

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ ЦЕРАМИДОВ И ИХ АССОЦИАЦИЯ С КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Усова Е. И., Малишевский Л. М., Алиева А. С., Макарова Т. А.,
Мурашко Е. А., Кессених Е. Д., Трусов С. Н., Алиева М. С.,
Яковлев А. Н., Конради А. О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Усова Елена Ивановна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: el.lenkin@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 26.06.2024
и принята к печати 22.08.2024.

Резюме

Актуальность. Учитывая динамику метаболизма при остром коронарном синдроме (ОКС), изучение молекулярных липидных метаболитов имеет особое значение, поскольку в их составе наиболее быстро отражаются изменения, происходящие в момент острого события. В ряде проспективных исследований продемонстрирована прогностическая ценность церамидов, однако изучение их динамики и ассоциации с клиническими параметрами пациентов с ОКС представлено не в полной мере. **Цель.** Изучить изменение концентраций церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:0) и Cer(d18:1/24:1) и их ассоциацию с клинико-анамнестическими параметрами у пациентов с ОКС. **Материалы и методы.** Среди 110 пациентов проведен липидомный анализ с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии. **Результаты.** При поступлении в стационар уровень церамидов был самым высоким и снижался с течением времени (для всех $p < 0,001$). Продemonстрированы особенности концентраций церамидов в зависимости от клинико-анамнестических параметров пациентов с ОКС. Выявлена слабая ассоциация церамидов с возрастом и высокочувствительным тропонином I, умеренная ассоциация с показателями липидограммы на протяжении разных периодов времени. Впервые представлены данные об уровнях Cer(d18:1/16:0) и Cer(d18:1/24:0) в зависимости от дебюта заболевания, концентрации Cer(d18:1/16:0) в зависимости от длительности ангинозного приступа и уровне Cer(d18:1/18:0) в зависимости от наличия отягощенного наследственного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям. **Заключение.** Изменение концентрации церамидов с течением времени и особенности их уровня в зависимости от клинико-анамнестических параметров пациентов с ОКС расширяют представление о значимости липидных метаболитов.

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография — тандемная масс-спектрометрия, липидомный анализ, острый коронарный синдром, церамиды.

Для цитирования: Усова Е.И., Малишевский Л.М., Алиева А.С. и др. Изменение уровня концентраций церамидов и их ассоциация с клинико-анамнестическими параметрами у пациентов с острым коронарным синдромом. Трансляционная медицина. 2024; 11(4): 309-323. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-4-309-323. EDN: JOJRNМ

CHANGES IN CERAMIDE CONCENTRATIONS AND THEIR ASSOCIATION WITH CLINICAL AND ANAMNESTIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Elena I. Usova, Lev M. Malishevskii, Asiat S. Alieva,
Taiana A. Makarova, Ekaterina A. Murashko,
Elizaveta D. Kessenich, Sergey N. Trusov, Madina S. Alieva,
Alexey N. Yakovlev, Alexandra O. Konradi

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Elena I. Usova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: el.lenkin@yandex.ru

Received 26 June 2024; accepted 22 August 2024.

Abstract

Background. Given the metabolic dynamics of acute coronary syndrome (ACS), the study of molecular lipid metabolites is of particular importance because their composition most rapidly reflects the changes occurring at the time of the acute event. Several prospective studies have demonstrated the prognostic value of ceramides, however, the study of their dynamics and association with clinical parameters of patients with ACS is underrepresented. **Objective.** To investigate changes in Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:0), and Cer(d18:1/24:1) ceramide concentrations and their association with clinical and anamnestic parameters in patients with ACS. **Design and methods.** Lipidomic analysis by high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry was performed among 110 patients with ACS. **Results.** At admission to the hospital the ceramide level was the highest and decreased with time (for all $p < 0.001$). The peculiarities of ceramide concentrations depending on clinical and anamnestic parameters of patients with ACS are shown. Ceramides were found to be weakly correlated with age and high-sensitivity troponin I, and moderately correlated with lipid profile at different time periods. For the first time, information on Cer(d18:1/16:0) and Cer(d18:1/24:0) levels depending on disease debut, Cer(d18:1/16:0) concentration depending on duration of the pain attack, and Cer(d18:1/18:0) level depending on the presence of family history of cardiovascular disease is presented. **Conclusion.** The dynamics of ceramide concentrations over time and the peculiarities of their levels depending on the clinical and anamnestic parameters of patients with ACS expand the understanding of the importance of lipid metabolites.

Key words: acute coronary syndrome, ceramides, high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, lipidomic analysis.

For citation: Usova EI, Malishevskii LM, Alieva AS, et al. Changes in ceramide concentrations and their association with clinical and anamnestic parameters in patients with acute coronary syndrome. *Translational Medicine*. 2024; 11(4): 309-323. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-4-309-323. EDN: JOJRNM

Список сокращений: АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС — острый коронарный синдром, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХС нЛВП — холестерин липопротеидов невысокой плотности.

Введение

Внедрение омиксных технологий в практику современного здравоохранения привело к выявлению ряда потенциальных биомаркеров развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) [1]. В частности, использование методик липидного анализа стало одной из фундаментальных ступеней в изучении молекулярных липидных метаболитов, в составе которых наиболее быстро и четко могут отражаться любые изменения, обусловленные влиянием внутренних и внешних факторов. Применение методов липидного анализа позволяет более глубоко исследовать патофизиологические механизмы течения АССЗ и выявлять биомаркеры развития и прогрессирования процессов атеросклероза.

Церамиды — одни из широко изучаемых представителей подкласса сфинголипидов, уникальное строение которых позволяет им выступать в качестве структурных компонентов мембран, а также в роли вторичных мессенджеров, участвующих во внутриклеточной и межклеточной передаче сигналов, процессах дифференцировки, пролиферации, апоптоза и экспрессии цитокинов, что в целом формирует комплекс реакций, имеющих значение в атерогенезе [2]. Поскольку патофизиология атеросклероза представляет собой сложное взаимодействие процессов воспаления, дисфункции эндотелия, нарушений липидного обмена и активации тромбоцитов, в нескольких исследованиях продемонстрирована ассоциация церамидов с каждым из этих процессов, что указывает на их предполагаемое участие в развитии, прогрессировании и трансформации атеросклеротических бляшек в нестабильное состояние [3].

