

УДК 616.831-005:577.115
DOI: 10.36979/1694-500X-2022-22-1-119-128

ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ф.А. Юсупов, А.А. Юлдашев, М.Ш. Абдыкадыров,
Р.Ф. Галаутдинов, К.Т. Акаев

Сосудистые заболевания головного мозга занимают доминирующие положения среди болезней нервной системы. Широкая представленность различных форм расстройств мозгового кровообращения, высокая частота когнитивных дисфункций обуславливают необходимость ранней профилактики и лечения данных нарушений. Среди ведущих этиологических факторов развития цереброваскулярных заболеваний является атеросклероз. Роль липидов крови с давних пор по сей день продолжает изучаться. Их преимущественный атеросклеротический генез, высокая коморбидность обуславливают актуальность разработки биомаркеров метаболических нарушений, помогающих определить риск сосудистых событий. Многие исследования были сосредоточены на маркерах, связанных с различными компонентами ишемического каскада, включая активацию микроглии, воспаления, окислительного стресса, повреждения нейронов, гемостаза и эндотелиальной дисфункции. В статье отражены новые данные об изменениях липидного спектра крови у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

Ключевые слова: липидный профиль; холестерин; антерогенность, атеросклероз; цереброваскулярные заболевания; инсульт.

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРДЫК ООРУЛАР МЕНЕН ЖАБЫРКАГАН БЕЙТАПТАРДЫН МАЙ КӨРСӨТКҮЧТӨРҮ

Ф.А. Юсупов, А.А. Юлдашев, М.Ш. Абдыкадыров,
Р.Ф. Галаутдинов, К.Т. Акаев

Мээнин кан тамыр оорулары нерв ооруларынын ичинен үстөмдүк кылуучу позицияны ээлеп келет. Мээнин кан айлануу функциясынын бузулушунун ар кандай түрлөрүнүн кеңири таралышы, когнитивдик дисфункциялардын көп кездешүсү бул ооруларды эрте алдын алууну жана дарылоону талап кылат. Цереброваскулярдык оорулардын өнүгүшүнүн эң алдыңкы коркунуч факторлорунун ичинде атеросклероз турат. Кан липиддеринин ролу байыркы замандан ушул күнгө чейин изилденип келе жатат. Алардын басымдуу көпчүлүгү атеросклеротикалык генез жана жогорку коморбиддүүлүгү кан тамыр көйгөйлөрүнүн тобокелдигин аныктоого жардам берүүчү зат алмашуу ооруларын биомаркерлерин иштеп чыгуунун актуалдуулугун шарттайт. Көптөгөн изилдөөлөр ишемиялык каскаддын ар кандай компоненттери менен байланышкан маркерлерге, анын ичинде микроглиалдык активдештирүү, сезгенүү, кычкылдануу стресси, нейрондук жаракат, гемостаз жана эндотелий функциясынын бузулушуна багытталган. Макалада мээнин кан тамыр оорулары менен жабыркаган бейтаптарда кандын липиддик спектринин өзгөрүшү боюнча жаңы маалыматтар чагылдырылган.

Түйүндүү сөздөр: май көрсөткүчтөрү; холестерин; антерогендүүлүк; атеросклероз; цереброваскулярдык оорулар; инсульт.

LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASES

*F.A. Yusupov, A.A. Yuldashev, M.Sh. Abdykadyrov,
R.F. Galautdinov, K.T. Akaev*

Vascular diseases of the brain occupy a dominant position among diseases of the nervous system. The wide representation of various forms of cerebral circulatory disorders, high frequency of cognitive dysfunctions necessitate early prevention and treatment of these disorders. Among the leading etiological factors in the development of cerebrovascular diseases are atherosclerosis. The role of blood lipids has long been studied today. Their superior atherosclerotic genesis, high comorbidity condition the relevance of the development of biomarkers of metabolic disorders, helping to determine the risk of vascular events. Many studies have focused on markers associated with various components of the ischemic cascade, including the activation of microglia, inflammation, oxidative stress, neuron damage, hemostasis and endothelial dysfunction. The article reflects new data on changes in the lipid blood spectrum in patients with cerebrovascular diseases.

Keywords: lipid profile; cholesterol; anterogenicity; atherosclerosis; cerebrovascular diseases; stroke.

Введение. Цереброваскулярные заболевания являются одной из ведущих причин смертности в мире. Липиды, как основные компоненты клеточной мембраны, играют важную роль в здоровье человека и в функционировании мозга. Нарушение обмена липидов является одним из важнейших факторов риска развития цереброваскулярных заболеваний, особенно ишемического инсульта [1]. Коррекция нарушения липидного обмена является основным методом вторичной профилактики инсульта [2]. Среди факторов риска развития инсульта выделяют корригируемые и некорригируемые. К корригируемым факторам риска относятся артериальная гипертония, курение, заболевания сердца, атеросклеротический стеноз сонных и позвоночных артерий, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, а некорригируемым – пожилой и старческий возраст, наследственная отягощенность, перенесенные транзиторные ишемические атаки (ТИА) [2, 3]. В исследовании Holmes M. и соавторов показано, что у больных с ишемическим инсультом уровень холестерина – липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), всегда превосходил нормативные показатели при нормальном содержании холестерина – липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов [1]. Дислипидемия является одним из важных факторов риска развития острых нарушений мозгового кровообращения, в частности атеротромботического типа ишемического инсульта [3]. Различают 5 видов липопротеинов, каждый из которых неоднороден по размерам частиц и выполняет разные функции (таблица 1).

