

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

АССОЦИАЦИЯ ПОЛА И ВОЗРАСТА С ЦЕРАМИДНЫМ ПРОФИЛЕМ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Долматова С.Е.^{1,2},
Дылева Ю.А.¹,
Горбатовская Е.Е.^{1,2},
Сотников А.В.¹,
Нишонов А.Б.¹,
Фанаскова Е.В.¹,
Груздева О.В.^{1,2}

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650000, г. Кемерово, бульвар им. акад. Л.С. Барбараша, стр. 6, Россия)
² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Долматова Софья Евгеньевна
e-mail: soniad_30_09@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) связана с комплексными молекулярными изменениями в жировой ткани (ЖТ), выходящими за рамки простого хранения энергии. Современные исследования указывают на активное участие ЖТ в метаболической регуляции и секреции биоактивных липидных медиаторов, включая церамиды, роль которых в патогенезе ИБС остается недостаточно изученной, особенно с учетом половозрастных характеристик.

Цель. Охарактеризовать церамидный профиль в подкожной, эпикардимальной и периваскулярной ЖТ (ПЖТ, ЭЖТ, ПВЖТ) у пациентов с ИБС с учетом половозрастных особенностей.

Материалы и методы. Проведено липидомическое исследование церамидного профиля в образцах ПЖТ, ЭЖТ, ПВЖТ, полученных от 58 пациентов с ИБС, которым выполнялось коронарное шунтирование (одноцентровое проспективное клиническое исследование). Анализ церамидного состава осуществлялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием.

Результаты. Выявлены половозрастные различия в церамидном профиле ЖТ. У мужчин концентрации кардионегативных церамидов (Cer d18:1/14:0, Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/20:0, Cer d18:1/22:0) и Cer d18:1/24:1 были выше ($p < 0,05$). В ПВЖТ мужчин уровни Cer 14:0, 16:0 и 22:4 были повышены ($p < 0,001$). В ЭЖТ и ПВЖТ женщин отмечалось повышение уровней Cer 18:0 и 23:0 ($p < 0,05$). В ЭЖТ и ПЖТ женщин концентрации Cer 20:0, 22:0 и 24:1 были выше ($p < 0,05$). Наибольшие уровни кардионегативных церамидов наблюдались в ПВЖТ пациентов старше 75 лет. Соотношение кардионегативных и кардиопротективных церамидов было выше в ЭЖТ у лиц 60–74 лет, а в ПВЖТ – старше 75 лет.

Заключение. Выявлены значимые половые и возрастные различия в церамидном профиле ЖТ у пациентов с ИБС, что подчеркивает необходимость учета этих факторов при оценке риска сердечно-сосудистых осложнений. Полученные данные могут способствовать разработке новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию церамидного профиля ЖТ для снижения сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: церамиды, возраст, пол, эпикардимальная жировая ткань, периваскулярная жировая ткань, факторы риска, ишемическая болезнь сердца

Статья поступила: 14.08.2025
Статья принята: 05.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Долматова С.Е., Дылева Ю.А., Горбатовская Е.Е., Сотников А.В., Нишонов А.Б., Фанаскова Е.В., Груздева О.В. Ассоциация пола и возраста с церамидным профилем жировой ткани пациентов с ишемической болезнью сердца. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 27-36. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.4

ASSOCIATION OF SEX AND AGE WITH THE CERAMIDE PROFILE OF ADIPOSE TISSUE IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

**Dolmatova S.E.^{1,2},
Dyleva Yu.A.¹,
Gorbatovskaya E.E.^{1,2},
Sotnikov A.V.¹,
Nishonov A.B.¹,
Fanaskova E.V.¹,
Gruzdeva O.V.^{1,2}**

¹ Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases (Academician
L.S. Barbarash Boulevard, Building 6,
Kemerovo 650000, Russian Federation)

² Kemerovo State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian
Federation (Voroshilov St., 22a, Kemerovo
650056, Russian Federation)

Corresponding author:

Sofia E. Dolmatova

e-mail: soniad_30_09@mail.ru

ABSTRACT

Background. Coronary artery disease (CAD) is associated with complex molecular changes in adipose tissue (AT) that go beyond simple energy storage. Current studies indicate the active participation of AT in metabolic regulation and secretion of bioactive lipid mediators, including ceramides, the role of which in CAD pathogenesis remains poorly understood, particularly with regard to age and sex differences.

Aim. To characterize the ceramide profile in subcutaneous, epicardial and perivascular AT (SAT, EAT, PVAT) in patients with CAD, with regard to age and sex differences.

Materials and Methods. A lipidomic study of the ceramide profile was conducted in SAT, EAT, PVAT samples obtained from 58 patients with CAD who underwent coronary artery bypass grafting (single-center prospective clinical study). The ceramide composition was analyzed by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection.

Results. Age- and sex-related differences in the AT ceramide profile were identified. In men, the concentrations of cardioneutral ceramides (Cer d18:1/14:0, Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/20:0, Cer d18:1/22:0) and Cer d18:1/24:1 were higher ($p < 0.05$). In PVAT of men, the levels of Cer 14:0, 16:0 and 22:4 were increased ($p < 0.001$). In EAT and PVAT of women, increased levels of Cer 18:0 and 23:0 were noted ($p < 0.05$). In EAT and PAT of women, the concentrations of Cer 20:0, 22:0 and 24:1 were higher ($p < 0.05$). The highest levels of cardioneutral ceramides were observed in PVAT of patients aged over 75 years. The ratio of cardioneutral to cardioprotective ceramides was higher in EAT in individuals aged 60–74 years and in PVAT in those aged over 75 years.

Conclusion. Significant sex- and age-related differences in the AT ceramide profile of patients with CAD were identified, emphasizing the need to consider these factors when assessing cardiovascular risk. The data obtained may contribute to the development of new therapeutic strategies aimed at modulating the ceramide profile of AT to reduce cardiovascular risk.

