

ЭКСПРЕССИЯ ФЕРМЕНТОВ СИНТЕЗА ЦЕРАМИДОВ *DE NOVO* В ЛОКАЛЬНЫХ ЖИРОВЫХ ДЕПО СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Дылева Ю.А., Груздева О.В., Белик Е.В., Учасова Е.Г., Понасенко А.В., Иванов С.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

ВВЕДЕНИЕ

Церамиды — биоактивные липиды, которые являются не только структурными компонентами клеточных мембран, но и вторичными мессенджерами в передаче клеточных сигналов. Церамиды ассоциированы с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, могут быть независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий и проатерогенными медиаторами. Однако должного внимания проблеме накопления церамидов в жировой ткани (ЖТ) сердца не уделено, в то время как накопление церамидов в адипоцитах эпикардиальной и периваскулярной ЖТ при ишемической болезни сердца (ИБС) представляет особый интерес, поскольку они локализованы в непосредственной близости от коронарных сосудов и очага поражения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить экспрессию ферментов биосинтеза церамидов *de novo* в жировой ткани сердца различной локализации у больных ишемической болезнью сердца и приобретёнными пороками сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 30 пациентов с ИБС; группу сравнения составили 30 пациентов с приобретёнными клапанными пороками (аортальным стенозом/недостаточностью) без ИБС. Во время операции были получены биоптаты подкожной, эпикардиальной, периваскулярной ЖТ (ПЖТ, ЭЖТ, ПВАТ соответственно). Экспрессию генов, кодирующих ферменты синтеза церамидов *de novo* (субъединицы серинпальмитойл-трансфераз C1 и C2 *SPTLC1*, *SPTLC2*; церамидсинтазы 1–6: *CERS1–6*; дигидроцерамиддесатуразы *DEGS1*), оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) в реальном времени с праймерами, синтезированными ком-

панией «Евроген» (Москва, Россия) на системе ViiA 7 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США). Статистический анализ результатов проводили с помощью GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты с ИБС характеризовались более высоким уровнем мРНК *SPTLC1* в ЖТ подкожной и эпикардиальной локализации и мРНК *SPTLC2* в ЭЖТ. Экспрессия *DEGS1* была максимальной в ПЖТ и ЭЖТ. Экспрессия генов церамидсинтаз в ЖТ больных с ИБС имела тканеспецифические особенности. Экспрессия гена *CERS1*, кодирующего фермент церамидсинтазу 1, которая продуцирует церамиды с остатком жирной кислоты в своём составе длиной в 18 атомов углерода (C18), экспрессия *CERS5* и *CERS6*, кодирующих церамидсинтазы 5 и 6, синтезирующих церамиды C14–C16 была максимальной в эпикардиальных адипоцитах. При этом экспрессия *CERS5* была выше, чем экспрессия *CERS6*. Генная экспрессия *CERS2*, кодирующего фермент церамидсинтазу-2, которая продуцирует длинноцепочечные церамиды и присоединяет C20–C24 жирный ацил-КоА к сфингоидному основанию в церамиде, была максимальной в подкожных адипоцитах. В то же время периваскулярная ЖТ характеризовалась более высокой экспрессией генов *CERS4* и *CERS3*, которые синтезируют очень длинноцепочечные церамиды C26 и выше. В группе пациентов с клапанными пороками образцы ЖТ не различались по уровню мРНК *SPTLC1*, *SPTLC2*, *CERS1*, *CERS2*, *CERS5* и *CERS6*. Однако в ЭЖТ отмечалась высокая экспрессия *CERS4* и *DEGS1*, в ПВАТ — *CERS3* и *CERS4*. При сравнении уровня экспрессии генов ферментов синтеза церамидов между двумя исследуемыми группами получено, что у больных ИБС уровень мРНК *SPTLC1* в ПЖТ и ЭЖТ, *SPTLC2* в ЭЖТ, *CERS2* во всех видах ЖТ, *CERS4* и *CERS5* в ЭЖТ, *DEGS1* в ПЖТ и ЭЖТ был выше в сравнении с пациентами с пороками клапанов сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регионарные жировые депо сердца различались по уровню экспрессии ферментов биосинтеза керамидов *de novo*. Полученные результаты свидетель-

ствуют об активации синтеза керамидов по этому пути в адипоцитах преимущественно эпикардимальной локализации при коронарогенной патологии, что может способствовать накоплению длинноцепочечных керамидов в ЖТ этой локализации.

