

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А.

ЦЕРАМИДЫ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002,
г. Кемерово, Российская Федерация

Почти все известные стрессовые стимулы, включая воспалительные агонисты, химиотерапевтические средства и насыщенные жирные кислоты, вызывают синтез церамидов и его метаболитов. В исследованиях последний лет было показано, что избыточный синтез церамидов вызывает развитие различных метаболических заболеваний, таких как ожирение, диабет и сердечно-сосудистые заболевания. В настоящее время роль церамидов в развитии ожирения и диабета изучена достаточно хорошо. В то время как исследований, посвященных изучению церамидов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний не большое количество. В нашем обзоре мы обобщим данные о этом новом классе биоактивных липидов для понимания их роли развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: *церамиды; сердечно-сосудистые заболевания; сфинголипиды; сфингомиелиназы.*

Для цитирования: *Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А. Церамиды и их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (6): 341-346
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-6-341-346>*

Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A.

CERAMIDS AND THEIR ROLE IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES
(REVIEW OF LITERATURE)

Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
650002, Kemerovo, Russian Federation

Almost all known stress stimuli, including inflammatory agonists, chemotherapeutic agents and saturated fatty acids, cause the synthesis of ceramide and its metabolites. In recent studies, it has been shown that excessive synthesis of ceramides causes the development of various metabolic diseases, such as obesity, diabetes and cardiovascular diseases. Currently, the role of ceramids in the development of obesity and diabetes has been studied quite well. At the same time, studies devoted to the study of lipid data in the development of cardiovascular disease are not large. In this review, we generalize the data on this new class of bioactive lipids for understanding their role in the development of cardiovascular diseases.

Key words: *ceramides; cardiovascular diseases; sphingolipids; sphingomyelinases.*

For citation: *Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A. Ceramids and their role in the development of cardiovascular diseases (review of literature). Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (6): 341-346. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-6-341-346>*

For correspondence: *Dyleva Yu.A., PhD., senior researcher, laboratory for homeostasis research, e-mail: dyleva87@yandex.ru*

Information about authors:

Учасова Е.Г., <http://orcid.org/0000-0003-4321-8977>

Груздева О.В., <http://orcid.org/0000-0002-7780-829X>

Дылева Ю.А., <http://orcid.org/0000-0002-6890-3287>

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 04.04.2020

Accepted 15.04.2020

Введение. Учитывая высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и связанной с ней смертности, профилактика инфарктов миокарда (ИМ) остается постоянной клинической проблемой [1]. В настоящее время очень активно обсуждается роль церамидов в патогенезе развития таких заболеваний как инфаркт миокарда, артериальная гипертония, инсульт и атеросклероз. Церамиды

являются не только структурными компонентами клеточных мембран, но биологически активными липидами, которые могут запускать развитие различных стрессовых реакций, таких как воспаление, пролиферацию, митохондриальную дисфункцию и апоптоз [2]. Целью этой статьи является обобщить данные о роли церамидов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Синтез и метаболизм церамидов. Церамиды относятся к семейству биоактивных липидов, которое включает в себя по меньшей мере 50 различных высокогидрофобных молекул, состоящих из длинноцепочечного сфингозинового основания - сфингозина связанного амидной связью с ацильной группой [2,3]. Высокогидрофобные церамиды генерируются мембранно-связанными ферментами и оказывают свое действие либо в непосредственной близости от места генерации, либо требуют определенных транспортных механизмов для достижения своих целей в другом внутриклеточном компартменте [4]. Церамид, по-видимому, способен переходить через мембрану, однако спонтанный межслойный переход чрезвычайно медленный, поэтому передача церамида между внутриклеточными компартментами облегчается везикулярными транспортными путями [5]. Метаболизм церамидов представляет собой каскад биоактивных липидов, каждый из которых несет определенную сигнальную способность.

В настоящее время хорошо охарактеризованы 3 пути синтеза церамидов: 1) путь *de novo*, который проходит в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР); 2) гидролиз сфингомиелина или сфингомиелиназный путь, который превращает сфингомиелин (СМ) в церамиды в нескольких клеточных компартментах, таких как плазматиче-

ская мембрана, лизосомы, комплекс Гольджи и митохондрии; 3) и наименее изученный путь - рециркуляции сфинголипидов (путь спасения), который встречается в лизосомах и эндосомах и превращает комплексные сфинголипиды (СФЛ) в сфингозин, который повторно используется для получения церамидов путем рециркуляции [6] (см. рисунок).

