

выше у женщин, частота МС – в 12 и 7, АГ – в 1,5 и 1,7, АО – в 3,2 и 1,6 раза соответственно. Полученные закономерности соответствуют литературным данным о патогенетических механизмах развития метаболических нарушений в связи с феноменом ИР [8].

**Заключение.** Длительное на протяжении жизни воздействие на организм человека метаболических факторов риска (АО, ИР и др.) приводит к развитию МС, СД2 и ССЗ, что находит отражение в неблагоприятной динамике лабораторных показателей, в частности, ХС нЛПВП, индекса атерогенности ХС нЛПВП/ХС ЛПВП и индекса ТуГ, мониторингирование которых иллюстрирует прелюдию и финал кардиометаболического континуума. По-видимому, по мере накопления доказательной базы комбинация показателей ХС нЛПВП и индекса ТуГ может рассматриваться как маркер МС, СД2 и других метаболических нарушений на индивидуальном и популяционном уровнях.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность всем сотрудникам НИИТПМ – филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», участвовавшим в популяционном скрининге.

**Финансирование.** Проект НАРПЕЕ поддержан грантами Wellcome Trust, UK064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z, грантом РФФИ 14-45-00030. Настоящий анализ поддержан бюджетной темой НИИТПМ – филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН» ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № 122031700094–5.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Khan S.U., Khan M.U., Valavoor S., Khan M.S. et al. Association of lowering apolipoprotein B with cardiovascular outcomes across various lipid-lowering therapies: Systematic review and meta-analysis of trials. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2020; 27 (12): 1255–1268. <https://doi.org/10.1177/2047487319871733>
2. Hu H., Fukunaga A., Yokoya T., Nakagawa T. et al. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Disease: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational HealthStudy. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2022; 29 (9): 1295–1306. <https://doi.org/10.5551/jat.63118>
3. Brunner F.J., Waldeyer C., Ojeda F., Salomaa V. et al. Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet*, 2019 Dec 14; 394 (10215): 2173–2183. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32519-X
4. Lee S.H., Kwon H.S., Park Y.M., Ha H.S., Jeong S.H. et al. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: the Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *PLoS ONE*, 2014; 9 (2): e90430. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090430>
5. Salazar J., Bermúdez V., Calvo M. et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Research*, 2018; 6: 1337. doi: 10.12688/f1000research.12170.3
6. Lopez-Jaramillo P., Gomez-Arbelaes D., Martinez-Bello D., Abat M.E.M. et al. Association of the triglyceride glucose index as a measure of insulin resistance with mortality and cardiovascular disease in populations from five continents (PURE study): a prospective cohort study. *Lancet Healthy Longev*, 2023; 4 (1): e23–e33. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00247-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00247-1)
7. Liu X., Tan Z., Huang Y., Zhao H., Liu M. et al. Relationship between the triglyceride-glucose index and risk of cardiovascular diseases and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2022; 21 (1): 124. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01546-0>
8. Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Белова К.М. Роль триглицеридно-глюкозного индекса в определении сердечно-сосудистого и метаболического прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Мед. совет*, 2023; 17 (9): 47–57. <https://doi.org/10.21518/ms2023-172>

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-3-313-315

## Маркеры эндотелиальной дисфункции в клеточных культурах эндотелия при генотоксической нагрузке

М.Ю. Синицкий<sup>1</sup>, А.В. Синицкая<sup>1</sup>, Д.К. Шишкова<sup>1</sup>, М.А. Асанов<sup>1</sup>, М.В. Хуторная<sup>1</sup>,  
А.Е. Тупикин<sup>2</sup>, М.Р. Кабилов<sup>2</sup>, А.В. Понасенко

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск, Россия

**Введение.** Доказано, что повреждение эндотелия является обязательным инициирующим фактором развития атеросклероза [1]. Для понимания развития и течения данной патологии

принципиально детально знать механизмы действия триггеров повреждения эндотелия, к которым, помимо классических факторов риска, можно отнести генотоксический стресс и по-

