УДК 577.125.8:616.153.915:611-018.1/.6/.127

РОЛЬ ДИСЛИПИДЕМИЙ В МОДИФИКАЦИЯХ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ И ПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В КАРДИОМИОЦИТАХ

Клинникова М.Г., Пичигин В.И., Южик Е.И., Непомнящих Р.Д., Лушникова Е.Л.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru

Обобщены результаты клинических и экспериментальных исследований, касающихся роли дислипидемий в развитии сердечно-сосудистой патологии, показана их широкая распространенность в развитых странах. Особое внимание уделено нарушениям энергетического и пластического обмена в кардиомиоцитах при нарушениях образования, обмена и выведения из циркуляции липопротеидов и жиров. Изложены современные представления о механизмах внутриклеточного транспорта жирных кислот, их метаболических превращениях, энергопродукции в кардиомиоцитах в физиологических условиях и при дислипидемиях. Рассмотрены некоторые молекулярные механизмы изменения/нарушения утилизации липидов, модификации сигнальных и трансдукторных путей, внутриклеточного накопления липидов, усиления аутофагоцитоза и индукции апоптоза. Представлены данные о нарушениях пластического обеспечения кардиомиоцитов, процессов их внутриклеточной регенерации и ремоделирования (внутриклеточной реорганизации), которые могут составлять основу сердечной недостаточности. Проанализированы возможные механизмы цитопротекции кардиомиоцитов и их ультраструктурные эквиваленты при хронических дислипидемиях. Подчеркивается политаргетный характер нарушений липидного обмена в кардиомиоцитах, что обусловливает необходимость разработки комплексных подходов к коррекции дислипидемических кардиомиопатий.

Ключевые слова: дислипидемии, кардиомиоциты, внутриклеточный метаболизм жирных кислот

ROLE OF DYSLIPIDEMIA IN THE MODIFICATIONS OF ENERGY AND PLASTIC PROCESSES IN CARDIOMYOCYTES

Klinnikova M.G., Pichigin V.I., Yuzhik E.I., Nepomnyashchikh R.D., Lushnikova E.L.

Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS, Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru

Data concerning with clinical and experimental studies investigated a role of dyslipidemia in the development of cardiovascular diseases were summarized, and worldwide prevalence of dyslipidemia was shown. A special attention is paid to alterations in energy and plastic metabolism of cardiomyocytes in disorders of synthesis, exchange and withdrawal from circulation of lipoproteins and fats. In this review we outlined a modern view on the mechanisms of fatty acids intracellular transport, and their metabolic transformations of energy production in cardiomyocytes under physiological conditions, and dyslipidemia. Some molecular mechanisms of modifications/alterations of lipid utilization, modifications of signal transduction, intracellular accumulation, autophagy and induction of apoptosis were discussed. We pointed out the data of alterations in plastic provision of cardiomyocytes, the processes of intracellular regeneration and remodeling (intracellular reorganization), which can form the basis of heart failure. Possible mechanisms of cardiomyocyte cytoprotection and their ultrastructural equivalents were reviewed with regard to chronic dyslipidemias. Multitarget nature of lipid disorders in cardiac myocytes is highlighted, and necessity of development of integrated approaches to the correction of dislipidemic cardiomyopathies is approved.

Keywords: dyslipidemia, cardiomyocyte, intracellular metabolism of fatty acids

Дислипидемии – это наследственные или приобретенные состояния, которые характеризуются нарушениями образования, обмена и выведения из циркуляции липопротеидов и жиров, что приводит к повышению или снижению их содержания в крови. Применительно к кардиоваскулярной патологии и проблеме атеросклероза дислипидемии часто рассматривают как триаду изменений: увеличение в крови содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), уменьшение содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и увеличение содержания триглицеридов, и обозначают их как атерогенные дислипидемии [34]. Атерогенные дислипидемии являются частью сложного кластера аномалий, обозначаемого как метаболический синдром, который имеет непосредственное отношение к развитию сердечно-сосудистой патологии [1, 26].

Дислипидемия и ее наиболее часто встречающаяся форма – гиперхолестеринемия/гипертриглицеридемия – рассматривается как основной фактор риска развития коронарной/ишемической болезни сердца, смертность от которой в развитых странах превышает смертность от всех видов рака [15, 47]. Важность изучения патогенетической роли дислипидемий в развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца определяет и большое количество подходов к анализу особенностей метаболизма липидов как на системном уровне, так и на уровне отдельных тканевых и клеточных систем [5]. Последнее особенно касается транспорта и метаболических превращений липидных комплексов по градиенту их

поступления из крови в ткань – эндотелиальная выстилка → макрофаги (пенистые клетки) → гладкомышечные клетки → интерстициальное пространство → кардиомиоциты.

