенно не отличались между пациентами, перенесшими коронарную смерть, и контрольной группой (которые остались живы). Но уровни плазменных церамидов между группами значимо различались ( $p < 0,001$ ). С помощью логистического регрессионного анализа было установлено, что соотношение церамидов C(d18:1/16:0)/C(d18:1/24:0) является предиктором коронарной смерти: ОШ 10,33 (95% ДИ: 3,69–28,97). При этом ОШ церамидов оставалось прогностически значимым после корректировки на ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ОХС, ТАГ и С-реактивный белок (СРБ), что свидетельствует о независимости церамидов от традиционных липидных маркеров [4].

Анализ плазменного уровня церамидов активно используется в повседневной частной и государственной практике клинических учреждений Финляндии и Mayo Clinic в США [2]. Высказано предположение, что идентификация пациентов высокого риска ССЗ на основе церамидов скоро станет повсеместной, так как церамиды являются эффективными холестерин-независимыми биомаркерами широкого спектра кардиометаболических заболеваний. Так, R. Laaksonen и соавт. изучали прогностическую ценность церамидов плазмы в качестве маркеров смерти от ССЗ в трех независимых когортах пациентов со стабильной ИБС и пациентов с ОКС высокого риска. Кроме церамидов (C16:0, C18:0, C24:0 и C24:1) авторы определяли множественные липидные биомаркеры и СРБ. Первая когорта представляла собой пациентов со стабильной ИБС ( $n = 160$ ) из исследования Sorogene. Затем связь между церамидами и высоким риском сердечно-сосудистой смертности была изучена в исследовании Special Program University Medicine-Inflammation in Acute Coronary Syndromes (SPUM-ACS) ( $n = 1637$ ). После этого результаты были подтверждены в Bergen Coronary Angiography Cohort (BECAC), проспективном норвежском когортном исследовании пациентов со стабильной ИБС ( $n = 1580$ ). Оценка годового риска развития ССС в течение 1–5 лет рассчитывалась следующим образом: концентрации церамидов (C16:0, C18:0, C24:1) и их отношение к C24:0 пациента сравнивали с показателями всей исследуемой популяции. Если переменная относилась к первому и второму квартилям, пациент получал 0 баллов, если к третьему квартилю – +1 балл, если к четвертому квартилю – +2 балла. Итоговый результат составлял от 0 до 12 баллов, на его основе пациенты были разделены на категории риска: 0–2 – низкий, 3–6 – умеренный, 7–9 – промежуточный и 10–12 – высокий. При сравнении категорий высокого и низкого риска отмечалось увеличение риска в 4,2 и 6,0 раз у пациентов со стабильной ИБС и ОКС соответственно. Введение поправки на уровень ХС и липопротеинов не влияло на прогностическую ценность церамидов [4]. Полученные данные легли в основу разработки шкалы риска коронарных событий 1 (Cardiovascular Event Risk Test 1 – CERT1) на основе концентраций церамидов C(18:1;2/16:0), C(18:1; 2/18:0), C(18:1/24:1) и их отношений к C(18:1;2/24:0) [27]. Поскольку CERT1 эффективна у пациентов, принимавших статины, считается, что

она способна оценить остаточный риск ССС [2]. Так как фосфатидилхолины (ФХ) показали прогностическую ценность в отношении риска развития ССС, было высказано предположение о возможности улучшения шкалы CERT1 при добавлении к ней отдельных ФХ [28]. Основными критериями при выборе видов липидов были аналитическая стабильность, возможность включения в существующую шкалу CERT1 и статистическая достоверность в ряде клинических когорт. Добавление некоторых специфических видов ФХ привело к разработке шкалы CERT2, основанной на отношении церамидов C(18:1;2/24:1) к C(18:1;2/24:0), C(18:1;2/16:0) к C(16:0/22:5), C(18:1;2/16:0) к ФХ (14:0/22:6) и концентрации ФХ 16:0/16:0 [5].

Показано, что CERT2 может использоваться для выявления пациентов высокого риска у лиц со стабильной ИБС, эффективного прогнозирования остаточных ССС у пациентов с ИБС и риска сердечно-сосудистой смертности у лиц с ОКС независимо от наличия факторов риска. В крупномасштабном исследовании STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy,  $n = 11222$ ) риск по шкале CERT2 был связан с курением, многососудистым поражением коронарного русла и маркерами воспаления (высокочувствительным СРБ и интерлейкином-6 – IL-6), что позволяет предположить способность церамидов отражать воспаление сосудов. Эти данные свидетельствуют о способности шкалы CERT2 отражать как количество бляшек, так и остаточный риск воспаления у пациентов со стабильной ИБС. Более высокий балл CERT2 был связан с повышенными концентрациями высокочувствительного тропонина Т и NT-proBNP (N-концевой натрийуретический пептид про-В-типа), что указывает на взаимосвязь церамидов с повреждениями миокарда и/или его дисфункцией [29].