Путь синтеза церамида *de novo* начинается в ЭР с серином и пальмитоил СоА с образованием 3-кетосфинганина. Процесс катализируется серин-пальмитоил-СоА-ацилтрансферазой. Полученный 3-кетосфинганин затем восстанавливают в сфинганин (субстрата для церамидсинтазы) через катализ 3-кетосфинганинредуктазы. Церамид-синтазы ацетилата сфинганина в дигидроцерамид с различной длиной цепи. Эти ферменты имеют родство к конкретным ацил-СоА и направляют сборку дигидроцерамида. Производство дигидроцерамида катализируется дигидроцерамид-десатуразой, и завершается процесс производства церамида путем добавления 4,5-транс-двойных связей [7].

Гидролиз сфингомиелина одной из нескольких сфингомиелиназ (СМазе) является еще одним источником церамида в клетке [8,9]. СМазе делятся на кислотные, нейтральные и щелочные формы, зависящие от оптимального рН и их локализации. Кислотная СМазе



Синтез и метаболизм церамидов [24].

(кСМазе) хорошо охарактеризованный фермент, который способствует катаболизму сфингомиелина и образованию керамидов в лизосомах [8]. КСМазе может перемещаться из внутриклеточных компартментов в плазматическую мембрану, где она играет важную роль в гидролизе сфингомиелина и образовании керамидов в липидных рафтах. В различных исследованиях было показано, что кСМазе гидролизует сфингомиелин, связанный с окисленными липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) более эффективно, чем сфингомиелин, связанный с неповрежденными ЛПНП [9,10]. При этом ускоренный гидролиз сфингомиелина может усиливать агрегацию ЛПНП, приводящую к образованию макрофагов, что указывает на роль секреторной кСМазе в патогенезе атеросклероза. Нейтральная СМазе (нСМазе) находится в плазматической мембране, цитоплазме и ядре. Показано, что воздействие клеток на различные стимулы, такие как провоспалительные цитокины, окислительные или химиотерапевтические агенты, быстро активирует нСМазе, приводя к увеличению уровней керамидов за период от нескольких минут до часов [11].

Путь рециркуляции сфинголипидов является наименее изученным. Суть пути заключается в том, что во время метаболизма керамидов, катаболизм сложных сфинголипидов, таких как сфингомиелин и глико-сфинголипиды, подвергается ферментативной деградации до керамидов посредством действия кСМазе и кислотной глюкозидазы-1 [12]. Этот керамид затем превращается в сфингозин через кислую керамидазу, затем он может повторно входить в цитозоль и использоваться для рециркуляции/регенерации керамидов после ферментативной реконверсии через дигидроцерамидсинтазу. Известным активатором нСМазе является фактор провоспалительного цитокинового фактора некроза опухоли альфа (TNF α) [13]. Таким образом, окислительный стресс, вызванный TNF α , усиливает деградацию сфингомиелина и последующий синтез керамидов через путь спасения. Другие компоненты врожденной иммунной системы, такие, как Toll-подобные рецепторы, после активации жирными кислотами запускают синтез керамидов, тем самым дополнительно усиливают стимулирующее воздействие воспалительных цитокинов на уровни керамидов [14].

Керамиды и ССЗ. Керамиды являются компонентами клеточной мембраны кардиомиоцитов. Некоторые биологически активные вещества, например, TNF α , могут индуцировать синтез керамидов из сфингомиелина через сфингомиелиназу. Керамиды, в свою очередь, могут выступать в качестве вторичного мессенджера, способствуя апоптозу кардиомиоцитов [15,16]. С другой стороны, показано, что производное керамидов сфингозин-1-фосфат оказывает сильное кардиопротекторное действие и защищает кардиомиоциты от ишемии. [16,17]. Сеть сигнализации сфинголипидов обнаружена в различных типах клеток сердечно-сосудистой системы и участвует в клеточной пролиферации и гибели кардиомиоцитов [17].

