

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-93-100

Сфинголипиды при ишемическом инсульте**А.А. Рогожина^{1,2}**

¹ *ФГБОУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ
121359, Россия, г. Москва ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А*

² *ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы»
121309, Россия, г. Москва, ул. Алябьева, 7/33*

Определение новых биомаркеров, участвующих в патогенезе ишемического инсульта, является чрезвычайно важной задачей с точки зрения определения возможных механизмов профилактики возникновения острого события, лучшей диагностики и воздействия на этапы патогенеза для разрешения воспаления. Сфинголипиды относят к новым биомаркерам атеросклероза, которые участвуют в воспалении, апоптозе и ишемии. Широкое внедрение масс-спектрометрии позволило изучать их более детально. Целью настоящего обзора является обобщение имеющихся данных о роли сфинголипидов при ишемическом инсульте.

Ключевые слова: ишемический инсульт, сфинголипиды, масс-спектрометрия, церамиды, сфингозин-1-фосфат.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Рогожина А.А., e-mail: rogozhina007@list.ru

Для цитирования: Рогожина А.А. Сфинголипиды при ишемическом инсульте. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 93–100. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-93-100

Sphingolipids in ischemic stroke**A.A. Rogozhina^{1,2}**

¹ *Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs
121359, Russia, Moscow, Marshal Timoshenko, 19, s. 1A*

² *City Clinical Hospital
121309, Russia, Moscow, Alyab'eva str., 7/33*

Determination of new biomarkers involved in the pathogenesis of ischemic stroke is an extremely important task from the point of view of identifying possible mechanisms for preventing the occurrence of an acute event, better diagnosis, and influencing the stages of pathogenesis to reduce the inflammatory focus. Sphingolipids belong to new biomarkers of atherosclerosis, which are involved in inflammation, apoptosis, and ischemia. The widespread introduction of mass spectrometry has made it possible to study sphingolipids in more detail. This review aims to summarize the available data on the role of sphingolipids in ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke, sphingolipids, mass-spectrometry, ceramides, sphingosine-1-phosphate.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Rogozhina A.A., e-mail: rogozhina007@list.ru

Citation: Rogozhina A.A. Sphingolipids in ischemic stroke. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 93–100. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-93-100

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одной из главных инвалидирующих и социально значимых патологий, особенно у молодых пациентов. Вопросы диагностики на ранних этапах развития ишемии, индивидуализации лечебной стратегии, профилактики развития инвалидирующего события, стратификации риска, прогнозирования и реабилитационного потенциала при уже случившемся инсульте имеют ряд нерешенных аспектов.

Диагностика ОНМК представляет собой чрезвычайно сложный вопрос и в большей степени основывается на результатах инструментальной диагностики и неврологического обследования. Однако методы нейровизуализации имеют ряд ограничений, в том числе при ранней диагностике ОНМК. Зачастую для точной верификации и постановки диагноза требуется использование нескольких методик обследования, что не всегда возможно.

Большой интерес представляют сигнальные молекулы и биологические маркеры, участвующие в ишемии при атеротромботическом инсульте, в том числе сфинголипиды. Ведущим механизмом во время инсульта является усиление гидролиза сфингомиелина сфингомиелиназой через ее активацию цитокинами, TNF- α и интерлейкином-1 [1], однако описан и синтез церамидов в ишемизированных тканях головного мозга *de novo*. Результатом этой реакции становится повышение уровня церамида в ишемизированных тканях и усиление его проапоптотических свойств, что ассоциируется с худшим прогнозом и течением. Вариативность церамидов представляет ряд проблем и вопросов, в том числе в определении роли каждого из них в патогенезе ишемии и воспаления.

Возможное использование сфинголипидов в качестве маркеров сердечно-сосудистых заболеваний, в качестве сигнальных молекул на ранних стадиях инсульта открывает большие перспективы. Кроме того, ферменты и рецепторы их метаболизма могут представлять терапевтическую мишень при лечении инсульта и влиять на улучшение прогноза, например, через подавление активности кислой сфингомиелиназы, и, таким образом, на уменьшение гидролиза сфингомиелина [2] или через рецепторы сфингозин-1-фосфата (С-1-Ф). Целью настоящего обзора является обобщение имеющихся данных о роли сфинголипидов при ишемическом инсульте.

Сфинголипиды: определение и метаболизм. Сфинголипиды представляют собой группу липидов, которые содержат в своем составе молекулу алифатического спирта сфингозина. К ним

относятся сфингомиелины, цереброзиды, ганглиозиды, церамиды, сфингозины, С-1-Ф и др.