EXPRESSION OF ENZYMES OF *DE NOVO* CERAMIDE SYNTHESIS IN LOCAL HEART FAT DEPO IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V., Belik E.V., Uchasova E.G., Ponasenkov A.V., Ivanov S.V.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

BACKGROUND

Ceramides are bioactive lipids that are not only structural components of cell membranes, but also second messengers in the transmission of cell signals. Ceramides are associated with risk factors for cardiovascular disease, may be independent predictors of cardiovascular events and proatherogenic mediators. However, due attention has not been paid to the problem of ceramide accumulation in the adipose tissue of the heart, while the accumulation of ceramides in adipocytes of epicardial and perivascular adipose tissue in coronary heart disease (CHD) is of particular interest, since they are localized in close proximity to the coronary vessels and the focus of the lesion.

THE AIM

To evaluate the expression of *de novo* ceramide biosynthesis enzymes in the adipose tissue of the heart of various locations in patients with coronary heart disease and acquired heart defects.

MATERIALS AND METHODS

The study included 30 patients with CHD, the group of comparison consisted of 30 patients with acquired valvular disease (aortic stenosis/insufficiency) without CHD. During the operation, biopsies of subcutaneous, epicardial and perivascular adipose tissue were obtained. Expression of genes encoding *de novo* ceramide synthesis enzymes (subunits of C1 and C2 serine palmitoyltransferases: *SPTLC1*, *SPTLC2*; ceramide synthase 1-6: *CERS1-6*; dihydroceramide desaturase: *DEGS1*) was assessed by real-time quantitative polymerase chain reaction (qPCR) with primers synthesized by Evrogen (Russia) on the ViiA 7 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, USA). Statistical

analysis of the results was performed using GraphPad Prism 8 (GraphPad Software).

RESULTS

Patients with CHD were characterized by higher levels of *SPTLC1* mRNA in subcutaneous and epicardial adipose tissue (AT) and *SPTLC2* mRNA – in epicardial AT. *DEGS1* expression was maximal in subcutaneous and epicardial AT. The expression of ceramide synthase genes in AT of patients with coronary heart disease had tissue-specific features. Expression of the *CERS1* gene, encoding the enzyme ceramide synthase-1, which produces ceramides with a fatty acid residue in its composition of 18 carbon atoms (C18), expression of *CERS5* and *CERS6*, encoding ceramide synthase-5 and -6, synthesizing ceramides C14–C16, was maximum in epicardial adipocytes. At the same time, *CERS5* expression was higher than *CERS6* expression. Gene expression of *CERS2*, encoding the enzyme ceramide synthase-2, which produces long-chain ceramides and attaches C20–C24 fatty acyl-CoA to the sphingoid base in ceramide, was maximal in subcutaneous adipocytes. While perivascular AT was characterized by a higher expression of the *CERS4* and *CERS3* genes, which synthesize very long chain ceramides C26 and higher. In the group of patients with valvular disease, AT samples did not differ in terms of *SPTLC1*, *SPTLC2*, *CERS1*, *CERS2*, *CERS5*, and *CERS6* mRNA levels. However, high expression of *CERS4* and *DEGS1* was observed in epicardial AT, while *CERS3* and *CERS4* were expressed in perivascular AT. When comparing the level of expression of genes for ceramide synthesis enzymes between the two studied groups, it was found that in patients with CHD, the mRNA level of *SPTLC1* in subcutaneous and epicardial AT, *SPTLC2* – in epicardial AT, *CERS2* – in all types of AT, *CERS4* and *CERS5* – in epicardial AT, *DEGS1* – in subcutaneous and epicardial AT was higher in compared with patients with valvular heart disease.

CONCLUSION

Regional fat depots of the heart differed in the level of expression of *de novo* ceramide biosynthesis enzymes. The results obtained indicate the activation

of ceramide synthesis along this pathway in adipocytes of predominantly epicardial localization in coronarogenic pathology, which may contribute to the accumulation of long-chain ceramides in the adipose tissue of this localization.

Для цитирования: Дылева Ю.А., Груздева О.В., Белик Е.В., Учасова Е.Г., Понасенко А.В., Иванов С.В. Экспрессия ферментов синтеза церамидов *de novo* в локальных жировых депо сердца у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(3): 59-61. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-3-59-61

For citation: Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V., Belik E.V., Uchasova E.G., Ponasenko A.V., Ivanov S.V. Expression of enzymes of *de novo* ceramide synthesis in local heart fat depo in patients with cardiovascular diseases. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(3): 59-61. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-3-59-61