Продемонстрировано превосходство шкал CERT1 и CERT2 над шкалой SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) в отношении прогнозирования ССС, смертности от ССЗ и общей смертности у пациентов с ССЗ, при этом CERT2 демонстрирует лучшие результаты, чем CERT1. Прогностическая эффективность CERT2 повышалась в сочетании с SCORE, недавно обновленной до SCORE2, на основании чего предлагается включить определение церамидов и ФХ в следующую версию SCORE [30].

Помимо шкал CERT1 и CERT2 недавно был предложен новый подход к выявлению связи между уровнями церамидов и ИБС с помощью машинного обучения – методов искусственного интеллекта, характерной чертой которых является не прямое решение задачи, а обучение в процессе применения решений множества сходных задач. А.М. Poss и соавт. выполнили таргетную липидомику образцов сыворотки людей с семейной ИБС ( $n = 462$ ) и группы контроля ( $n = 212$ ) для поиска сфинголипидов, связанных с ИБС [31]. Определение уровней 32 сфинголипидов, включая основные церамиды [C(d18:1)], дигидроцерамиды [дигидро-C(d18:0)], глюкозилцерамиды [(глюкозил-C(d18:1))], дигидросфингомиелины [дигидро-SM(d18:0)], сфингомиелины [SM(d18:1)], сфинганин и сфингозин, показало, что практически все они были повышены у пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой. На основании полученных результатов разработана шкала риска ИБС, включающая сфинголипиды – SIC (sphingolipid-inclusive CAD), стратифицирующая пациентов с ИБС более эффективно, чем традиционные клинические биомаркеры ССЗ (ЛПНП и ТАГ) [28]. Одна-

ко у проведенного исследования имеются ограничения: отсутствие когорты для проверки шкалы SIC – образцы пациентов и контрольной группы собирались в разные моменты времени с разницей в 10 лет (в 1980-х и 1990-х гг.). За это время образ жизни и пищевые привычки людей значительно изменились. Кроме того, длительное хранение может негативно влиять на качество образцов и достоверность полученных результатов, несмотря на данные исследований о стабильности сфинголипидов при хранении в течение 16 лет после сбора образцов и нескольких циклов замораживания – оттаивания [32].

Несмотря на физиологические функции церамидов, такие как снижение концентрации свободных жирных кислот за счет накопления жира, их избыток может оказывать повреждающее воздействие на сердечно-сосудистую систему и индуцировать развитие метаболических осложнений [33]. Учитывая ассоциацию ССЗ, СД2 с циркулирующими уровнями церамидов, предложено использовать церамиды в качестве новых биомаркеров для прогнозирования риска развития ССЗ [34]. Однако необходимо учитывать, что на концентрацию церамидов влияют возраст, пол, физическая активность, циркадные ритмы, диетические предпочтения, лекарственные средства и особенности образа жизни [2].

### Церамиды и традиционные факторы сердечно-сосудистого риска

В связи с растущим интересом в области изучения и понимания роли церамидов в развитии заболеваний возникает необходимость их количественной оценки и применения полученных знаний в клинических и популяционных исследованиях. По сравнению с другими липидами (ХС и ТАГ) данные о различиях на популяционном уровне, о внутри- и межиндивидуальных изменениях уровней церамидов в зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности и сопутствующих заболеваний весьма немногочисленны. Однако такая информация актуальна для фундаментальной и клинической медицины, поскольку может служить теоретической основой для дальнейших исследований. Далее приведены сведения о взаимосвязи церамидов и традиционных факторов сердечно-сосудистого риска.

#### 1. Возраст

Возраст входит в большинство шкал оценки риска развития ССЗ, используемых на сегодняшний день в клинической практике. Несомненно, возраст является мощным показателем для прогнозирования риска в целом, но может ограничивать начало лечения у лиц молодого и среднего возраста. Пожилые пациенты, напротив, могут иметь относительно низкий риск ССЗ, поэтому для своевременного выявления пациентов высокого риска ведется активное изучение взаимосвязи уровней церамидов и возраста [2].

Ранее проведенные исследования свидетельствуют об увеличении циркулирующих уровней церамидов с возрастом [14, 35]. В исследовании The Cardiovascular Health Study, включавшем когорту взрослых старше 65 лет (2145 человек, 41% - мужчины), выявлены более высокие уровни церамидов у пожилых участников. Увеличение концентраций церамидов C16:0 было ассоциировано с повышенным риском смертности. При количественном определении плазменных уровней церамидов у 992 человек старше 55 лет, включенных в Baltimore Longitudinal

Study of Aging (BLSA), было показано увеличение концентрации церамидов в плазме с возрастом. За некоторыми лицами проводилось наблюдение в течение 38 лет, что позволило авторам оценить меж- и внутрииндивидуальные изменения концентраций циркулирующих церамидов в течение длительного времени. Уровни дигидроцерамидов (C20:0 и C24:0), являющихся предшественниками церамидов и обладающих независимыми биологическими эффектами, также увеличивались с возрастом [36]. В другом исследовании с участием 164 человек 19–80 лет (84 женщины) также была выявлена положительная взаимосвязь между уровнями циркулирующих церамидов и возрастом [35].