Ключевой метаболит церамид является предшественником и для сфингомиелинов, и для глико-сфинголипидов, может деацилироваться до сфингозина, который в свою очередь фосфорилируется с образованием С-1-Ф. Основным структурным элементом сфинголипидов является сфингозин [3], который входит в состав основного метаболита и ядра метаболизма сфинголипидов церамида. Церамиды состоят из жирной кислоты и сфингозина, скрепленных посредством амидной связи [4], различаются по длине жирной кислоты, что определяет их специфичные функции, в том числе участие в клеточных процессах в качестве сигнальных молекул.

Сфингомиелины входят в состав клеточных мембран миелиновой оболочки, а также обнаруживаются в атеросклеротической бляшке [5], а церамиды играют роль в пролиферации, апоптозе и воспалении при атеросклерозе [6]. Сфинголипидный метаболизм включает множество соединений, ферментов и метаболических путей и является сложным процессом, предположительно одни соединения обладают проатерогенными свойствами, другие — антиатерогенными.

Церамиды в зоне ишемии на экспериментальных моделях. Вовлечение сфингомиелинов и церамидов в патогенез ишемического инсульта показано на экспериментальных моделях и в некоторых исследованиях у пациентов (таблица). Повышение содержания этих фосфолипидов отмечалось в ишемизированных тканях головного мозга у крыс в разные временные промежутки.

R. Brunkhorst et al. продемонстрировали изменение концентрации различных видов церамидов в периинфарктной коре головного мозга у мышей на 1–28-й день от ишемии [6]. Содержание церамида 18:0, наиболее распространенного в ЦНС, было снижено в 1-й день, повышалось к 3-му дню, так же как и церамида 16:0. При этом по-другому себя вели очень длинноцепочечные церамиды С24:0, 24:1, уровень которых увеличивался в более поздний период, к 7-му дню. К 28-му дню концентрация всех видов церамидов возвращалась к исходной. По другим данным, содержание церамида 18:0 повышалось в ишемизированных тканях на экспериментальных моделях уже через час после ишемии [7].

В более поздние сроки, через три месяца после инсульта, также на экспериментальных моделях с животными показано усиление регуляции сфингомиелина (18:1/16:0) в тканях головного мозга, что говорит об ингибировании активности сфингомиелиназы и снижении воспаления [8].

Исследования изменений уровня сфинголипидов на экспериментальных моделях и у пациентов с ишемическим инсультом

The studies of the sphingolipid's level in experimental models and patients with ischemic stroke

Класс сфинголипидов	Молекулярный тип	Как изменяется уровень в плазме или ткани при ишемическом инсульте	Исследуемый объект, группа больных, экспериментальная модель	Время выявленных изменений	Ссылка
Церамид	16:0	Снижался	Животные (периинфарктная кора головного мозга мышей)	В 1-й день	[6]
	18:0	Повышался		К 3-му дню	
Церамид	24:1	Повышался		К 7-му дню	
	24:0	Повышался			
Церамид	18:0	Повышался	Животные	Через 1 ч	[7]
Сфингомиелин	18:1/16:0	Повышался	Животные (ишемизированные ткани головного мозга)	Через 3 мес.	[8]
Церамид-1-фосфат	18:1/16:0	Повышался в зоне ишемии	Животные (ишемизированные ткани головного мозга)	На 7-й день	[9]
С-1-Ф		Повышался в зоне ишемии	Животные (ишемизированные ткани головного мозга)	Через 24 ч	[21]
Церамид	24:1	Снижался в плазме	Больные, перенесшие ишемический инсульт (средний возраст $69,5 \pm 6,5$ года), и пациенты с другими неврологическими нарушениями	1-я неделя и более после ОНМК	[27]
	14:0, 24:0, 20:0	Повышались			
С-1-Ф		Повышался			
Церамид	16:0, 22:0, 24:0	Повышались	Больные, перенесшие ишемический инсульт (средний возраст 66 лет), и пациенты без инсульта с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями	В 1-е сут	[28]
Церамид	22:0, 23:0, 24:1, 24:0	Уменьшались в зоне ишемии	Животные (ишемизированные ткани головного мозга)	Через 3 ч	[29]
	16:0	Увеличивался		Через 24 ч	
	14:0, 16:0, 18:0, 20:0 > 22:0	Повышались			
Сфинганин		Снижались	Животные (ишемизированные ткани головного мозга)	Через 3 и 24 ч	[29]
Сфингомиелин	> 22:0, 14:0, 16:1, 16:0, 17:0, 18:1				
С-1-Ф		Повышался		Через 3 ч	
Церамид		Снижался	Больные, перенесшие ишемический инсульт ($n = 10$)	Через 24 ч	[29]
	16:0	Повышался		Через 72 ч	
	24:0	Снижался			