В последнее время стали появляться исследования, в которых керамиды предлагают использовать в качестве прогностического маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в исследовании J. Meeusen и соавт. [17] было показано, что у лиц с высоким уровнем содержания керамидов в крови в 3-4 раза больше риск развития сердечно-сосудистых событий, независимо от уровня холестерина ЛПНП или наличия стеноза коро-

нарной артерии. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от уровня керамидов: низкий (0-2), промежуточный (3-6), умеренный (7-9) и высокий (10-12). Было показано, что риск возникновения неблагоприятного события повышался по мере увеличения уровня керамидов в крови, и частота неблагоприятных событий была вдвое выше среди людей с самым высоким показателем керамидов по сравнению с теми, у кого данный показатель низкий (8,1 против 4,1% соответственно). Среди пациентов, не имеющих стеноза коронарных сосудов, частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила всего 3,1%, что ниже среднего показателя. Однако при делении этой группы пациентов по содержанию керамидов было показано, что у людей с самым высоким уровнем керамидов в четыре раза чаще имели событие по сравнению с теми, у кого самый низкий (7,8 против 2,2% соответственно).

В исследовании J.W. Meeusen и соавт. [18] изучалась роль плазменных концентраций 4-керамидов: N-пальмитоил-сфингозин [Cer (16: 0)], N-стеароил-сфингозин [Cer (18:0)], N-нервоноил-сфингозин [Cer (24:1)] и N-лигноцериол-сфингозин [Cer (24: 0)] для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у разных пациентов после ЧКВ. Было показано, что концентрации изучаемых керамидов в плазме крови независимо связаны с серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ишемической болезнью сердца. В работе L.P. de Carvalho и соавт. [19] также было показано, что повышение уровня 12 керамидов (Cer(d18:1/22:1), Cer(d18:1/24:1(15Z)), DHCer(d18:0/16:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/25:0), Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/26:0), Cer(d18:1/22:0), Cer(d18:1/24:0), Cer(d18:1/14:0) Cer(d18:1/23:0)) в артериальной крови и ткани у пациентов с острым ИМ (после АКШ), связано с развитием неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистой смертностью, рецидивирующим ИМ и инсультом). Кроме того, показано, что содержание керамидов в плазме крови является независимым предиктором смертности от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от других липидных маркеров и уровня С-реактивного белка.

Керамиды при ишемии. В нескольких экспериментальных исследованиях, было показано, что после ишемии миокарда происходит увеличение уровня керамидов. Так, в работе G.A. Cordis и соавт. [20] наблюдалось значительное снижение уровня сфингомиелина на 50%, связанное с повышенными концентрациями керамидов во время *in vitro* ишемии кардиомиоцитов. Исследования, выполненные на модели ишемии миокарда у кроликов, продемонстрировали снижение активности как кСМазе, так и нСМазе и значительно увеличенных концентраций керамидов [21]. В другом исследовании, выполненном на модели окклюзии коронарной артерии у крыс, было получено, что содержание керамидов в ишемизированном миокарде повышалось до 155% от исходных уровней после 30-минутной ишемии и дополнительно увеличивалось до 250% после 3-х часовой ишемии. Это увеличение не ассоциировалось с повышенной активностью нСМазе или кСМазе, а скорее с уменьшением активности керамидазы (фермент метаболизирующий керамид) [21]. При проведении подобного эксперимента на кроликах было обнаружено повышение содержания керамидов в течение первой минуты ишемии, которое достигало своего максимума к 5 минуте. Однако этот

пик был кратковременным, поскольку содержание церамида в течение 10-й минуты возвращалось к исходным значениям [22]. В работе P. Dег и соавт. [23], выполненной на экспериментальной модели ишемии миокарда, было показано 2-х кратное повышение уровня церамида после 30-минутной ишемии. При этом введение ингибитора кислотной SMase (препарат дезипрамин) предотвращает накопление церамида [9,24]. Интересно, что значительное количество церамида после ишемии накапливается в микродоменах плазматической мембраной, богатой кавеолином-1, при этом уровень данных липидов также снижается после предварительного введения дезипрамина [24]. Эти данные свидетельствуют о роли церамида в механизме постишемического повреждения миокарда.

Церамиды при артериальной гипертонии. Поскольку церамиды участвуют в регуляции как сосудистого роста, так и сосудистого тонуса, появились предположения, что при гипертензивной болезни происходит повышение церамидов, что приводит к измененной вазомоторной функции. В экспериментах *in vitro*, проведенных на сонных артериях, выделенных из спонтанно гипертензивных крыс, продемонстрировано значительное повышение уровня церамидов по сравнению с крысами, имеющими нормальное давление [25]. Повышение церамида в артериях спонтанно гипертензивированных крыс вызывало выраженное эндотелий-зависимое высвобождение тромбоксана A₂ (ТХА₂) и способствовало развитию эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертонии. Предпосылкой для этой сократительной реакции на церамид является повышенная артериальная экспрессия ферментов, участвующих в синтезе ТХА₂, наблюдаемая в сосудах гипертензивных животных [25, 26].