Во многих исследованиях показано, что повышение в крови уровня ЛПНП/ЛПОНП и снижение уровня ЛПВП сопровождается развитием систолической и диастолической дисфункции сердца [28, 39]. Показано также, что риск развития сердечной недостаточности повышается при увеличении отношений «общий холестерин/ЛПВП» и/или «ЛПНП/ЛПВП» [18, 25]. Различные математические выражения отношений между липопротеинами низкой и высокой плотности – «общий холестерин/ЛПВП», «ЛПНП/ЛПВП» и т.п. – часто рассматривают в качестве «атерогенного индекса» и относят к значимым стандартным критериям, с помощью которых оценивается риск развития коронарной болезни сердца.

Повышенные уровни общего холестерина и ЛПНП рассматриваются в качестве независимого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Увеличение уровня общего холестерина на 10 мг/дл повышает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 9% в течение 30-летнего периода наблюдений [7]. В то время как увеличение на 1 мг/дл уровня ЛПВП ассоциировано с уменьшением на 2% относительного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и на 3% – у женщин [21].

Гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов > 2,26 мМ/л или > 200 мг/дл, по некоторым данным ≥ 150 мг/дл) – другой важный показатель развивающейся дислипидемии, регистрируется при многих заболеваниях, сопровождающихся нарушениями метаболизма, в том числе, рассматривается часто в качестве одного из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистой недостаточности [10, 41]. При нормальном уровне общего холестерина повышение уровня триглицеридов является риском развития сердечно-сосудистой патологии как у мужчин, так и у женщин [22]. По некоторым данным, повышение уровня триглицеридов в старости сопровождается развитием сердечной недостаточности [17]. Роль триглицеридов в развитии сердечно-сосудистой патологии реализуется через прямые и опосредованные механизмы, такие как влияние на метаболизм других липопротеинов, транспорт белков, ферментов, изменения коагуляции, развитие эндотелиальной дисфункции [10].

Гиполипопротеинемия-ЛПВП (уровень в крови ЛПВП < 40 мг/дл у мужчин и < 50 мг/дл у женщин) также рассматривается как важный фактор развития сердечной патологии, который учитывается как в совокупности с изменениями других фракций липопротеинов, так и как изолированный фактор риска. Высокий индекс массы тела, ожирение, курение и гиподинамия обычно ассоциированы с низким уровнем ЛПВП в крови [27].

По данным эпидемиологических исследований, дислипидемии (по одному маркеру или при сочетании 2–3 маркеров) выявляются более чем у 50% взрослого населения (≥ 20 лет) в развитых странах (США, Южная Корея, Япония и др.) [8, 41, 46]. Более того, установлено, например, что в Южной Корее количество случаев выявленных дислипидемий постепенно возросло в период 1998–2010 гг. При этом распространенность дислипидемий в старших возрастных группах (старше 50 лет) выше среди женщин (60,4%), чем среди мужчин (57,6%) [41]. Это утверждение касается всех видов дислипидемий, кроме гипертриглицеридемии, распространенность которой существенно выше среди мужчин в возрасте до 70 лет и более.

Распространенность дислипидемий коррелирует со смертностью от болезней системы кровообращения. В Российской Федерации этот показатель один из самых высоких в мире (56,5% в 2009 г.) и постоянно занимает первое место в структуре общей смертности населения [4]. В США смертность от болезней системы кровообращения составила 32,3% в структуре общей смертности в 2008 г. [40].

В Российской Федерации смертность от болезней системы кровообращения превалирует у мужчин по сравнению с женщинами в 3,3 раза. Следует отметить, что столь значительное различие является характерной особенностью России [4]. Смертность от ишемической болезни сердца среди мужчин трудоспособного возраста в 4 раза выше, чем среди женщин.

Энергообеспечение миокарда в физиологических условиях. Сердце потребляет энергии и кислорода больше, чем любой другой орган. Например, расход кислорода в норме составляет 8–15 мл на 100 г массы сердца в минуту, при физической нагрузке расход может увеличиваться до 70 мл [6]. При этом сердце имеет относительно низкое содержание АТФ (5 мкмоль/г сырой массы) и высокую скорость гидролиза АТФ, и в нормальных условиях полный оборот миокардиального пула АТФ составляет приблизительно 10 с [31]. В норме сердце использует два основных энергетических субстрата – жирные кислоты и глюкозу – для синтеза АТФ. В миокарде взрослых

млекопитающих сохраняется такой баланс: от 60 до 90% пула молекул АТФ вырабатывается в процессе окисления жирных кислот, остальные 10–40% дает окисление глюкозы и молочной кислоты. Процессы превращения (β-окисления) жирных кислот происходят в матриксе митохондрий. Цикл превращений глюкозы и молочной кислоты локализуется на внутренней мембране митохондрий. Полученные в результате окисления всех энергетических субстратов молекулы ацетил-кофермента А поступают в цикл трикарбоновых кислот и в конце концов превращаются в молекулы АТФ [44].

