

68 [55; 80] достоверно отличались от значений больных во 2-й группе (соответственно 6,6 [5,9; 7,6], 1,08 [1,02; 1,21] и 25 [20; 51], $p < 0,05$).

Были обнаружены достоверные корреляционные взаимосвязи между LAR-индексом и биологическим возрастом ($r = 0,29$; $p < 0,05$), ожирением ($r = 0,6$; $p < 0,05$), наличием МС ($r = 0,44$; $p < 0,05$), ИМТ ($r = 0,74$; $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,83$; $p < 0,05$), САД ($r = 0,35$; $p < 0,05$), ДАД ($r = 0,22$; $p < 0,05$), содержанием обще-

го холестерина ($r = 0,2$; $p < 0,05$), глюкозы ($r = 0,3$; $p < 0,05$), CAVI ($r = 0,2$; $p < 0,05$) и VA ($r = 0,2$; $p < 0,05$).

Заключение. LAR-индекс значимо повышен у больных МС. Данный интегральный метаболический индекс взаимосвязан с основными антропометрическими, биохимическими кардио-метаболическими маркерами, уровнем САД и ДАД, а также маркерами сосудистой жесткости — индексом CAVI и сосудистым возрастом.

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-3-280-282

Изменения состава эндотелиального гликокаликса при атеросклерозе сонных артерий человека

П.Е. Евстигнеева¹, Л.В. Смагина¹, А.В. Светликов², С.В. Лукин², С.В. Мальцева¹,
П.В. Пигаревский¹, А.Д. Денисенко¹, Д.А. Таянский¹, И.В. Воронкина¹

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА России, г. Санкт-Петербург, Россия

Эндотелий выполняет важную роль в регуляции сосудистого гомеостаза, являясь непосредственной зоной контакта между циркулирующей кровью и прилегающими к сосудистой стенке тканями. При этом на монослой эндотелиальных клеток сосудистой стенки действуют механические силы, вызываемые изменениями параметров кровотока. При поражении сосудов под действием патологических факторов в первую очередь происходит деструкция эндотелиального гликокаликса (ЭГ). Это является важным для начала и дальнейшего развития атеросклеротического поражения сосудов.

В настоящее время установлено, что ЭГ является высокоорганизованной пространственной сетью, основные компоненты которой — мембранные гликопротеины, протеогликаны (ПГ), гликозаминогликаны (ГАГ) и целый ряд ассоциированных с ними растворимых белков внеклеточного матрикса (ВКМ). Эти компоненты интегрированы в единую систему, которая обеспечивает целостность структуры сосудистого русла и направлена на поддержание физиологических функций органов. Определенные комбинации дисахаридов образуют различные типы ГАГ: гепарансульфаты (составляют от 50 до 90 % ГАГ в ЭГ), хондроитинсульфаты, дерматансульфат, кератансульфат и гиалуронан (гиалуроновая кислота). Связываясь с поверхностью эндотелиальной клетки, эти линейные полидисперсные полисахариды присоединяются к коровым белкам и образуют ПГ, которые далее различаются по типу и количеству сульфатных цепей — синдеканы и глипиканы, ко-

которые, в свою очередь, являются основными протеогликанами, формирующими скелет ЭГ. ПГ взаимодействуют с различными факторами роста, цитокинами, рецепторами клеточной поверхности и другими молекулами ВКМ. Через это взаимодействие ПГ участвуют во многих процессах, включая проведение сигнала, пролиферацию, миграцию, дифференцировку и апоптоз клеток [4–6]). Гликопротеины представляют собой мембранные белки, к ядру которых прикреплены короткие разветвленные олигосахариды. Основные гликопротеины гликокаликса — селектины и интегрины. Кроме того, ЭГ включает в себя разнообразные биологически активные молекулы, такие как внеклеточные ферменты, различные цитокины и факторы роста. Под действием специфических протеаз, воспалительных клеток и медиаторов (таких как матричные металлопротеиназы (ММП) и интерлейкины), вследствие изменения параметров кровотока или действия сигнальных молекул происходит постоянное изменение профиля экспрессии молекул апикальной поверхности эндотелиальных клеток и толщины ЭГ [1–3]. Эти изменения могут оказывать влияние на инициацию атеросклероза, поскольку гликокаликс, содержащий в себе различные рецепторы и участвующий в сигналинге, первым контактирует с веществами и клетками, находящимися в кровяном русле. Поврежденный гликокаликс теряет барьерную функцию, увеличивая сосудистую проницаемость. Повреждение гликокалик-

са связано с притоком липопротеинов и других белков плазмы крови в интиму и адгезией лейкоцитов к эндотелию. Отрицательный заряд ПГ играет важную роль в связывании и удержании положительно заряженных липопротеинов низкой плотности в интиме артерии, что является важным в иницировании образования бляшки.