Как видно из рисунка 1, липопротеиновые комплексы представляют собой шаровидные агрегаты, состоящие из ядра, образованного неполярными липидами (триацилглицеринами и ацилхолестеринами), и оболочки толщиной примерно 2 нм, построенной из апопротеинов и амфифильных липидов (фосфолипидов и холестерина). Наружная сторона оболочки полярна, вследствие этого липиды растворимы в плазме.

Как видно на рисунке 2, липопротеины синтезируются в печени из поступающих в нее эндогенных триглицеридов и холестерина. Они циркулируют в крови, пока содержащиеся в них ТГ не поглотятся периферическими тканями или они сами не поглотятся печенью. Факторы, стимулирующие печеночный синтез липопротеинов, обуславливают повышение уровней холестерина и ТГ в плазме. Обратный транспорт холестерина из внепеченочных тканей к печени обеспечивают ХС-ЛПВП. В новообразованных ЛПВП содержатся апопротеины А1 и А2. Апопротеин А1 синтезируется также в кишечнике, где входит в состав хиломикрон, но при липолизе в крови быстро переносится на ЛПВП. Апопротеин С синтезируется в печени, выделяется в кровотоки и уже в кровотоке переносится на ЛПВП. Новообразованные ЛПВП имеют форму диска: фосфолипидный бислой, включающий свободный холестерин и апопротеин. Апопротеин А1 – это активатор фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ). Этот фермент связан с поверхностью ЛПВП в плазме крови. ЛХАТ катализирует реакцию между фосфолипидом ЛПВП и свободным холестерином – частицей. При этом образуются эфиры

Таблица 1 – Виды липопротеинов и их функции [4, 5]

Вид	Размер	Функция
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)	8–11 нм	Транспорт холестерина от периферийных тканей к печени
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)	18–26 нм	Транспорт холестерина, триглицеридов и фосфолипидов от печени к периферийным тканям
Липопротеины промежуточной плотности (ЛППП)	25–35 нм	Транспорт холестерина, триглицеридов и фосфолипидов от печени к периферийным тканям
Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)	30–80 нм	Транспорт холестерина, триглицеридов и фосфолипидов от печени к периферийным тканям
Хиломикроны	75–1200 нм	Транспорт холестерина и жирных кислот, поступающих с пищей из кишечника в периферийные ткани и печень

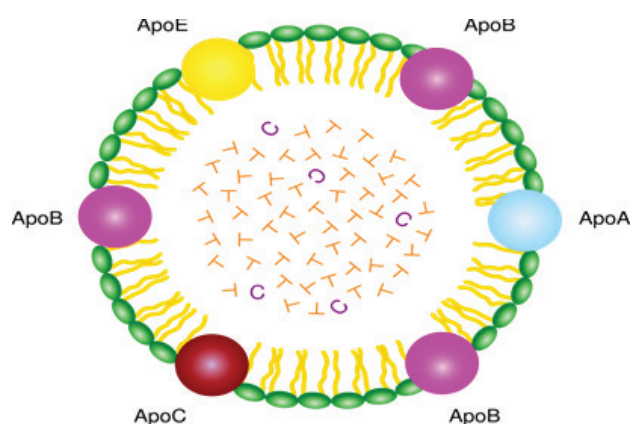


Рисунок 1 – Структура липопротеинов [4, 5]

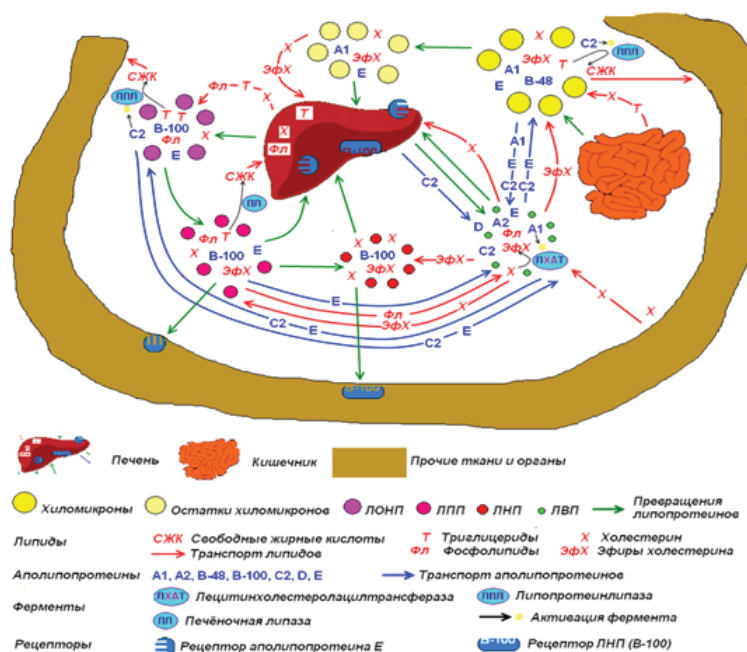


Рисунок 2 – Метаболизм липопротеинов [4, 5]