Несмотря на то, что окисление жирных кислот является основным энергопродуцирующим процессом, миокард имеет относительно лимитированную способность депонирования липидов, поэтому внутриклеточные пути поглощения и окисления жирных кислот тесно взаимосвязаны. Поступающие в кардиомиоциты жирные кислоты циркулируют в крови в виде соединений с альбуминами, а также в составе триглицеридов, находящихся в липопротеиновых комплексах – хиломикронах и липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП). Триглицериды катаболизируются до жирных кислот и глицерина ферментом липопротеинлипазой, находящейся на люминальной поверхности эндотелия капилляров, затем продукты катаболизма поступают в паренхиматозные клетки.

Фермент липопротеинлипаза, осуществляющая расщепление триглицеридов и обеспечивающая снабжение миокарда субстратами для выработки АТФ, играет значительную роль в липидном обмене всего организма [16]. Липопротеинлипаза экспрессируется кардиомиоцитами, но свою активность проявляет на люминальной поверхности эндотелиальной выстилки капилляров миокарда, куда попадает путем секреции и транслокации с поверхности кардиомиоцитов в просвет капилляров. Фермент в виде неактивного димера секретируется через саркоплазматический ретикулум в интерстициальное пространство, а оттуда на люминальную поверхность эндотелиоцита попадает, как недавно было установлено, с помощью специфического белка-переносчика GPIHBP1 (glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoproteinbinding protein 1) [24].

Долгое время считалось, что молекулы жирных кислот попадают внутрь кардиомиоцитов путем простой диффузии, однако недавно было установлено, что процесс трансмембранного переноса осуществляется также посредством специализированных переносчиков. Поступление неэтерефицированных жирных кислот во внутриклеточное пространство кардиомиоцитов осуществляется как путем диффузии – так в клетку попадают жирные кислоты, связанные с альбуминами, так и с помощью транслокаторов, которые переносят жирные кислоты, освободившиеся из хиломикронов и ЛПОНП. Переносчиками являются три группы белков, две из которых – FAT/CD36 и FABPpm – экспрессируются в кардиомиоцитах [19]. Попав в клетку, жирные кислоты этерифицируются и могут транспортироваться в митохондрии для окисления в цикле трикарбоновых кислот, также возможно их запасание (хранение) внутри кардиомиоцита в виде триглицеридов.

Внутриклеточный транспорт жирных кислот осуществляется специальным белком – hFABP, который доставляет липиды как для строительства плазматических мембран, так и для β-окисления [30].

Внутриклеточный транспорт и цитозольный метаболизм липидов и углеводов являются ключевыми клеточными процессами в регуляции функции сердца и патогенеза заболеваний сердца [11]. Среди основных функций кардиомиоцитов, требующих расхода энергии, выделяют поддержание сарколеммального ионного градиента, транспортировку ионов кальция в саркоплазматическую сеть, реализацию процесса «сокращения – расслабления» и обеспечение пластических процессов (клеточная и внутриклеточная регенерация).

Изменение энергетических и пластических процессов в кардиомиоцитах при дислипидемиях. В норме концентрация свободных жирных кислот в крови составляет от 0,2 до 0,6 мМ, но может сильно варьировать в зависимости от стадии развития организма, под влиянием разнообразных факторов, как физиологических, так и патологических [44]. Значительно повышается уровень циркулирующих длинноцепочечных жирных кислот из-за активации симпатической нервной системы во время и после острой ишемии миокарда из-за стимуляции гормон-чувствительной липазы в жировой ткани [36] или при хронической сердечной недостаточности [44].

Острые или хронические повышения уровня циркулирующих жирных кислот оказывают большое влияние на скорости их поглощения кардиомиоцитами и β-окисления, поскольку концентрация липидов в артериях детерминируется скоростью поглощения и окисления жирных кислот миокардом [49].

Важный аспект изучения роли дислипидемий в развитии сердечной патологии связан с выявлением цитопатических эффектов

липидов и их окисленных форм в отношении кардиомиоцитов. Острые или хронические повышения уровня циркулирующих жирных кислот оказывают большое влияние на скорости их поглощения кардиомиоцитами и β-окисления, поскольку концентрация липидов в артериях детерминируется скоростью поглощения и окисления жирных кислот миокардом [49]. При повышенных уровнях концентрации липидов в плазме крови, например, при гиперхолестеринемии, возрастает поступление жирных кислот в кардиомиоциты, что ведет к формированию внутриклеточных жировых отложений [13]. В этом аспекте большое значение имеет изучение изменений интенсивности метаболизма липидов в миокарде и их влияние на развитие повреждений кардиомиоцитов. К числу таких повреждений относятся, например, набухание митохондрий, потеря митохондриального мембранного потенциала, высвобождение цитохрома с и генерация свободных радикалов [37, 43].