Keywords: ceramides, age, sex, epicardial adipose tissue, perivascular adipose tissue, risk factors, coronary artery disease

Received: 14.08.2025

Accepted: 05.06.2026

Published: 23.07.2026

For citation: Dolmatova S.E., Dyleva Yu.A., Gorbatovskaya E.E., Sotnikov A.V., Nishonov A.B., Fanaskova E.V., Gruzdeva O.V. Association of sex and age with the ceramide profile of adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 27-36. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.4

ВВЕДЕНИЕ

Ключевую роль в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) играют сложные молекулярные изменения, происходящие в жировой ткани (ЖТ). Выходя за рамки традиционного понимания ЖТ как пассивного хранилища энергии, современные исследования указывают на её активное участие в метаболической регуляции и секреции биоактивных липидных медиаторов, включая церамиды [1].

Церамиды (Cer) являются одним из видов сфинголипидов, которые обладают не только структурными свойствами, но и функционируют в качестве вторичных мессенджеров внутри- и межклеточной передачи сигналов, влияющих на рост, пролиферацию, дифференцировку, старение и апоптоз клеток [2]. Учитывая их важную роль в регуляции клеточных функций как в норме, так и при заболеваниях, в последние десятилетия активно исследуется влияние церамидов на сердечно-сосудистую систему (ССС) и развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В условиях метаболического стресса липидные метаболиты, накапливающиеся в тканях, представляют собой серьезную угрозу, при этом, как показывают липидомические исследования, Cer характеризуются выраженным токсическим действием, вызывая липотоксичность, которая, в свою очередь, приводит к митохондриальной дисфункции и клеточной гипоксии, выступая ключевым механизмом развития различных кардиометаболических патологий [3].

Несмотря на интерес к изучению плазменных уровней Cer как маркеров сердечно-сосудистого риска, данные об особенностях церамидного профиля в различных депо ЖТ у пациентов с ИБС остаются ограниченными, особенно с учетом половозрастных характеристик [4].

Глубокий анализ церамидного состава ЖТ позволит выявить специфические липидные маркеры, ассоциированные с различными стадиями заболевания, и разработать новые стратегии диагностики и терапии, направленные на коррекцию метаболизма Cer и снижение сердечно-сосудистого риска.

Целью настоящего исследования является характеристика церамидного профиля в подкожной, эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани у пациентов с ИБС с учетом половозрастных особенностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Липидомическое исследование церамидного профиля было проведено в подкожной, эпикардиальной и периваскулярной ЖТ (ПЖТ, ЭЖТ, ПВЖТ) пациентов с ИБС, имеющих показания для хирургического восстановления кровоснабжения миокарда посредством коронарного шунтирования (КШ). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 12 от 20.03.2023) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации

с учетом изменений, принятых в 2013 г., «Правилами клинической практики в Российской Федерации».

В исследовании приняли участие 58 пациентов, среди которых преобладали мужчины (58,0 %). Средний возраст пациентов составил 64,9 (47,8; 78,5) лет, с медианой индекса массы тела 26,4 (22,5; 30,2) кг/м². Значительная часть пациентов имела сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия (56,9 %), дислипидемия (43,1 %), сахарный диабет (24,1 %) и хроническая почечная недостаточность (10,3 %). Инфаркт миокарда в анамнезе был отмечен у (70,7 %). Среди женщин (41,4 % от общего числа) статус постменопаузы был подтвержден у 87,5 %, что соответствует преобладанию женщин в постменопаузальном периоде в данной возрастной когорте. Преобладали пациенты со стенокардией II (46,6 %) и III (50,0 %) функционального класса, а также хронической сердечной недостаточностью I (39,7 %) и II (13,8 %) функционального класса. Отмечался распространенный атеросклероз коронарных артерий (КА): у 81,0 % пациентов поражалось 3 и более КА. Медиана фракции выброса левого желудочка составила 53,6 (46,3; 58,9) %. Пациенты характеризовались повышенным уровнем общего холестерина (5,89 (4,12; 8,25) ммоль/л), ХС-ЛПНП (3,31 (2,95; 5,65) ммоль/л) и триглицеридов (1,75 (1,52; 2,83) ммоль/л), а также высоким индексом атерогенности (3,38 (2,75; 4,33)). Большинство пациентов получали стандартную медикаментозную терапию, включающую аспирин (93,1 %), бета-блокаторы (89,7 %), ингибиторы АПФ (77,6 %) и статины (100 %).

Сбор и хранение образцов ЖТ

В ходе плановых операций КШ были получены образцы ПЖТ — из подкожной клетчатки нижнего угла средостенной раны; ЭЖТ — из правых отделов сердца (предсердие и желудочек); ПВЖТ — из области ствола левой коронарной артерии. Для обеспечения сохранности липидного состава образцы незамедлительно замораживали в жидком азоте и хранили при -150 °C.

Экстракция липидов

Для выделения липидных компонентов из гомогенизированных образцов ЖТ использовали модифицированный метод Фолча. (1957). Примерно 100 мг ткани подвергали гомогенизации в смеси хлороформ/метанол в соотношении 2:1 (объем/объем), после чего образцы обрабатывали ультразвуком в течение 10 минут для повышения эффективности экстракции. Затем добавляли очищенную воду, тщательно перемешивали и центрифугировали для разделения органического и водного слоев. Органический слой собирали, повторно экстрагировали свежей порцией хлороформ/метанол, объединяли обе органические фазы и упаривали до сухого остатка в потоке азота при комнатной температуре. Полученный сухой остаток ресуспендировали в изопропанол и ацетонитриле (50:50, объем/объем) и дополнительно центрифугировали для удаления нерастворимых примесей.

Анализ церамидного профиля

Для определения состава Cer применяли высокоэффективную жидкостную хроматографию с tandemным

масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Примененная в настоящем исследовании методика анализа керамидного профиля посредством масс-спектрометрии была детально описана нами ранее [5], что обеспечивает воспроизводимость и сопоставимость полученных результатов.