Роль ЭГ в формировании атеросклероза давно является предметом обсуждения. Содержание ПГ в нормальном сосуде достаточно низкое, около 4 % от всего количества ВКМ. При раннем атеросклерозе их содержание резко увеличивается до 50 % и в поздних бляшках — до 20 % [5]. В связи с вышеизложенным, представляло интерес изучение роли отдельных компонентов гликокаликса, таких как ПГ, на начальных этапах развития атеросклероза.

Исследование было выполнено на биоптатах атеросклеротических бляшек (АСБ) сонных артерий человека (6 образцов от разных пациентов). Контролем были биоптаты прилегающей к АСБ здоровой ткани сонной артерии тех же пациентов. Материал для исследования получали интраоперационно при каротидной эндартерэктомии. Тип бляшки (стабильная/нестабильная) определяли гистологически при окраске гематоксилином и эозином. Общие ПГ в биоптатах выявляли альциановым синим, локализацию версикана и синдекана — иммуногистохимически. Образцы тканей гомогенизировали, после чего получали растворимую (супернатант) и нерастворимую части (осадок). Контрольные образцы объединяли в единый пул в связи с их малыми размерами. Идентификацию в гомогенатах компонентов ВКМ (коллагенов I и IV типов, эластина, ламинина, декорина, версикана, бигликана, хондроитинсульфата, ММП-3 и -12) проводили методом вестерн-блоттинга. Активность ММП-1, -2 и -9 определяли зимографически в супернатантах.

Результаты. Выяснилось, что про-форма ММП-1 неактивна в нормальной ткани, но определяется в АСБ, про-форма ММП-2 присутствует во всех образцах, ее количество немного повышается в АСБ, где определяется также ее активированная форма. Про-форма ММП-9 выявляется во всех образцах, при этом в АСБ содержание активной формы ММП-9 также повышено.

В нерастворимых фракциях идентифицируются все перечисленные компоненты ВКМ. ММП-12 содержится практически во всех стабильных АСБ, в нестабильных выявляется в меньшем количестве, а в ткани без патологии она не идентифицируется. Наоборот, количество ММП-3 в АСБ снижено по сравнению с контролем.

Содержание декорина в АСБ снижено по сравнению с нормальной тканью, в большей мере — в стабильных АСБ. И наоборот, версикан, как и являющийся его компонентом хондроитинсульфат, в АСБ содержится в большем количестве, чем в непораженной сосудистой стенке. Содержание бигликана в АСБ выше, чем в ткани без патологии, но без различий между типами АСБ. Коллаген I в АСБ выявляется в меньшем количестве и более фрагментирован, чем в нормальной ткани. Общее содержание эластина во всех случаях примерно одинаковое. Коллаген IV в АСБ также выявляется в виде отдельных фрагментов, что может указывать на повреждение базальной мембраны. Ламинин обнаруживается в меньшем количестве в АСБ, чем в неповрежденной ткани, причем он практически отсутствует в нестабильной АСБ, что также свидетельствует о повреждении базальной мембраны эндотелия.

Согласно иммуногистохимическому исследованию, синдекан выявляется в межклеточном веществе стенки капилляров как в нормальной ткани, так и в АСБ. В ткани нестабильной АСБ обнаруживаются дискретные отложения синдекана в цитоплазме, предположительно, в вакуолях эндотелиальных клеток, выстилающих стенку микрососудов в покрышке. Версикан же в ткани АСБ проявляется с большей интенсивностью, чем в непораженной ткани, где практически не присутствует. Выявляется он в поверхностном слое покрышки стабильной АСБ, в нестабильной же бляшке обнаруживается в отдельных клетках в районе атероматозного ядра.

По литературным данным, версикан может регулировать воспалительный процесс в АСБ путем взаимодействия с молекулами адгезии и хемокинами [4], в то время как синдекан принимает участие в процессах неоваскуляризации.

Заключение. Полученные результаты показали, что количество и состояние ПГ гликокаликса и некоторых белков базальной мембраны в образцах каротидных бляшек и в нормальной ткани сосудов существенно различаются, кроме того, существуют различия в содержании отдельных ПГ между образцами нестабильной и стабильной АСБ. При этом для стабильных бляшек выявлено большое различие между пациентами, что, вероятно, объясняется их индивидуальными особенностями, различиями в терапии и в сопутствующих заболеваниях.

