



Обзорные и таргетные липидомные биомаркеры при атеросклеротическом поражении сосудов

Ломоносова А. А., Гогниева Д. Г., Абдуллаев М. Г., Костикова А. С., Ерощенко Н. Н., Нартова А. А., Силантьев А. С., Суворов А. Ю., Комаров Р. Н., Дзюндзя А. Н., Щекочихин Д. Ю., Сыркина Е. А., Копылов Ф. Ю.

Ишемические сердечно-сосудистые события (ишемический инсульт, инфаркт миокарда) являются наиболее распространёнными осложнениями при сердечно-сосудистых заболеваниях. Одним из ведущих механизмов данных осложнений является атеросклеротическое поражение сосудов. Важную роль в развитии атеросклеротических бляшек (АСБ) играют липиды. В последнее время наибольший интерес представляет липидом, который может иметь прогностическое значение в развитии атеросклеротического процесса. При увеличении циркуляции атерогенных липидомных биомаркеров увеличивается риск дестабилизации атеросклеротического процесса и возникновения ишемических осложнений.

Проведённые исследования позволили сформировать дополнительные шкалы стратификации риска, например, CERT 1 и 2 (Cardiovascular Event Risk Test — CERT). Они позволяют оценить остаточный риск у тех пациентов, которые принимают статины. Исследование липидома при атеросклерозе брахиоцефальных артерий может позволить выявлять те АСБ, которые имеют признаки нестабильности, а значит являются опасными для развития ишемического инсульта.

В обзоре описаны особенности липидома плазмы крови при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с атеросклерозом сосудов.

Ключевые слова: липидомика, атеросклероз, брахиоцефальные артерии, церамиды, ишемический инсульт, сердечно-сосудистые заболевания, сфингомиелины.

Отношения и деятельность. Грант РФФИ № 23-75-01134 "Выявление новых биомаркеров нестабильных атеросклеротических поражений, основанное на проведении липидомного и метаболомного анализа бляшек и периферической крови пациентов, страдающих атеросклерозом брахиоцефальных артерий".

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Ломоносова А. А.* — н.с. Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0002-2875-6155, Гогниева Д. Г. — с.н.с. Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0002-0451-2009, Абдуллаев М. Г. — аспирант Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0001-9369-9890, Костикова А. С. — студентка научного кружка Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0009-0003-0974-8920, Ерощенко Н. Н. — химик-эксперт лаборатории молекулярного онкогенеза Института молекулярной тераностики научно-технологического

парка биомедицины, ORCID: 0000-0001-8677-1946, Нартова А. А. — аспирант Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0003-0657-4446, Силантьев А. С. — н.с. Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0001-8360-1415, Суворов А. Ю. — н.с. Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0002-2224-0019, Комаров Р. Н. — зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0002-3904-6415, Дзюндзя А. Н. — ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0003-1133-8106, Щекочихин Д. Ю. — доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-8209-2791, Сыркина Е. А. — доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-8072-4513, Копылов Ф. Ю. — директор Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0002-4535-8685.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
lomonosova_a_a@staff.sechenov.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, БЦА — брахиоцефальные артерии, ИИ — ишемический инсульт, ЛП — липопротеины, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — масс-спектрометрия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СЖК — свободные жирные кислоты, СМ — сфингомиелины, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТАГ — триацилглицериды, ФР — фактор риска, ФХ — фосфатидилхолин, Cer — церамиды, CERT — Cardiovascular Event Risk Test.

Рукопись получена 30.03.2024

Рецензия получена 11.04.2024

Принята к публикации 19.04.2024



Для цитирования: Ломоносова А. А., Гогниева Д. Г., Абдуллаев М. Г., Костикова А. С., Ерощенко Н. Н., Нартова А. А., Силантьев А. С., Суворов А. Ю., Комаров Р. Н., Дзюндзя А. Н., Щекочихин Д. Ю., Сыркина Е. А., Копылов Ф. Ю. Обзорные и таргетные липидомные биомаркеры при атеросклеротическом поражении сосудов. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5833. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5833. EDN ZUQETO

Review and targeted lipidomic biomarkers in atherosclerosis

Lomonosova A. A., Gognieva D. G., Abdullaev M. G., Kostikova A. S., Eroshchenko N. N., Nartova A. A., Silantsev A. S., Suvorov A. Yu., Komarov R. N., Dzyundzya A. N., Shchekochikhin D. Yu., Syrkina E. A., Kopylov F. Yu.