Активация рецептора сфингозин-1-фосфат индуцирует пролиферацию многих типов клеток, включая сосудистые клетки, и запускает синтез оксида азота. Сфингозин-1-фосфат вызывает как вазоконстрикцию, так и вазодилатацию, в зависимости от типа активированного рецептора. R.M. Fyueg и соавт. [27] наблюдали дозозависимое и устойчивое повышение артериального давления у крыс линии *Sprague Dawley* в результате перорального введения неселективного агониста сфингозин-1-фосфатного рецептора (FTY720). После 4-х недельного введения экспериментальным крысам лозартана (антигипертензивный препарат) наблюдалось значительное снижение артериального давления и уровня церамидов в тканях сосудов, при этом концентрация церамида в плазме не уменьшалась, что указывает на то, что только уровень сосудистого церамида чувствителен к антигипертензивной терапии [25]. Точный механизм, при котором снижение артериального давления приводит к снижению уровня сосудистых церамидов, в настоящее время неизвестен. Хотя стимуляция рецептора ангиотензина II типа в 2 раза увеличивает уровни клеточного церамида, он не объясняет механизм взаимодействия между лозартаном, антагонистом рецептора ангиотензина II типа и сосудистыми уровнями церамида [27]. Механизм, который может объяснить наблюдаемый эффект лозартана на уровень сосудистых церамидов, был предложен M. Czarny и соавт. [28], которые показали, что нСМазе в плазматической мембране действует как механосенсор, активность которого усиливается при стрессе и приводит к образованию церамида. Связь между артериальной гипертонией и церамидами

предполагает новый патофизиологический механизм, ведущий к эндотелиальной дисфункции и аномальной регуляции артериального давления.

Церамиды при атеросклерозе. В последние годы появляются доказательства, что сфинголипиды имеют большое значение в развитии атеросклероза. Впервые возможное участие церамида в атерогенезе посредством его митогенного воздействия на гладкомышечные клетки выявили N. Auge и соавт. [29]. Эндотелиальные клетки, покрывающие атеросклеротические поражения, секретируют кСМазе, кроме того секретируется фермента усиливается атерогенными провоспалительными цитокинами [30]. кСМазе гидролизует сфингомиелин до церамида на поверхности атерогенных липопротеидных частиц даже при нейтральном pH. Повышение количества церамидов способствует слиянию и субэндотелиальной агрегации частиц липопротеинов, увеличивая их сродство к протеогликанам артериальной стенки и приводя к образованию пенных клеток [11].

В исследовании X.C. Jiang и соавт. [31] показано, что концентрация плазменного сфингомиелина коррелирует с развитием атеросклероза и, кроме того, является независимым предиктором болезни ишемической болезни сердца. Накопление сфинголипидов при атеросклерозе, по-видимому, влияет на атерогенный процесс, влияя на метаболизм липопротеинов и отток липидов и действуя как ключевая сигнальная молекула. Этот факт был доказан в работе S.L. Schissel и соавт. [32], которые обнаружили, что содержание церамидов в атеросклеротических бляшках в 10-50 раз выше по сравнению с плазменным уровнем. Кроме того, Z. Li и соавт. [33] показали, что кормление мышей диетой, богатой сфинголипидом приводит к значительному атеросклеротическому поражению в аорте. Механизмы, с помощью которых сфинголипиды, окисленные ЛПНП, воспалительные цитокины и эндотелиальные клетки взаимодействуют между собой, еще не полностью определены. Однако становится очевидным, что церамиды являются важным маркером при множественных атеросклеротических процессах.

Церамиды и потенциальная терапия. Описав многогранные действия церамида в развитии ССЗ становится очевидным, что они могут стать весьма привлекательной терапевтической мишенью. Для пути биосинтеза сфинголипидов отмечено несколько возможных участков вмешательства. Первым этапом воздействия на синтез церамидов может стать серин пальмитоил-СоА-трансфераза. Известно, что этот фермент играет значительную роль в метаболизме сфинголипидов, но его роль в липидном метаболизме и патогенезе атеросклероза ранее не была явно показана. Было отмечено, что увеличение активности серин пальмитоил-СоА-трансферазы повышает образование сфинголипидов в печени и легких [34]. Аналогично, активность серин пальмитоил-СоА-трансферазы увеличивается в аорте кроликов, питающихся на высокохолестеринной диете [34]. Эти факты делают церамиды перспективной мишенью для терапевтического вмешательства.