В ряде проспективных исследований продемонстрирована прогностическая ценность церамидов [4, 5], однако полученные данные основаны на однократных измерениях концентрации липидных метаболитов. Динамическое исследование потенциальных биомаркеров представляется важным и информативным аспектом, поскольку позволяет представить изменения в уровне церамидов с течением времени и дополнить понимание их

прогностической роли. Помимо этого, изучение ассоциации церамидов с демографическими, клинико-анамнестическими и лабораторными параметрами является ценным компонентом в расширении представлений об уровне этих биомаркеров у пациентов с острыми АССЗ.

Таким образом, цель исследования заключалась в изучении изменений уровня концентраций церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:0) и Cer(d18:1/24:1) и их ассоциаций с клинико-анамнестическими параметрами у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в соответствии с положением Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты заполнили форму информированного согласия на участие в исследовании.

Исследуемая популяция

В рамках пилотного исследования уровня и динамики церамидов из проспективного наблюдательного регистрового исследования пациентов с ОКС [6] был проведен искусственный отбор 110 участников.

В исследование были включены:

- пациенты с верифицированным диагнозом нестабильной стенокардии — с клиникой типичного ангинозного приступа, изменениями по данным электрокардиограммы (ЭКГ) в виде отсутствия подъема сегмента ST, отсутствием повышения кардиоферментов, наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, потребовавших одномоментной экстренной реваскуляризации миокарда;
- пациенты с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST), имеющие типичный болевой синдром в грудной клетке, отсутствие подъема сегмента ST по данным ЭКГ, повышение миокардиальных ферментов, наличие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, потребовавших экстренной реваскуляризации миокарда;
- пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), имеющие типичный болевой синдром в грудной клетке, динамическое изменение сегмента ST и зубца Т по данным ЭКГ, повышение миокардиальных ферментов, наличие обструктивного поражения коронарных артерий, потребовавших экстренной реваскуляризации миокарда.

Критерии исключения: больные с внутригоспитальными осложнениями (жизнеугрожающими нарушениями ритма и проводимости, острой сердечной недостаточностью высоких градаций,

кардиогенным шоком), лица с тяжелой соматической патологией, с известными онкологическими заболеваниями, беременные женщины и в периоде лактации.

Забор биоматериала и подготовка образцов плазмы

Забор крови проводился из локтевой вены в пластиковые пробирки системы Vacuette с антикоагулянтом ЭДТА при поступлении в стационар и до проведения коронарной ангиографии (которая была осуществлена в первые сутки от момента поступления в стационар), на третьи сутки стационарного лечения и через 3 месяца после выписки из стационара. Биообразцы центрифугировали при 2000 оборотах в минуту в течение 10 минут при температуре +4 °С.

Определение церамидов в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — tandemной масс-спектрометрии

Определение церамидов в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — tandemной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1260 Infinity с tandemным масс-спектрометрическим детектором Agilent 6460 Triple Quad LC/MS с источником нагреваемой электрораспылительной ионизации и программным обеспечением для управления и обработки данных MassHunter (Agilent, США). Для построения градуировочных зависимостей использовали набор дейтерированных стандартов церамидов для масс-спектрометрии (330713X, Avanti). Стоковый раствор содержит 4 церамида: C16 Ceramide-d7 (d18:1-d7/16:0); C18 Ceramide-d7 (d18:1-d7/18:0); C24 Ceramide-d7 (d18:1-d7/24:0); C18 Ceramide-d7 (d18:1-d7/24:1 (15Z)). Рабочие растворы готовили путем последовательного разбавления стокового раствора смесью дихлорметан:метанол 1:3.

Экстракцию липидов из 100 мкл плазмы крови проводили по методу Фолча [7]. Непосредственно перед проведением ВЭЖХ-МС/МС анализа образцы перерастворяли в 100 мкл смеси дихлорметан:метанол 1:3. Хроматографическое разделение проводили на колонке Chromolith® Performance RP-18 endcapped 100-2, с предколонкой Chromolith® Performance RP-18. Температура колонки 40 °С. Состав подвижной фазы: А — 10 мМ раствор ацетата аммония и 0,1 об. % муравьиной кислоты в воде; Б — 10 мМ раствор ацетата аммония и 0,1 об. % муравьиной кислоты в смеси ацетонитрил:изопропанол 4:3. Режим элюирования

0–1 мин 85 %Б; 1–2,5 мин 85–100 %Б; 2,5–7 мин 100 %Б; 7–7,1 мин 85–100 %Б; 7,1–10,3 мин 85 %Б. Скорость подвижной фазы через колонку — 0,3 мл/мин. Температура автосэмплера — 4 °С; объем вводимой пробы — 2 мкл.

Масс-спектрометрическое детектирование церамидов проводили в режиме мониторинга множественных реакций (MRM) при следующих условиях: режим положительной ионизации; температура газа-осушителя 290 °С, температура покровного газа 300 °С, расход газа-осушителя и покровного газа 9 л/мин; давление на распылителе 30 psi; напряжение на капилляре — 3500 В; напряжение фрагментатора — 120 В; напряжение ускорителя ячейки соударения — 7 В; энергия ячейки соударения — 12 В. MRM-переходы дейтерированных стандартов церамидов: 545.5, 573.5, 657.5, 655.5→271.3. MRM-переходы эндогенных церамидов: 538.5, 566.5, 650.5, 648.5→264.3.

Лабораторное исследование

Анализ высокочувствительного тропонина I проводился на анализаторах Architect i2000 при помощи тест-системы Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I и Access2 с применением тест-системы высокочувствительного тропонина I (Access hsTnI). Липидный спектр, уровень С-реактивного белка, креатинина, глюкозы определяли на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы Abbot Diagnostic (США). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-EPI. Уровень гликированного гемоглобина был определен с помощью автоматического анализатора Bio-Rad D-10 (США).

Инструментальное обследование

Антропометрическое обследование включало в себя измерение роста, массы тела с последующим расчетом индекса массы тела по формуле Кетле. Измерение артериального давления с помощью тонометра OMRON M3 Expert (Япония) было проведено при поступлении пациента в стационар.

Исследование уровня высокочувствительного тропонина I было выполнено с помощью Architect i2000 с использованием тест-системы Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I и Access2 с применением тест-системы высокочувствительный тропонин I, реагент (Access hsTnI). Параметры липидограммы, С-реактивного белка, глюкозы плазмы крови, содержание креатинина в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы

Abbot Diagnostic (США). Расчет скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) производили по формуле СКD-EPI. Гликированный гемоглобин был определен с помощью автоматического анализатора Bio-Rad D-10 (США).