Предполагается, что одной из причин наблюдаемой взаимосвязи является репрессия церамидами теломераз – ключевых ферментов, участвующих в регуляции клеточного старения. Показано, что церамиды деацетилируют эпигенетические факторы промотора теломеразы (обратной транскриптазы (каталитической единицы теломеразы) в клетках аденокарциномы легких человека, вызывая быстрое старение [37]. При измерении общего количества церамидов при помощи киназного анализа было показано, что уровни церамидов положительно коррелируют с повышенной активацией фосфатаз и сфингомиелиназ в артериях и эндотелии старых крыс (33 мес.). Увеличение церамидов в эндотелии старых крыс может быть связано с возрастной потерей вазомоторной функции, которая ведет к повышенной ригидности сосудов и является основным признаком сердечно-сосудистого старения [38].

## 2. Пол

Хотя до сих пор нет единого мнения о различиях в уровнях церамидов у мужчин и женщин, в некоторых исследованиях сообщается о положительной корреляции между церамидами и возрастом у женщин в постменопаузе [35, 39].

При изучении различий церамидов в исследовании San Antonio Family Heart Study (SAFHS) ( $n = 1076$ ; 39,1% – мужчины, возраст – 15–91 год) показано, что для мужчин характерны более высокие уровни церамидов в плазме, чем для женщин. Анализ подвидов церамидов выявил, что наблюдаемое увеличение обусловлено длинноцепочечными видами церамидов (C22:0, C24:0 и C24:1) [36]. Однако другими авторами показано, что концентрации церамидов у здоровых женщин превышают таковые у мужчин [40]. S.M. Hamad и соавт. также обнаружили, что уровни церамидов (C18:0 и C22:0) и дигидроцерамидов (C24:0) у женщин были значительно выше, чем у мужчин [41].

При изучении взаимосвязи пола и концентрации церамидов в плазме крови у участников BLSA в возрасте 55–94 лет показано, что у женщин наблюдались повышенные плазменные уровни большинства видов церамидов, дигидроцерамидов и более резкие траектории возрастного увеличения по сравнению с мужчинами. Единственным исключением были церамиды C26:0, которые с возрастом снижались у женщин и увеличивались у мужчин. При этом концентрации церамидов C24:0 были ниже у женщин, чем у мужчин, а уровни церамидов C16:0 были ниже у женщин, чем у мужчин в возрасте 55–64 лет, но выше у женщин в возрасте 65–74 лет [36]. Возможным объяснением может быть обратная корреляция эстрадиола с C(d18:1/24:1) у женщин. Показано, что при инкубации с эстрадиолом

(10 нМ, 24 ч) снижается накопление церамидов в раковых клетках, экспрессирующих рецепторы эстрогена, что подтверждает гипотезу о наличии тесной взаимосвязи между уровнями церамидов и эстрадиола [35].

Предполагается, что одной из причин наблюдаемых различий является более высокое содержание ЛПВП у женщин до определенного возраста по сравнению с мужчинами, что способствует повышению церамидов у женщин [42]. Однако необходимо проведение дальнейших исследований для изучения половозрастных различий уровней церамидов.

## 3. Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) также является причиной инфаркта миокарда (ИМ), гипертрофической кардиомиопатии и СН [43]. Положительные ассоциации между церамидами и артериальным давлением (АД) были обнаружены как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях у людей [14].

При изучении потенциальной роли церамидов в развитии АГ у крыс со спонтанной гипертензией (SHR) выявлено повышение АД и эндотелий-зависимая вазоконстрикция, чего не наблюдалось у нормотензивных крыс Wistar-Kyoto (WKY). Проведенный липидный анализ показал более высокий уровень церамидов в изолированных сонных артериях крыс SHR по сравнению с WKY ( $691 \pm 42$  против  $419 \pm 27$  пмоль;  $p < 0,05$ ). Значительное увеличение общего количества церамидов было связано с C16:0, C18:0 и C24:1. Выявленные изменения нашли свое отражение в повышении плазменных уровней церамидов у крыс SHR по сравнению с WKY ( $645 \pm 25$  против  $513 \pm 19$  пмоль;  $p < 0,05$ ). Возрастное увеличение уровня церамидов в плазме было связано с увеличением содержания церамидов C16:0, C22:0, C24:1 и C24:0. Затем проводилось количественное определение церамидов в плазме крови человека. Образцы крови были взяты у людей с нормальным АД (АД  $< 140/90$  мм рт. ст.), у пациентов с АГ 1-й стадии (АД  $140\text{--}159/90\text{--}99$  мм рт. ст.) и с эссенциальной АГ 2–3-й стадии (АД  $\geq 160/100$  мм рт. ст.). Продемонстрировано значительное повышение уровней церамидов у пациентов с эссенциальной АГ 2–3-й стадии по сравнению со здоровыми лицами с нормальным АД ( $243,2 \pm 23,5$  против  $183,2 \pm 11,1$  пмоль соответственно,  $p < 0,05$ ). Кроме того, уровни церамидов коррелировали с увеличением степени тяжести АГ. При этом показатели лиц с АГ 1-й стадии были промежуточными по сравнению с нормотониками и гипертониками 2–3-й стадии. Наблюдаемое увеличение содержания церамидов в плазме пациентов с АГ в основном было обусловлено повышением церамидов C24:1 и C24:0 [44].