Сдвиг метаболизма сфинголипидов в отдаленный период от начала ишемии в сторону распада церамида до других метаболитов, например, С-1-Ф, церамид-1-фосфата, может говорить об их роли в разрешении воспаления. На экспериментальной модели на 7-й день после ишемии повышалось содержание этих молекул в ишемической области [9].

Роль С-1-Ф при ишемии. С-1-Ф образуется из сфингозина путем фосфорилирования изоферментами сфингозин-1-фосфаткиназой 1 и 2 [10], которые по-разному распределены в тканях: киназа 1 в большей степени экспрессируется в селезенке, легких и лейкоцитах, киназа 2 – в печени и почках. С-1-Ф содержится в эритроцитах, тромбоцитах и плазме.

Большая часть плазменного С-1-Ф образуется сфингозин-1-фосфатазой 1 эритроцитов, сфингозин-1-фосфатаза 2 отвечает за синтез С-1-Ф тромбоцитов [11]. С-1-Ф – липидный медиатор, 2/3 которого циркулирует в кровотоке в составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), оставшаяся часть – в составе альбумина и других липопротеинов [12]. ЛПВП гетерогенны по составу, небольшая часть из них содержит в своем составе аполипопротеин М, который и является основным переносчиком С-1-Ф в кровотоке [13]. Биологическое действие С-1-Ф опосредовано через рецепторы, расположенные на клеточных мембранах. Описано 5 таких рецепторов, посредством которых С-1-Ф проявляет свои как проатерогенные, так и антиатерогенные свойства. С одной стороны, он является регулятором сосудистой системы, оказывая антиатерогенное действие через рецепторы 1 и 3 – снижая апоптоз и способствуя сохранению эндотелиальных клеток [14], стабилизируя межклеточные взаимодействия и поддерживая эндотелиальный барьер. Также С-1-Ф влияет на сосудистую стенку, способствуя вазодилатации через активацию фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы [15], ингибирует экспрессию на эндотелиальных клетках молекул адгезии [16, 17], снижает миграцию гладкомышечных клеток [18] через рецептор 2, таким образом активно участвуя в стадиях атеросклероза. С другой стороны, С-1-Ф является регулятором иммунной системы, проявляя проатерогенные свойства. С-1-Ф регулирует движение некоторых типов Т- и В-клеток, является хемоаттрактантом для них, способствует выходу из лимфоидных органов в кровоток и направляет их в зону воспаления [19, 20] посредством рецептора 1, а также влияет на факторы коагуляции.

В недавнем исследовании на экспериментальных моделях мышей, которым вызывали ишемию головного мозга окклюзией средней мозговой артерии, повышение содержания С-1-Ф отмечалось уже через 24 ч в центре ишемии, в крови, при этом снижалась его концентрация в селезенке. Также эти изменения сопровождалось возрастанием экспрессии рецепторов С-1-Ф 1 типа и увеличением градиента иммунных клеток, Т-хелперов и регуляторов в зоне ишемии головного мозга через 24 ч [21]. Таким образом, были показаны регуляторное влияние экспрессии рецепторов на иммунные клетки и изменения градиента С-1-Ф в органах и тканях при ишемии и продемонстрировано, что взаимодействие С-1-Ф с рецептором 1 изменяет хемотаксис иммунных клеток в головном мозге при ишемии.

Еще одно положительное нейропротективное влияние С-1-Ф продемонстрировано на экспериментальной модели ишемии головного мозга мышей через 2 ч после индуцированного селективным ингибитором сфингозин-киназы 2 повышения уровня С-1-Ф в крови. Проявляя сосудистые антиатерогенные свойства, в более короткие сроки С-1-Ф цельной крови значительно повышал насыщение кислородом венозной и артериальной крови гипоксического мозга, при этом в большей степени за счет оксигенации крови, а не гемодинамики [22]. Измерение концентрации С-1-Ф в цельной крови, вероятно, не может объективно отражать, какой из его компонентов обладает наиболее выраженными протективными свойствами, при этом селективное влияние на ферменты метаболизма сфинголипидов, очевидно, демонстрирует его антиатерогенные свойства.