Сердечная недостаточность часто связана с увеличением накопления липидов в миокарде [33], что коррелирует с увеличением экспрессии ряда генов и продукции ряда белков, ответственных за транспорт жирных кислот, таких как CD36 и Heart-FA-Binding Protein [50]. Регулируя поступление липидов в клетки, транспортные белки являются ключевым фактором метаболизма липидов в здоровом сердце и могут участвовать в развитии липотоксичности, связанной с чрезмерным накоплением липидов в сердце при развитии патологических состояний [42]. Важным регулятором метаболизма жирных кислот является цитоплазматический белок малонил-кофермент А: повышенное содержание этого регулятора подавляет активность белков-переносчиков жирных кислот внутрь митохондрий и, соответственно, уменьшает интенсивность выработки АТФ [14].

Нарушения энергетических процессов в миокарде играют ключевую патофизиологическую роль в развитии сердечной недостаточности и других заболеваний сердца и обычно предшествуют сократительной дисфункции.

По данным проведенного нами ультраструктурного исследования миокарда, дислипидемии (вызванные содержанием крыс на атерогенной диете), кроме того, что обусловливают умеренную липидную инфильтрацию кардиомиоцитов, вызывают также развитие литических изменений миофибриллярных пучков, деструктивных изменений митохондрий, расширений везикул и трубочек Т-системы. Все эти процессы ремоделирования кардиомиоцитов сопровождаются усилением аутофагоцитоза с выделением аутофагических вакуолей в межклеточные пространства. Подобные изменения ультраструктуры кардиомиоцитов (кроме накопления липидных капель) характерны для большого спектра цитотоксических воздействий, включая действие антрациклиновых антибиотиков, других противоопухолевых препаратов, а также комплекса экстремальных экологических факторов (чрезмерного охлаждения, перегревания и т.п.), что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс универсальных каскадов молекулярных реакций, обеспечивающих функциональную активность кардиомиоцитов и сохранение их целостности.

Важно отметить, что в кардиомиоцитах при дислипидемиях наряду с деструктивными проявлениями регистрируются также признаки цитопротекторной активности – усиление пиноцитозной активности (появление в субсарколеммальных зонах большого количества пиноцитозных везикул и окаймленных везикул), что свидетельствует об усилении обменных процессов между кардиомиоцитами и внеклеточным матриксом. Ремоделирование кардиомиоцитов и миокарда при дислипидемии реализуется на фоне повышенной экспрессии в миокарде мРНК аполипопротеинов E, A-IV и микросомального триглицерид-переносящего протеина (МТПП), которые вовлечены в транспорт и обмен липопротеинов [2, 3].

Усиление аутофагоцитоза в кардиомиоцитах некоторые авторы относят к активации цитопротекторных механизмов в условиях повышенного содержания в крови холестерина и ЛПНП, которые в повышенных дозах проявляют кардиотоксический эффект [20]. Ингибирование аутофагоцитоза при дислипидемиях сопровождается, как правило, накоплением в кардиомиоцитах липидов. В целом, липид-индуцированные (липотоксические) повреждения ведут к апоптотической гибели кардиомиоцитов.

Прямой эффект холестерина на функциональную активность кардиомиоцитов показан в экспериментах на культуре клеток: повышение содержания холестерина в сарколемме кардиомиоцитов левого желудочка сопровождалось снижением уровня кальция в саркоплазме и нарушениями сократительной функции [9].

Содержание кроликов на обогащенной холестерином диете (0,5 %) приводило к изменениям скоростей укорочения изолированных кардиомиоцитов во время систолы и расслабления во время диастолы без изменений аортального давления и гипертрофии левого желудочка [23]. В этом же исследовании установлено снижение уровня мРНК Ca^{2+}-АТФазы саркоплазматического ретикулума (SERCA-2) через 4 дня содержания на

холестериновой диете, нарушения захвата Ca^{2+} везикулами саркоплазматического ретикулума, 5-кратное изменение соотношения мРНК МНС-β и МНС-α. Ингибирование синтеза мРНК SERCA-2 коррелировало с накоплением холестерина в сарколемме. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что диетарная гиперхолестеринемия может индуцировать развитие «холестериновой кардиомиопатии», которая характеризуется систолической и диастолической дисфункцией и не связана с окклюзией коронарных артерий.

Молекулярные механизмы липотоксических воздействий реализуются при увеличении концентрации в крови жирных кислот и других липидов и включают прежде всего изменения клеточного и внутриклеточного сигналинга с участием АМФ-зависимой киназы, PPAR, лептина, церамида, окислительный стресс с развитием митохондриальной дисфункции, нарушения фолдинга белков с развитием стресса эндоплазматического ретикулума, нарушения аутофагических процессов, вовлечение микроРНК в регуляцию липидного метаболизма и другие сигнально-трансдукторные пути [38, 48]. Липид-индуцированная модификация или активация этих внутриклеточных реакций вызывает нарушение сократительной функции кардиомиоцитов и может приводить к их гибели.