В исследовании Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors ( $n = 504$ ) было показано, что церамиды плазмы ассоциированы с изменениями диастолического АД [45]. В The San Antonio Family Heart Study (SAFHS), включавшем 1192 человека из 42 мексиканско-американских семей, выявлена взаимосвязь плазменных уровней церамидов не только с диастолическим, но и с систолическим и средним АД, а также с риском развития АГ [46].

Установлено, что снижение АД часто сопровождается уменьшением уровня церамидов. Так, содержание церамидов в кровеносных сосудах снижается при применении антагониста рецептора ангиотензина II – лозартана или сосудорасширяющего средства – гидралазина [47].

Исследование метаболизма сыворотки, основанной на ЖХ-МС/МС, показало, что эффект снижения АД ункарией (*Uncaria*) у крыс со спонтанной гипертензией зависит от уровня церамидов [48]. Кроме того, предполагается, что отрицательная корреляция между потреблением цельных зерен, рыбьего жира и АД может быть обусловлена уровнем церамидов [49].

#### 4. Ожирение

Изменения уровня церамидов выявлены при различных патологических процессах, таких как ожирение, ИР, воспаление сосудов и атеросклероз [50, 51]. Показано, что повышенный уровень циркулирующих церамидов у людей приводит к их накоплению в различных типах тканей, особенно в жировой ткани (ЖТ) [52]. Единого мнения относительно причин наблюдаемого не существует. Одни авторы считают, что пока ЖТ способна аккумулировать ТАГ в результате гипертрофии (увеличения размера) и/или гиперплазии (увеличения количества) адипоцитов, развитие метаболических нарушений сдерживается. При ожирении эта функция ЖТ нарушается, происходит распространение промежуточных липидных метаболитов, в том числе церамидов, в кровотоки, что ведет к их эктопическому отложению в тканях, не предназначенных для хранения липидов. Развивается липотоксичность, вызывающая ряд клеточных дисфункций, лежащих в основе различных кардиометаболических заболеваний [50].

По мнению других авторов, наблюдаемые изменения могут отражать адаптивные, а не дезадаптивные механизмы, используемые для нивелирования липотоксичности. Вероятно, при хронических метаболических нарушениях и ожирении происходит искажение реакций, предназначенных для адаптации, в результате чего церамиды приобретают токсические свойства. Поэтому липотоксические эффекты церамидов предлагается рассматривать с точки зрения нарушения метаболизма, происходящего из-за дисрегуляции церамидов, а не исходно неблагоприятных эффектов церамидов [53].

Известно, что на синтез и накопление церамидов влияет множество факторов: избыток субстратов, системное воспаление низкой степени активности, окислительный стресс и даже микробиом. Так, омега-3 и добавки с клетчаткой уменьшали содержание церамидов в плазме, что было связано со снижением количества *Colinella* и увеличением количества *Bifidobacterium* и *Sporosaccus* 3 и жирных кислот с короткой цепью [54]. Поскольку церамиды обнаружены в циркулирующих частицах ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП, их уровни в сыворотке можно снизить с помощью мер по снижению уровня ХС [55].

#### 5. Курение

Курение является общепризнанным модифицируемым фактором риска ССЗ [56]. Ранее проведенные исследования показали, что курящие пациенты с ИБС подвергаются коронарной реваскуляризации в более молодом возрасте и имеют высокую смертность по сравнению

с некурящими. Отказ от курения значительно снижает АД и частоту сердечных сокращений уже через 24 ч, а в течение года риск повторных ССЗ и смертности от всех причин снижается вдвое [57].

Несмотря на хорошо известную взаимосвязь между курением и ССЗ, а также ССЗ и липидами, прямое влияние курения на церамиды изучено недостаточно, в основном в экспериментальных исследованиях. Так, S. Boué и соавт. подвергали мышей *ApoE<sup>-/-</sup>* (хорошо зарекомендовавшей себя мышинной модели атерогенеза человека) воздействию потока сигаретного дыма в течение 6 мес. и сравнивали липидные профили плазмы и тканей с группой контроля, подвергавшейся воздействию воздуха. Выявлены повышенные уровни ХС, церамидов, цереброзидов, фосфолипидов и различных сфингоидных оснований – метаболитов пути синтеза церамидов *de novo* в плазме мышей, подвергшихся воздействию сигаретного дыма. В стенке аорты мышей наблюдалось накопление церамидов, но накопление эфиров ХС пропорционально превышало накопление церамидов. Поскольку было показано значительное увеличение относительной доли дигидро-церамидов и дигидро-сфингомиелинов среди церамидов в аорте мышей, подвергшихся воздействию сигаретного дыма, предполагают, что курение индуцирует синтез церамидов *de novo* в стенке сосудов [58].