Ischemic cardiovascular events (ischemic stroke, myocardial infarction) are the most common complications of cardiovascular diseases. One of the leading mechanisms of these complications is atherosclerosis. Lipids play an important role in plaque development. Recently, the lipidome has been of greatest interest, since it may have a prognostic value in atherosclerosis development. With an increase

in the circulation of proatherogenic lipidomic biomarkers, the risk of atherosclerosis destabilization and ischemic complications increases.

The conducted studies made it possible to create additional risk stratification scales, for example, Cardiovascular Event Risk Test (CERT) 1 and 2. They make it possible to estimate the residual risk in patients taking statins. The lipidome examination

in extracranial artery atherosclerosis can identify those plaques that have signs of instability, and therefore are dangerous for ischemic stroke development.

The review describes the features of plasma lipidome in various cardiovascular diseases associated with atherosclerosis.

Keywords: lipidomics, atherosclerosis, extracranial arteries, ceramides, ischemic stroke, cardiovascular diseases, sphingomyelin.

Relationships and Activities. Russian Science Foundation grant № 23-75-01134 "Identification of novel biomarkers of unstable atherosclerotic lesions based on lipidomic and metabolomic analysis of plaques and peripheral blood of patients suffering from extracranial artery atherosclerosis".

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Lomonosova A.A.* ORCID: 0000-0002-2875-6155, Gognieva D.G. ORCID: 0000-0002-0451-2009, Abdullaev M.G. ORCID: 0000-0001-9369-9890, Kostikova A.S.

ORCID: 0009-0003-0974-8920, Eroshchenko N.N. ORCID: 0000-0001-8677-1946, Nartova A.A. ORCID: 0000-0003-0657-4446, Silantiev A.S. ORCID: 0000-0001-8360-1415, Suvorov A.Yu. ORCID: 0000-0002-2224-0019, Komarov R.N. ORCID: 0000-0002-3904-6415, Dzyundzya A.N. ORCID: 0000-0003-1133-8106, Shchekochikhin D.Yu. ORCID: 0000-0002-8209-2791, Syrkina E.A. ORCID: 0000-0002-8072-4513, Kopylov F.Yu. ORCID: 0000-0002-4535-8685.

*Corresponding author:

lomonosova_a_a@staff.sechenov.ru

Received: 30.03.2024 **Revision Received:** 11.04.2024 **Accepted:** 19.04.2024

For citation: Lomonosova A.A., Gognieva D.G., Abdullaev M.G., Kostikova A.S., Eroshchenko N.N., Nartova A.A., Silantiev A.S., Suvorov A.Yu., Komarov R.N., Dzyundzya A.N., Shchekochikhin D.Yu., Syrkina E.A., Kopylov F.Yu. Review and targeted lipidomic biomarkers in atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5833. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5833. EDN ZUQETO

Ключевые моменты

- Поиск новых биомаркеров бессимптомного атеросклеротического поражения.
- Описание липидома, характерного для нестабильного атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий.

Key messages

- Search for novel biomarkers of asymptomatic atherosclerosis.
- Description of the lipidome characteristic of unstable atherosclerotic lesions of extracranial arteries.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — одна из ведущих причин смертности по всему миру [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в развитых странах ОНМК является основной причиной инвалидности и смертности среди взрослого населения¹. Российские данные говорят о том, что в 70–85% случаев ОНМК вызвано ишемическим инсультом (ИИ), 30% из которых обусловлено атеросклерозом брахиоцефальных артерий (БЦА) [2, 3].