холестерина и лизолецитина. Неполярные эфиры холестерина перемещаются внутрь частицы, освобождая место на поверхности для захвата нового холестерина, лизолецитин – на альбумин крови. Неполярное ядро раздвигает бислой, ЛПВП приобретает сферическую форму. Эстерифицированный холестерин переносится с ЛПВП на холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), ХС-ЛПНП и хиломикроны специальным белком ЛПВП – переносчиком эфиров холестерина (апопротеин D), в обмен на фосфолипиды и триглицериды. ХС-ЛПВП поглощаются клетками печени с помощью рецепторного эндоцитоза через рецептор апопротеина E [4, 5]. Роль липидного обмена в астроцитах в отношении нейрональной поддержки до недавнего времени оставалась неясной. Липиды играют основополагающую роль в функционировании астроцитов, включая выработку энергии, текучесть мембран и передачу сигналов от клетки к клетке. В настоящее время появляются доказательства того, что астроциты, хранящие липиды в каплях, играют важную физиологическую и защитную роль в центральной нервной системе. Этот путь связывает β -окисление в астроцитах с воспалением, сигнализацией, окислительным стрессом и выработкой митохондриальной энергии в нейронах. Нарушение липидного обмена, структуры и сигнализации в астроцитах может привести к патогенетическим механизмам, связанным с целым рядом неврологических расстройств [6].

Липидные капли (липидные тельца) – это динамичные внутриклеточные органеллы хранения липидов, которые реагируют на физиологическое состояние клеток (рисунок 3). До выявления белков в липидных оболочках (1990 г.) их считали жировыми отложениями. Липидные капли помимо контроля клеточного метаболизма играют защитную роль для многих клеточных стрессоров, в том числе окислительного стресса. Здоровье и функционирование нервной системы тесно связаны с липидным гомеостазом. Это неудивительно, так как мозг почти на 50 % состоит из липидов по сухому весу, что делает его второй по жирности тканью в организме после жировой ткани [7].

На рисунке 4 представлена схема путей переноса липидов между нейронами и астроцитами (1). Астроциты выделяют частицы липопротеинов, богатые холестерином, которые нейтрализуются нейронами (2). Липопротеиновые частицы загружаются нейронными липидами через транспортеры ABCA. Частицы липопротеинов эндоцитозируются астроцитами (3). Жирные кислоты, связанные с альбумином, транспортируются из астроцитов в нейроны во время развития (4). Нейрональные липиды высвобождаются, возможно, в виде специализированных липидных частиц и эндоцитозируются астроцитами [11, 12].

Понятие «дислипидемия» (ДЛП) появилось в медицинской литературе в последней четверти XX века (таблица 2). До этого времени при описании липидного состава крови чаще всего говорили о «гиперлипидемиях» (ГЛП), т. е. о повышенном содержании холестерина (ХС) или триглицеридов (ТГ). О других отклонениях от нормы в липидном составе крови в то время было мало что известно. Помимо ХС и ТГ, к липидам относят фосфолипиды (ФЛ) и свободные (неэстерифицированные) жирные кислоты (СЖК) [13].

Липиды и цереброваскулярные заболевания. Значимость нарушений липидного обмена как фактора риска развития как острого, так и хронического нарушения мозгового кровообращения и, в частности, ишемического инсульта, определяется ключевой ролью этих нарушений в патогенезе атеросклеротического поражения сосудистой стенки и высокой частотой распространения аномальных показателей липидов крови [14].

Необходимо различать норму липидных показателей, свойственную здоровому человеку, и целевой уровень этих же показателей, к которому надо стремиться у больных с клиническими проявлениями атеросклероза, или с комплексом факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), или цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ). В последних случаях подход к липидным нормативам должен быть более жестким, иначе остановить прогрессирование болезни будет трудно [13, 14].