Одним из известных ингибиторов серин пальмитоил-СоА-трансферазы является мириоцин. Было установлено, что мириоцин имеет сходную структуру с сфингозином. Мириоцинсвязывающие белки LCB1 и LCB2, ответственны за активность серин пальмитоил-СоА-трансферазы [35]. T.S. Park и соавт. [36] показали, что пероральное введение мириоцина ароЕ-дефицитным мышам вызывало значительное снижение уровня сфин-

гомиелина в зависимости от дозы. Кроме того, они показали, что мириоцин снижает общий уровень холестерина, триглицеридов, ЛПОНП и ЛПНП в плазме крови. Это не удивительно, поскольку было обнаружено, что мириоцин вызывает подавление HMG CoA редуктазы и синтазы жирных кислот. В конечном счете, эти эффекты мириоцина могут влиять на атерогенный процесс. В работе M.R. Nojati и соавт. [37] также было обнаружено, что введение мириоцина вызывало снижение уровней сфингомиелина, церамида, сфингозин-1-фосфата, а также увеличение уровней фосфатидилхолина в плазме. Однако они не показали снижения общего холестерина, триглицеридов, ЛПОНП и ЛПНП в плазме крови. Данное несоответствие, скорее всего можно объяснить различным способом введения данного ингибитора. Так, в первом исследовании способ введения вещества был пероральный, а во втором - внутривенным, тем не менее, в данных работах мириоцин вызывал снижение атеросклеротических поражений у мышей, находящихся как на сбалансированном питании, так и на диете с высоким содержанием жиров. Кроме того, T.S. Park и соавт. [36] показали, что мириоцин способен снижать уровень воспалительных цитокинов, что также может способствовать снижению степени атеросклеротических поражений. Кроме того, лечение мириоцином приводило к уменьшению площади некроза. Это важно, так как острые сердечно-сосудистые события обычно зависят от разрыва, некроза и тромбоза нестабильных бляшек. Кроме того, в различных исследованиях доказано, что мириоцин обладает сильнейшими иммунодепрессивными свойствами. Учитывая роль иммунологических процессов в атерогенезе необходимо учитывать возможность того, что этот эффект соединения может быть, по меньшей мере, частично ответственным за снижение атеросклероза, работая совместно с защитным изменением профиля липопротеинов.

Статины эффективны для снижения холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и используются для лечения первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [37]. Более того, плейотропные эффекты статинов могут распространяться и на другие классы липидов, в частности, на сфинголипиды [38]. Показано, что розувастатин дозозависимо снижает плазменные уровни сфинголипидов и фосфолипидов, независимо от снижения липопротеинов низкой плотности. Точные механизмы, с помощью которых статины снижают плазменные сфинголипиды и фосфолипиды, не ясны и могут включать несколько путей [39]. Так, недавно было показано, что адипонектин снижает уровни церамидов, изменяя активность церамидазы через рецепторы адипонектина [40]. Поскольку статины незначительно увеличивают уровни циркулирующего адипонектина, а он, в свою очередь, оказывает полезное метаболическое действие, снижая уровень клеточных церамидов. Однако, по данному вопросу требуются дополнительные исследования.

Заключение. Церамид состоит из сфингозина и жирной кислоты и образуется через СМазе-путь, который разрушает сфингомиелин в клеточной мембране и высвобождает церамид. Помимо их роли в структуре мембран, церамиды могут действовать как сигнальная молекула, регулирующая многие клеточные реакции и функции, включая дифференцировку, пролиферацию, апоптоз, и экспрессию генов, таких, как цитокины. Любые нарушения сбалансированной взаимосвязи между этими сфинголипидами ускоряют индукцию апоптоза,