Аналогичные результаты о повышении плазменных уровней церамидов продемонстрировали и другие исследователи. С. I. Cruickshank-Quinn и соавт. использовали мышиную модель хронического воздействия сигаретного дыма, определяли, вызывает ли сигаретный дым изменения метаболических профилей липидов, а также их постоянство после прекращения курения. Показано, что церамиды (d18:1/20:0) и галабиозилцерамиды (d18:1/25:0) увеличивались при курении. Хотя их уровни снижались после прекращения влияния сигаретного дыма, они оставались повышенными по сравнению с группой контроля (воздействие воздуха) [59]. Воздействие сигаретного дыма в течение 3 мес. приводило к значительному повышению отношения С(d18:1/24:0) и С(d18:1/24:1) к С(d18:1/18:0) в плазме, печени, легких и брюшной аорте мышей [60].

#### Заключение

Таким образом, церамиды могут рассматриваться в качестве новых факторов сердечно-сосудистого риска, отражающих предрасположенность к ССЗ. Их определение играет важную роль для стратификации риска как в дополнение к традиционным факторам риска, так и самостоятельно. Более того, последовательные измерения уровней церамидов могут иметь более высокую прогностическую ценность при первичной и вторичной профилактике ССЗ, чем другие биомаркеры. Однако необходимо проведение дальнейших рандомизированных исследований, чтобы оценить влияние этого маркера на прогноз и лечение в зависимости от уровня церамидов в плазме.

#### Литература / References

1. Шрамко В.С., Морозов С.В., Черняк Е.И., Щербакова Л.В., Кургузов А.В., Чернявский А.М. и др. Клинические характеристики пациентов с атеросклерозом коронарных артерий в зависимости от жирно-кислотного спектра крови. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(1):15–24.

[Shramko V.S., Morozov S.V., Chernyak E.I., Shcherbakova L.V., Kurгуzov A.V., Chernyavskiy A.M. et al. Clinical characteristics of patients with coronary atherosclerosis depending on blood fatty acids. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(1):15–24. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-15-24.

2. Carrard J., Gallart-Ayala H., Weber N., Colledge F., Streese L., Hansen H. et al. How ceramides orchestrate cardiometabolic health—an ode