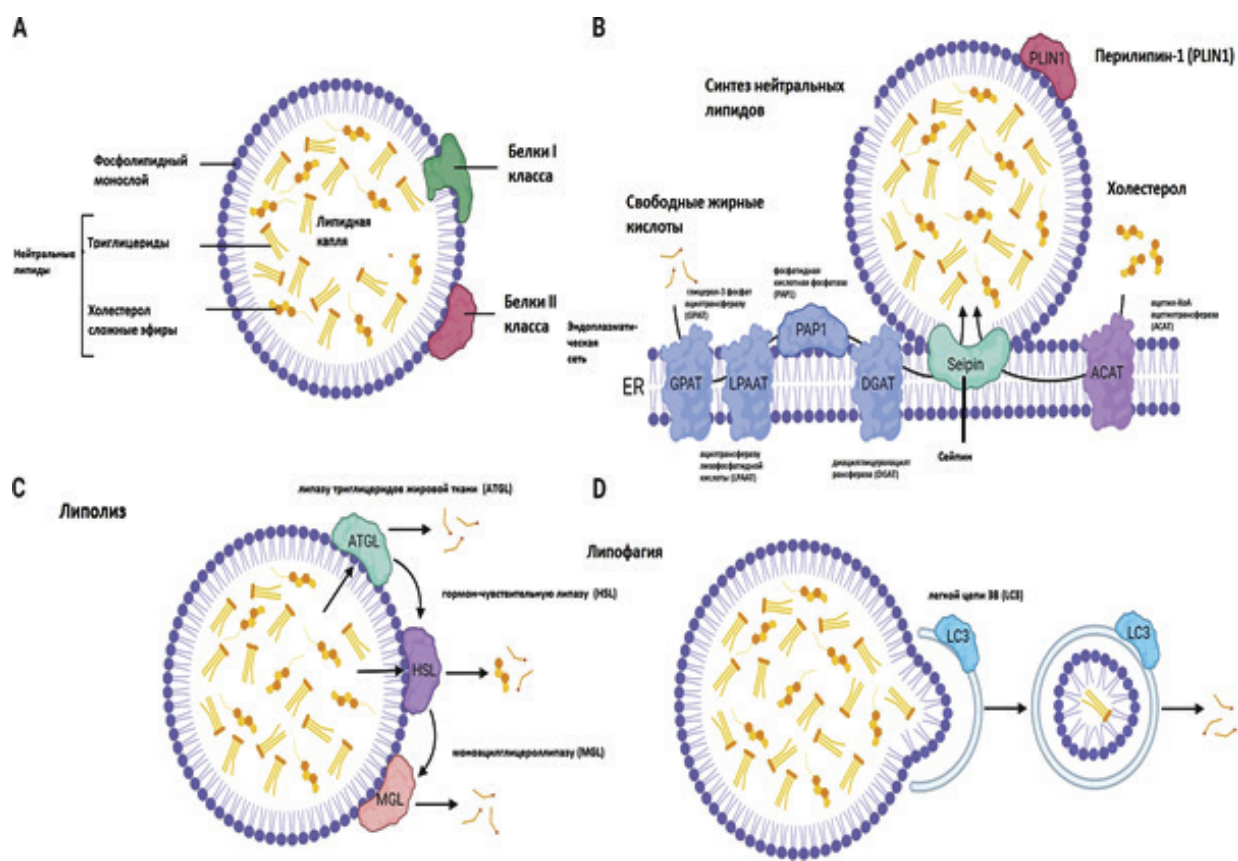


Рисунок 3 – Схема образования и оборота липидных капель [7–10]:

А) структура липидной капли, включающей два класса связывающих белков. Белки класса I через свою гидрофобную шпильку вставляются в фосфолипидный монослой, в то время как белки класса II связываются с поверхностью липидных капель через амфипатическую спираль или участок гидрофобных остатков;

Б) нейтральный синтез липидов. Свободные жирные кислоты и холестерин превращаются в триглицериды и холестерилэфиры, соответственно между листками мембраны эндоплазматической системы и входят в липидные капли. Важные ферменты в процессе включают глицерол-3-фосфат-ацилтрансферазу (GPAT); ацилтрансферазу лизофосфатидной кислоты (LPAAT), также известную, как 1-ацилглицерол-3-фосфат O-ацилтрансфераза (AGPAT); фосфатидная кислотная фосфатаза (PAP1); диацилглицеролацилтрансфераза (DGAT); ацетил-КоА ацилтрансфераза (ACAT). Сейпин локализуется на границе раздела эндоплазматический ретикулум (ER) – липидная капля, чтобы облегчить поток липидов в липидные капли. Липид-связывающие белки, такие как перилипин-1 (PLIN1), препятствуют гидролизу липазами нейтральных липидов, тем самым способствуя росту липидных капель;

С) липолиз включает гидролиз нейтральных липидов обратно в свободные жирные кислоты и холестерин и их высвобождение в цитозоль. Важные ферменты в этом процессе включают липазу триглицеридов жировой ткани (ATGL), гормон-чувствительную липазу (HSL) и моноацилглицероллипазу (MGL);

Д) липофагия включает в себя аутофагическую деградацию липидных капель и включает в себя механизмы, общие для макроавтофагии, такие как микротрубочки-ассоциированные белки 1A/1B легкой цепи 3В (LC3).