и запускают патогенез таких заболеваний, как инфаркт миокарда, инсульт, артериальную гипертензию. Таким образом, факторы, которые регулируют биосинтез сфинголипидов для получения церамида, должны быть подробно изучены. Дальнейшее исследование молекулярных механизмов может иметь важное значение для лучшего понимания воздействия на церамиды в качестве мишени для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Финансирование. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0003.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. *European Heart Journal*. 2016; 37: 1967–76.
2. Chatham J.C., Young M.E. Metabolic remodeling in the hypertrophic heart: fuel for thought. *Circ. Res*. 2012;111: 666–8.
3. Klevstig M., Ståhlman M., Lundqvist A., Scharin Täng M., Fogelstrand P. et al. Targeting acid sphingomyelinase reduces cardiac ceramide accumulation in the post-ischemic heart. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2016;93:69–72.
4. Futerman A.H., Riezman H. The ins and outs of sphingolipid synthesis. *Trends Cell Biol*. 2005;15(6):312–8.
5. Perry R.J., Ridgway N.D. Molecular mechanisms and regulation of ceramide transport. *Biochim. Biophys. Acta*. 2005;1734(3):220–34.
6. Fucho R., Casals N., Serra D., Herrero L. Ceramides and mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. *FASEB J*. 2017; 31(4):1263–72.
7. Aburasayn H., Al Batran R., Ussher J.R. Targeting ceramide metabolism in obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2016;311(2):423–35.
8. Tani M., Ito M., Igarashi Y. Ceramide/sphingosine/sphingosine 1-phosphate metabolism on the cell surface and in the extracellular space. *Cell Signal*. 2007;19(2):229–37.
9. Novgorodov S.A., Gudiz T.I. Ceramide and mitochondria in ischemia/reperfusion. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2009; 53(3): 198–208.
10. Schissel S.L., Jiang X., Tweedie-Hardman J., Jeong T., Camejo E.H., Najib J. et al. Secretory sphingomyelinase, a product of the acid sphingomyelinase gene, can hydrolyze atherogenic lipoproteins at neutral pH. Implications for atherosclerotic lesion development. *J. Biol. Chem*. 1998;273(5):2738–46.
11. Pavoine C., Pecker F. Sphingomyelinases: their regulation and roles in cardiovascular pathophysiology. *Cardiovasc. Res*. 2009;82(2):175–83.
12. Bartke, N., Hannun, Y.A. Bioactive sphingolipids: metabolism and function. *J. Lipid. Res*. 2009;50:91–6.
13. Podbielska M., Szulc Z.M., Kurowska E., Hogan E.L., Bielawska J., Bielawska A, et al. Cytokine-induced release of ceramide-enriched exosomes as a mediator of cell death signaling in an oligodendrogloma cell line. *J. Lipid. Res*. 2016;57(11):2028–39.
14. Larsen P.J., Tennagels N. On ceramides, other sphingolipids and impaired glucose homeostasis. *Mol. Metab*. 2014; 3(3): 252–60.
15. Knapp M., Zendzian-Piotrowska M., Błachnio-Zabielska A., Zabielski P., Kurek K., Górski J. Myocardial infarction differentially alters sphingolipid levels in plasma, erythrocytes and platelets of the rat. *Basic. Res. Cardiol*. 2012;107:294.
16. Karliner J.S. Sphingosine kinase and sphingosine 1-phosphate in the heart: a decade of progress. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1831: 203–12.
17. Kurek K., Piotrowska D.M., Wiesiołek-Kurek P., Chabowska A., Łukaszuk B., Zendzian-Piotrowska M. The role of sphingolipids in selected cardiovascular diseases. *Postępy Hig. Med. Dosw. (Online)*. 2013;67:1018–26.
18. Meeusen J.W., Donato L.J., Bryant S.C., Baudhuin L.M., Berger P.B., Jaffe A.S. Plasma Ceramides. A novel predictor of major adverse