Количественное определение Cer (нг/мл) в образцах ЖТ проводилось с использованием стандарта Cer d18:1/17:0 (17:0 Ceramide N-heptadecanoyl-D-erythrosphingosine), > 99 % (Avanti). Растворы Cer d18:1/17:0 C: 5,0 мг стандарта Cer d18:1/17:0 помещали в флакон с винтовой крышкой на 15 мл и растворяли в 2,5 мл растворителя для сток-растворов, добавляли еще 2,5 мл того же растворителя, перемешивали на вихре. Конечная концентрация раствора составила 1 мг/мл в пересчете на Cer d18:1/17:0. Хранили при -70 °C. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Клиническая масс-спектрометрия» ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8 (GraphPad Software). Количественные данные представлены как медиана с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Для сравнения трех независимых групп применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса с последующим попарным анализом с помощью U-критерия Манна – Уитни. Категориальные переменные анализировались посредством критерия χ^2 или точного теста Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Церамиды (N-ацилсфингозины) представляют собой подкласс сфинголипидов, структурной основой которых является спирт сфингозин, содержащий 18 атомов углерода и характеризующийся наличием одной транс-двойной связи между C4 и C5. Данный фрагмент, обозначаемый как d18:1, связан амидной связью с остатком жирной кислоты (ЖК), образуя молекулу Cer. В состав Cer могут входить различные ЖК, представленные как насыщенными (C14:0 (миристиновая), C15:0 (пентадециловая), C16:0 (пальмитиновая), C17:0 (маргариновая), C18:0 (стеариновая), C19:0 (нонадециловая), C20:0 (арахиновая), C21:0 (гэнэй-козиловая), C22:0 (бегеновая), C23:0 (трикозановая), C24:0 (лигноцериновая), C25:0 (пентакозиловая), C26:0 (церотиновая)), так и ненасыщенными ЖК (C18:1 (олеиновая), C22:1 (эруковая), C24:1 (нервоновая), C22:2 (докозациеновая), C22:4 (докозатетраеновая), C22:5 (докозопентаеновая).

В рамках исследования керамидного профиля ПВЖТ, ЭЖТ и ПЖТ пациентов с ИБС идентифицировали широкий спектр керамидов. Все обнаруженные керамиды содержали сфингоидное основание с 18 углеродными атомами – сфингозин (d18:1). В исследованных образцах ЖТ были выявлены Cer с остатками

как насыщенных ЖК (Cer d18:1/14:0, Cer d18:1/15:0, Cer d18:1/16:0, Cer d18:1/17:0, Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/19:0, Cer d18:1/20:0, Cer d18:1/21:0, Cer d18:1/22:0, Cer d18:1/23:0, Cer d18:1/24:0, Cer d18:1/25:0, Cer d18:1/26:0), так и ненасыщенных ЖК (Cer d18:1/18:1, Cer d18:1/22:1, Cer d18:1/24:1, Cer d18:1/22:2, Cer d18:1/22:4, Cer d18:1/22:5).

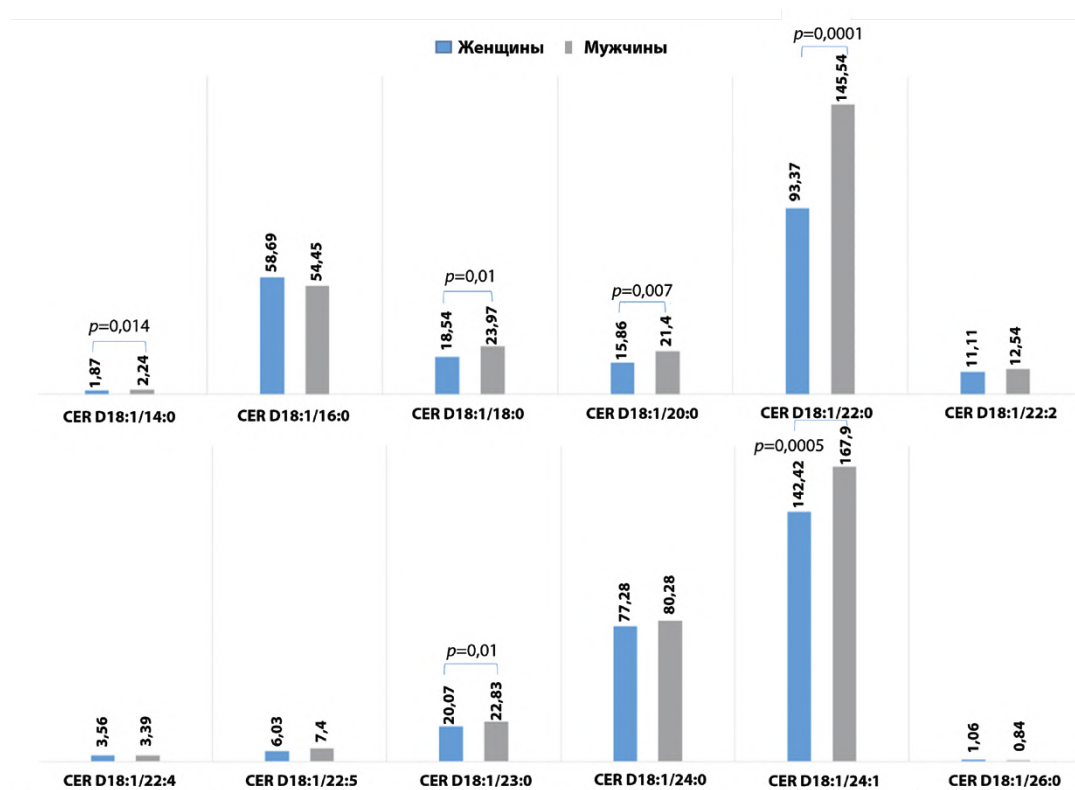
Принимая во внимание известные кардиоваскулярные эффекты различных Cer, провели разделение идентифицированных видов на группы, ассоциированные с кардионегативными (Cer d18:1/14:0, Cer d18:1/16:0, Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/20:0, Cer d18:1/24:1) и кардиопротективными (Cer d18:1/23:0, Cer d18:1/24:0, Cer d18:1/25:0, Cer d18:1/26:0) свойствами [2].