Гидролиз нейтральных липидов лизосомальными липазами высвобождает свободные жирные кислоты и холестерин. По размеру липидные капли могут быть от 20–40 нм до 100 мкм

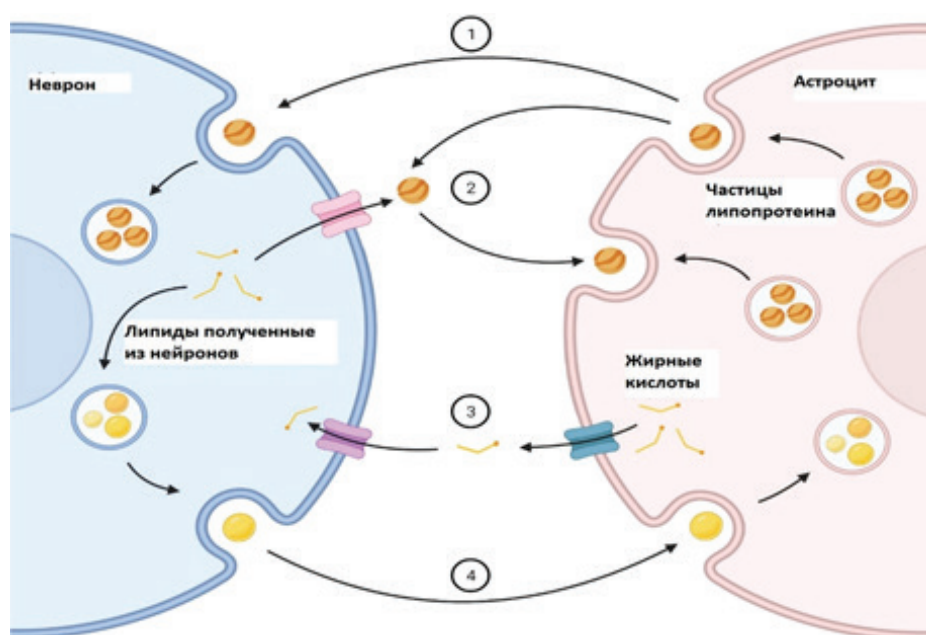


Рисунок 4 – Липидный обмен в нервной системе [11]

Таблица 2 – Классификация дислипидемии по ВОЗ [13]

Тип дислипидемии	Общий холестерин плазмы	ХС-ЛПНП	Триглицериды	Нарушение соотношений липопротеинов
I	Повышен	Понижен или нормальный	Повышены	Избыток хиломикрон
IIa	Повышен или нормальный	Понижен	Нормальный	Избыток ЛПНП
IIb	Повышен	Понижен	Повышены	Избыток ЛПНП и ЛПОНП
III	Повышен	Понижен или нормальный	Повышены	Избыток остатков хиломикрон и липопротеинов промежуточной плотности
IV	Повышен или нормальный	Нормальный	Повышены	Избыток ЛПНП
V	Повышен	Нормальный	Повышены	Избыток хиломикрон и ЛПОНП

Когда идет речь о нормальных показателях липидов крови у здоровых лиц, также надо учитывать пол, возраст, уровень АД, индекс Кетле, привычку к табакокурению, наследственную отягощенность по атеросклерозу и его осложнения. При наличии нескольких факторов риска атеросклероза у еще здорового человека подход к нормативам липидного состава тоже должен быть более строгим. Так, у здорового, но курящего мужчины, с наследственной отягощенностью по ЦВЗ и ИБС, ведущего сидячий образ жизни, с избыточной массой тела, нормы липидов крови должны быть более жесткими, чем

у здорового человека без указанных факторов риска [13].

Пол также влияет на уровень холестерина у больных с цереброваскулярными заболеваниями. У женщин чаще выявляется повышенный уровень холестерина, чем у мужчин, также уровень холестерина заметно повышается у женщин после климакса, чем до его наступления. Курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, предшествующее цереброваскулярное событие и повышение тяжести инсульта являются независимыми факторами риска рецидива инсульта [15,



Рисунок 5 – Роль липидов в патогенезе болезни Альцгеймера [21]

16]. Дислипидемия является одним из основных факторов прогрессирования цереброваскулярных заболеваний, но и хронических патологий почек [17]. Сочетание дислипидемии и хронических патологий почек в разы повышает риск развития и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний [18].

Липиды и нейродегенеративные заболевания

Болезнь Альцгеймера. Церебральные липиды составляют около 50 % от сухого веса головного мозга, это в очередной раз подтверждает, что мозг является богатым липидами органом [19]. Согласно всемирной статистике по болезни Альцгеймера, в 2015 г. по всему миру было зарегистрировано 46,8 млн случаев деменции в год, при этом 9,9 млн – новых случаев. Болезнь Альцгеймера является самым распространенным среди нейродегенеративных заболеваний и основной причиной деменции [20]. К ключевым клиническим признакам болезни Альцгеймера относятся: прогрессирующая потеря памяти, когнитивные нарушения и изменения поведения. В основе патогенеза болезни Альцгеймера лежит нарушение клиренса β -амилоидного пептида, отложение нейрофибриллярных клубочков и накопление амилоидного белка в старческих бляшках с последующим нарушением синаптических связей (рисунок 5).