Ультразвуковое исследование общих сонных артерий проводили при использовании аппарата My Sono U6 (Samsung, Корея) в соответствии с общепринятым протоколом обследования. Трансторакальная эхокардиография была выполнена при использовании диагностических аппаратов Vivid 7 (GE Healthcare, США) и Sonos 7500 (Philips, США). Выполнение коронарной ангиографии было осуществлено всем пациентам в первые сутки при поступлении в стационар, коронарное русло было визуализировано с помощью ангиографической установки Allura FD20 (Philips, Нидерланды). Порядок верификации объема поражения коронарного русла представлен на рисунке 1.

У всех пациентов выявили гемодинамически значимое поражение коронарного русла, в связи с чем одномоментно по показаниям была проведена реваскуляризация миокарда, за исключением одного больного, который отказался от оперативного вмешательства по личным причинам, несмо-

тря на информирование о возможных рисках и последствиях.

Статистический анализ

Анализ данных проведен при помощи пакета прикладных программ IBM SPSS v.28. Распределение оценивалось по критерию Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В случае нормального распределения количественных данных результаты представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а при отличном от нормального — в виде медианы с интерквартильным размахом ($Me [25;75]$). В таблицах при сравнении групп количественные данные представлены только в виде $Me [25;75]$. Для сравнения количественных данных в двух независимых группах при нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента, при отличном от нормального — критерий Манна-Уитни. Для сравнения количественных данных в трех независимых группах был использован однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA). Для сравнения качественных показателей применялся критерий χ^2 Пирсона. При корреляционном анализе был использован критерий Спирмена. Для анализа количественных перемен-

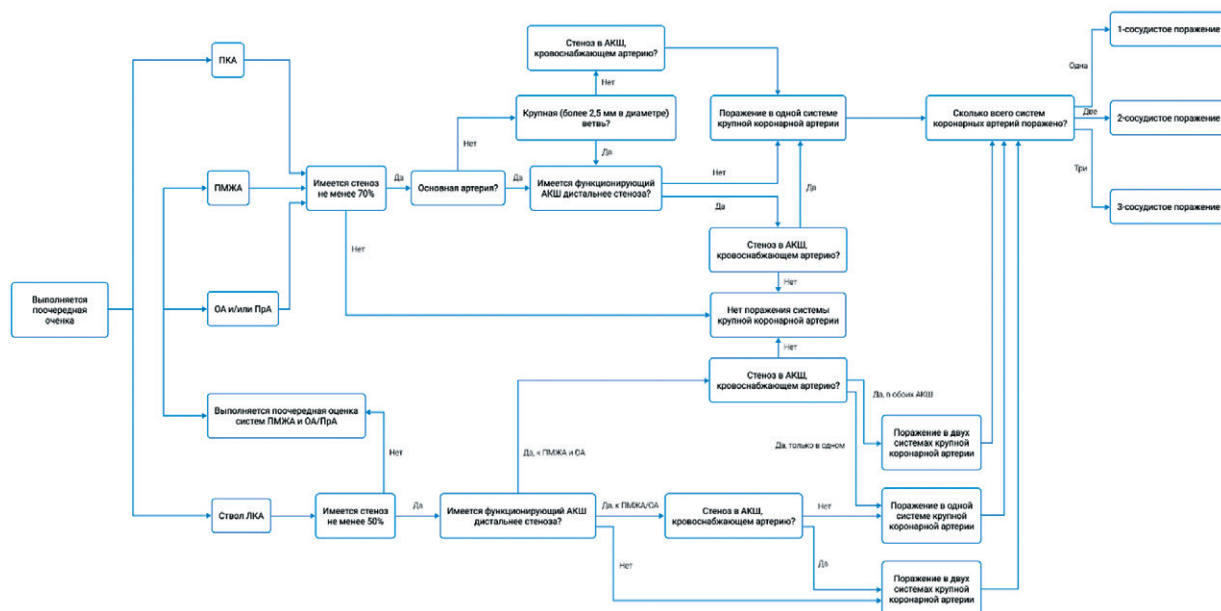


Рис. 1. Порядок верификации объема поражения коронарного русла

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ПрА — промежуточная артерия.

Figure 1. Verification of coronary lesion volume

Note: AIV — anterior interventricular artery, CABG — coronary artery bypass grafting, CA — circumflex artery, IA — intermediate artery, LCA — left coronary artery, RCA — right coronary artery.

Таблица 1. Клинико-anamnestический профиль пациентов

Table 1. Clinical and anamnestic profile of patients

Параметр	Все пациенты (n = 110)
Возраст, лет (Me, IQR)	66 [59; 71]
Мужской пол (n, %)	71 (64,5 %)
Тип ОКС - нестабильная стенокардия (n, %) - ИМбпST (n, %) - ИМпST (n, %)	56 (50,9 %) 15 (13,6 %) 39 (35,5 %)
Дебют заболевания с ОКС (n, %)	48 (43,6 %)
Дестабилизация длительно текущего анамнеза ИБС (n, %)	62 (56,4 %)
Длительность болевого синдрома - до 15 мин (n, %) - до 30 минут (n, %) - более 30 минут (n, %)	42 (38,2 %) 19 (17,3 %) 49 (44,5 %)
Объем поражения коронарного русла - Однососудистое (n, %) - Двухсосудистое (n, %) - Трехсосудистое (n, %)	37 (33,6 %) 46 (41,8 %) 27 (24,6 %)
Вид реваскуляризации - Чрескожное коронарное вмешательство (n, %) - Аортокоронарное шунтирование (n, %) - Не проводилось (n, %)	105 (95,5 %) 4 (3,6 %) 1 (0,9 %)
Традиционные факторы риска	
Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ (n, %)	53 (48,2 %)
Систолическое артериальное давление при поступлении, мм рт. ст.	145 ± 26
Диастолическое артериальное давление при поступлении, мм рт. ст.	83 [76; 90]
Артериальная гипертензия (n, %)	104 (94,5 %)
Дислипидемия (n, %)	103 (93,6 %)
Индекс массы тела, кг/м ²	29 ± 4
Ожирение (n, %)	41 (37,3 %)
Степень ожирения - I степень (n, %) - II степень (n, %) - III степень (n, %)	29 (70,7 %) 9 (22,0 %) 3 (7,3 %)
Сахарный диабет 2 типа (n, %)	33 (30,0 %)
Курение - активный курильщик/курил ранее (n, %) - никогда не курил (n, %)	71 (64,5 %) 39 (35,5 %)
Соблюдение диеты (n, %)	14 (12,7 %)
Регулярная физическая активность (n, %)	25 (22,7 %)
Анамнестический профиль	
Раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний (n, %)	45 (40,9 %)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (n, %)	74 (67,3 %)