Анализ концентраций Cer в образцах ЖТ с учетом половой принадлежности пациентов выявил статистически значимые различия в содержании отдельных видов Cer в ЖТ у мужчин, независимо от локализации. В частности, было установлено, что концентрации Cer d18:1/14:0, Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/20:0 и Cer d18:1/22:0, содержащих насыщенные ЖК и ассоциирующихся с кардионегативными эффектами, были существенно выше в ЖТ мужчин. Кроме того, наблюдалось повышение уровня Cer d18:1/24:1, содержащего мононенасыщенную ЖК и обладающего потенциальными патологическими эффектами на ССС, включая проатерогенное действие [2]. Примечательно, что одновременно с этим было отмечено увеличение концентрации Cer d18:1/23:0, обладающего кардиопротективными свойствами (рис. 1).

С учетом пола пациентов и локализации ЖТ выявлено, что ПВЖТ мужчин характеризовалась повышенными уровнями следующих Cer: 14:0 (в 1,7 раза, $p = 0,000017$), 16:0 (в 1,4 раза, $p = 0,0005$), 22:4 (в 1,4 раза, $p = 0,00002$) по сравнению с женщинами. В то же время, в ЭЖТ женщин наблюдалось увеличение концентрации Cer d18:1/17:2 (в 1,5 раза, $p = 0,006$); в ЭЖТ и ПВЖТ – повышение 18:0 (в 1,6 раза, $p = 0,0005$ и в 1,4 раза, $p = 0,045$ соответственно), 23:0 (в 1,2, $p = 0,045$ и 1,7 раза, $p = 0,0005$) по сравнению с мужчинами. В ЭЖТ и ПЖТ женщин концентрации следующих Cer были выше, чем в группе мужчин: 20:0 (в 1,2 раза, $p = 0,004$ и в 1,7 раза, $p = 0,045$ соответственно), 22:0 (в 1,8 раза, $p = 0,007$ и 1,5 раза, $p = 0,00001$ соответственно), 24:1 (1,7, $p = 0,006$ и в 1,5, $p = 0,00001$). В ПЖТ женщин выявлено повышение Cer d18:1/22:2 (в 1,6 раза, $p = 0,0005$), 22:4 (1,2 раза, $p = 0,046$), 22:5 (1,4 раза, $p = 0,000017$) относительно аналогичных показателей мужчин.

Затем пациенты с ИБС были разделены на 3 группы по возрасту (≤ 60 лет, 60–74 года и ≥ 75 лет). С учетом такого деления было обнаружено, что наибольшие уровни Cer с неблагоприятными сердечно-сосудистыми эффектами наблюдались в ПВЖТ пациентов старше 75 лет: Cer d18:1/14:0, 16:0, 22:0 относительно пациентов младше 60 лет и 60–74 лет ($p < 0,005$).

Уровень Cer d18:1/14:0 в ЭЖТ лиц 60–74 лет был статистически значимо выше, чем в группе моложе 60 лет и имел тенденцию к увеличению по сравнению с группой старше 75 лет. Максимальные значения



Примечание: здесь и далее p – уровень значимости.

РИС. 1.

Концентрация церамидов в ЖТ пациентов с ИБС, нг/мл

FIG. 1.

Concentration of ceramides in adipose tissue of patients with CAD, ng/ml

Cer d18:1/18:0 в ЭЖТ и ПВЖТ выявлены в группе старше 75 лет. Cer d18:1/20:0 был выше в ЭЖТ у пациентов 60–74 лет, в ПВЖТ – в группе старше 75 лет. Уровни Cer d18:1/24:1 в ЖТ сердечной локализации пациентов 60–74 и старше 75 лет превышали аналогичные показатели пациентов моложе 60 лет (рис. 2).

Концентрация кардиопротективного Cer d18:1/23:0 в ПВЖТ лиц 60–74 и старше 75 лет была выше, чем в группе моложе 60 лет. Cer d18:1/24:0 в ЭЖТ и ПВЖТ групп 60–74 и старше 75 лет превышал показатели пациентов моложе 60 лет. Минимальные концентрации Cer d18:1/26:0 в ЭЖТ и ПВЖТ выявлены в группе 60–74 лет по сравнению с лицами старше 75 и младше 60 лет (рис. 3).

Максимальные уровни Cer (с неопределенным влиянием на ССС) Cer d18:1/15:0 выявлены в ПЖТ ($p = 0,018$) и ПВЖТ ($p = 0,024$) пациентов старше 75 лет; 18:1 – в ПЖТ лиц 60–74 лет по сравнению с группой старше 75 лет ($p = 0,031$); 19:0 – в ПЖТ лиц старше 75 лет ($p = 0,015$) и ПВЖТ лиц 60–74 лет ($p = 0,028$), в то время как концентрация Cer d18:1/17:0 в ЖТ статистически значимо не различалась в зависимости от возраста пациентов с ИБС ($p > 0,05$).