- cardiovascular events after coronary angiography. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018;38(8):1933-9.
19. de Carvalho L.P., Tan S.H., Ow G.S., Tang Z., Ching J., Kovalik J.P., et al. Plasma ceramides as prognostic biomarkers and their arterial and myocardial tissue correlates in acute myocardial infarction. *JACC Basic. Transl. Sci.* 2018; 3(2): 163–75.
 20. Cordis G.A., Yoshida T., Das D.K. HPTLC analysis of sphingomyelin, ceramide and sphingosine in ischemic/reperfused rat heart. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1998;16:1189–93.
 21. Zhang D.X., Fryer R.M., Hsu A.K., Zou A.P., Gross G.J., Campbell W.B. et al. Production and metabolism of ceramide in normal and ischemic-reperfused myocardium of rats. *Basic. Res. Cardiol.* 2001;96(3):267–74.
 22. Borodzicz S., Czarzasta K., Kuch M., Cudnoch-Jedrzejewska A. Sphingolipids in cardiovascular diseases and metabolic disorders. *Lipids Health Dis.* 2015; 14:55.
 23. Der P., Cui J., Das D.K. Role of lipid rafts in ceramide and nitric oxide signaling in the ischemic and preconditioned hearts. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2006; 40(2):313–20.
 24. Cui J., Engelman R.M., Maulik N., Das D.K. Role of ceramide in ischemic preconditioning. *J. Am. Coll. Surg.* 2004;198(5):770–7.
 25. Spijkers L.J.A., Janssen B.J.A., Nelissen J., Meens M.J., Wijesinghe D., Chalfant C.E. et al. Antihypertensive treatment differentially affects vascular sphingolipid biology in spontaneously hypertensive rats. *PLoS ONE.* 2011;6:e29222.
 26. Feletou M., Verbeuren T.J., Vanhoutte P.M. Endothelium-dependent contractions in SHR: a tale of prostanoid TP and IP receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 156:563–74.
 27. Fryer R.M., Muthukumarana A., Harrison P.C., Nodop M.S., Chen R.R., Harrington KE, et al. The clinically-tested SIP receptor agonists, FTY720 and BAF312, demonstrate subtype-specific bradycardia (SIP₁) and hypertension (SIP₂) in rat. *PLoS ONE.* 2012;7:e52985.
 28. Czarny M., Schnitzer J.E. Neutral sphingomyelinase inhibitor scyphostatin prevents and ceramide mimics mechanotransduction in vascular endothelium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004;287:1344–52.
 29. Auge N., Andrieu N., Negre-Salvayre A., Thiers J.C., Levade T., Salvayre R. The sphingomyelin-ceramide signaling pathway is involved in oxidized low density lipoprotein-induced cell proliferation. *J. Biol. Chem.* 1996;271:19251–5.
 30. Tabas I. Secretory sphingomyelinase. *Chem. Phys. Lipids.* 1999;102(1–2):123–30.
 31. Jiang X.C., Paultre F., Pearson T.A. et al. Plasma sphingomyelin level as a risk factor for coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20:2614–8.
 32. Schissel S.L., Tweedie-Hardman J., Rapp J.H., Graham G., Williams K.J., Tabas I. Rabbit aorta and human atherosclerotic lesions hydrolyze the sphingomyelin of retained low-density lipoprotein. Proposed role for arterial-wall sphingomyelinase in subendothelial retention and aggregation of atherogenic lipoproteins. *J. Clin. Invest.* 1996;98:1455–64.
 33. Li Z., Basterr M.J., Hailemariam T.K., Hojjati M.R., Lu S., Liu J. et al. The effect of dietary sphingolipids on plasma sphingomyelin metabolism and atherosclerosis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2005;1735:130–4.
 34. Bismuth J., Peter Lin, Qizhi Yao, Changyi Chen Ceramide: A common pathway for atherosclerosis? *Atherosclerosis.* 2008;196:497–504.
 35. Caretti A., Torelli R., Perdoni F., Falleni M., Tosi D., Zulueta A. et al. Inhibition of ceramide de novo synthesis by myriocin produces the double effect of reducing pathological inflammation and exerting antifungal activity against *A. fumigatus* airways infection. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016;1860(6):1089-97.
 36. Park T.S., Panek R.L., Mueller S.B., Hanselman J.C., Rosebury W.S., Robertson A.W. et al. Inhibition of sphingomyelin synthesis reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation.* 2004;110:3465–71.
 37. 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;280:10284–9.
 38. Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Akbasheva O., Karetnikova V., Shilov A. et al. Effect of different doses of statins on the development of type 2 diabetes mellitus in patients with myocardial infarction. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2017;10: 481–9.
 39. Ng T.W.K., Esther M.M.O., Watts G.F., Chan D.C., Weir J.M., Peter J. et al. Dose-dependent effects of rosuvastatin on the plasma sphingolipidome and phospholipidome in the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(11):2335–40.
 40. Xia J.Y., Morley T.S., Scherer P.E. The adipokine/ceramide axis: Key Aspects of Insulin Sensitization. *Biochimie.* 2014; 96: 130-9.

Поступила 04.04.20

Принята к печати 15.04.20