

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ ФЕРМЕНТОВ СИНТЕЗА ЦЕРАМИДОВ *DE NOVO* С ПОЛОМ И ВОЗРАСТОМ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

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

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

ВВЕДЕНИЕ

Жировая ткань (ЖТ) – потенциальный источник керамидов. Особый интерес вызывает экспрессия ферментов синтеза керамидов *de novo* в ЖТ сердца и сосудов, локализованных в непосредственной близости к очагу поражения. Мужской пол и возраст считаются одними из основных факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС).

ЦЕЛЬ

Изучить взаимосвязь экспрессии ферментов синтеза керамидов *de novo* в жировой ткани и немодифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний при ишемической болезни сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 30 пациентов с ИБС, перенёсших аортокоронарное шунтирование. Во время операции получали биоптаты подкожной, эпикардиальной и периваскулярной ЖТ (ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ соответственно). Экспрессию генов ферментов синтеза керамидов *de novo* (субъединицы серинпальмитоилтрансфераз C1 и C2 *SPTLC1*, *SPTLC2*; керамидсинтаз 1–6 *CERS1-6*; дигидроцерамиддесатуразы *DEGS1*) оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени. Статистический анализ результатов проводили с помощью GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мужчины с ИБС характеризовались более высоким уровнем экспрессии ферментов синтеза керамидов *de novo* *SPTLC1*, *CERS1*, 5 и *DEGS1* в ЭЖТ и ПВЖТ, чем женщины. Экспрессия изучаемых ферментов в ПЖТ статистически значи-

мо не различалась в зависимости от пола. У пациентов старше 60 лет выявлены максимальные уровни экспрессии *SPTLC1*, *CERS1*, 2, 6, *DEGS1* в ЖТ сердечной локализации по сравнению с пациентами моложе 50 лет и 50–59 лет ($p < 0,005$). Корреляционный анализ выявил прямую зависимость уровня мРНК *SPTLC1*, *CERS1*, 2, 6, *DEGS1* в ЭЖТ и ПВЖТ с возрастом ($p < 0,05$). Корреляционный анализ показал прямую взаимосвязь возраста и уровня экспрессии генов следующих ферментов: *CERS1* в ЭЖТ и ПВЖТ ($r = 0,60$, $p = 0,027$ и $r = 0,51$, $p = 0,02$), *CERS2* в ПВЖТ ($r = 0,69$; $p = 0,013$), *CERS5* в ЭЖТ ($r = 0,57$; $p = 0,011$), *DEGS1* в ЭЖТ ($r = 0,66$; $p = 0,043$). Обращает на себя внимание повышенная экспрессия генов ключевых ферментов биосинтеза керамидов *de novo* в ЖТ сердца у больных ИБС в возрасте 50–59 лет и ПВЖТ у больных старше 60 лет, что не противоречит общепринятому мнению об увеличении продукции керамидов с возрастом. С помощью логистического регрессионного анализа показано, что наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний взаимосвязано с увеличением экспрессии ферментов биосинтеза керамидов *de novo* у пациентов с ИБС. Так, мужской пол ассоциирован с увеличением экспрессии *SPTLC1* в ЭЖТ (отношение шансов (ОШ) – 1,72; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,17–1,94; $p = 0,013$) и ПВЖТ (ОШ = 1,21; 95% ДИ: 1,03–1,52; $p = 0,032$), а также *CERS1* и *DEGS1* в ЭЖТ (ОШ = 1,55; 95% ДИ: 1,13–1,83; $p = 0,024$ и ОШ = 1,31; 95% ДИ: 1,07–1,64; $p = 0,041$ соответственно). Возраст пациентов ассоциирован с увеличением экспрессии *CERS2* в ЭЖТ (ОШ = 1,43; 95% ДИ: 1,07–1,71; $p = 0,004$) и *DEGS1* в ПВЖТ (ОШ = 1,50; 95% ДИ: 1,12–1,83; $p = 0,002$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены тесные взаимосвязи экспрессии ферментов основного пути синтеза керамидов в ЖТ сердечной локализации и половозрастными особенностями пациентов с ИБС. Определе-

ние экспрессии ферментов биосинтеза церамидов *de novo* играет важную роль для стратификации риска как в дополнение к традиционным факторам

риска, так и самостоятельно, что важно для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

RELATIONSHIP BETWEEN THE EXPRESSION OF *DE NOVO* CERAMIDE SYNTHESIS ENZYMES AND GENDER AND AGE IN CORONARY HEART DISEASE

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

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

BACKGROUND

Adipose tissue (AT) is a potential source for ceramides. Of particular interest is the expression of *de novo* ceramide synthesis enzymes in cardiac and vascular fatty tissue localized in close proximity to the lesion. Male gender and age are considered to be among the main risk factors for coronary heart disease (CHD).