Известно, что атеросклероз БЦА в течение многих лет может протекать бессимптомно, впервые проявляясь клинически в виде ИИ [4]. Стратегии лечения атеросклероза БЦА в настоящее время базируются на основании наличия клинических проявлений и степени стеноза [5]. Традиционные факторы риска (ФР), используемые для оценки сердечно-сосудистого прогноза, хорошо работают на популяционном уровне, однако возможности их применения в принятии решений относительно конкретного пациента ограничены [6]. В кардиологической практике с целью оценки метаболизма липидов традиционно используются липопротеины (ЛП) высокой, низкой, очень низкой плотности, общий холестерин и триацилглицериды (ТАГ), на основании концентрации и соотношения которых формируются шкалы, позволяю-

щие прогнозировать риск сердечно-сосудистых событий [7]. Несмотря на широкое применение, в ряде клинических исследований не было показано, что перечисленные "классические" маркеры нарушения липидного обмена позволяют оценить наличие и дальнейшее течение атеросклероза [8]. По данным Фрамингемского исследования, у 1/3 пациентов с атеросклерозом БЦА отсутствовали традиционные ФР. Российское исследование также показало, что использование данных ФР неинформативно для прогнозирования атеросклероза БЦА у женщин с ожирением [9, 10]. В нескольких исследованиях не была показана связь ЛП низкой плотности (ЛНП) — основной мишени липидснижающей терапии, с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [11]. Наконец, у ряда пациентов ИИ случается несмотря на достижение целевого уровня ЛНП [12].

Инвазивная стратегия лечения атеросклероза БЦА, включающая каротидную эндартерэктомию и стентирование сонных артерий, сопряжена с определенным риском хирургического вмешательства. По данным ряда исследований, эффективность инвазивного вмешательства напрямую зависит от степени стеноза БЦА [13]. Вместе с тем последняя не всегда определяет вероятность неблагоприятного исхода: так, в двух исследованиях было показано, что у 40% пациентов с атеротромботическим ИИ степень стеноза БЦА составляла <50% [14, 15].

Таким образом, в настоящее время перед медицинским сообществом стоит важная и сложная за-

¹ WHO. The Top 10 Causes of Death. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (10 March 2024).

дача, состоящая, с одной стороны, в выявлении пациентов с неблагоприятным прогнозом среди лиц с низким сердечно-сосудистым риском, оцененным традиционными способами, с другой стороны — в выявлении пациентов с благоприятным прогнозом, несмотря на наличие атеросклероза БЦА, что позволит избежать ненужных инвазивных вмешательств. Цель представленного обзора — дать общее представление о липидомике атеросклероза и её возможной роли в дифференцированном подходе к лечению пациентов с атеросклерозом БЦА.

Липидомика и её технологии

Биологические системы состоят из тысяч различных липидов, функции которых могут различаться между представителями одного класса в зависимости от молекулярной структуры. Нарушение метаболизма липидов связано со многими патологическими процессами, в т.ч. с атеросклерозом [7].

Благодаря технологическому прогрессу в области хроматографии и масс-спектрометрии (МС), произошедшему за последние десятилетия, в настоящее время стало возможным идентифицировать сотни видов липидов. В МС разработаны два режима — таргетный и нетаргетный. Таргетный применяется для ограниченного числа мишеней и является более чувствительным и специфичным. Нетаргетный режим независим от списка искомого материала и позволяет анализировать множество мишеней [7]. Оба режима применяются в липидном профилировании.

Совокупность структурного разнообразия липидов организма, выявленная с помощью МС, объединена в термине "липидом". Липидомика — область омиксных технологий, часть метаболомики, целью которой является идентификация и количественная оценка липидов и их функций в биологических системах. Отдельного внимания заслуживает применение современных технологий липидомики для обнаружения биомаркеров ССЗ. В соответствии с системой классификации, предложенной консорциумом LIPID MAPS (<http://www.lipidmaps.org>), липиды делятся по семействам, классам и подклассам в соответствии с молекулярной массой и структурой. Липиды организма подразделяются на 8 различных классов: глицерофосфолипиды, сфинголипиды (СЛ), глицеролипиды (ГЛ), стероидные липиды, свободные жирные кислоты (СЖК), пренольные липиды, сахаролипиды и поликетиды [7]. Отдельные представители перечисленных классов могли бы служить дополнительными маркерами нарушения липидного обмена и облегчить принятие решений в кардиологической практике [3].