В течение первых двух десятилетий человеческой жизни количество липидов в ЦНС увеличивается, а затем – после 50 лет – постепенно начинает уменьшаться [22]. Старение

вызывает изменения в распределении жировой ткани в сторону повышения уровня свободных жирных кислот, что является общей особенностью метаболического синдрома [23]. Существуют возрастные изменения липидного состава в различных областях головного мозга. У мужчин среднего возраста содержание насыщенных, полиненасыщенных и мононенасыщенных жирных кислот выше, в то время как полиненасыщенные жирные кислоты, включая арахидоновую и докозагексаеновую кислоты, уменьшаются, а мононенасыщенные жирные кислоты увеличиваются в сером веществе орбито-фронтальной коры в процессе старения. Старение неразрывно связано с воспалительными процессами. Во многих иммунных реакциях участвуют липидные медиаторы. Некоторые специализированные липидные медиаторы связаны с процессом старения [24]. Нарушение липидного гомеостаза связано со старением и вносит значительный вклад в патогенез болезни Альцгеймера, который наглядно продемонстрирован на рисунке 5.

Болезнь Паркинсона среди нейродегенеративных заболеваний по распространенности стоит на втором месте после болезни Альцгеймера и проявляется моторными и немоторными симптомами, среди немоторных симптомов когнитивные и вегетативные нарушения занимают лидирующее положение. Yi Lu с соавторами на основании проведенного систематического обзора выяснили что у больных с болезнью Паркинсона и здоровых лиц в составе общего

холестерина и триглицеридов выявлена значительная разница в сторону повышения у больных с болезнью Паркинсона, а в составе ЛПВП и ЛПНП не было значительной разницы в основной и контрольной группах [25].

Альфа-синуклеин является одним из основных элементов в патогенезе заболевания и происходящих молекулярных изменениях. Одним из факторов, способствующих накоплению альфа-синуклеина, являются свободные жирные кислоты, уровень которых значительно больше у больных с болезнью Паркинсона [26]. По данным Xісоу Н. и соавторов выявлена значимая корреляция между уровнем липидов и болезнью Паркинсона, но тем не менее установлены достоверные доказательства центральной роли липопротеидов в патогенезе болезни Паркинсона. В данное время полученные данные носят фрагментарный характер, необходимо более глубокое изучение молекулярных механизмов патогенеза болезни Паркинсона с участием липидов не только в периферической крови, но и в самом веществе головного и спинного мозга [27]. Fang F. и соавторы подтверждают, что более высокие уровни общего холестерина, ХС-ЛПНП и триглицеридов связаны с более низким риском развития болезни Паркинсона в будущем и дополнительно предполагают, что эти ассоциации могут быть причинно-следственными [28].

Синуклеопатия – это собирательное понятие таких болезней, как болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия, которые характеризуются накоплением фибриллированного альфа-синуклеина в пораженных участках [29, 30]. Альфа-синуклеин экспрессируется преимущественно в нейронах, однако при синуклеопатиях, в том числе при болезни Паркинсона, они образуют агрегации в глиальных клетках [31, 32].

Физиологическая функция альфа-синуклеина в глиальных клетках до конца не изучена, предполагается, что альфа-синуклеин участвует в активации врожденных иммунных систем, в которой участвуют микроглия и астроциты, а также регулируют метаболизм астроцитарных жирных кислот [33, 34]. В тканях головного мозга альфа-синуклеин в основном локализуется в пресинаптических терминалях [35]. Название

«синуклеин» был взят из-за его локализации в синапсе и ядерной оболочке [36]. Davidson и соавторы впервые показали что, альфа-синуклеин связывается с липосомами, содержащими кислые фосфолипиды [37]. Многие биохимические исследования [37–40] показали, что везикулы, содержащие кислые фосфолипиды, в том числе фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин, взаимодействуют с альфа-синуклеином.

Заключение. Нарушение обмена липидов является важным фактором риска развития и прогрессирования цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний. Риск возникновения повторных инсультов и смертности выше у больных с нарушением липидного обмена. Следовательно, своевременное выявление и коррекция нарушений липидного обмена являются перспективным направлением в плане профилактики как первичного, так и вторичного инсульта, а снижение колебаний липидных показателей может быть одним из важнейших подходов в плане предупреждения неблагоприятных цереброваскулярных осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. Изменения липидного профиля при возрастзависимых нейродегенеративных заболеваниях играет значительную роль в патогенезе и прогрессировании нейродегенерации и нарушении липидного гомеостаза. Все имеющиеся данные о роли липидов при нейродегенеративных заболеваниях носят фрагментарный характер, поэтому необходимо более глубокое изучение молекулярных механизмов патогенеза нейродегенеративных заболеваний с участием липидов не только в периферической крови, но и в самом веществе головного и спинного мозга.