THE AIM

To study the relationship between the expression of *de novo* ceramide synthesis enzymes in adipose tissue and non-modifiable risk factors for cardiovascular diseases in coronary heart disease.

MATERIALS AND METHODS

The study included 30 patients with coronary heart disease who underwent coronary artery bypass grafting. During surgery, biopsies of subcutaneous, epicardial, and perivascular adipose tissue (SAT, EAT, and PVAT, respectively) were obtained. Expression of genes for enzymes of *de novo* ceramide synthesis (subunits of serine palmitoyltransferases C1 and C2 *SPTLC1*, *SPTLC2*; ceramide synthases 1–6 *CERS1–6*; dihydroceramide desaturase *DEGS1*) was assessed using quantitative real-time polymerase chain reaction. Statistical analysis of the results was carried out using GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, USA).

RESULTS

Men with coronary heart disease were characterized by higher levels of expression of *de novo* ceramide synthesis enzymes *SPTLC1*, *CERS1*, 5 and *DEGS1* in *EAT* and *PVAT* than women. The expression of the studied enzymes in PAT did not differ significantly depending on gender. In patients over 60 years of age, the maximum expression levels of *SPTLC1*,

CERS1, 2, 6, *DEGS1* in cardiac adipose tissue were detected compared with patients under 50 years of age and 50–59 years of age ($p < 0.005$). Correlation analysis revealed a direct dependence of the mRNA levels of *SPTLC1*, *CERS1*, 2, 6, *DEGS1* in *EAT* and *PVAT* with age ($p < 0.05$). Correlation analysis showed a direct relationship between age and the level of the expression of genes of the following enzymes: *CERS1* in *EAT* and *PVAT* ($r = 0.60$, $p = 0.027$ and $r = 0.51$, $p = 0.02$), *CERS2* in *PVAT* ($r = 0.69$; $p = 0.013$), *CERS5* in *EAT* ($r = 0.57$; $p = 0.011$), *DEGS1* in *EAT* ($r = 0.66$; $p = 0.043$). Noteworthy is the increased expression of genes for key enzymes of *de novo* ceramide biosynthesis in cardiac adipose tissue in patients with coronary heart disease aged 50–59 years and *PVAT* in patients over 60 years of age, which does not contradict the generally accepted opinion about the increase in ceramide production with age. Using logistic regression analysis, it was shown that the presence of risk factors for cardiovascular diseases is associated with an increase in the expression of *de novo* ceramide biosynthesis enzymes in patients with coronary heart disease. Male gender is associated with increased expression of *SPTLC1* in *EAT* (odds ratio (OR) – 1.72; 95% confidence interval (95% CI): 1.17–1.94; $p = 0.013$) and *PVAT* (OR = 1.21; 95% CI: 1.03–1.52; $p = 0.032$), as well as *CERS1* and *DEGS1* in *EAT* (OR = 1.55; 95% CI: 1.13–1.83; $p = 0.024$ and OR = 1.31; 95% CI: 1.07–1.64; $p = 0.041$, respectively). The age of patients is associated with increased expression of *CERS2* in *EAT* (OR = 1.43; 95% CI: 1.07–1.71; $p = 0.004$) and *DEGS1* in *PVAT* (OR = 1.50; 95% CI: 1.12–1.83; $p = 0.002$).

CONCLUSION

Close relationships between the expression of enzymes in the main pathway of ceramide synthesis in cardiac adipose tissue and the gender and age characteristics of patients with coronary heart disease were revealed. Determining the expression of *de novo* ceramide biosynthesis enzymes plays an important

role for risk stratification, both in addition to traditional risk factors and independently, which is impor-

tant for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases.

Для цитирования: Белик Е.В., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Учасова Е.Г., Понасенко А.В., Иванов С.В. Взаимосвязь экспрессии ферментов синтеза церамидов *de novo* с полом и возрастом при ишемической болезни сердца. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(3): 29-31. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-3-29-31

For citation: Belik E.V., Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A., Uchasova E.G., Ponasenkov A.V., Ivanov S.V. Relationship between the expression of *de novo* ceramide synthesis enzymes and gender and age in coronary heart disease. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(3): 29-31. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-3-29-31