Липидомные биомаркеры

Содержащиеся в организме сфинголипиды включают церамиды, сфингомиелины (СМ) и глицеро-

фосфолипиды. Сфинголипиды играют важную роль в клеточном метаболизме и задействованы в таких процессах, как клеточная пролиферация, аутофагия и апоптоз, и, согласно современным данным, атеросклерозе [12].

Церамиды (Cer) участвуют в качестве вторичного мессенджера в таких процессах, как метаболизм ЛП, оксидативный стресс и воспалительный ответ, а также являются структурными компонентами ЛНП, возможно, влияя на атерогенность последних. В исследование You Q, et al. (2020) были включены 20 пациентов с атеросклерозом БЦА, 20 пациентов с поражением мелких сосудов головного мозга, 10 пациентов с болезнью Фабри и 14 пациентов в группе контроля. Для определения липидома плазмы крови была выполнена высокоэффективная жидкостная хроматография — квадрупольная времяпролетная МС. Было показано, что количество молекул церамидов увеличивается при цереброваскулярных заболеваниях, связанных с атеросклеротическим поражением БЦА [12]. Разница в содержании церамидов в плазме и атеросклеротических бляшках (АСБ) была продемонстрирована и в исследовании Kusunoki J, et al. (2001) на животной модели. В данном эксперименте ингибирование синтеза церамидов уменьшало прогрессирование атеросклероза [16]. В недавних исследованиях была показана связь церамидов с атеросклерозом БЦА и сформирована шкала риска коронарных событий 1 (Cardiovascular Event Risk Test 1 — CERT1). В дополнение к шкале SCORE она показывает остаточный риск сердечно-сосудистых событий, т.к. может использоваться у пациентов, принимающих статины. При дальнейшем анализе было решено добавить в шкалу CERT 1 фосфотидилхолин, и сформирована шкала CERT 2, в основу которой положено отношение церамидов Cer18:1;2/24:1 к Cer18:1;2/24:0, Cer18:1;2/16:0 к Cer16:0/22:5, Cer18:1;2/16:0 к фосфатидилхолину (ФХ) 14:0/22:6 и концентрации ФХ 16:0/16:0 [4, 7, 17-19]. По данным Stegemann C, et al. (2014), достоверно увеличивали риск ишемических событий (ИИ, инфаркт миокарда) короткоцепочечные церамиды с небольшим числом двойных связей (ТАГ 54:2, эфир холестерина 16:1, фосфатидилэтанолламин 36:5) — 15,2 на 1000 пациенто-лет (95% доверительный интервал: 12,4-18,7) [20]. Известно, что концентрация церамидов плазмы используется в калькуляторе оценки сердечно-сосудистого риска Mayo². В исследовании You Q, et al. (2020) продемонстрирована связь атеросклероза БЦА с такими церамидами плазмы, как Cer16:3, 34:2, 38:6, 36:4 и 180/18:1 [12]. В другой работе отдельные представители церамидов (18:1/16:0, 18:1/18:0, 18:1/24:0, 18:1/24:1) были связа-

² Ceramides. A better way to fight heart disease. <https://news.mayocliniclabs.com/ceramides-miheart/> (10 March 2024).

ны с бессимптомным атеросклерозом БЦА, выявляемым с помощью ультразвукового исследования, с поправкой на такие традиционные ФР, как пол и возраст пациентов [4]. Перечисленные церамиды были выделены авторами в отдельную группу "церамидов высокого риска" и предложены в качестве одного из факторов в стратификации риска атеросклероза БЦА. Наконец, в исследовании Stegemann C, et al. (2014) было показано, что церамиды 14:1 присутствуют в уязвимых АСБ и отсутствуют в стенках интактных артерий [20].