Постинфарктный кардиосклероз (n, %)	28 (25,5 %)
Фибрилляция предсердий (n, %)	23 (20,9 %)
Хроническая сердечная недостаточность	34 (31,0 %)
Хроническая болезнь почек (n, %)	16 (14,5 %)
Ишемический инсульт в анамнезе (n, %)	16 (14,5 %)
Лабораторный профиль в период госпитализации	
Глюкоза, ммоль/л	6,9 [5,8; 8,7]
Гликированный гемоглобин, %	5,6 [5,1; 6,2]
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	84,1 [71,9; 99,2]
Расчетная скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	76,6 ± 21,9
С-реактивный белок, мг/л	2,8 [1,4; 6,9]
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 ± 1,2
Холестерин липопротеидов невысокой плотности, ммоль/л	3,7 [2,9; 4,3]
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	2,9 ± 1,0
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,0 [0,9; 1,2]
Холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ммоль/л	0,8 [0,6; 1,0]
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,2; 2,3]
Особенности медикаментозной терапии	
Прием дезагрегантной терапии в анамнезе	84 (76,4 %)
Прием гиполипидемической терапии в анамнезе	65 (59,1 %)
Интенсивность назначенной терапии ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) в период госпитализации: - средней интенсивности (n, %) - высокой интенсивности (n, %)	8 (7,3 %) 102 (92,7 %)
Соблюдение приема статинов через 3 месяца после выписки	106 (96,4 %)
Интенсификация гиполипидемической терапии по результатам липидограммы	99 (90,0 %)

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС — острый коронарный синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Note: ACS — acute coronary syndrome, CAD — coronary artery disease, CVDs — cardiovascular diseases, NSTEMI — non-ST-elevation myocardial infarction, STEMI — ST-elevation myocardial infarction.

ных в трех связанных группах применяли критерий Фридмана. Статистически значимым различием при сравнении двух групп считалось достижение уровня $p < 0,05$, при сравнении трех групп — $p < 0,017$.

Результаты

В пилотное исследование вошло 110 пациентов с ОКС, медиана возраста составила 66 лет, преобладали лица мужского пола (71 (64,5 %)). Подробный клинико-anamnestический профиль пациентов представлен в таблице 1.

Практически у всех пациентов была артериальная гипертензия и дислипидемия с относительно невысоким уровнем атерогенных липидов. Наиболее частой причиной госпитализации стала нестабильная стенокардия, половина пациентов имела длительный анамнез ишемической болезни сердца (ИБС). Предшествующий прием дезагрегантной и гиполипидемической терапии был отмечен более чем у половины пациентов. В период госпитализации все получили оптимальную медикаментозную терапию. Через 3 месяца после выписки из стационара

Таблица 2. Изменение концентраций церамидов с течением времени

Table 2. Changes in ceramide concentrations over time

Временной интервал	Cer(d18:1/16:0), мкг/мл	Cer(d18:1/18:0), мкг/мл	Cer(d18:1/24:0), мкг/мл	Cer(d18:1/24:1), мкг/мл
При поступлении в стационар	449,5 [321,3; 574,4]	262,9 [213,6; 318,3]	4977,3 [4021,4; 6461,7]	2813,7 [2245,3; 3728,9]
На третьи сутки лечения	431,8 [331,7; 535,7]	258,8 [215,6; 317,8]	4222,1 [3310,6; 5293,1]	2710,3 [2136,9; 3518,3]
Через 3 месяца после выписки	392,0 [295,0; 466,8]	217,6 [182,7; 249,2]	3743,7 [3082,5; 4598,7]	2202,1 [1656,6; 3062,2]
p	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

нара более 90 % пациентов была рекомендована интенсификация гиполипидемической терапии.

Динамика концентраций церамидов представлена в таблице 2.

Пик концентраций всех церамидов приходился на момент поступления в стационар с последующим снижением к третьим суткам стационарного лечения и третьему месяцу наблюдения.

Особенности концентраций церамидов в зависимости от параметров пациентов представлены в таблице 3. Дебют заболевания с ОКС сопровождался более высокими значениями Cer(d18:1/16:0) и Cer(d18:1/24:0) по сравнению с длительно текущим анамнезом ИБС. Концентрация Cer(d18:1/16:0) была выше у пациентов с ИМпST по сравнению с больными с ИМбпST и нестабильной стенокардией. Уровень Cer(d18:1/24:0) был выше у лиц с ИМпST, чем у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМбпST. Затяжной ангинозный приступ был ассоциирован с более высоким значением Cer(d18:1/16:0) по сравнению с длительностью болевого синдрома менее 30 минут. Наличие отягощенного наследственного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) характеризовалось более высоким уровнем Cer(d18:1/18:0) по сравнению с его отсутствием. У лиц с предшествующей терапией статинами уровень Cer(d18:1/16:0) и Cer(d18:1/24:0) был ниже по сравнению со статин-наивными пациентами. Кроме того, больные с длительным приемом дезагрегантной терапии также имели более низкий уровень Cer(d18:1/24:0) в сравнении с дезагрегант-наивными пациентами. Сопутствующий диагноз фибрилляции предсердий (ФП) ассоциировался с более низким значением Cer(d18:1/24:0) по сравнению с показателем у больных без ФП.