В свою очередь, гибель кардиомиоцитов при их недостаточной пролиферативной активности и, как следствие, отсутствии восстановления общей численности кардиомиоцитов в сердце сопровождается серией сложных структурно-функциональных перестроек в мышце сердца, которые обозначаются как ремоделирование миокарда (при прогрессировании патологического процесса происходит ремоделирование сердца). Развитие концепции ремоделирования сердца связано в последнее время не только с выяснением характера и выраженности изменений геометрии и размеров разных отделов сердца при действии патологических стимулов, но и с выяснением особенностей и направлений клеточного и молекулярного ремоделирования, особенно при развитии сердечной недостаточности [32].

Следует отметить, что выбор энергетических субстратов в миокарде сильно зависит от стадии развития организма и патофизиологических условий. Например, при некоторых патологических состояниях в миокарде возрастает использование липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). ЛПОНП являются транспортным средством, ответственным за перераспределение эндогенных (вновь синтезированных) липидов из печени в периферические ткани, в том числе в миокард [35]. Однако ЛПОНП в качестве источника энергетических субстратов в физиологических условиях сердце использует в меньшей степени, чем свободные жирные кислоты и хиломикроны. Роль этого переносчика триглицеридов возрастает при патологических сдвигах, например, при диабете или эндотоксемии [29]. Кроме того, использование ЛПОНП может возрастать при голодании и в процессе развития живых организмов. Возможно, ЛПОНП являются метаболическим регулятором для активности липопротеинлипазы или экзогенным хранилищем энергии для сердца.

При диабете 2-го типа, который сопровождается развитием диабетической кардиомиопатии, отмечается повышенный уровнь циркулирующих липопротеинов, содержащих триглицериды, таких как хиломикроны и ЛПОНП, которые к тому же имеют измененный, по сравнению с нормой, химический состав [45]. Инсулинорезистентность тканей, в том числе миокарда, нарушает поступление глюкозы в клетки, заставляя кардиомиоциты усиливать потребление жирных кислот для энергетических нужд, что, в свою очередь, повышает активность липопротеинлипазы. Усиленный захват и депонирование кардиомиоцитами жирных кислот сопровождаются внутриклеточными повреждениями, ведущими к дисфункции миокарда и развитию диабетической кардиомиопатии. Следует отметить, что модуляция активности кардиальной липопротеинлипазы играет важную роль в развитии липотоксических повреждений сердца и может быть основой для терапевтического воздействия.

Таким образом, изменения/нарушения в транспорте, утилизации липидов и активация метаболитами липидов сигнальных и трансдукторных путей в кардиомиоцитах, наблюдаемые при дислипидемиях, могут приводить к значительным нарушениям их гомеостаза и вызывать гибель клеток. Механизмы липотоксичности, если их рассматривать в приложении к кардиомиоцитам, множественны и разнообразны, что затрудняет выбор методов коррекции данных состояний и обусловливает необходимость комплексных подходов.

Список литературы

1. Акимова Е.В., Пушкарев Г.С., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Риск сердечно-сосудистой смерти в зависимости от показателя индекса массы тела у мужчин и женщин города Тюмени // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 24–28.

2. Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Пичигин В.И. и др. Экспрессия мРНК аполипопротеина Е, аполипопротеина A-IV и матриксно-клеточных белков в миокарде

и выраженность фибропластических процессов при экспериментальной гиперхолестеринемии // Бюл. экспер. биол. – 2013. – Т. 156, № 8. – С. 240–244.

3. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Поляков Л.М. и др. Структурные реакции миокарда и липидный спектр сыворотки крови при моделировании гиперхолестеринемии и гипотиреоза // Бюл. экспер. биол. – 2013. – Т. 155, № 5. – С. 647–652.

4. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 6–11.

5. Южик Е.И., Лушникова Е.Л., Клинникова М.Г. Фармакологическая коррекция гиперхолестеринемии и атерогенных повреждений: возможности восстановления структуры и метаболизма сердечной мышцы // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7 (2). – С. 456–464.

6. Abozguia K., Shivu G.N., Ahmed I. et al. The heart metabolism: pathophysiological aspects in ischemia and failure // Curr. Pharm. Des. – 2009. – Vol. 15. – P. 827–835.

7. Anderson K.M., Castelli W.P., Levy D. Cholesterol and mortality 30 years of follow-up from the Framingham study // JAMA. – 1987. – Vol. 257. – P. 2176–2180.

8. Arai H., Yamamoto A., Matsuzawa Y. et al. Serum lipid survey and its recent trend in the general Japanese population in 2000 // J. Atheroscler. Thromb. – 2005. – Vol. 12. – P. 98–106.

9. Bastiaanse L.E., Atsma D., Kuijpers M. The effect of sarcolemmal cholesterol content on intracellular calcium ion concentration in cultured cardiomyocytes // Arch. Biochem. Biophys. – 1994. – Vol. 313. – P. 58–63.