- to physically active living. *Metabolites*. 2021;11(10):675. DOI: 10.3390/metabo11100675.
3. Kuijpers P. History in medicine: The story of cholesterol, lipids and cardiology. *J. Cradiol. Pract.* 2021;19:1–5.
  4. Laaksonen R., Ekroos K., Sysi-Aho M., Hilvo M., Vihervaara T., Kauhanen D. et al. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur. Heart J.* 2016;37:1967–1976. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw148.
  5. Hilvo M., Meikle P.J., Pedersen E.R., Tell G.S., Dhar I., Brenner H. et al. Development and validation of a ceramide- and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients. *Eur. Heart J.* 2019;41:371–380. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz387.
  6. Meeusen J.W., Donato L.J., Bryant S.C., Baudhuin L.M., Berger P.B., Jaffe A.S. et al. Plasma Ceramides: A novel predictor of major adverse cardiovascular events after coronary angiography. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018;38(8):1933–1939. DOI: 10.1161/atvbaha.118.311199.
  7. Shalaby Y.M., Al Aidaros A., Valappil A., Ali B.R., Akawi N. Role of Ceramides in the molecular pathogenesis and potential therapeutic strategies of cardiometabolic diseases: What we know so far. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;9:816301. DOI: 10.3389/fcell.2021.816301.
  8. Yang F., Liu C., Liu X., Pan X., Li X., Tian L. et al. Effect of epidemic intermittent fasting on cardiometabolic risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Nutr.* 2021;8:669325. DOI: 10.3389/fnut.2021.669325.
  9. Havulinna A.S., Sysi-Aho M., Hilvo M., Kauhanen D., Hurme R., Ekroos K. et al. Circulating ceramides predict cardiovascular outcomes in the population-based FINRISK 2002 Cohort. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016;36(12):2424–2430. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307497.
  10. Vasile V.C., Meeusen J.W., Inojosa M.J.R., Donato L.J., Scott C.G., Hyun M.S. et al. Ceramide scores predict cardiovascular risk in the community. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021;41(4):1558–1569. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315530.
  11. Chatham J.C., Young M.E. Metabolic remodeling in the hypertrophic heart: fuel for thought. *Circ. Res.* 2012;111:666–668. DOI: 10.1161/circresaha.112.277392.
  12. Merrill A.H.Jr. Sphingolipid and glycosphingolipid metabolic pathways in the era of sphingolipidomics. *Chemistry Review.* 2011;111:6387–6422. DOI: 10.1021/cr2002917.
  13. Tippetts T.S., Holland W.L., Summers S.A. Cholesterol – the devil you know; ceramide – the devil you don't. *Trends. Pharmacol. Sci.* 2021;42(12):1082–1095. DOI: 10.1016/j.tips.2021.10.001.
  14. McGurk K.A., Keavney B.D., Nicolaou A. Circulating ceramides as biomarkers of cardiovascular disease: Evidence from phenotypic and genomic studies. *Atherosclerosis.* 2021;327:18–30. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.04.021.
  15. Crewe C., Joffi N., Rutkowski J.M., Kim M., Zhang F., Towler D.A. et al. An endothelial-to-adipocyte extracellular vesicle axis governed by metabolic state. *An. Cell.* 2018;175(3):695–708.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.005.
  16. Li W., Yang X., Xing S., Bian F., Yao W., Bai X. et al. Endogenous ceramide contributes to the transcytosis of oxld across endothelial cells and promotes its subendothelial retention in vascular wall. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2014;823071. DOI: 10.1155/2014/823071.
  17. Ruuth M., Nguyen S.D., Vihervaara T., Hilvo M., Laajala T.D., Kondadi P.K. et al. Susceptibility of low-density lipoprotein particles to aggregate depends on particle lipidome, is modifiable, and associates with future cardiovascular deaths. *Eur. Heart J.* 2018;39(27):2562–2573. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy319.
  18. Ichi I., Nakahara K., Miyashita Y., Hidaka A., Kutsukake S., Inoue K. et al. Association of ceramides in human plasma with risk factors of atherosclerosis. *Lipids.* 2006;41(9):859–863. DOI: 10.1007/s11745-006-5041-6.
  19. Ng T.W., Ooi E.M., Watts G.F., Chan D.C., Meikle P.J., Barrett P.H. Association of plasma ceramides and sphingomyelin with VLDL apoB-100 fractional catabolic rate before and after rosuvastatin treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(6):2497–2501. DOI: 10.1210/jc.2014-4348.
  20. Zhou B., Xiao J.F., Tuli L., Resson H.W. LC-MS-based metabolomics. *Mol. Biosyst.* 2012;8(2):470–481. DOI: 10.1039/c1mb05350g.
  21. Kita Y., Tokuko S.M., Shimizu T. Mediator lipidomics by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* 2017;1862(8):777–781. DOI: 10.1016/j.bbalip.2017.03.008.
  22. Lange M., Angelidou G., Ni Z., Crisculo A., Schiller J., Blüher M. et al. AdipoAtlas: A reference lipidome for human white adipose tissue. *Cell Rep. Med.* 2021;2(10):100407. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100407.
  23. Hojjati M.R., Li Z., Zhou H., Tang S., Huan C., Ooi E. et al. Effect of myriocin on plasma sphingolipid metabolism and atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J. Biol. Chem.* 2005;280:10284–10289. DOI: 10.1074/jbc.M412348200.
  24. Meikle P.J., Wong G., Tsorotes D., Barlow C.K., Weir J.M., Christopher M.J. et al. Plasma lipidomic analysis of stable and unstable coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011;31(11):2723–2732. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.234096.
  25. Alonso A., Goñi F.M. The Physical Properties of Ceramides in Membranes. *Annu. Rev. Biophys.* 2018;47:633–654. DOI: 10.1146/annurev-biophys-070317-033309.
  26. Fretts A.M., Jensen P.N., Hoofnagle A.N., McKnight B., Sitlani C.M., Sis-covick D.S. et al. Circulating ceramides and sphingomyelins and risk of mortality: The cardiovascular health study. *Clin. Chem.* 2021;67:1650–1659. DOI: 10.1093/clinchem/hvab182.
  27. Anroedh S., Hilvo M., Akkerhuis K.M., Kauhanen D., Koistinen K., Oem-rawsingh R. et al. Plasma concentrations of molecular lipid species predict long-term clinical outcome in coronary artery disease patients. *J. Lipid Res.* 2018;59:1729–1737. DOI: 10.1194/jlr.P081281.
  28. Mundra P.A., Barlow C.K., Nestel P.J., Barnes E.H., Kirby A., Thompson P. et al. Large-scale plasma lipidomic profiling identifies lipids that predict cardiovascular events in secondary prevention. *JCI Insight.* 2018;3:121326. DOI: 10.1172/jci.insight.121326.
  29. Hilvo M., Wallentin L., Ghukasyan Latic T., Held C., Kauhanen D., Jylhä A. et al. Prediction of residual risk by ceramide-phospholipid score in patients with stable coronary heart disease on optimal medical therapy. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9:e015258. DOI: 10.1161/JAHA.119.015258.
  30. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur. Heart J.* 2021;42(25):2439–2454. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab309.
  31. Poss A.M., Maschek J.A., Cox J.E., Hauner B.J., Hopkins P.N., Hunt S.C. et al. Machine learning reveals serum sphingolipids as cholesterol-independent biomarkers of coronary artery disease. *J. Clin. Invest.* 2020;130(3):1363–1376. DOI: 10.1172/JCI131838.
  32. Wagner-Golbs A., Neuber S., Kamlage B., Christiansen N., Bethan B., Rennfahrt U. et al. Effects of long-term storage at -80°C on the human plasma metabolome. *Metabolites.* 2019;9(5):99. DOI: 10.3390/metabo9050099.
  33. Walls S.M., Cammarato A., Chatfield D.A., Ocoro K., Harris G.L., Bodmer R. Ceramide-protein interactions modulate ceramide-associated lipotoxic cardiomyopathy. *Cell Rep.* 2018;22:2702–2715. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.02.034.
  34. Kurz J., Parnham M.J., Geisslinger G., Schiffmann S. Ceramides as novel disease biomarkers. *Trends Molecular Medicine.* 2019;25(1):20–32. DOI: 10.1016/j.molmed.2018.10.009.
  35. Vozella V., Basit A., Piras F., Realini N., Armirotti A., Bossù P. et al. Elevated plasma ceramide levels in post-menopausal women: A cross-sectional study. *Aging.* 2019;11(1):73–88. DOI: 10.18632/aging.101719.
  36. Mielke M.M., Bandaru V.V.R., Han D., An Y., Resnick S.M., Ferrucci L. et al. Demographic and clinical variables affecting mid- to late-life trajectories of plasma ceramide and dihydroceramide species. *Aging Cell.* 2015;14:1014–1023. DOI: 10.1111/accel.12369.
  37. Wooten-Blanks L.G., Song P., Senkal C.E., Ogretmen B. Mechanisms of ceramide-mediated repression of the human telomerase reverse transcriptase promoter via deacetylation of Sp3 by histone deacetylase 1. *Faseb. J.* 2007;21:3386–3397. DOI: 10.1096/fj.07-8621.com.
  38. Smith A.R., Visioli F., Frei B., Hagen T.M. Age-related changes in endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and nitric oxide dependent vasodilation: evidence for a novel mechanism involving sphingomyelinase and ceramide-activated phosphatase 2A. *Aging Cell.* 2006;5(5):391–400. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2006.00232.x.
  39. Mielke M.M., Bandaru V.V.R., Han D., An Y., Resnick S.M., Ferrucci L. et al. Factors affecting longitudinal trajectories of plasma sphingomyelins: Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Cell.* 2015;14:112–121. DOI: 10.1111/accel.12275.
  40. Bui H.H., Leohr J.K., Kuo M.S. Analysis of sphingolipids in extracted human plasma using liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal. Biochem.* 2012;423(2):187–194. DOI: 10.1016/j.ab.2012.01.027.
  41. Hammad S.M., Pierce J.S., Soodavar F., Smith K.J., Al Gadban M.M., Rembisa B. et al. Blood sphingolipidomics in healthy humans: impact of sample collection methodology. *J. Lipid Res.* 2010;51(10):3074–3087. DOI: 10.1194/jlr.D008532.
  42. Jeyarajah E.J., Cromwell W.C., Otvos J.D. Lipoprotein particle analysis by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin. Lab. Med.* 2006;26:847–870. DOI: 10.1016/j.cl.2006.07.006.
  43. Di Palo K.E., Barone N.J. Hypertension and heart failure: prevention, targets, and treatment. *Heart Fail. Clin.* 2020;16:99–106. DOI: 10.1016/j.hfc.2019.09.001.