вреждения ДНК [2]. Накопление мутаций является естественным физиологическим процессом, усугубляемым действием на организм человека различных генотоксических факторов как эндогенной (бифункциональные альдегиды, образующиеся в результате перекисного окисления липидов и биосинтеза простогландинов; азотистая кислота, являющаяся побочным продуктом метаболизма нитритов, поступивших в организм с пищей, а также образующаяся в результате взаимодействия с водой оксида азота; свободные радикалы, образующиеся в результате окислительного стресса), так и экзогенной природы (альдегиды и акролеин, присутствующие в пищевых добавках, пестицидах, табачном дыме и выхлопных газах; алкилгалогениды, алкены, спирты, кетоны, эфиры и сульфиды, поступающие в окружающую среду с промышленными отходами; ионизирующая радиация). Учитывая возрастающую генотоксическую нагрузку на население, понимание вклада генотоксического стресса в развитие эндотелиальной дисфункции является чрезвычайно актуальным для современной биомедицинской науки.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на коммерческих культурах первичных эндотелиальных клеток коронарной (HCAEC) и внутренней грудной (HITAEC) артерий человека, в течение 6 часов экспонированных мутагеном алкилирующего механизма действия митомицином С (ММС) в концентрации 500 нг/мл (экспериментальная группа) или 0,9 % NaCl (контроль). Уровень генотоксического стресса в клеточных культурах оценивали с помощью микроядерного теста с блоком цитокинеза. Экспрессию генов-маркеров эндотелиальной дисфункции определяли с помощью метода количественной ПЦР. Протеомный профиль анализировали с помощью дот-блоттинга с использованием наборов Human Inflammation Antibody Array (Abcam, США), Human Chemokine Antibody Array (Abcam, США), Human Cytokine Array (R&D Systems, США), Human Angiogenesis Array (R&D Systems, США) и Human Cell Stress Array Kit (R&D Systems, США). С целью оценки ключевых генов и сигнальных путей, вовлеченных в формирование ММС-индуцированной эндотелиальной дисфункции, на базе ЦКП «Геномика» (г. Новосибирск, Россия) было проведено полнотранскриптомное секвенирование (RNA-seq) клеток HCAEC и HITAEC. Клетки лизировали тризолом (Invitrogen, США) с последующим выделением тотальной РНК с помощью набора PureLink RNA Micro Kit (Life Technologies, США). Далее проводили очистку мРНК с помощью набора NEBNext® Poly(A) mRNA Magnetic Isolation Module (NEB, США)

и подготовку ДНК библиотек с использованием набора MGIEasy RNA Directional Library Prep Set (MGI Tech Co., Ltd., Китай). Секвенирование осуществляли на NGS-секвенаторе MGISEQ-2000 (MGI Tech Co., Ltd., Китай). Биоинформатический анализ выполняли в программе CLC Genomic Workbench 21.0.5 (Qiagen, Германия).

**Результаты.** Экспериментальные клетки HCAEC и HITAEC характеризуются повышенной частотой микроядер, нуклеоплазменных мостов и ядерных протрузий по сравнению с контролем, что свидетельствует о ярко выраженном генотоксическом стрессе, развивающемся в ответ на экспозицию ММС. В клетках HCAEC и HITAEC, экспонированных ММС, отмечается повышенная экспрессия генов *VCAM1*, *ICAM1*, *SELE*, *IL6*, *IL8*, *CXCL1*, *SNAI2* и сниженная экспрессия *CDH5*, *ZEB1*, *VWF* относительно контроля. В экспериментальных клетках HCAEC также было отмечено увеличение экспрессии генов *CCL2*, *PLAU*, *PLAT*, *SERPINE1*, а в клетках HITAEC – гена *TWIST1*. В обеих изученных клеточных линиях, экспонированных ММС, отмечено увеличение секреции белков MIF, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, Serpin E1 и PDGF-BB, снижение уровня TIMP-1, PTX-3 и TSP-1, а также отсутствие различий в продукции MIP-1 $\beta$  относительно контроля. Белок TIMP-2 синтезировался активнее в экспонированных ММС клетках HCAEC, но не в клетках HITAEC. Белок sTNF RI был отмечен только в клетках HCAEC, в которых он экспрессировался на одинаковом уровне и в контроле, и в эксперименте, а белки HSP-60, HSP-70 и тиоредоксин-1 – только в клетках HITAEC, где их экспрессия была повышена в эксперименте относительно контроля. В результате проведенного полнотранскриптомного секвенирования идентифицировано 56 дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГов) с повышенной экспрессией и 6 ДЭГов с пониженной экспрессией (абсолютное изменение экспрессии  $\geq 2$ ,  $p < 0,05$  с поправкой FDR) в HCAEC, экспонированных ММС, по сравнению с контрольной группой; в HITAEC был обнаружен только один ДЭГ. После анализа обогащения Gene Ontology, ДЭГи в HCAEC были классифицированы по 25 функциональным группам биологических процессов, тогда как в HITAEC статистически значимых групп не обнаружено. Выделены четыре группы, содержащие более 50 % ДЭГов («передача сигнала», «ответ на раздражитель», «биологическая регуляция», «регуляция биологических процессов»). Установлены сигнальные пути, вовлеченные в формирование ММС-индуцированной эндотелиальной дисфункции: p53, GAS6/AXL,