По мере увеличения возраста отмечалось снижение концентрации Cer(d18:1/24:0) (коэффициент

корреляции -0,228, $p = 0,016$). При поступлении в стационар уровень Cer(d18:1/16:0) имел слабую ассоциацию с уровнем высокочувствительного тропонина I (коэффициент корреляции 0,200, $p = 0,036$), что также было отмечено на третьи сутки стационарного лечения (коэффициент корреляции 0,272, $p = 0,004$). Помимо этого, была выявлена слабая ассоциация между значениями Cer(d18:1/18:0) и общего холестерина (ОХС) (коэффициент корреляции 0,189, $p = 0,048$), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС нЛВП) (коэффициент корреляции 0,189, $p = 0,048$), триглицеридов (коэффициент корреляции 0,219, $p = 0,022$). Также была определена умеренная ассоциация между концентрациями Cer(d18:1/24:0) и ОХС (коэффициент корреляции 0,354, $p < 0,001$), ХС нЛВП (коэффициент корреляции 0,359, $p < 0,001$), холестерином липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) (коэффициент корреляции 0,310, $p = 0,001$), холестерином липопротеидов очень низкой плотности (коэффициент корреляции 0,261, $p = 0,006$), триглицеридами (коэффициент корреляции 0,277, $p = 0,003$). Через 3 месяца после выписки сохранялась умеренная ассоциация между уровнями Cer(d18:1/24:0) и ОХС (коэффициент корреляции 0,312, $p = 0,001$), ХС нЛВП (коэффициент корреляции 0,310, $p = 0,001$), ХС ЛНП (коэффициент корреляции 0,221, $p = 0,021$). Кроме того, отмечена слабая ассоциация значений Cer(d18:1/24:1) с ОХС (коэффициент корреляции 0,215, $p = 0,025$), а снижение Cer(d18:1/24:1) ассоциировалось с увеличением расчетной скорости клубочковой фильтрации (коэффициент корреляции -0,200, $p = 0,037$).

Обсуждение

Потенциал церамидов в прогнозировании риска крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АССЗ представлен в ряде исследований [3–5],

Таблица 3. Плазменный уровень церамидов в зависимости от демографических и клинико-анамнестических параметров пациентов с ОКС**Table 3. Plasma ceramide levels in relation to demographic, clinical and anamnestic parameters of patients with acute coronary syndrome**

Параметр	Cer (d18:1/16:0), мкг/мл	Cer (d18:1/18:0), мкг/мл	Cer (d18:1/24:0), мкг/мл	Cer (d18:1/24:1), мкг/мл
Пол				
Мужской (n = 71)	435,4 [309,7; 572,5]	261,3 [214,9; 312,0]	4895,9 [3991,1; 6646,5]	2701,2 [2173,4; 3828,5]
Женский (n = 39)	484,1 [320,4; 594,0]	270,8 [209,7; 372,5]	5058,6 [4085,8; 6312,0]	2890,7 [2482,1; 3680,0]
p	0,285	0,522	0,977	0,415
Дебют заболевания				
Впервые ОКС (n = 48)	487,2 [370,3; 650,2]	278,4 [221,3; 349,4]	6070,5 [4476,5; 7516,6]	2856,0 [2304,1; 3816,6]
Дестабилизация длительно текущего анамнеза ИБС (n = 62)	392,9 [307,2; 564,6]	257,9 [207,8; 304,6]	4609,6 [3754,2; 5726,9]	2656,1 [2191,6; 3611,4]
p	0,004	0,100	0,001	0,360
Тип ОКС				
Нестабильная стенокардия (n = 56)	396,4 [303,2; 515,3]	259,2 [214,2; 308,8]	4732,3 [3993,3; 5991,0]	2580,6 [2261,2; 3409,5]
ИМбпST (n = 15)	484,1 [376,7; 591,3]	301,9 [217,2; 372,5]	4406,8 [3069,6; 6312,0]	3016,4 [2240,5; 3745,2]
ИМпST (n = 39)	502,1 [337,5; 667,3]	264,2 [194,1; 342,9]	6064,8 [4449,1; 7998,0]	2821,3 [2189,5; 4131,8]
p	0,002	0,420	0,003	0,213
Длительность болевого синдрома				
До 15 минут (n = 42)	360,4 [302,0; 503,6]	261,8 [213,1; 313,1]	4664,9 [3900,5; 6268,2]	2643,4 [2328,6; 3485,7]
До 30 минут (n = 19)	481,5 [309,3; 572,5]	270,8 [179,0; 302,5]	5538,7 [4286,3; 6960,6]	3016,4 [2173,4; 5136,3]
Более 30 минут (n = 49)	516,0 [382,7; 645,2]	262,2 [210,0; 353,6]	5110,1 [3944,3; 7219,9]	3016,4 [2173,4; 5136,3]
p	0,014	0,989	0,297	0,265
Время обращения в стационар				
До 24 часов (n = 49)	448,5 [334,2; 626,6]	252,1 [202,9; 294,9]	4882,7 [4058,4; 6624,8]	2890,7 [2219,8; 3864,7]
После 24 часов (n = 61)	450,4 [309,3; 566,5]	275,3 [216,2; 333,0]	5143,7 [3970,9; 6446,9]	2591,3 [2238,3; 3637,9]
p	0,178	0,096	0,962	0,578
Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ				
Наличие (n = 53)	484,1 [336,9; 599,3]	277,5 [215,4; 356,3]	5470,2 [4179,0; 6938,2]	2701,2 [2277,2; 3764,7]