10. Breuer H.W. Hypertriglyceridemia: A review of clinical relevance and treatment options: focus on cerivastatin // Curr. Med. Res. Opin. – 2001. – Vol. 17. – P. 60–73.

11. Carvajal K., Moreno-Sanchez R. Heart metabolic disturbances in cardiovascular diseases // Arch. Med. Res. – 2003. – Vol. 34. – P. 89–99.

12. Castelli W.P. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham study // Am. J. Med. – 1984. – Vol. 76. – P. 4–12.

13. Christoffersen C., Bollano E., Lindegaard M.L. et al. Cardiac lipid accumulation associated with diastolic dysfunction in obese mice // Endocrinology. – 2003. – Vol. 144. – P. 3483–3490.

14. Dyck J.R., Lopaschuk G.D. Malonyl CoA control of fatty acid oxidation in the ischemic heart // J. Mol. Cell Cardiol. – 2002. – Vol. 34. – P. 1099–1109.

15. Elshourbagy N.A., Meyers H.V., Abdel-Meguid S.S. Cholesterol: The good, the bad, and the ugly – therapeutic targets for the treatment of dyslipidemia // Med. Princ. Pract. – 2013. – Vol. 23. – P. 99–111.

16. Enerback S., Gimble J.M. Lipoprotein lipase gene expression: physiological regulators at the transcriptional and post-transcriptional level // Biochim. Biophys. Acta. – 1993. – Vol. 1169. – P. 107–125.

17. Erikssom H., Svardsudd K., Larsson B. et al. Risk factors for heart failure in the general populations: The study of men born in 1913 // Eur. Heart J. – 1989. – Vol. 10. – P. 647–656.

18. Fernandez M.L., Webb D. The LDL to HDL cholesterol ratio as a valuble tool to evaluate coronary heart disease risk // J. Am. Coll. Nutr. – 2008. – Vol. 27. – P. 1–5.

19. Gimeno R.E., Ortegon A.M., Patel S. et al. Characterization of a heart-specific fatty acid transport protein // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 16039–16044.

20. Goldberg I.J., Trent C.M., Schulze P.C. Lipid metabolism and toxicity in the heart // Cell Metab. – 2012. – Vol. 15. – P. 805–812.

21. Gordon D.J., Probstfield J.L., Garrison R.J. et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies // Circulation. – 1989. – Vol. 79. – P. 8–15.

22. Hokanson J.E., Austin M.A. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies // J. Cardiovasc. Risk. – 1996. – Vol. 3. – P. 213–219.

23. Huang Y., Walker K.E., Hanley F. et al. Cardiac systolic and diastolic dysfunction after a cholesterol-rich diet // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 97–102.

24. Ioka R.X., Kang M.-J., Kamiyama S., Kim D.-H. et al. Expression cloning and characterization of a novel glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoproteinbinding protein, GPI-HBP1 // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 7344–7349.

25. Kannel W.B., Ho K., Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure // Br. Heart J. – 1994. – Vol. 72. – P. S3–S9.

26. Kathiresan S., Otvos J.D., Sullivan L.M. et al. Increased small low-density lipoprotein particle number: A prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 20–29.

27. Kim S.M., Han J.H., Park H.S. Prevalence of low HDL-cholesterol levels and associated factors among Koreans // Circ. J. – 2006. – Vol. 70. – P. 820–826.

28. Koba S., Hirano T., Sakaue T. et al. An increased number of very-low-density lipoprotein particles is strongly associated with coronary heart disease in Japanese men independently of intermediate-density lipoprotein or low-density lipoprotein // Coron. Artery Dis. – 2002. – Vol. 13. – P. 255–262.

29. Lewis G.F., Carpentier A., Adeli K., Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes // Endocr. Rev. – 2002. – Vol. 23. – P. 201–229.

30. Liou H.-L., Kahn P.C., Storch J. Role of the helical domain in fatty acid transfer from adipocyte and heart fatty acid-binding proteins to membranes // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 1806–1815.

31. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D.L. et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease // Physiol. Rev. – 2010. – Vol. 90. – P. 207–258.

32. Manso A.M., Elsherif L., Kang S.M., Ross R.S. Integrins, membrane-type matrix metalloproteinases and ADAMs: Potential implications for cardiac remodeling // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 69. – P. 574–584.

33. Marfella R., Di Falippo C., Portoghese M. et al. Myocardial lipid accumulation in patients with pressure-overloaded heart and metabolic syndrome // J. Lipid Res. – 2009. – Vol. 50. – P. 2314–2323.

34. Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: Cardiovascular risk and dietary intervention // Lipids. – 2010. – Vol. 45. – P. 907–914.

35. Niu Y.G., Evans R.D. Very-low-density lipoprotein: complex particles in cardiac energy metabolism // J. Lipids. – 2011. – Vol. 2011, Article 189876, 9 p. – doi:10.1155/2011/189876.