JNK/SAPK, PI3K/AKT, репарация ДНК, воспалительная активация, миграция и дифференцировка эндотелиальных клеток, регуляция воспалительного ответа и апоптоза, адгезия мононуклеарных фракций крови к эндотелию.

**Заключение.** В эксперименте *in vitro* ММС-индуцированный генотоксический стресс ассоциирован с провоспалительной и протромботической активацией эндотелия, а также с инициацией эндотелиально-мезенхимального перехода, что свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции в ответ на повреждение ДНК и позволяет рассматривать генотоксический стресс в качестве одного из факторов риска данного процесса. Кроме того, были обнаружены потенциальные ДЭГи и сигнальные пути, лежащие в основе индуцированной генотоксическим стрессом эндотелиальной дисфункции, что позволяет лучше понять фундаментальные основы атероге-

неза и помочь в обосновании генотоксического стресса как нового фактора риска атеросклероза.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-10052 «Молекулярные механизмы развития эндотелиальной дисфункции в ответ на генотоксический стресс», <https://rscf.ru/project/21-75-10052/>.

### Литература

1. Bertani F., di Francesco D., Corrado M.D., Talmon M., Fresu L.G., Boccafoschi F. (2021) Paracrine Shear-Stress-Dependent Signaling from Endothelial Cells Affects Downstream Endothelial Function and Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021; 22: 13300.
2. Кутихин А.Г., Сеницкий М.Ю., Понасенко А.В. Роль мутагенеза в развитии атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2017; 6 (1): 92–101.

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-3-315-316

## Изучение С-реактивного белка и С3-компонента комплемента у больных острым инфарктом миокарда с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа

Я.Г. Спирякина

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

**Введение.** Воспалительные реакции участвуют в развитии атеросклероза, поражении сосудов сердца и развитии инфаркта миокарда. Повреждение эндотелия коронарных сосудов, связанное с гиперлипидемией, гипертензией и/или ангиопластикой, приводит к дисфункции эндотелиальных клеток, экспрессии молекул адгезии и воспалительной клеточной инфильтрации. Хроническое воспаление сосудистой стенки сопровождается не только прогрессирующим стенозом просвета, но и нестабильностью бляшки. С-реактивный белок является надежным ранним индикатором воспаления или повреждения [1]. Исследования продемонстрировали прямую корреляцию между острым инфарктом миокарда и повышением содержания С-реактивного белка, постинфарктными нежелательными явлениями и размером инфаркта миокарда. С-реактивный белок локализован в интиме атеросклеротических бляшек и активирует комплемент при ранних поражениях. Выраженность воспаления влияет на риск развития осложнений [2]. Факторы воспаления могут являться маркерами прогноза острого инфаркта миокарда. Установлено, что осложненное течение заболевания сопровождается более выраженным воспалением.

В то же время уровень медиаторов воспаления коррелирует с размерами инфаркта миокарда. Каскад комплемента является неотъемлемой частью защиты первой линии и врожденного иммунитета, играет важную роль в иммунном ответе при остром инфаркте миокарда. Повреждение тканей миокарда служит мощным активатором системы комплемента, который затем способствует повреждению тканей, вызывая инфильтрацию иммунных клеток и формирование мембраноатакующего комплекса на клетках-хозяевах в ишемической области. Некротические клетки выделяют протеолитические ферменты, которые могут напрямую расщеплять и активировать компоненты комплемента [3]. На выраженность воспаления могут оказывать влияние ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена. Проведенные ранее исследования свидетельствуют о том, что факторы риска усиливают выраженность внутрисосудистого воспаления, что в свою очередь ускоряет развитие атеросклеротического поражения кардиальных сосудов [4, 5].

**Цель:** определить уровень белков острой фазы воспаления у больных острым инфарктом миокарда с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.