СМ — важный компонент ЛП, определяющий поверхностное напряжение в ЛП и влияющий на метаболизм липидов [21]. Как и церамиды, СМ задействованы в оксидативном стрессе и эндотелиальной дисфункции [12]. Известно, что СМ ингибируют активность липопротеинлипазы, тем самым регулируя содержание ЛП в крови [22]. По данным исследования липидома, СМ 34:1 и Cer 34:1 составляют большинство СМ и церамидов АСБ. Интересно, что Cer 34:1 при этом идентифицировался среди наиболее атерогенных ЛП плазмы. По имеющимся данным, сигнальные пути, в которых задействованы СМ, активированы в АСБ [23]. Отдельное внимание заслуживает тот факт, что оба липида сконцентрированы в уязвимых АСБ при относительно малой концентрации в плазме крови [24]. На модели животных было показано повышенное значение Cer 34:1 в АСБ по сравнению с плазмой периферической крови и прилегающей интимой, что объясняется повышенной активностью фермента сфингомиелиназы в сосудистой стенке. Данный фермент расщепляет СМ на церамиды и ФХ, в т.ч. в ЛНП. Отдельного внимания заслуживает тот факт, что оба липида сконцентрированы в нестабильных АСБ при относительно малой концентрации в плазме крови [22].

Главными переносчиками СМ в крови являются ЛНП [21]. Повышенное соотношение СМ к ФХ в ЛНП делает последние более атерогенными [25]. Содержание СМ в ЛП высокой плотности меняется при многих патологических состояниях и уменьшается по мере прогрессирования атеросклероза [26]. Ruuth M, et al. (2014) было показано, что в склонных к агрегации ЛНП содержится повышенное количество СМ [27]. В недавнем исследовании открыт набор СМ, связанный с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом даже на фоне оптимальной липидснижающей терапии [28]. В работе Nieddu G, et al. (2022) СМ 32:1 и 32:2 содержались в основном в уязвимых, склонных к разрывам бляшках [21]. Связь СМ 34:2 с системным атеросклерозом была показана в исследовании [20]. Jiang F, et al. (2000) обнаружили, что СМ принимают участие в преобразовании макрофагов в пенные клетки, таким образом, являясь необходимым компонентом в патогенезе атеросклеротического процесса [23]. При

этом СМ 32:1 были сконцентрированы в основном в уязвимых бляшках, что позволяет считать СМ 32:1 маркером нестабильности АСБ.

Глицерофосфолипиды, включающие несколько подклассов липидов, являются важными компонентами клеточных мембран [11]. Как и другие представители СЛ, глицерофосфолипиды показали связь с ССЗ и эндотелиальной дисфункцией [12]. Основная масса ФХ представлена в плазме крови. Несмотря на это, было показано относительно большее содержание ФХ 32:0 и 34:0 в АСБ по сравнению с плазмой и здоровой артериальной стенкой [29]. В исследовании Stegemann C, et al. (2014) ФХ 38:3 обнаруживался исключительно в АСБ и отсутствовал в здоровых артериях и других тканях организма [20]. Также была показана связь между ФХ 32:0 и пролиферативной активностью фибробластов АСБ, что позволяет предположить, что ФХ 32:0 может служить не только маркером наличия АСБ, но и выступать в виде косвенного признака её стабильности [29].

СЖК играют важную роль в адгезии моноцитов к эндотелию и воспалительном процессе. В исследовании было показано, что короткоцепочечные СЖК 18:1, 18:2, 20:4, 22:4 сконцентрированы в АСБ, инфильтрированных макрофагами. Авторами высказано предположение о роли СЖК в дестабилизации АСБ [29]. При этом концентрация СЖК в крови прямо связана с 10-летней сердечно-сосудистой смертностью [18]. Высокая концентрация СЖК в плазме периферической крови является одной из характерных черт сахарного диабета — известного ФР ССЗ. Также концентрация СЖК увеличена у пациентов с морбидным ожирением (благодаря повышенной активности липазы в жировой ткани). Перечисленное позволяет рассматривать СЖК как потенциальные маркеры неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [7].