Сфинголипиды в атеросклеротических бляшках и инсульт. Исследование изменений уровня сфинголипидов в различных тканях и субстратах, участвующих при ишемии и в атеросклерозе, необходимо не только для более четкого понимания патогенеза и механизмов этих процессов, но и для уточнения временных и причинно-следственных аспектов их вовлеченности в атеросклероз.

На экспериментальных моделях показано, что атеросклеротические бляшки кроликов с гиперхолестеринемией обогащены церамидами и другими сфинголипидами [23]. Фенотипы атеросклеротических бляшек и различные концентрации в них сфинголипидов, вероятно, зависят как от факторов риска, так и от стабильности бляшки. Так, липидный состав, в том числе и сфинголипидный, различался в атеросклеротических бляшках, извлеченных при каротидной эндартериэктомии в пилотном исследовании у пяти пациентов с неврологической симптоматикой и без таковой, особенно за счет длинноцепочечных фосфатидилхолина 20:4 и 18:1 и фосфатидилэтаноламина 18:0 [24].

В развитии липидного дисбаланса при атеросклерозе играют роль предшественники гликозиллипидов и церамидов, лактозилцерамид и глюкозилцерамид. Выполнен анализ, в котором оценивали содержание шести сфинголипидов (лактозилцерамид, глюкозилцерамид, дигидроцерамид, сфингомиелин, церамид и С-1-Ф) в экстрагированных бляшках сонных артерий 200 человек, 105 из которых имели транзиторную ишемическую атаку (ТИА), инсульт или потерю зрения и стеноз сонных артерий более 70 %, 95 были бессимптомными и со стенозами сонных артерий более 80 %.

Отмечено, что концентрация всех шести видов сфинголипидов значимо больше в бляшках симптомных пациентов, чем бессимптомных, умеренно или слабо коррелирует с содержанием маркеров воспаления (ИЛ-6, хемоаттрактантный белок 1 моноцитов, воспалительный белок макрофагов 1 β), коррелирует с нестабильностью бляшек (за исключением С-1-Ф); сфинголипиды вызывали воспаление в гладких мышечных клетках сосудов и способствовали их апоптозу, в большей степени глюкозилцерамид. Интересно, что уровень церамида в бляшках был выше у пациентов с сахарным диабетом, чем без него (соответственно 121 и 98,5 нг/мл, $p = 0,029$). Исследование взаимосвязи между содержанием сфинголипидов в бляшках и стандартными липидными показателями (кровь брали за день до операции) показало, что концентрация глюкозилцерамида, сфингомиелина и С-1-Ф прямо коррелировала с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности ($r = 0,196$, $p < 0,01$; $r = 0,222$, $p < 0,005$ и $r = 0,155$, $p < 0,05$ соответственно) [25]. Эти данные хорошо демонстрируют различия сфинголипидов в зависимости от стабильности атеросклеротической бляшки. Вероятно, к дестабилизации бляшки приводит не только каскад в сфинголипидных нарушениях, связанных с активацией окислительными липопротеинами низкой плотности сфингомиелиназы с образованием церамида, но и другие реакции метаболизма сфинголипидов с вовлечением гликофинголипидов.

Сфинголипиды у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Известно, что сфинголипиды выявляются в атеросклеротической бляшке, участвуют в воспалении и апоптозе, тем самым влияя на ее стабильность, их уровень изменяется в разные временные периоды в ишемизированных тканях, но каким образом эти изменения коррелируют с плазменным уровнем сфинголипидов, до конца не известно. Выполнены исследования содержания церамидов в спинномозговой жидкости при субарохноидальном кровоизлиянии [26], однако есть лишь единичные данные по изменению концентрации церамидов в плазме крови больных, перенесших ишемический инсульт (см. таблицу).

Предположительно, накапливаясь в ишемизированных тканях головного мозга, церамиды могут проникать через гематоэнцефалический барьер, попадая в кровоток, таким образом влияя на плазменный уровень липидов [27]. Возможно, хронические измененные содержания сфинголипидов может служить предрасполагающим фактором к развитию сердечно-сосудистого события и влиять на прогноз. Прогностическая

ценность сфинголипидов отмечена в наблюдательном исследовании у пожилых пациентов с гипертонической болезнью, где ишемический инсульт был первичной конечной точкой [30], а по данным недавнего анализа, включавшего три наблюдательных исследования, отмечена обратная связь между возникновением инсульта и концентрацией сфингомиелина 32:1 [31]. Оценка изменений в более ранний период ишемии также играет важную роль.