44. Spijkers L.J., van den Akker R.F., Janssen B.J., Debets J.J., De Mey J.G., Stroes E.S. 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.
45. Lin Y.-T., Salihovic S., Fall T., Hammar U., Ingelsson E., Årnlöv J. et al. Global plasma metabolomics to identify potential biomarkers of blood pressure progression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40:e227–e237. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314356.
46. Kulkarni H., Meikle P.J., Mamtani M., Weir J.M., Barlow C.K., Jowett J.B. et al. Plasma lipidomic profile signature of hypertension in Mexican American families: specific role of diacylglycerols. *Hypertension*. 2013;62(3):621–626. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.113.01396.
47. Spijkers L.J., Janssen B.J., Nelissen J., Meens M.J., Wijesinghe D., Chalfant C.E. Antihypertensive treatment differentially affects vascular sphingolipid biology in spontaneously hypertensive rats. *PLoS One*. 2011;6(12):e29222. DOI: 10.1371/journal.pone.0029222.
48. Liu A., Chu Y.-J., Wang X., Yu R., Jiang H., Li Y. et al. Serum metabolomics study based on LC-MS and antihypertensive effect of uncaria on spontaneously hypertensive rats. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2018;2018:9281946. DOI: 10.1155/2018/9281946.
49. van den Eisen L.W., Spijkers L.J., van den Akker R.F., van Winsen A.M., Balvers M., Wijesinghe D.S. Dietary fish oil improves endothelial function and lowers blood pressure via suppression of sphingolipid-mediated contractions in spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2014;32(5):1050–1058; discussion 1058. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000131.
50. Chaurasia B., Summers S.A. Ceramides-Lipotoxic inducers of metabolic disorders. *Trends Endocrinol. Metab.* 2015;26:538–550. DOI: 10.1016/j.tem.2015.07.006.
51. Poss A.M., Summers S.A. Too much of a good thing? An evolutionary theory to explain the role of ceramides in nafid. *Front. Endocrinol.* 2020;11:505. DOI: 10.3389/fendo.2020.00505.
52. Summers S.A., Chaurasia B., Holland W.L. Metabolic messengers: Ceramides. *Nat. Metab.* 2019;1(11):1051–1058. DOI: 10.1038/s42255-019-0134-8.
53. Raichur S., Wang S.T., Chan P.W., Li Y., Ching J., Chaurasia B. et al. CerS2 haploinsufficiency inhibits  $\beta$ -Oxidation and confers susceptibility to diet-induced steatohepatitis and insulin resistance. *Cell Metab.* 2014;20(4):687–695. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.09.015.
54. Vijay A., Astbury S., Panayiotis L., Marques F.Z., Spector T.D., Menni C. et al. Dietary interventions reduce traditional and novel cardiovascular risk markers by altering the gut microbiome and their metabolites. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:691564. DOI: 10.3389/fcvm.2021.691564.
55. Hilvo M., Simolin H., Metso J., Ruuth M., Öörni K., Jauhiainen M. et al. PCSK9 inhibition alters the lipidome of plasma and lipoprotein fractions. *Atherosclerosis*. 2018;269:159–165. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.004.
56. Aittokallio J., Palmu J., Niiranen T. Smoking is the strongest modifiable risk factor for mortality post coronary revascularisation. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020;27:2308–2310. DOI: 10.1177/2047487319894883.
57. Parasuraman S., Zaman A.G., Eged M., Bagnall A., Broadhurst P.A., Ahmed J. et al. Smoking status and mortality outcomes following percutaneous coronary intervention. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020;28:1222–1228. DOI: 10.1177/2047487320902325.
58. Boué S., Tarasov K., Jänis M., Lebrun S., Hurme R., Schlage W. et al. Modulation of atherogenic lipidome by cigarette smoke in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):328–334. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.032.
59. Cruickshank-Quinn C.I., Mahaffey S., Justice M.J., Hughes G., Armstrong M., Bowler R.P. et al. Transient and persistent metabolomic changes in plasma following chronic cigarette smoke exposure in a mouse model. *PLoS One*. 2014;9(7):e101855. DOI: 10.1371/journal.pone.0101855.
60. Lavrynenko O., Titz B., Dijon S., Santos D.D., Nury C., Schneider T. et al. Ceramide ratios are affected by cigarette smoke but not heat-not-burn or e-vapor aerosols across four independent mouse studies. *Life Sci.* 2020;263:118753. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118753.