Отсутствие (n = 57)	440,5 [307,2; 565,9]	256,2 [210,3; 288,0]	4715,0 [3700,9; 6365,9]	2886,1 [2171,1; 3688,4]
p	0,168	0,038	0,053	0,695
Ожирение				
Наличие (n = 41)	444,1 [322,1; 573,0]	264,5 [216,2; 322,8]	5448,5 [4042,9; 6605,2]	2926,1 [2253,3; 3864,7]
Отсутствие (n = 69)	464,7 [309,6; 587,2]	259,0 [204,7; 310,7]	4753,7 [3919,7; 6394,3]	2705,5 [2208,0; 3669,3]
p	0,769	0,243	0,549	0,518
Сахарный диабет				
Наличие (n = 33)	450,9 [336,6; 542,0]	262,2 [211,8; 346,4]	5106,5 [4306,0; 6531,9]	3034,3 [2307,9; 3782,6]
Отсутствие (n = 77)	448,5 [308,6; 587,2]	263,5 [212,2; 309,3]	4895,9 [3752,9; 6499,0]	2701,2 [2208,0; 3627,1]
p	0,914	0,722	0,607	0,451
Курение в анамнезе				
Да (n = 71)	440,5 [309,7; 571,1]	262,2 [213,8; 312,0]	5178,6 [4241,1; 6822,7]	2606,6 [2173,4; 3781,0]
Нет (n = 39)	472,6 [337,5; 639,1]	264,5 [210,8; 355,5]	4618,5 [3649,3; 5938,0]	2902,1 [2358,4; 3680,0]
p	0,445	0,874	0,791	0,050
Соблюдение диеты				
Да (n = 14)	471,3 [292,7; 611,4]	259,2 [173,2; 299,1]	5621,2 [4774,3; 7102,7]	3203,8 [2289,9; 5147,0]
Нет (n = 96)	446,3 [329,5; 581,3]	263,9 [214,1; 322,2]	4818,8 [3904,2; 6405,2]	2813,7 [2222,9; 3591,3]
p	0,854	0,457	0,121	0,425
Физическая активность				
Регулярная (n = 25)	450,9 [306,7; 638,3]	239,7 [153,5; 341,0]	5585,7 [3664,0; 7126,1]	2821,3 [2219,8; 4515,6]
Гиподинамия (n = 85)	448,5 [326,4; 566,6]	264,5 [214,5; 317,7]	4884,2 [4042,9; 6337,6]	2705,5 [2238,3; 3669,3]
p	0,983	0,264	0,630	0,729
Фибрилляция предсердий				
Наличие (n = 23)	435,4 [350,9; 590,8]	228,6 [205,1; 363,5]	4406,8 [3385,3; 5471,9]	2982,3 [2240,0; 3595,7]
Отсутствие (n = 87)	464,7 [309,7; 574,7]	264,5 [217,2; 316,4]	5178,6 [4286,3; 6822,7]	2606,6 [2217,0; 3781,0]
p	0,730	0,471	0,047	0,478
Хроническая болезнь почек				
Наличие (n = 16)	506,9 [379,7; 591,2]	258,8 [182,3; 364,7]	4994,6 [4444,5; 6383,4]	2997,3 [2296,9; 3830,8]
Отсутствие (n = 94)	442,6 [309,6; 573,8]	264,4 [214,6; 317,0]	4977,3 [3935,1; 6532,0]	2801,7 [2212,5; 3611,4]

p	0,278	0,647	0,861	0,342
Хроническая сердечная недостаточность				
Наличие (n = 34)	463,2 [323,7; 596,7]	257,6 [213,7; 322,9]	5460,2 [4536,6; 6786,2]	2809,3 [2185,5; 3906,6]
Отсутствие (n = 76)	447,3 [312,5; 572,9]	267,7 [210,0; 320,3]	4818,0 [3784,8; 6350,3]	2846,1 [2245,3; 3674,6]
p	0,681	0,771	0,205	0,872
Объем поражения коронарного русла				
Однососудистое (n = 37)	434,3 [308,3; 571,5]	258,7 [207,8; 317,5]	5126,9 [3997,7; 6690,6]	2846,6 [2244,4; 3793,6]
Двухсосудистое (n = 46)	477,1 [330,4; 639,4]	269,9 [218,3; 352,6]	4895,6 [4075,3; 7044,9]	3021,7 [2259,6; 3835,7]
Трехсосудистое (n = 27)	398,8 [323,8; 530,3]	264,2 [192,1; 310,9]	4618,5 [3755,6; 6076,2]	2407,6 [2197,7; 2978,2]
p	0,195	0,540	0,375	0,164
Медикаментозная терапия				
Статин-наивные пациенты (n = 45)	521,9 [361,4; 641,4]	274,5 [205,8; 342,0]	6076,2 [4256,9; 7798,6]	2890,7 [2208,0; 3839,4]
Пациенты с длительным приемом статинов (n = 65)	403,5 [308,6; 514,5]	259,3 [213,7; 307,3]	4711,2 [3853,1; 6001,4]	2606,6 [2250,0; 3637,9]
p	0,012	0,903	0,003	0,607
Дезагрегант-наивные пациенты (n = 26)	424,3 [309,6; 610,9]	263,9 [179,0; 305,1]	5932,0 [4339,1; 8473,2]	2848,4 [1904,2; 4060,6]
Пациенты с длительным приемом дезагрегантов (n = 84)	450,7 [329,5; 574,4]	261,8 [215,0; 322,2]	4818,8 [3904,2; 6350,3]	2763,4 [2260,7; 3658,9]
p	0,530	0,408	0,022	0,844

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС — острый коронарный синдром.

Note: ACS — acute coronary syndrome, CAD — coronary artery disease, NSTEMI — non-ST-elevation myocardial infarction, STEMI — ST-elevation myocardial infarction.

однако полученные данные основываются преимущественно на результатах однократного исследования их уровня. Для более точного понимания имеют значение не только концентрации метаболитов, но и их динамика в ходе проспективного наблюдения [8]. В настоящем исследовании был проведен трехкратный забор биообразцов, по результатам которого выявлен наиболее высокий уровень церамидов при поступлении в стационар с небольшим снижением к третьим суткам стационарного лечения и более выраженным снижением к третьему месяцу наблюдения. Поиск научных трудов, посвященных изучению динамики уровня церамидов у пациентов

с ОКС, привел к немногочисленным результатам. Так, в исследовании L. P. de Carvalho и соавторов (2018) [9], включившем 456 пациентов с острым инфарктом миокарда, показано, что наиболее высокий уровень восьми церамидов был зарегистрирован до проведения коронарной ангиографии, в последующем он снижался ко вторым суткам наблюдения. В работе J. Burrello и коллег (2020) [10] также продемонстрированы более высокие концентрации церамидов до осуществления чрескожного коронарного вмешательства, снижение которых отмечалось ко второму дню исследования. Полученные нами результаты согласуются и дополняют опубликованные

данные. Пик концентрации липидных метаболитов на момент поступления в стационар возможно связан с каскадом реакций при ОКС, каждый из которых имеет определенную ассоциацию с церамидами. Предполагается, что, будучи потенциальными предикторами развития крупных сердечно-сосудистых событий, Cer(d18:1/16:0) может быть ассоциирован с тромботическим путем, Cer(d18:1/18:0) — с воспалительным, а Cer(d18:1/24:1) — с липидным [11]. Роль Cer(d18:1/24:0) остается противоречивой: по результатам некоторых исследований отсутствует связь с развитием неблагоприятных событий [12], однако в ряде работ предполагается, что повышение его уровня может быть ассоциировано со снижением риска сердечно-сосудистых событий [5].