36. Oliver M.F. Sudden cardiac death: the lost fatty acid hypothesis // Q. J. Med. – 2006. – Vol. 99. – P. 701–709.

37. Ostrander D. B., Sparagna G.C., Amoscato A.A. et al. Decreased cardiolipin synthesis corresponds with cytochrome c release in palmitate-induced cardiomyocyte apoptosis // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 38061–38067.

38. Park T.-S., Hu Y., Noh H.-L. et al. Ceramide is a cardiotoxin in lipotoxic cardiomyopathy // J. Lipid Res. – 2008. – Vol. 49. – P. 2101–212.

39. Rietzschel E.L., Langlos M., De Buyzere M.I. et al. Oxidized low-density lipoprotein cholesterol is associated with decreases in cardiac function independent of vascular alterations // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 535–541.

40. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics 2012 update: A report from the American Heart Association // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – P. e2–e220.

41. Roh E., Ko S.H., Kwon H.S. et al. Prevalence and management of dyslipidemia in Korea: Korea National Health and Nutrition Examination Survey during 1998 to 2010 // Diabetes Metab. – 2013. – Vol. 37. – P. 433–449.

42. Sharma S., Adrogue J.V., Golfman L. et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat hear // FASEB J. – 2004. – Vol. 18. – P. 1692–1700.

43. Sparagna G.C., Hickson-Bick D.L., Buja L.M., McMillin J.B. A metabolic role for mitochondria in palmitate-induced cardiac myocyte apoptosis // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2000. – Vol. 279. – P. H2124–H2132.

44. Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart // Physiol. Rev. – 2005. – Vol. 85. – P. 1093–1129.

45. Tomkin G.H., Owens D. Abnormalities in apo B-containing lipoproteins in diabetes and atherosclerosis // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2001. – Vol. 17. – P. 27–43.

46. Toth P.P., Potter D., Ming E.E. Prevalence of lipid abnormalities in the Unated States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003 – 2006 // J. Clin. Lipidol. – 2012. – Vol. 6. – P. 325–330.

47. Velagaleti R.S., Massaro J., Vasan R.S. et al. Relations of lipid concentrations to heart failure incidence. The Framingham Heart Study // Circulation. – 2009. – Vol. 120. – P. 2345–2351.

48. Wende A.R., Symons J.D., Abel E.D. Mechanisms of lipotoxicity in the cardiovascular system // Curr. Hypertens. Rep. – 2012. – Vol. 14. – P. 517–531.

49. Wisneski J.A., Gertz E.W., Neese R.A., Mayr M. Myocardial metabolism of free fatty acids. Studies with 14C-labeled substrates in humans // J. Clin. Invest. – 1987. – Vol. 79. – P. 359–366.

50. Yang J., Sambandam N., Han X. et al. CD36 deficiency rescues lipotoxic cardiomyopathy // Circ. Res. – 2007. – Vol. 100. – P. 1208–1217.

References

1. Akimova E.V., Pushkarev G.S., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2013. no 3. pp. 24–28.

2. Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M., Pichigin V.I. et al. Bulleten eksperimental'noi biologii i meditsiny. 2013. no 8. pp. 240–244.

3. Nepomnyashchikh L.M., Lushnikova E.L., Polyakov L.M. et al. Bulleten eksperimental'noi biologii i meditsiny. 2013. no 5. pp. 647–652.

4. Shal'nova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A. et al. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2012. no 5. pp. 6–11.

5. Yuzhik E.I., Lushnikova E.L., Klinnikova M.G. Fundamental'nye issledovaniya 2013. no (2). pp. 456–464.

6. Abozguia K., Shivu G.N., Ahmed I. et al. Curr. Pharm. Des. 2009. Vol. 15. pp. 827–835.

7. Anderson K.M., Castelli W.P., Levy D. JAMA. 1987. Vol. 257. pp. 2176–2180.

8. Arai H., Yamamoto A., Matsuzawa Y. et al. J. Atheroscler. Thromb. 2005. Vol. 12. pp. 98–106.

9. Bastiaanse L.E., Atsma D., Kuijpers M. Arch. Biochem. Biophys. 1994. Vol. 313. pp. 58–63.

10. Breuer H.W. Curr. Med. Res. Opin. 2001. Vol. 17. pp. 60–73.

11. Carvajal K., Moreno-Sanchez R. Arch. Med. Res. 2003. Vol. 34. pp. 89–99.

12. Castelli W.P. Am. J. Med. 1984. Vol. 76. pp. 4–12.

13. Christoffersen C., Bollano E., Lindegaard M.L. et al. Endocrinology. 2003. Vol. 144. pp. 3483–3490.

14. Dyck J.R., Lopaschuk G.D. J. Mol. Cell Cardiol. 2002. Vol. 34. pp. 1099–1109.

15. Elshourbagy N.A., Meyers H.V., Abdel-Meguid S.S. Med. Princ. Pract. 2013. Vol. 23. pp. 99–111.

16. Enerback S., Gimble J.M. Biochim. Biophys. Acta. 1993. Vol. 1169. pp. 107–125.

17. Erikssom H., Svardsudd K., Larsson B. et al. Eur. Heart J. 1989. Vol. 10. pp. 647–656.

18. Fernandez M.L., Webb D. J. Am. Coll. Nutr. 2008. Vol. 27. pp. 1–5.

19. Gimeno R.E., Ortegon A.M., Patel S. et al. J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278. pp. 16039–16044.