А. Fiedorowicz et al. опубликовали результаты исследования, проведенного в Польше, в котором оценивали изменения плазменного уровня церамидов и С-1-Ф у пациентов с ишемическим инсультом, ТИА и группы контроля (лица с другими неврологическими расстройствами), средний возраст больных составил $69,5 \pm 6,5$ года [27]. Кровь брали через 2–21 день после инсульта и 2–7 дней после ТИА. Отмечено, что в плазме больных с ишемическим инсультом значимо больше, чем у пациентов без инсульта, содержание церамидов 14:0 ($p = 0,049$), 24:0 ($p = 0,023$), 20:0 (в 2 раза, $p < 0,001$) и С-1-Ф ($p = 0,020$). При этом уровень церамида 24:1 ($p = 0,013$) был достоверно меньше и имел обратную корреляцию с временем после инсульта ($r = -0,40$, $p = 0,012$), т.е. снижался со временем.

Указанные изменения отмечались в плазме, которую брали в течение недели и более после начала инсульта, что говорит о долговременном изменении и возможности использовать данные показатели в качестве биомаркеров. Интересно, что авторы оценивали соотношения церамидов, которые предположительно также могут служить маркером ишемического инсульта. Так, у больных с острым нарушением мозгового кровообращения существенно выше оказались два соотношения – церамид 24:0/ церамид 24:1 ($p < 0,001$) и С-1-Ф/ церамид 24:1 ($p < 0,001$), что также может указывать на их прогностическую ценность. Особенностью данного исследования является то, что группу контроля составляли пациенты с различными неврологическими расстройствами, а не здоровые лица, а также то, что значимые изменения плазменного уровня церамидов отмечались лишь через неделю и более после события, при этом не известно, как изменялось содержание церамидов в первые сутки после инсульта.

В другом исследовании отмечено значимое повышение концентрации церамидов в плазме крови китайских пациентов с инсультом в первые сутки госпитализации. Было включено 202 больных с инсультом, средний возраст 66 лет, группу контроля составляли сопоста-

вимые по возрасту и полу лица без инсульта с другими коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями. При этом плазменный уровень керамидов 16:0, 22:0 и 24:0 был значимо выше у пациентов с инсультом, чем в контрольной группе ($p < 0,001$ для всех указанных керамидов), также выше при выявлении атеросклероза ($p < 0,001$). Отмечалась положительная корреляция с тяжестью инсульта по шкале NIHSS (керамид 16:0 ($r = 0,466$, $p < 0,001$), керамид 22:0 ($r = 0,512$, $p < 0,001$) и керамид 24:0 ($r = 0,421$, $p < 0,001$), с полом (у женщин содержание керамидов больше, $p < 0,05$) [28]. При проведении регрессионного анализа выявлена связь повышенного уровня керамидов с риском и тяжестью инсульта как при однофакторном, так и при многофакторном анализе. Однако данное исследование не позволяет судить о том, были выявленные изменения концентрации керамидов причиной или результатом инсульта, зато демонстрирует, что длинноцепочечные керамиды вносят большой вклад в развитие инсульта.

Предположение о том, что в острый период ишемического события оказывали большее влияние сфинголипиды с длинными ацильными цепями, подтверждалось при анализе уровня сфинголипидов в экспериментальных моделях и у больных, госпитализированных в связи с ишемическим инсультом (через 72 ч после ишемии). Так, в тканях головного мозга мышей отмечалось значимое снижение содержания сфинганина и сфингомиелинов с длиной жирных кислот $> 22:0$ и короткоцепочечных через 3 и 24 ч после ишемии, вызванной окклюзией средней мозговой артерии ($p < 0,05$) [29], что, вероятно, свидетельствует о сдвиге метаболизма в сторону синтеза керамидов. Дигидроцерамиды и керамиды в зависимости от длины ацильной цепи демонстрировали четкие тенденции к изменению через 3 ч. Так, концентрация керамидов с очень длинными жирными кислотами $> 22:0$ (22:00, 23:0, 24:1, 24:0) значимо уменьшалась через 3 ч после ишемии ($p < 0,05$), а керамид 16:0 увеличивалась ($p < 0,01$), так же как большинства керамидов (14:0, 16:0, 18:0, 20:0 и с очень длинной цепью $> 22:0$) через 24 ч. Напротив, антиатерогенный С-1-Ф значимо накапливался через 3 ч, а через 24 ч его содержание уменьшалось ($p < 0,05$), в то время как уровень сфингозина, предшественника С-1-Ф, в первые 3 ч снижался, вероятно, в связи с потреблением для синтеза С-1-Ф.