Определенные виды церамидов по-разному могут быть ассоциированы с клинико-демографическими параметрами у пациентов с ОКС. Несмотря на известные паттерны нарастания уровня церамидов в плазме крови с увеличением возраста в различных популяциях пациентов [2], в исследуемой нами выборке выявлена обратная ассоциация между возрастом и уровнем Cer(d18:1/24:0), которая может быть обусловлена снижением предполагаемых «кардиозащитных» свойств данного церамида с увеличением возраста пациентов.

По результатам настоящего исследования выявлено, что концентрации Cer(d18:1/16:0) и Cer(d18:1/24:0) были выше у пациентов с ИМпST по сравнению с больными с ИМбпST и нестабильной стенокардией. В исследовании С. Ту и соавторов (2020) [13] продемонстрированы аналогичные данные, где пациенты с инфарктом миокарда имели более высокие значения церамидов в сравнении с лицами с нестабильной стенокардией. Полученные данные позволяют предположить, что церамиды по-разному могут быть связаны с фенотипами ОКС и иметь определенную ассоциацию в зависимости от степени ишемии миокарда.

В исследуемой популяции пациентов лица с сопутствующим диагнозом ФП имели более низкий уровень Cer(d18:1/24:0) по сравнению с больными без ФП. Принимая во внимание влияние церамидов на процессы ремоделирования предсердий и предполагаемое антиапоптотическое действие Cer(d18:1/24:0) [14], снижение его уровня среди пациентов с ФП имеет научное обоснование.

Различная сила корреляционных связей церамидов с показателями липидного спектра и высокочувствительным тропонином I продемонстрирована в ряде исследований [15, 16], однако, отличительной особенностью нашей работы является представление данных об их тесной взаимос-

вязи как в период острого состояния, так и в относительно стабильных условиях после выписки из стационара. Но, невзирая на данные об этих корреляциях, предполагается, что церамиды плазмы крови обладают высокой прогностической ценностью, несмотря на традиционные предикторы риска [5].

Полученное снижение уровня Cer(d18:1/24:0) на фоне длительного приема дезагрегантной терапии согласуется с опубликованными данными [17] и может быть обусловлено потенциальным нарушением обмена сфинголипидов на фоне проводимой терапии [18]. В отношении влияния гиполипидемической терапии на уровень церамидов представлены различные позиции, что подчеркивает важность изучения данного вопроса. В настоящем исследовании выявлено, что больные с предшествующей терапией статинами имели более низкие значения Cer(d18:1/16:0) и Cer(d18:1/24:0) по сравнению со статин-наивными пациентами, что находит свое подтверждение в работе К. Tarasov и коллег (2014) [19], продемонстрировавших снижение уровня Cer(d18:1/16:0) и Cer(d18:1/24:0) как на фоне монотерапии симвастатином (40 мг), так и в комбинации с эзетимибом, а также в результатах исследования по дозозависимому эффекту розувастатина [20] и высокоинтенсивной терапии статинами в комбинации с ингибиторами PCSK9 [21]. Полученные нами данные вносят дополнительный вклад в представление о возможном влиянии статинов на уровень церамидов.

Насколько нам известно, в рамках проведенного исследования среди пациентов с ОКС впервые представлены данные об уровнях Cer(d18:1/16:0) и Cer(d18:1/24:0) в зависимости от дебюта заболевания, концентрации Cer(d18:1/16:0) в зависимости от длительности ангинозного приступа и уровне Cer(d18:1/18:0) в зависимости от наличия отягченного наследственного анамнеза по ССЗ, что дает новую информацию об особенностях уровней церамидов с изучаемыми параметрами.

Таким образом, полученные данные о динамике церамидов у пациентов с ОКС согласуются с известными представлениями об изменении их уровня с течением времени. Продemonстрированы дополнительные сведения об особенностях концентрации церамидов в зависимости от клинико-анамнестических параметров пациентов с ОКС.

Ограничения исследования

Исследование имеет несколько ограничений: одноцентровой характер, небольшой объем выборки, анализ ассоциации церамидов с клинико-анамнестическими параметрами в общей группе

пациентов с ОКС без подразделения на его типы, отсутствие данных об ассоциации церамидов с крупными сердечно-сосудистыми событиями.

Заключение

Полученные результаты изменения концентрации церамидов с течением времени и особенности их ассоциации с клинико-анамнестическими параметрами пациентов с ОКС расширяют представление о значимости этих липидных метаболитов в аспекте острых АССЗ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgements

Авторский коллектив выражает благодарность Прохорихину А. А., к.м.н., научному сотруднику НИИ интервенционной хирургии, врачу по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России за помощь во включении пациентов в исследование, а также Кривошеиной М. И. и Мигуновой М. А., лаборантам-исследователям НИИ метаболомного и метаболического профилирования НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, за участие в пробоподготовке и обработке биообразцов. / The authors would like to thank A. A. Prokhorikhin, PhD, Research Associate of the Research Laboratory of Interventional Surgery, doctor of X-ray endovascular diagnostics and treatment of the Department of X-ray surgical methods of diagnostics and treatment of Almazov National Medical Research Centre or his help in including patients in the study, and M. I. Krivosheina and M. A. Migunova, research laboratory assistants of the Research Laboratory of Metabolomic and Metabolic Profiling at the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, for their participation in sample preparation and processing of biosamples.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