Литература

1. Holmes M.V., Millwood I.Y., Kartsonaki C., Hil M.R., Bennet D.A., Boxall R., Guo Y., Xu X., Bian Z., Hu R., Walters R.G., Chen J., Ala-Korpela M., Parish S., Clarke R.J., Peto R., Collins R., Li L., Chen Z. & China Kadoorie Biobank Collaborative Group (2018). Lipids, Lipoproteins, and Metabolites and Risk of Myocardial Infarction and Stroke // Journal of the American College of Cardiology, 71(6), 620–632. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.006> (дата обращения: 11.07.2021).

2. Gu X., Li Y., Chen S., Yang X., Liu F., Li Y., Li J., Cao J., Liu X., Chen J., Shen C., Yu L., Huang J., Lam T.H., Fang X., He Y., Zhang X., Lu X., Wu S., Gu D. Association of Lipids With Ischemic and Hemorrhagic Stroke: A Prospective Cohort Study Among 267 500 Chinese // *Stroke*. 2019 Dec; 50 (12): 3376–3384.
3. Юсупов Ф.А. Хроническая ишемия головного мозга: от факторов риска до цереброваскулярных осложнений / Ф.А. Юсупов, Ш.Ж. Нурматов, Н.С. Абдыкалыкова [и др.] // *Бюллетень науки и практики*. 2021. Т. 7. № 6. С. 279–295. URL: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/67/30>. (дата обращения: 05.07.2021).
4. Кольман Ян. Липопротеины // *Наглядная биохимия* / Ян Кольман, Клаус-Генрих Рем, Юрген Вирт. 6-е изд. М.: Лаборатория знаний, 2019. 509 с. ISBN 978-5-00101-217-7.
5. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: в 2 т. М.: Мир, 2003.
6. Lee J.A., Hall B., Allsop J., Alqarni R., Allen S.P. Lipid metabolism in astrocytic structure and function // *Semin Cell Dev Biol*. 2021 Apr; 112: 123–136.
7. Ralhan I., Chang C.L., Lippincott-Schwartz J., Ioannou M.S. Lipid droplets in the nervous system // *J Cell Biol*. 2021 Jul 5; 220 (7):e202102136.
8. Olzmann J.A., Carvalho P. Динамика и функции липидных капель // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019 Mar; 20 (3): 137–155.
9. Walther T.C., Chung J., Farese R.V. Jr. Lipid Droplet Biogenesis // *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2017 Oct 6; 33: 491–510.
10. Marschallinger J., Iram T., Zardeneta M., Lee S.E., Lehallier B., Haney M.S., Pluvinage J.V., Mathur V., Hahn O., Morgens D.W., Kim J., Tevini J., Felder T.K., Wolinski H., Bertozzi C.R., Bassik M.C., Aigner L., Wyss-Coray T. Lipid-droplet-accumulating microglia represent a dysfunctional and proinflammatory state in the aging brain // *Nat Neurosci*. 2020 Feb; 23 (2): 194–208.
11. Lane-Donovan C., Philips G.T., Herz J. More than cholesterol transporters: lipoprotein receptors in CNS function and neurodegeneration // *Neuron*. 2014 Aug 20; 83 (4): 771–87.
12. Ioannou M.S., Z. Liu, and J. Lippincott-Schwartz. 2019b. A neuron-glia co-culture system for studying intercellular lipid transport // *Curr. Protoc. Cell Biol*. 84:e95. URL: <https://doi.org/10.1002/cpcb.95> (дата обращения: 01.07.2021).
13. Липовецкий Б. Дислипидемия, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга / Б. Липовецкий // *LitRes*. 2017.
14. Лях В.Д. Липидный спектр крови у пациентов с инсультом / В.Д. Лях, О.С. Стародубцева, А.В. Слободенюк // *Медицинский вестник МВД*. 2013. № 6. С. 73–75.
15. Kolmos M., Christoffersen L., & Kruuse C. (2021). Recurrent Ischemic Stroke-A Systematic Review and Meta-Analysis // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 30 (8), 105935.
16. Сабиров И.С. Взаимосвязь гипертриглицеридемии и типов ремоделирования левого желудочка у больных хронической болезнью почек / И.С. Сабиров, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин // *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91. № 6. С. 93–99. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000047
17. Айтбаев К.А. Особенности нарушений состава липидов сыворотки крови у больных с хронической патологией почек // К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018. № 63 (3). С. 152–158.
18. Муркамилов И.Т. Хроническая болезнь почек и цереброваскулярная патология / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, И.С. Сабиров [и др.] // *Дневник Казанской медицинской школы*. 2017. № 3. С. 76–80.
19. Sastry P.S. Lipids of nervous tissue: composition and metabolism // *Progress in lipid research*. 1985. № 24 (2). С. 69–176.
20. Prince M.J., Wimo A., Guerchet M.M., Ali G.C., Wu Y.T., Prina M. (2015). World Alzheimer Report 2015 – The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends.
21. Kao Y.C., Ho P.C., Tu Y.K., Jou I., Tsai K.J. Lipids and Alzheimer’s disease // *International journal of molecular sciences*. 2020. № 21(4). P. 1505.
22. Naudí A., Cabré R., Jové M., Ayala V., Gonzalo H., Portero-Otín M., ... & Pamplona R. Lipidomics of human brain aging and Alzheimer’s disease pathology // *International review of neurobiology*. 2015. № 122. P. 133–189.
23. Pararasa C., Bailey C.J., & Griffiths H.R. (2015). Ageing, adipose tissue, fatty acids and inflammation // *Biogerontology*. 16 (2). 235–248.
24. Fabiani M., Low K.A., Tan C.H., Zimmerman B., Fletcher M.A., Schneider-Garces N., ... & Gratton G. (2014). Taking the pulse of aging: Mapping pulse pressure and elasticity in cerebral arteries with optical methods // *Psychophysiology*. 51 (11). 1072–1088.
25. Lu Y., Jin X., & Zhao P. (2021). Serum lipids and the pathogenesis of Parkinson’s disease: A systematic review and meta-analysis // *International Journal of Clinical Practice*, 75 (4), e13865.
26. Черенков И.А. (2017). Уровень альфа-синуклеина, показатели липидного спектра