Введение однократной дозы аторвастатина 20 мг/кг через 1 ч после ишемии положительно влияло как на все керамиды, так и на сфингозин и С-1-Ф — сфинголипиды, вовлеченные в

синтез керамидов *de novo*, возвращая их к уровню контрольной группы (т.е. как до ишемии), при этом концентрация сфингомиелинов под действием аторвастатина изменялась в меньшей степени [29]. Можно предполагать, что аторвастатин уменьшал дисбаланс уровня керамидов именно *de novo*, а не через сфингомиелинальный путь.

Еще большее подтверждение различий концентрации длинноцепочечных и очень длинноцепочечных керамидов выявлено при измерении их уровня в плазме крови 10 больных с инсультом по сравнению с 10 пациентами без инсульта, однако уже через 72 ч после возникшей ишемии, а не в первые часы. Так же, как и в экспериментальной модели, при ишемическом инсульте у пациентов содержание керамидов 16:0 повышалось ($p < 0,05$), а керамидов 24:0 — снижалось ($p < 0,01$) [29]. Полученные данные демонстрируют вовлеченность керамидсинтаз при ишемическом инсульте и различный ответ керамидов в зависимости от длины ацильной цепи, а также влияние аторвастатина на уровень сфинголипидов при ишемическом инсульте.

Вероятно, снижение концентрации керамидов с очень длинной цепью в первые часы может быть связано с задействованием их в синтезе С-1-Ф, так как его содержание повышалось в ишемизированных тканях мышей в это же время.

Заключение

Сфинголипиды вносят вклад в ишемию, регуляцию апоптоза и воспаление. В ряде исследований на экспериментальных моделях животных показано повышение содержания длинноцепочечных керамидов на 3–7-й день после ишемии, что, вероятно, определяется их способностью увеличивать синтез цитокинов и усиливать дисфункцию эндотелия, а также влиять на апоптоз. При этом концентрация длинноцепочечных сфингомиелинов была снижена в первые сутки и отдаленно повышалась через несколько месяцев. Повышение уровня С-1-Ф в ишемизированных тканях головного мозга в первые сутки вплоть до недели, вероятно, может свидетельствовать о его протективных и антиатерогенных свойствах.

Исследований содержания сфинголипидов у пациентов, перенесших ишемический инсульт, не так много, однако отмечено повышение уровня длинноцепочечных керамидов в первые сутки от развития ишемического инсульта в плазме крови больных, что, вероятно, может позволить относить керамиды к новым биомаркерам данного заболевания.