20. Goldberg I.J., Trent C.M., Schulze P.C. Cell Metab. 2012. Vol. 15. pp. 805–812.

21. Gordon D.J., Probstfield J.L., Garrison R.J. et al. Circulation. 1989. Vol. 79. pp. 8–15.

22. Hokanson J.E., Austin M.A. J. Cardiovasc. Risk. 1996. Vol. 3. pp. 213–219.

23. Huang Y., Walker K.E., Hanley F. et al. Circulation. 2004. Vol. 109. pp. 97–102.

24. Ioka R.X., Kang M.-J., Kamiyama S., Kim D.-H. et al. J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278. pp. 7344–7349.

25. Kannel W.B., Ho K., Thom T. Br. Heart J. 1994. Vol. 72. pp. S3–S9.

26. Kathiresan S., Otvos J.D., Sullivan L.M. et al. Circulation. 2006. Vol. 113. pp. 20–29.

27. Kim S.M., Han J.H., Park H.S. Circ. J. 2006. Vol. 70. pp. 820–826.

28. Koba S., Hirano T., Sakaue T. et al. Coron. Artery Dis. 2002. Vol. 13. pp. 255–262.

29. Lewis G.F., Carpentier A., Adeli K., Giacca A. Endocr. Rev. 2002. Vol. 23.pp. 201–229.

30. Liou H.-L., Kahn P.C., Storch J. J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. pp. 1806–1815.

31. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D.L. et al. Physiol. Rev. 2010. Vol. 90. pp. 207–258.

32. Manso A.M., Elsherif L., Kang S.M., Ross R.S. Cardiovasc. Res. 2006. Vol. 69. pp. 574–584.

33. Marfella R., Di Falippo C., Portoghese M. et al. J. Lipid Res. 2009. Vol. 50. pp. 2314–2323.

34. Musunuru K. Lipids. 2010. Vol. 45. pp. 907–914.

35. Niu Y.G., Evans R.D. J. Lipids. 2011. Vol. 2011, Article 189876, 9 pages. – doi:10.1155/2011/189876.

36. Oliver M.F. Q. J. Med. 2006. Vol. 99. pp. 701–709.

37. Ostrander D. B., Sparagna G.C., Amoscato A.A. et al. J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276. pp. 38061–38067.

38. Park T.-S., Hu Y., Noh H.-L. et al. J. Lipid Res. 2008. Vol. 49. pp. 2101–212.

39. Rietzschel E.L., Langlos M., De Buyzere M.I. et al. Hypertension. 2008. Vol. 52. pp. 535–541.

40. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Circulation. 2012. Vol. 125. pp. e2–e220.

41. Roh E., Ko S.H., Kwon H.S. et al. Diabetes Metab. 2013. Vol. 37. pp. 433–449.

42. Sharma S., Adrogue J.V., Golfman L. et al. FASEB J. 2004. Vol. 18. pp. 1692–1700.

43. Sparagna G.C., Hickson-Bick D.L., Buja L.M., McMillin J.B. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2000. Vol. 279. pp. H2124–H2132.

44. Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. Physiol. Rev. 2005. Vol. 85. pp. 1093–1129.

45. Tomkin G.H., Owens D. Diabetes Metab. Res. Rev. 2001. Vol. 17. **pp**. 27–43.

46. Toth P.P., Potter D., Ming E.E. J. Clin. Lipidol. 2012. Vol. 6. **pp**. 325–330.

47. Velagaleti R.S., Massaro J., Vasan R.S. et al. Circulation. 2009. Vol. 120. pp. 2345–2351.

48. Wende A.R., Symons J.D., Abel E.D. Curr. Hypertens. Rep. 2012. Vol. 14. pp. 517–531.

49. Wisneski J.A., Gertz E.W., Neese R.A., Mayr M. J. Clin. Invest. 1987. Vol. 79. pp. 359–366.

50. Yang J., Sambandam N., Han X. et al. Circ. Res. 2007. Vol. 100. pp. 1208–1217.

Рецензенты:

Поляков Л.М., д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской биотехнологии ФГБУ «Научно-исследовательского института биохимии» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Сидорова Л.Д., д.м.н., профессор, академик РАМН, профессор кафедры внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета МЗ РФ, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 31.03.2014.