ТАГ крови в основном представлены в составе ЛП очень низкой плотности. Известно, что между концентрацией ТАГ и СЖК присутствует прямая связь [7]. Ранее было показано, что концентрация ТАГ увеличивается у женщин в постменопаузальном периоде [7]. ТАГ, включающие жирные кислоты с небольшим числом атомов углерода и двойных связей, были ассоциированы с ССЗ. В исследовании Cadby G, et al. (2022) показана связь ТАГ 54:2 с 10-летней сердечно-сосудистой смертностью [8]. В работе Stegemann C, et al. (2014) с использованием тройного квадрупольного масс-спектрометра были профилированы 135 видов липидов из 8 различных классов. Некоторые виды эфиров холестерина, лизофосфатидилхолинов, ФХ, фосфатидилэаноламинов, СМ и ТАГ были связаны с риском развития ишемических событий (инфаркт миокарда, ИИ). Наибольшая прогностическая ценность была показана для ТАГ и сложных эфиров холестерина с низким числом атомов углерода и содер-

Таблица 1

Липидомные маркеры в атеросклеротического поражения

Маркер	Автор исследования	Количество человек	Потенциальный механизм	Метод верификации
СМ 34:1 СМ 32:1 Сер 34:1	Jiang XC, et al. (2000)	556	Дестабилизация АСБ, воспаление, трансформация макрофагов в пенные клетки, оксидативный стресс	Определение липидома проводилось разработанным четырехступенчатым высокопроизводительным ферментативным методом измерения
ТАГ 54:2 Эфир холестерина 16:1 Фосфатидилэтаноламин 36:5	Stegemann C, et al. (2014)	685	Участвуют в пролиферации фибробластов в АСБ. Содержатся в ЛОНП	МС
Сер (d36:3) Сер (d34:2) Сер (d38:6) Сер (d36:4) Сер (d16:0/18:1)	You Q, et al. (2020)	20	Как молекулы — вторичные мессенджеры, участвуют в воспалительных путях и окислительном стрессе. Являются одним из структурных компонентов ЛНП. Участвуют в дестабилизации АСБ	Жидкостная хроматография и МС
Сер 18:1/16:0 Сер 18:1/18:0 Сер 18:1/24:0 Сер 18:1/24:1	Mishra PP, et al. (2021)	2060	Участвуют в воспалении и оксидативном стрессе	Жидкостная хроматография и МС
СМ 32:1 СМ 32:2	Nieddu G, et al. (2022)	28	Содержатся в ЛНП, воспаление в АСБ	Жидкостная хроматография с тандемной МС
ФХ 32:0 ФХ 34:0 СЖК 18:1 СЖК 18:2 СЖК 20:4 СЖК 22:4	Slijkhuis N, et al. (2023)	14	Дестабилизация АСБ (увеличение некротического ядра, истончение фиброзной покрывки, воспаление)	Десорбционная МС с электрораспылением и ионизацией

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — масс-спектрометрия, СЖК — свободные жирные кислоты, СМ — сфингомиелины, ТАГ — триацилглицериды, ФХ — фосфатидилхолин, Сер — керамиды.

жанием двойной связи, включая ТАГ 54:2 и сложные эфиры холестерина 16:1, а также фосфатидилэтаноламин 36:5 [20].

Результирующие данные представлены в таблице 1.

Возможные ограничения и перспективы метода

Несмотря на то, что применение новых технологий — хроматографии и МС, считается сравнительно дорогостоящим, данные методы позволяют внедрить в практику новые биомаркеры, которые могут быть использованы для скрининга атеросклероза, в т.ч. БЦА, и прогнозирования развития ишемических событий у бессимптомных пациентов, что может быть экономически более выгодным, чем применение традиционного подхода к диагностике, стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений и лечению при симптомном атеросклерозе БЦА. Также необходимо отметить сложность определения и количественной оценки профиля липидов, с учётом их разнообразия и структурной сложности.