Литература

1. Pettus B.J., Chalfant C.E., Hannun Y.A. Ceramide in apoptosis: an overview and current perspectives. *Biochim. Biophys. Acta*, 2002; 1585 (2-3): 114–125. doi: 10.1016/s1388-1981(02)00331-1
2. Mohamud Y.A., Hagemann N., Hermann D.M. The acid sphingomyelinase/ceramide system as target for ischemic stroke therapies. *Neurosignals*, 2019; 27 (S1): 32–43. doi: 10.33594/000000184
3. Алесенко А.В., Затеишиков Д.А., Лебедев А.Т., Курочкин И.Н. Участие сфинголипидов в патогенезе атеросклероза. *Кардиология*, 2019; 59 (8): 77–87.
4. Hannun Y.A., Obeid L.M. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids. *Nature reviews. Mol. Cell Biol.*, 2008; 9 (2): 139–150. doi: 10.1038/nrm2329
5. Manicke N.E., Nefliu M., Wu C., Woods J.W., Reiser V., Hendrickson R.C., Cooks R.G. Imaging of lipids in atheroma by desorption electrospray ionization mass spectrometry. *Anal. Chem.*, 2009; 81 (21): 8702–8707. doi: 10.1021/ac901739s
6. Brunkhorst R., Friedlaender F., Ferreirys N., Schwalm S., Koch A., Grammatikos G., Toennes S., Foerch C., Pfeilschifter J., Pfeilschifter W. Alterations of the ceramide metabolism in the peri-infarct cortex are independent of the sphingomyelinase pathway and not influenced by the acid sphingomyelinase inhibitor flouxetine. *Neural Plasticity*, 2015; 2015: 503079. doi: 10.1155/2015/503079
7. Abe T., Niizuma K., Kanoke A., Saigusa D., Saito R., Uruno A., Fujimura M., Yamamoto M., Tomimaga T. Metabolomic analysis of mouse brain after a transient middle cerebral artery occlusion by mass spectrometry imaging. *Neurol. Medico-Chirur.*, 2018; 58 (9): 384–392. doi: 10.2176/nmc.oa.2018-0054
8. Henderson F., Hart P.J., Pradillo J.M., Kassiou M., Christie L., Williams K.J., Boutin H., McMahon A. Multi-modal imaging of long-term recovery post-stroke by positron emission tomography and matrix-assisted laser desorption/ionisation mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2018; 32 (9): 721–729. doi: 10.1002/rcm.8090
9. Nielsen M.M., Lambertsen K.L., Clausen B.H., Meyer M., Bhandari D.R., Larsen S.T., Poulsen S.S., Spengler B., Janfelt C., Hansen H.S. Mass spectrometry imaging of biomarker lipids for phagocytosis and signalling during focal cerebral ischaemia. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 39571. doi: 10.1038/srep39571
10. Le Stunff H., Milstien S., Spiegel S. Generation and metabolism of bioactive sphingosine-1-phosphate. *J. Cell. Biochem.*, 2004; 92 (5): 882–899. doi: 10.1002/jcb.20097
11. Urtz N., Gaertner F., von Bruehl M.L., Chandraratne S., Rahimi F., Zhang L., Orban M., Barocke V., Beil J., Schubert I., Lorenz M., Legate K.R., Huwiler A., Pfeilschifter J.M., Beerli C., Ledieu D., Persohn E., Billich A., Baumruker T., Mederos y Schnitzler M., Massberg S. Sphingosine 1-phosphate produced by sphingosine kinase 2 intrinsically controls platelet aggregation *in vitro* and *in vivo*. *Circ. Res.*, 2015; 117 (4): 376–387. doi: 10.1161/circresaha.115.306901
12. Okajima F. Plasma lipoproteins behave as carriers of extracellular sphingosine 1-phosphate: is this an atherogenic mediator or an anti-atherogenic mediator? *Biochim. Biophys. Acta*, 2002; 1582 (1-3): 132–137. doi: 10.1016/s1388-1981(02)00147-6
13. Kurano M., Yatomi Y. Sphingosine 1-phosphate and atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2018; 25 (1): 16–26. doi: 10.5551/jat.RV17010
14. Kimura T., Sato K., Malchinkhuu E., Tomura H., Tamama K., Kuwabara A., Murakami M., Okajima F. High-density lipoprotein stimulates endothelial cell migration and survival through sphingosine 1-phosphate and its receptors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003; 23 (7): 1283–1288. doi: 10.1161/01.atv.0000079011.67194.5a
15. Nofer J.R., van der Giet M., Tölle M., Wolinska I., von Wnuck Lipinski K., Baba H.A., Tietge U.J., Gödecke A., Ishii I., Kleuser B., Schäfers M., Fobker M., Zidek W., Assmann G., Chun J., Levkau B. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor SIP3. *J. Clin. Invest.*, 2004; 113 (4): 569–581. doi: 10.1172/jci18004
16. Kimura T., Tomura H., Mogi C., Kuwabara A., Damirin A., Ishizuka T., Sekiguchi A., Ishiwara M., Im D.S., Sato K., Murakami M., Okajima F. Role of scavenger receptor class B type I and sphingosine 1-phosphate receptors in high density lipoprotein-induced inhibition of adhesion molecule expression in endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281 (49): 37457–37467. doi: 10.1074/jbc.M605823200
17. Ruiz M., Frej C., Holmer A., Guo L.J., Tran S., Dahlback B. High-density lipoprotein-associated apolipoprotein m limits endothelial inflammation by delivering sphingosine-1-phosphate to the sphingosine-1-phosphate receptor 1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2017; 37 (1): 118–129. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308435
18. Tamama K., Tomura H., Sato K., Malchinkhuu E., Damirin A., Kimura T., Kuwabara A., Murakami M., Okajima F. High-density lipoprotein inhibits migration of vascular smooth muscle cells through its sphingosine 1-phosphate component. *Atherosclerosis*, 2005; 178 (1): 19–23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.07.032
19. Matloubian M., Lo C.G., Cinamon G., Lesneski M.J., Xu Y., Brinkmann V., Allende M.L., Proia R.L., Cyster J.G. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on SIP receptor 1. *Nature*, 2004; 427 (6972): 355–360. doi: 10.1038/nature02284
20. Drouillard A., Neyra A., Mathieu A.L., Marçais A., Wencker M., Marvel J., Belot A., Walzer T. Human naive and memory T cells display opposite migratory responses to sphingosine-1 phosphate. *J. Immunol.*, 2018; 200 (2): 551–557. doi: 10.4049/jimmunol.1701278
21. Lucaciu A., Kuhn H., Trautmann S., Ferreirys N., Steinmetz H., Pfeilschifter J., Brunkhorst R., Pfeilschifter W., Subburayalu J., Vutukuri R. A Sphingosine 1-phosphate gradient is linked to the cerebral recruitment of T helper and regulatory T helper cells during acute ischemic stroke. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21 (17). doi: 10.3390/ijms21176242