При расчёте соотношений Cer 16:0/24:0, Cer 18:0/24:0, Cer 18:1/24:0 и Cer 24:1/24:0 отношение Cer 16:0/24:0 было достоверно выше в ЭЖТ у лиц моложе 60 ($p = 0,023$) и 60–74 лет ($p = 0,011$), чем у лиц старше 75 лет, при этом различий между 1-й и 2-й группами не наблюдалось. Наибольшее отношение

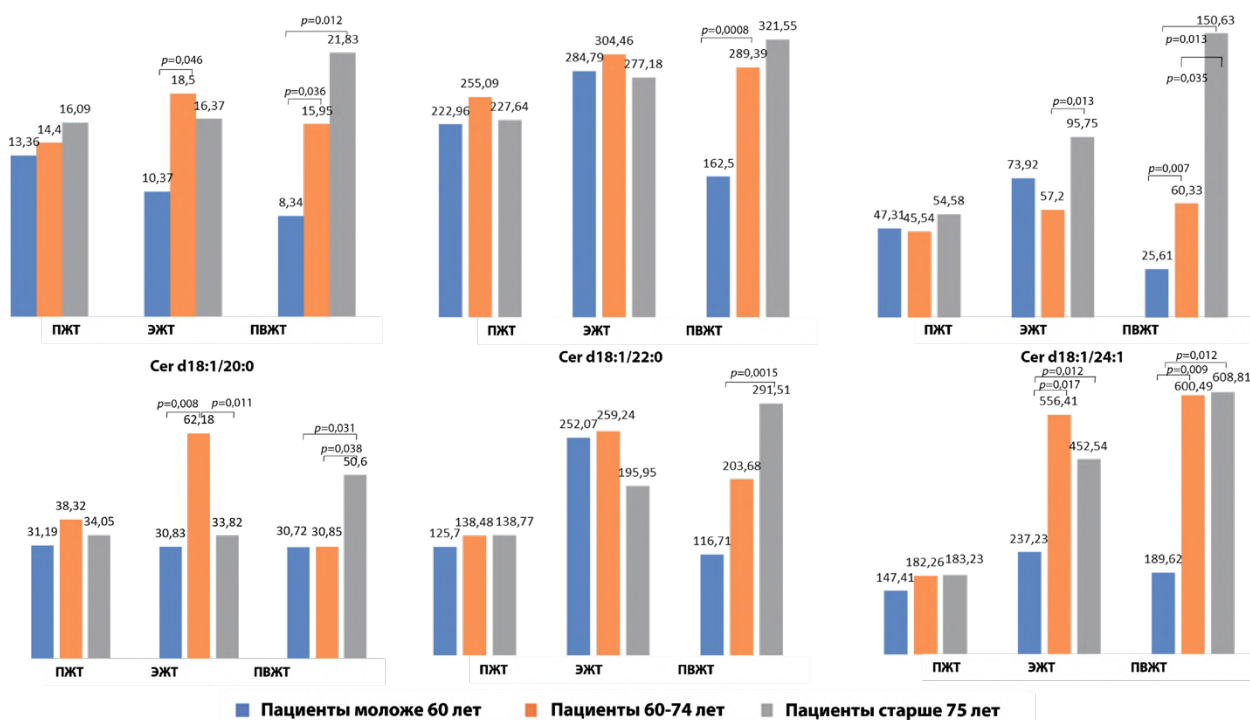
Cer 18:0/24:0 выявлено в ПЖТ ($p = 0,012$) и ПВЖТ пациентов старше 75 лет ($p = 0,017$) и в ЭЖТ пациентов младше 60 лет ($p = 0,039$); Cer 18:1/24:0 – в ЭЖТ лиц 60–74 лет ($p = 0,0004$) по сравнению с пациентами старше 75 лет; Cer 24:1/24:0 – в ЭЖТ ($p = 0,027$) и ПВЖТ ($p = 0,013$) группы 60–74 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что, независимо от локализации ЖТ, у мужчин с ИБС обнаруживалось закономерное увеличение Cer d18:1 с остатками насыщенных жирных кислот (C14:0, C18:0, C20:0, C22:0, C23:0) и мононенасыщенной жирной кислоты (C24:1). Полученные результаты согласуются с данными Blachnio-Zabielska A.U. et al., которые продемонстрировали, что у мужчин отмечено преимущественное накопление в ЖТ Cer (d18:1/18:0), Cer (d18:1/20:0) и Cer (d18:1/22:0). При этом общее содержание Cer (пг/адипоцит) также было выше у мужчин по сравнению с женщинами (34 % против 31 %) [6]. В то же время, в проведённом нами исследовании уровень Cer C24:1 оказался выше в ЖТ мужчин, что не согласуется с результатами вышеупомянутых авторов, которые показали, что концентрация данного Cer выше в ЖТ женщин. Предполагается, что данное расхождение обусловлено различиями в локализации ЖТ, используемой для анализа. В частности, Blachnio-Zabielska A.U. et al фокусировались

исключительно на ПЖТ, взятой латеральнее пупка с использованием игольной липосакции. Наше исследование включает в себя анализ висцеральных депо – ЭЖТ и ПВЖТ, что позволяет оценить их вклад в патогенез кардиометаболических заболеваний [7]. Учитывая, что у женщин отмечается увеличение поверхностной ПЖТ именно в области латеральнее

пупка [8], концентрация Cer C24:1 в их ПЖТ может быть занижена при анализе других депо. Установлено, что концентрация Cer (d18:1/16:0) в ЖТ женщин значительно превышает аналогичный показатель у мужчин, что подтверждает результаты Brusatori M. et al. [7], выявивших специфическое накопление этого Cer в висцеральной ЖТ женщин.