С учетом изложенной выше актуальности своевременного лечения атеросклероза БЦА, интересными и перспективными выглядят исследования, направленные на поиск специфических маркеров ате-

росклеротического поражения БЦА и наличия в них нестабильных АСБ. Возможно, будущие крупные исследования, проведенные с помощью современных высокоточных методов, позволят расширить применение липидомного профилирования и усовершенствовать алгоритмы обследования пациентов, в т.ч. с атеросклерозом БЦА [4].

Заключение

Таким образом, в настоящее время липидомика является интенсивно развивающимся направлением в медицине. Липидомные маркеры могут дополнить традиционные методы обследования пациентов с атеросклерозом БЦА и множественными ФР ССЗ, дать возможность прогнозирования нестабильного течения атеросклероза и установить новые терапевтические мишени.

Отношения и деятельность. Грант РНФ № 23-75-01134 "Выявление новых биомаркеров нестабильных атеросклеротических поражений, основанное на проведении липидомного и метаболомного анализа бляшек и периферической крови пациентов, страдающих атеросклерозом брахиоцефальных артерий".

Литература/References

- Kopylov FYu, Bykova AA, Shchekochikhin DYu, et al. Asymptomatic atherosclerosis of the brachiocephalic arteries: Current approaches to diagnosis and treatment. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(4):95-100. (In Russ.) Копылов Ф.Ю., Быкова А.А., Щечкохихин Д.Ю. и др. Бессимптомный атеросклероз брахиоцефальных артерий — современные подходы к диагностике и лечению. *Терапевтический архив*. 2017;89(4):95-100. doi:10.17116/terarkh201789495-100.
- Syrkin AL. *Emergency cardiology*. М.: Medical Information Agency, 2015; p. 448. (In Russ.) Сыркин А.Л. Неотложная кардиология. М.: Медицинское информационное агентство, 2015; с. 448. ISBN: 978-5-9986-0208-5.
- Carballo-Perich L, Puigoriol-Illamola D, Bashir S, et al. Clinical Parameters and Epigenetic Biomarkers of Plaque Vulnerability in Patients with Carotid Stenosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):5149. doi:10.3390/ijms23095149.
- Mishra P, Mishra B, Lyytikäinen L, et al. Assessment of plasma ceramides as predictor for subclinical atherosclerosis. *Atheroscler Plus*. 2021;45:25-31. doi:10.1016/j.athplu.2021.09.005.
- Chernyavsky MA, Irtyuga OB, Yanishevsky SN, et al. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5284. (In Russ.) Чернявский М.А., Иртыга О.Б., Янишевский С.Н. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284.
- Metelskaya VA, Gavrilova NE, Yarovaya EA, et al. An integrative biomarker: opportunities for non-invasive diagnostics of coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):132-8. (In Russ.) Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.А. и др. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(6):132-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-132-138.
- von Eckardstein A, Binder CI, editors. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis: Improving State-of-the Art Management and Search for Novel Targets*. Springer, 2022 p. 538. ISBN-13: 978-3-030-86075-2.
- Cadby G, Giles C, Melton PE, et al. Comprehensive genetic analysis of the human lipiome identifies loci associated with lipid homeostasis with links to coronary artery disease. *Nat Commun*. 2022;13(1):3124. doi:10.1038/s41467-022-30875-7.
- Mahmood S, Levy D, Vasan S, et al. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*. 2014;383:999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
- Shenkova NN, Veselovskaya NG, Chumakova GA, et al. Risk prediction for subclinical atherosclerotic lesion of brachiocephalic arteries in obese women. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(4):54-60. (In Russ.) Шенкова Н.Н., Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А. и др. Прогнозирование риска субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий у женщин с ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(4):54-60. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-54-60.
- Zhang J, Liang S, Ning R, et al. PM2.5-induced inflammation and lipiome alteration associated with the development of atherosclerosis based on a targeted lipidomic analysis. *Environ Int*. 2020;136:105444. doi:10.1016/j.envint.2019.105444.