Список литературы / References

1. Usova EI, Alieva AS, Yakovlev AN, et al. Integrative Analysis of Multi-Omics and Genetic Approaches-A New Level in Atherosclerotic Cardiovascular Risk Prediction. *Biomolecules*. 2021;11(11):1597. DOI: 10.3390/biom11111597.
2. McGurk KA, Keavney BD, Nicolaou A. Circulating ceramides as biomarkers of cardiovascular disease: Evidence from phenotypic and genomic studies. *Atherosclerosis*. 2021;327:18–30. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.04.021.
3. Cheng JM, Suoniemi M, Kardys I, et al. Plasma concentrations of molecular lipid species in relation to coronary plaque characteristics and cardiovascular outcome: Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):560–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.022.
4. Meeusen JW, Donato LJ, Kopecky SL, et al. Ceramides improve atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment beyond standard risk factors. *Clin Chim Acta*. 2020;511:138–142. DOI: 10.1016/j.cca.2020.10.005.
5. Laaksonen R, Ekroos K, Sysi-Aho M, 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):1967–76. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw148.
6. Usova EI, Malishevskii LM, Alieva AS, et al. Analysis of predictors of recurrent acute cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5881. In Russian [Усова Е.И., Малишевский Л.М., Алиева А.С. и др. Анализ предикторов риска развития повторных острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5881]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5881.
7. Eggers LF, Schwudke D. Liquid Extraction: Folch. *Encyclopedia of Lipidomics*, 2016; 1–6. DOI:10.1007/978-94-007-7864-1_89-1.
8. Tan SH, Koh HWL, Chua JY, et al. Variability of the Plasma Lipidome and Subclinical Coronary Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(1):100–112. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316847.
9. de Carvalho LP, Tan SH, Ow GS, et al. Plasma Ceramides as Prognostic Biomarkers and Their Arterial and Myocardial Tissue Correlates in Acute Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(2):163–175. DOI: 10.1016/j.jacbts.2017.12.005.
10. Burrello J, Biemmi V, Dei Cas M, et al. Sphingolipid composition of circulating extracellular vesicles after myocardial ischemia. *Sci Rep*. 2020;10(1):16182. DOI: 10.1038/s41598-020-73411-7.
11. Akhiyat N, Vasile V, Ahmad A, et al. Plasma Ceramide Levels Are Elevated in Patients With Early

Coronary Atherosclerosis and Endothelial Dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(7):e022852. DOI: 10.1161/JAHA.121.022852.

12. Meeusen JW, Donato LJ, Bryant SC, et al. Plasma Ceramides. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(8):1933–1939. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311199.

13. Tu C, Xie L, Wang Z, et al. Association between ceramides and coronary artery stenosis in patients with coronary artery disease. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):151. DOI: 10.1186/s12944-020-01329-0.

14. Jensen PN, Fretts AM, Hoofnagle AN, et al. Plasma Ceramides and Sphingomyelins in Relation to Atrial Fibrillation Risk: The Cardiovascular Health Study. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(4):e012853. DOI: 10.1161/JAHA.119.012853.

15. Gencer B, Morrow DA, Braunwald E, et al. Plasma ceramide and phospholipid-based risk score and the risk of cardiovascular death in patients after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(6):895–902. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa143.

16. Li F, Li D, Yu J, et al. Association Between Plasma Ceramides and One-Year Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome: Insight from the PEACP Study. *Clin Interv Aging.* 2023;18:571–584. DOI: 10.2147/CIA.S402253.

17. Gaggini M, Michelucci E, Ndreu R, et al. Lipidomic Analysis to Assess the Correlation between Ceramides, Stress Hyperglycemia, and HbA1c in Acute Myocardial Infarction. *Molecules.* 2023;28(2):716. DOI: 10.3390/molecules28020716.

18. Knapp M, Lisowska A, Knapp P, Baranowski M. Dose-dependent effect of aspirin on the level of sphingolipids in human blood. *Adv Med Sci.* 2013;58(2):274–81. DOI: 10.2478/ams-2013-0021.

19. Tarasov K, Ekroos K, Suoniemi M, et al. Molecular lipids identify cardiovascular risk and are efficiently lowered by simvastatin and PCSK9 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):E45–52. DOI: 10.1210/jc.2013-2559.

20. Ng TW, Ooi EM, Watts GF, et al. Dose-dependent effects of rosuvastatin on the plasma sphingolipidome and phospholipidome in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):e2335–40. DOI: 10.1210/jc.2014-1665.

21. Ye Q, Svatikova A, Meeusen JW, et al. Effect of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors on Plasma Ceramide Levels. *Am J Cardiol.* 2020;128:163–167. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.04.052.

Информация об авторах:

Усова Елена Ивановна, врач-кардиолог, аспирант кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, младший научный сотрудник НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр

персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Малишевский Лев Михайлович, аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алиева Асият Сайгидовна, врач-кардиолог, к.м.н., заведующий НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Макарова Таяна Алексеевна, врач — клинический фармаколог, аспирант кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мурашко Екатерина Александровна, к.х.н., заведующий НИЛ метаболомного и метаболического профилирования НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ассистент кафедры математики и естественнонаучных дисциплин Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кессених Елизавета Дмитриевна, научный сотрудник НИЛ метаболомного и метаболического профилирования НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», аспирант кафедры клеточной биологии и гистологии лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Трусов Сергей Николаевич, к.фарм.н., химик-аналитик ЦКДЛ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алиева Мадина Сайгидовна, врач — анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яковлев Алексей Николаевич, к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, заведующий НИЛ технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий НИО артериальной гипертензии, заведующий кафедрой организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Elena I. Usova, MD, postgraduate student of the Department of Cardiology, Faculty of Postgraduate and Additional Education, Institute of Medical Education, junior researcher, research laboratory of lipid disorders and atherosclerosis World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Lev M. Malishevskii, postgraduate student of the Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Postgraduate and Additional Education, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Asiiat S. Alieva, MD, PhD, Head of laboratory of lipid disorders and atherosclerosis WCRC for Personalized Medicine, Head of the Center for Atherosclerosis and Lipid Disorders, Almazov National Medical Research Centre;

Taiana A. Makarova, clinical pharmacologist, postgraduate student of the Department of Cardiology, Faculty of Postgraduate and Additional Education, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina A. Murashko, PhD, head of Laboratory of metabolomic and metabolic profiling, Research Centre of unknown, rare and genetically determined diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, assistant at the Department of Mathematics and Natural Sciences, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Elizaveta D. Kessenikh, scientific researcher of Laboratory of metabolomic and metabolic profiling, Research Centre of unknown, rare and genetically determined diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, postgraduate student of the Department of Cell Biology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Sergey N. Trusov, PhD, analytical chemist of Clinical diagnostic laboratory of Almazov National Medical Research Centre;

Madina S. Alieva, anesthesiologist-intensive care specialist, Almazov National Medical Research Centre;

Alexey N. Yakovlev, MD, PhD, Head of the Healthcare Development Service at the division of the Federal projects implementation, Head of the Research Laboratory for Cardiovascular Risk Prediction Technologies World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Alexandra O. Konradi, doctor of medical sciences, professor, RAS academician, Head of the Research Institute of Arterial Hypertension, Head of the Department of Organization of Management and Economics of Health Care, Institute of Medical Education, Deputy General Director for Research of Almazov National Medical Research Centre.