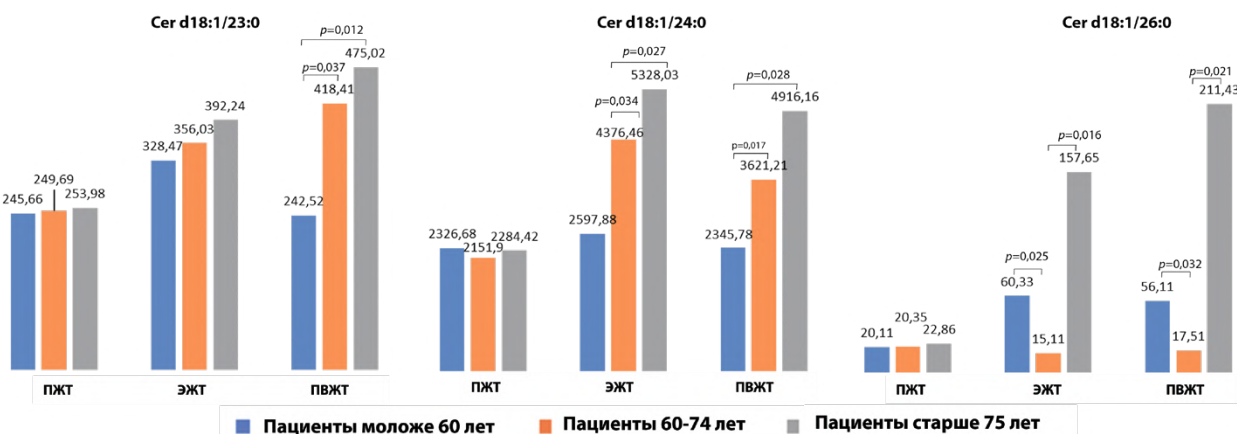
Примечания: ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань, Cer – церамиды.

РИС. 2.

Концентрация церамидов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми эффектами в экстрактах липидов тканей локальных жировых депо пациентов с ИБС в зависимости от возраста, нг/мл

FIG. 2.

Concentration of ceramides with adverse cardiovascular effects in tissue lipid extracts of local fat depots of patients with CAD depending on age, ng/ml



Примечания: ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань, Cer – церамиды.

РИС. 3.

Концентрация церамидов с кардиопротективными свойствами в экстрактах липидов тканей локальных жировых депо пациентов с ИБС в зависимости от возраста, нг/мл

FIG. 3.

Concentration of ceramides with cardioprotective properties in lipid extracts of tissues of local fat depots of patients with CAD depending on age, ng/ml

В проведенном нами исследовании ПВЖТ мужчин характеризовалась повышенными уровнями Cer: 14:0, 16:0, 22:4 по сравнению с женщинами. В то же время, в ЭЖТ женщин наблюдалось увеличение концентрации Cer d18:1/17:2; в ЭЖТ и ПВЖТ – повышение 18:0, 23:0 по сравнению с мужчинами. В ЭЖТ и ПВЖТ женщин концентрации, следующих Cer, были выше, чем в группе мужчин: 20:0, 22:0, 24:1. В ПВЖТ женщин выявлено повышение Cer d18:1/22:2, 22:4, 22:5 относительно аналогичных показателей мужчин.

Выявленные различия в керамидном профиле ЖТ могут быть обусловлены различиями в диете у мужчин и женщин. Известно, что мужчины в среднем потребляют больше насыщенных жиров, что стимулирует активность керамидсинтаз (CERS) – ферментов, катализирующих синтез керамидов [9]. Следствием этого является увеличение концентрации керамидов, содержащих насыщенные ЖК, таких как C16:0 и C18:0, в ЖТ. Таким образом, повышенное потребление насыщенных жиров может способствовать накоплению кардионегативных керамидов с насыщенными ЖК в ЖТ мужчин, и, как следствие, развитию метаболической дисфункции [10].

Важно также учитывать влияние половых гормонов, которые могут модулировать синтез и распад Cer. Так, андрогены, в том числе тестостерон, способны ингибировать ферменты синтеза Cer, например, CERS6. У млекопитающих идентифицировано шесть различных CERS (CERS1-6), каждый из которых обладает определенной специфичностью к ЖК. CERS6 преимущественно участвует в синтезе Cer с пальмитиновой и стеариновой ЖК, ассоциированных с патологическим влиянием на CCC [11]. Ингибирование фермента CERS6 тестостероном, наблюдаемое в экспериментах на мышах, объясняет более низкие уровни Cer C16:0 и C18:0 в печени самцов по сравнению с самками [12]. Однако имеются данные, указывающие на то, что сфинголипиды и их метаболиты могут модулировать секрецию стероидных гормонов, регулируя не только их секрецию, но и гомеостаз [13]. Это создает петлю обратной связи, где изменения в керамидном профиле могут влиять на гормональный фон, который, в свою очередь, влияет на синтез Cer. Поэтому способность половых гормонов оказывать влияние на ферменты синтеза Cer в ЖТ людей требует дальнейшего изучения. Выявленные половые различия в керамидном профиле ЖТ у пациентов с ИБС могут иметь прогностическое значение, учитывая, что повышенные концентрации отдельных керамидов, особенно содержащих насыщенные жирные кислоты, ассоциированы с увеличением сердечно-сосудистого риска [14].

Ранее проведенные исследования убедительно продемонстрировали взаимосвязь циркулирующих в кровотоке длинноцепочечных Cer с возрастом [15]. Также показано, что возраст тесно ассоциирован с распространенностью ИБС [16]. Несмотря на установленную связь между уровнем длинноцепочечных Cer в крови и возрастом [17], данные о содержании Cer в ЖТ, особенно в области сердца и сосудов, и его возрастных изменениях крайне ограничены.

В проведенном исследовании нами выявлен широкий спектр Cer в ЖТ, содержащих как насыщенные, так и ненасыщенные ацильные цепи. Полученные данные свидетельствуют, что ЖТ, особенно ЭЖТ и ПВЖТ, локализованные в непосредственной близости от очага атеросклеротического поражения, являются источником Cer, обладающих как благоприятными, так и неблагоприятным влиянием [18].

Определены особенности содержания Cer в ЖТ различной локализации в зависимости от возраста у пациентов с ИБС. Наибольшие уровни Cer d18:1/14:0, 16:0, 18:0, 22:0 с неблагоприятными сердечно-сосудистыми эффектами наблюдались в ЭЖТ лиц 60–74 лет и ПВЖТ пациентов старше 75 лет. Минимальные концентрации кардиопротективного Cer d18:1/26:0 в ЖТ сердечной локализации были в группе 60–74 лет, что является неблагоприятным признаком для лиц этого возраста. Вероятно, ЖТ сердечной локализации подвергается более глубокому ремоделированию при старении.