- и окислительного гомеостаза крови у пациентов с болезнью Паркинсона / И.А. Черенков, В.Г. Сергеев, Е.А. Мадера [и др.]. URL: <http://elibrary.udsu.ru/xmlui/handle/123456789/16651>
27. Xicoy H., Wieringa B., & Martens G.J. (2019). The role of lipids in Parkinson's disease // *Cells*, 8 (1), 27.
 28. Fang F., Zha Y., Hammar N., Shen X., Wirdefeldt K., Walldius G., & Mariosa D. (2019). Lipids, Apolipoproteins, and the risk of Parkinson disease: a prospective cohort study and a Mendelian randomization analysis // *Circulation research*, 125 (6), 643–652.
 29. Kalia L.V., Lang A.E. Parkinson's disease // *Lancet*. 2015, 386, 896–912.
 30. Galvin J.E., Lee V.M., Trojanowski J.Q. Synucleinopathies: clinical and pathological implications // *Arch. Neurol.* 2001, 58, 186–190.
 31. Wakabayashi K., Hayashi S., Yoshimoto M., Kudo H., & Takahashi H. (2000). NACP/ α -synuclein-positive filamentous inclusions in astrocytes and oligodendrocytes of Parkinson's disease brains // *Acta neuropathologica*, 99(1), 14–20.
 32. Braak H., Sastre M., & Del Tredici K. (2007). Development of α -synuclein immunoreactive astrocytes in the forebrain parallels stages of intraneuronal pathology in sporadic Parkinson's disease // *Acta neuropathologica*, 114(3), 231–241.
 33. Sorrentino Z.A., Giasson B.I., & Chakrabarty P. (2019). α -Synuclein and astrocytes: tracing the pathways from homeostasis to neurodegeneration in Lewy body disease // *Acta neuropathologica*, 138 (1), 1–21.
 34. Castagnet P.I., Golovko M.Y., Barcelo-Coblijn G.C., Nussbaum R.L., & Murphy E.J. (2005). Fatty acid incorporation is decreased in astrocytes cultured from α -synuclein gene-ablated mice // *Journal of neurochemistry*, 94 (3), 839–849.
 35. George J.M., Jin H., Woods W.S., & Clayton D.F. (1995). Characterization of a novel protein regulated during the critical period for song learning in the zebra finch // *Neuron*, 15 (2), 361–372.
 36. Mori A., Imai Y., & Hattori N. (2020). Lipids: Key players that modulate α -synuclein toxicity and neurodegeneration in Parkinson's disease // *International journal of molecular sciences*, 21 (9), 3301.
 37. Davidson W.S., Jonas A., Clayton D.F., & George J.M. (1998). Stabilization of α -synuclein secondary structure upon binding to synthetic membranes // *Journal of Biological Chemistry*, 273 (16), 9443–9449.
 38. Perrin R.J., Woods W.S., Clayton D.F., & George J.M. (2000). Interaction of human α -synuclein and Parkinson's disease variants with phospholipids: structural analysis using site-directed mutagenesis // *Journal of Biological Chemistry*, 275 (44), 34393–34398.
 39. Kubo S. I., Nemani V.M., Chalkley R.J., Anthony M.D., Hattori N., Mizuno Y., ... & Fortin D.L. (2005). A combinatorial code for the interaction of α -synuclein with membranes // *Journal of Biological Chemistry*, 280 (36), 31664–31672.
 40. Middleton E.R., & Rhoades E. (2010). Effects of curvature and composition on α -synuclein binding to lipid vesicles // *Biophysical journal*, 99 (7), 2279–2288.