22. Cao R., Li J., Kharel Y., Zhang C., Morris E., Santos W.L., Lynch K.R., Zuo Z., Hu S. Photoacoustic microscopy reveals the hemodynamic basis of sphingosine 1-phosphate-induced neuroprotection against ischemic stroke. *Theranostics*, 2018; 8 (22): 6111–6120. doi: 10.7150/thno.29435
23. Bojic L.A., McLaren D.G., Shah V., Previs S.F., Johns D.G., Castro-Perez J.M. Lipidome of atherosclerotic plaques from hypercholesterolemic rabbits. *Int. J. Mol. Sci.*, 2014; 15 (12): 23283–23293. doi: 10.3390/ijms151223283
24. Vorkas P.A., Shalhoub J., Lewis M.R., Spagou K., Want E.J., Nicholson J.K., Davies A.H., Holmes E. Metabolic phenotypes of carotid atherosclerotic plaques relate to stroke risk: an exploratory study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2016; 52 (1): 5–10. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.01.022
25. Edsfeldt A., Dunér P., Stehlmann M., Mollet I.G., Asciutto G., Grufman H., Nitulescu M., Persson A.F., Fisher R.M., Melander O., Orho-Melander M., Borén J., Nilsson J., Gonçalves I. Sphingolipids contribute to human atherosclerotic plaque inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2016; 36 (6): 1132–1140. doi: 10.1161/atvbaha.116.305675
26. Testai F.D., Hillmann M., Amin-Hanjani S., Gorskova I., Berdyshev E., Gorelick P.B., Dawson G. Changes in the cerebrospinal fluid ceramide profile after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2012; 43 (8): 2066–2070. doi: 10.1161/strokeaha.112.650390
27. Fiedorowicz A., Kozak-Sykała A., Bobak Ł., Kałas W., Strządała L. Ceramides and sphingosine-1-phosphate as potential markers in diagnosis of ischaemic stroke. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 2019; 53 (6): 484–491. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0063
28. Gui Y.K., Li Q., Liu L., Zeng P., Ren R.F., Guo Z.F., Wang G.H., Song J.G., Zhang P. Plasma levels of ceramides relate to ischemic stroke risk and clinical severity. *Brain Res. Bull.*, 2020; 158: 122–127. doi: 10.1016/j.brainresbull.2020.03.009
29. Chao H.C., Lee T.H., Chiang C.S., Yang S.Y., Kuo C.H., Tang S.C. Sphingolipidomics investigation of the temporal dynamics after ischemic brain injury. *J. Proteome Res.*, 2019; 18 (9): 3470–3478. doi: 10.1021/acs.jproteome.9b00370
30. Guo X., Li Z., Zhou Y., Yu S., Yang H., Zheng L., Liu Y., Sun Y. Metabolic profile for prediction of ischemic stroke in chinese hypertensive population. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2019; 28 (4): 1062–1069. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.035
31. Lind L., Salihovic S., Ganna A., Sundstrom J., Broeckling C.D., Magnusson P.K., Pedersen N.L., Siegbahn A., Prenti J., Fall T., Ingelsson E., Arnlov J. A Multi-cohort metabolomics analysis discloses sphingomyelin (32:1) levels to be inversely related to incident ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2020; 29 (2): 104476. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104476

Сведения об авторе:

Анастасия Александровна Рогожина, аспирант кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; врач-терапевт ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы, ORCID: 0000-0002-9742-359X, e-mail: rogozhina007@list.ru

Information about the author:

Anastasia A. Rogozhina, postgraduate student of the department of therapy, cardiology and functional diagnostics of the Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; doctor of general medicine in the City Clinical Hospital № 51, ORCID: 0000-0002-9742-359X, e-mail: rogozhina007@list.ru

Статья поступила 23.07.2021
Принята к печати 20.11.2021

Received 23.07.2021
Accepted 20.11.2021