Bonzón-Kulichenko E. et al. [19] показали повышение уровней Cer 18:0, 20:0, 22:0 и 24:1 в бурой жировой ткани (БЖТ) и уровней Cer 18:1, 20:0 в белой жировой ткани (БЖТ) 15-месячных самцов по сравнению с 2-месячными самцами крыс. При этом, у 24-месячных самцов крыс было обнаружено увеличение уровней Cer 16:0, 20:0 в белой ЖТ, в то время как уровень Cer 24:1 был снижен по сравнению с 3-месячными животными [20]. Полученные данные позволяют предположить, что возраст-ассоциированные изменения в керамидном профиле ЖТ могут различаться в зависимости от типа ЖТ и длины ацильной цепи Cer.

Помимо длины ацильной цепи необходимо учитывать наличие двойных связей в остатках ЖК, входящих в состав Cer. Ненасыщенные ЖК, входящие в состав Cer, более подвержены окислению, что может приводить к образованию активных форм кислорода (АФК) и усилению окислительного стресса. В частности, у пациентов с ИБС старшего возраста наблюдалось увеличение уровней Cer с двойными связями [20], что согласуется с данными о различном влиянии насыщенных и ненасыщенных Cer на CCC: например, Cer 24:0 обладает защитными эффектами, в отличие от Cer 24:1 [21]. Данные различия могут быть обусловлены дисрегуляцией метаболизма Cer при ССЗ.

Затем нами было рассчитано соотношение кардионегативных и кардиопротективных Cer в ЖТ для каждой из возрастных групп пациентов с ИБС. Наибольшие значения соотношений Cer ЭЖТ были отмечены у пациентов с ИБС в возрасте 60–74 лет, что может указывать на повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности от этих заболеваний в данной возрастной группе. Это согласуется с данными Akawi N et al [22] которые показали, что повышенный уровень Cer d18:1/16:0 в ЭЖТ ассоциирован с увеличением риска развития сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста. Вероятно, возраст-ассоциированное изменение фенотипа ЭЖТ, характеризующееся усилением секреции провоспалительных

адипокинов, способствует развитию кардиомиопатии и фиброза миокарда [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены значимые половые и возрастные различия в керамидном профиле ЖТ у пациентов с ИБС. Полученные данные свидетельствуют о возрастной модуляции синтеза Cer, при этом особенности керамидного профиля в зависимости от пола указывают на возможное влияние гормональных факторов на данный процесс. Учет половой принадлежности важен при анализе керамидного профиля ЖТ и его влияния на сердечно-сосудистый риск. С возрастом ЖТ сердечной и сосудистой локализации подвергается глубокому ремоделированию. Наблюдаемое возрастное смещение липидного баланса, выражающееся в увеличении соотношения кардионегативных и кардиопротективных керамидов в ЭЖТ (у пациентов 60–74 лет) и в ПВЖТ (у пациентов старше 75 лет), формирует гипотезу о потенциальном повышении сердечно-сосудистого риска в данных возрастных подгруппах. Модуляция керамидного профиля ЭЖТ и ПВЖТ в данных возрастных группах представляет собой перспективную терапевтическую стратегию для снижения сердечно-сосудистых рисков, что требует дальнейшего проспективного изучения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Noothi SK, Ahmed MR, Agrawal DK. Residual risks and evolving atherosclerotic plaques. *Mol Cell Biochem.* 2023; 478(12): 2629-2643. doi: 10.1007/s11010-023-04689-0
2. St Sauver JL, LeBrasseur NK, Rocca WA, Olson JE, Bielinski SJ, Sohn S, et al. Cohort study examining associations between ceramide levels and risk of multimorbidity among persons participating in the Mayo Clinic Biobank. *BMJ Open.* 2023; 13(4): e069375. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069375
3. Poss AM, Summers SA. Too much of a good thing? An evolutionary theory to explain the role of ceramides in nafld. *Front Endocrinol.* 2020; 11: 505. doi: 10.3389/fendo.2020.00505

4. Брель Н.К., Груздева О.В., Коков А.Н., Масенко В.Л., Белик Е.В., Дылева Ю.А., и др. Взаимосвязь кальциноза коронарных артерий и локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022; 11(3): 51-63. [Brel NK, Gruzdeva OV, Kokov AN, Masenko VL, et al. Relationship of coronary calcinosis and local fat deposits in patients with coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022; 11(3): 51-63 (In Russ.).] doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-51-63
5. Белик Е.В., Дылева Ю.А., Учасова Е.Г., Поддубняк А.О., Сотников А.В., Горбатовская Е.Е., и др. Влияние курения на керамидный профиль жировой ткани пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский кардиологический журнал.* 2024; 29(11): 107-113. [Belik EV, Dyleva YA, Uchasova EG, Poddubnyak AO, Sotnikov AV, Gorbatskovskaya EE, et al. Effect of smoking on the ceramide profile of adipose tissue in patients with cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2024; 29(11): 107-113. (In Russ.).] doi: 10.15829/1560-4071-2024-5998
6. Blachnio-Zabielska AU, Koutsari Ch, Tchkonja T, Jensen MD. Sphingolipid content in human adipose tissue: relationship with adiponectin and insulin resistance. *Obesity.* 2012; 20(12): 2341-7. doi: 10.1038/oby.2012.126
7. Brusatori M, Wood MH, Tucker SC, Maddipati KR, Koya K, Auner GW, et al. Ceramide changes in abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue among diabetic and nondiabetic patients. *J Diabetes.* 2022; 14(4): 271-281. doi: 10.1111/1753-0407.13262
8. Gavin KM, Bessesen DH. Sex Differences in Adipose Tissue Function. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020; 49(2): 215-228. doi: 10.1016/j.ecl.2020.02.008
9. Li WH. Targeting Ceramides and Adiponectin Receptors in the Islet of Langerhans for Treating Diabetes. *Molecules.* 2022; 27(18): 6117. doi: 10.3390/molecules27186117
10. Nicholson RJ, Norris MK, Poss AM, Holland WL, Summers SA. The Lard Works in Mysterious Ways: Ceramides in Nutrition-Linked Chronic Disease. *Annual review of nutrition.* 2022; 42: 115-144. doi: 10.1146/annurev-nutr-062220-112920
11. Коков А.Н., Брель Н.К., Масенко В.Л., Груздева О.В., Каретникова В.Н., Кашталап В.В., и др. Количественная оценка висцерального жирового депо у больных ишемической болезнью сердца с использованием современных томографических методик. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017; 6(3): 113-119. [Kokov AN, Brel NK, Masenko VL, Gruzdeva OV, Karetnikova VN, Kashtalap VV, et al. Quantitative assessment of visceral adipose depot in patients with ischemic heart disease by using of modern tomographic methods. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017; 6(3): 113-119. (In Russ.).] doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-3-113-119
12. Meroni SB, Pellizzari EH, Cánepa DF, Cigorraga SB. Possible involvement of ceramide in the regulation of rat Leydig cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2000; 75(4-5): 307-13. doi: 10.1016/s0960-0760(00)00188-6
13. Wang D, Tang Y, Wang Z. Role of sphingolipid metabolites in the homeostasis of steroid hormones