- You Q, Peng Q, Yu Z, et al. Plasma lipidomic analysis of sphingolipids in patients with large artery atherosclerosis cerebrovascular disease and cerebral small vessel disease. *Biosci Rep*. 2020;40(9). doi:10.1042/BSR20201519.
- Barnett J, Taylor W, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators*. *N Engl J Med*. 1998;339(20):1415-25. doi:10.1056/NEJM199811123392002.
- Mechtaouf L, Rascole L, Crespy V, et al. A narrative review of the pathophysiology of ischemic stroke in carotid plaques: A distinction versus a compromise between hemodynamic and embolic mechanism. *Ann. Transl. Med*. 2021;9:1208. doi:10.21037/atm-20-7490.
- Saba L, Saam T, Jäger R, et al. Imaging biomarkers of vulnerable carotid plaques for stroke risk prediction and their potential clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18(6):559-72. doi:10.1016/S1474-4422(19)30035-3.
- Kusunoki J, Hansoty K, Aragane K, et al. Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibition reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2001;103(21):2604-9. doi:10.1161/01.cir.103.21.2604.
- Chai JC, Deik AA, Hua S, et al. Association of Lipidomic Profiles With Progression of Carotid Artery Atherosclerosis in HIV Infection. *JAMA Cardiol*. 2019;4(12):1239-49. doi:10.1001/jamacardio.2019.4025.
- Hilvo M, Meikle J, Pedersen R, et al. Development and validation of a ceramide- and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients. *Eur. Heart J*. 2019;41:371-80. doi:10.1093/eurheartj/ehz387.
- Belik EV, Dyleva YuA, Gruzdeva OV. Ceramides: correlation with cardiovascular risk factors. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(1):28-36. (In Russ.) Белик Е.В., Дылева Ю.А., Груздева О.В. Церамиды: взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(1):28-36. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-1-28-36.
- Stegemann C, Pechlaner R, Willeit P, et al. Lipidomics profiling and risk of cardiovascular disease in the prospective population-based Bruneck study. *Circulation*. 2014;129(18):1821-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002500.
- Nieddu G, Michelucci E, Formato M, et al. Molecular Characterization of Plasma HDL, LDL, and VLDL Lipids Cargos from Atherosclerotic Patients with Advanced Carotid Lesions: A Preliminary Report. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12449. doi:10.3390/ijms232012449.
- Saito H, Arimoto I, Tanaka M, et al. Inhibition of lipoprotein lipase activity by sphingomyelin: Role of membrane surface structure. *Biochim. Biophys. Acta*. 2000;1486:312-20. doi:10.1016/S1388-1981(00)00071-8.
- Jiang XC, Paultre F, Pearson TA, et al. Plasma sphingomyelin level as a risk factor for coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(12):2614-8. doi:10.1161/01.atv.20.12.2614.
- Liu H, Cao J, Balluff B, et al. (2021). Examination of lipid profiles in abdominal fascial healing using MALDI-TOF to identify potential therapeutic targets. *J Mass Spectrom Adv Clin Lab*. 2021;20:35-41.
- Schissel L, Jiang X, Tweedie-Hardman 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;273:2738-46. doi:10.1074/jbc.273.5.2738.
- Papathanasiou A, Kostara C, Cung T, et al. Analysis of the composition of plasma lipoproteins in patients with extensive coronary heart disease using 1H NMR spectroscopy. *Hellenic J Cardiol*. 2008;49(2):72-8.
- Ruuth M, Nguyen D, Vihervaara T, et al. Susceptibility of low-density lipoprotein particles to aggregate depends on particle lipiome, is modifiable, and associates with future cardiovascular deaths. *Eur. Heart J*. 2018;39:2562-73. doi:10.1093/eurheartj/ehy319.
- Michelucci E, Giorgi D, Finamore F, et al. Lipid biomarkers in statin users with coronary artery disease annotated by coronary computed tomography angiography. *Sci. Rep*. 2021;11:12899. doi:10.1038/s41598-021-92339-0.
- Slijkhuis N, Towers M, Mirzaian M, et al. Identifying lipid traces of atherogenic mechanisms in human carotid plaque. *Atherosclerosis*. 2023;385:117340. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117340.