Ограничением данного исследования является небольшой объем выборки; на дальнейшем этапе работы будет собрано дополнительное количество образцов АСБ и проведен более углубленный анализ состояния гликокаликса при

каротидном атеросклерозе. В частности, предполагается изучение взаимосвязей между состоянием гликокаликса и выраженностью, стадийностью и клеточностью атеросклеротических поражений.

Работа выполнялась по Госзаданию (шифр № FGWG-2022-0003).

Литература

1. Brands J., van Teeffelen J.W., van den Berg B., Vink H. Role for glycocalyx perturbation in atherosclerosis development and associated microvascular dysfunction. *Future Lipidology*, 2007; 2 (5): 527–534.
2. Huxley V.H., Williams D.A. Role of a glycocalyx on coronary arteriole permeability to proteins: evidence from enzyme treatments. *Am. J. Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, 2000; 278 (4): H1177–H1185.
3. Lipowsky H.H. The Endothelial Glycocalyx as a Barrier to Leukocyte Adhesion and Its Mediation by Extracellular Proteases. *Ann. Biomed. Eng.*, 2012; 40: 840–848.
4. Theocharis A.D., Skandalis S.S., Gialeli C., Karamanos N.K. Extracellular matrix structure. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2016; 97: 4–27.
5. Wight T.N. A role for proteoglycans in vascular disease. *Matrix Biology*, 2018; 71: 396–420. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.019>
6. Yue B. Biology of the extracellular matrix: an overview. *J. Glaucoma*, 2014; S20.

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-3-282-283

Связь биомаркеров воспаления с показателями липидного обмена в патогенезе хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса у больных сахарным диабетом

Л.С. Ефремова, Л.В. Васильева

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, г. Воронеж, Россия

Введение. В патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом (СД) важную роль играет воспаление. Биомаркер воспаления – фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-α) – поддерживает хронический иммуновоспалительный процесс, что способствует усилению эндотелиальной дисфункции, развитию метаболических нарушений и прогрессированию ХСН. Биомаркер внутрисосудистого воспаления – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (ЛП-ФЛА2) – участвует в процессе атерогенеза, способствует атеросклеротическому поражению сосудов, вызывая модификацию липидов. Патогенетические механизмы, выявляемые при атеросклерозе и СД, указывают на взаимосвязь этих процессов. Однако в патогенезе ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ) у больных СД связь биомаркеров воспаления с показателями липидного обмена изучена недостаточно.

Цель: изучить связь биомаркеров воспаления ФНО-α и ЛП-ФЛА2 с показателями липидного обмена в патогенезе ХСНунФВ у больных СД.

Материал и методы. Обследовано 78 больных, 40 мужчин (51,3 %) и 38 женщин (48,7 %) в возрасте от 46 до 73 лет с диагнозом СД и ХСНунФВ (ФВ = 41–49 %), с I и II функциональным классом (ФК) ХСН по NYHA. Контрольную группу (КГ) составили 30 чел. Больным проведено биохимическое исследование

крови, определены показатели липидного обмена: содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Сывороточный уровень ФНО-α и ЛП-ФЛА2 определяли методом ИФА. Больные разделены на две группы: 1-я группа – больные СД и ХСНунФВ, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), 37 человек (47,4 %), 2-я группа – больные СД и ХСНунФВ, 41 человек (52,6 %).

Результаты. Выявлено значимое повышение сывороточного уровня биомаркеров воспаления по сравнению с КГ и их нарастание с увеличением ФК ХСН. Содержание ФНО-α у больных с I ФК ХСН превышал таковой КГ на 37,4 %, у больных со II ФК ХСН – на 68,3 % ($p < 0,05$). Уровень ЛП-ФЛА2 у больных с I ФК ХСН был выше уровня КГ на 41,6 %, у больных со II ФК ХСН – на 81,2 % ($p < 0,05$). Сывороточный уровень ЛП-ФЛА2 и ФНО-α у больных 1-й группы значимо превышали таковые 2-й группы: ФНО-α на 63,9 %, ЛП-ФЛА2 на 78,4 % ($p < 0,05$). Выявлена положительная корреляция между содержанием ЛП-ФЛА2 и ОХ ($r = 0,35$; $p = 0,038$), ТГ ($r = 0,23$; $p = 0,029$), ЛПНП ($r = 0,34$; $p = 0,028$), ЛПВП ($r = 0,27$; $p = 0,012$), между концентрацией ФНО-α и ТГ ($r = 0,21$; $p = 0,039$), ЛПНП ($r = 0,24$; $p = 0,023$).

Заключение. При прогрессировании ХСН у больных СД и ХСНунФВ происходит усиление