and the maintenance of testicular functions. *Front Endocrinol.* 2023; 14: 1170023. doi: 10.3389/fendo.2023.1170023

14. Fretts AM, Jensen PN, Hoofnagle AN, McKnight B, Sitlani CM, Siscovick DS, et al. Circulating Ceramides and Sphingomyelins and Risk of Mortality: The Cardiovascular Health Study. *Clin. Chem.* 2021; 67: 1650-1659. doi:10.1093/clinchem/hvab182

15. Kim KI. Risk Stratification of Cardiovascular Disease according to Age Groups in New Prevention Guidelines: A Review. *J Lipid Atheroscler.* 2023; 12(2): 96-105. doi: 10.12997/jla.2023.12.2.96

16. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019; 6(2): 19. doi: 10.3390/jcdd6020019

17. Ho QWC, Zheng X, Ali Y. Ceramide Acyl Chain Length and Its Relevance to Intracellular Lipid Regulation. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(17): 9697. doi: 10.3390/ijms23179697

18. Gruzdeva O, Dyleva Y, Belik E, Uchasova E, Ponasenko A, Ivanov S, et al. Expression of Ceramide-Metabolizing Enzymes in the Heart Adipose Tissue of Cardiovascular Disease Patients. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 9494. doi: 10.3390/ijms24119494

19. Bonzón-Kulichenko E, Moltó E, Pintado C, Fernández A, Arribas C, Schwudke D, et al. Changes in Visceral Ad-

ipose Tissue Plasma Membrane Lipid Composition in Old Rats Are Associated with Adipocyte Hypertrophy with Aging. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci.* 2018; 73(9): 1139-1146. doi: 10.1093/gerona/gly081

20. Pamplona R. Membrane phospholipids, lipoxidative damage and molecular integrity: a causal role in aging and longevity. *Biochim Biophys Acta.* 2008; 1777(10): 1249-1262. doi: 10.1016/j.bbabi.2008.07.003

21. Laaksonen R, Ekroos K, Sysi-Aho M, Hilvo M, Vihervaara T, Kauhanen D, et al. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur Heart J.* 2016; 37(25): 1967-1976. doi: 10.1093/eurheartj/ehw148

22. Akawi N, Checa A, Antonopoulos AS, Akoumianakis I, Daskalaki E, Kotanidis CP, et al. Fat-Secreted Ceramides Regulate Vascular Redox State and Influence Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77(20): 2494-2513. doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.314

23. Obas V, Vasan RS. The aging heart. *Clin Sci (Lond).* 2018; 132(13): 1367-1382. doi: 10.1042/CS20171156

Сведения об авторах

Долматова Софья Евгеньевна – лаборант-исследователь лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; ассистент кафедры медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: soniad_30_09@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-2997-4497>

Дылева Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; e-mail: dyleva87@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6890-3287>

Горбатовская Евгения Евгеньевна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; старший преподаватель кафедры медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0500-2449>

Сотников Антон Валерьевич – заведующий отделением кардиохирургии №1 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; e-mail: antonsave@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1828-5652>

Нишонов Аслидин Бахтиярович – врач сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии №1, лаборант-исследователь лаборатории рентгеноваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; e-mail: aslidin_nishonov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9732-8218>

Фанаскова Елена Викторовна – кандидат медицинских наук, заведующая кабинетом трансфузионной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; e-mail: fanaev@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2705-3252>

Груздева Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; заведующая кафедрой медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: o_gruzdeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7780-829X>

Information about the authors

Sofia E. Dolmatova – laboratory research assistant at the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; assistant of the Department of Medical Biochemistry, Kemerovo State Medical University, the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: soniad_30_09@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-2997-4497>

Julia A. Dyleva – Cand. Sc. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; e-mail: dyleva87@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6890-3287>

Evgeniya E. Gorbatovskaya – Cand. Sc. (Med.), junior researcher at the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; senior lecturer of the Department of Medical Biochemistry, Kemerovo State Medical University, the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0500-2449>

Anton V. Sotnikov – head of the Department of Cardiac Surgery No. 1, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; e-mail: antonsave@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1828-5652>

Aslidin B. Nishonov – cardiovascular surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 1; laboratory assistant at the Laboratory of Endovascular and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; e-mail: aslidin_nishonov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9732-8218>

Elena V. Fanaskova – Cand. Sc. (Med.), head of the Transfusion Therapy Office, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; e-mail: fanaev@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2705-3252>

Olga V. Gruzdeva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, head of the Laboratory of Homeostasis Research at the Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; head of the Department of Medical Biochemistry, Kemerovo State Medical University, the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: o_gruzdeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7780-829X>