## Информация о вкладе авторов

Белик Е.В. – концепция статьи, поиск и анализ научной литературы, написание статьи.

Дылева Ю.А. – концепция статьи, поиск и анализ научной литературы, написание статьи.

Груздева О.В. – концепция статьи, написание статьи, окончательная правка, утверждение конечного варианта статьи.

## Information on author contributions

Belik E.V. developed the concept of the work, searched and analyzed scientific literature, wrote the manuscript.

Dyleva Yu.A. developed the concept of the work, searched and analyzed scientific literature, wrote the manuscript.

Gruzdeva O.V. developed concept of the work, wrote the manuscript, performed final editing, approved the final version of the manuscript.

## Сведения об авторах

**Белик Екатерина Владимировна**, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза, отдел экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-3996-3325.

E-mail: [sionina.ev@mail.ru](mailto:sionina.ev@mail.ru).

**Дылева Юлия Александровна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза, отдел экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-6890-3287.

E-mail: [dyleva87@yandex.ru](mailto:dyleva87@yandex.ru).

**Груздева Ольга Викторовна**, д-р мед. наук, профессор РАН, заведующий лабораторией исследований гомеостаза, отдел экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-7780-829X.

E-mail: [o\\_gruzdeva@mail.ru](mailto:o_gruzdeva@mail.ru).

## Information about the authors

**Ekaterina V. Belik**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory for Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-3996-3325.

E-mail: [sionina.ev@mail.ru](mailto:sionina.ev@mail.ru).

**Yulia A. Dyleva**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory for Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-6890-3287.

E-mail: [dyleva87@yandex.ru](mailto:dyleva87@yandex.ru).

**Olga V. Gruzdeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory for Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-7780-829X.

E-mail: [o\\_gruzdeva@mail.ru](mailto:o_gruzdeva@mail.ru).

✉ **Ekaterina V. Belik**, e-mail: [sionina.ev@mail.ru](mailto:sionina.ev@mail.ru).

Received August 8, 2022

✉ **Белик Екатерина Владимировна**, e-mail: [sionina.ev@mail.ru](mailto:sionina.ev@mail.ru).

Поступила 08.08.2022