

УДК 616-092.4

## Уровень экспрессии гена *sdc1* в стенках дуги аорты и концентрация растворимого фрагмента синдекана-1 в сыворотке крови у АпоЕ-нокаутных мышей

Леонова Е.И.<sup>1</sup>, Солонин А.С.<sup>1</sup>, Галзитская О.В.<sup>2</sup>, Шайхутдинова Э.Р.<sup>3</sup>, Лобанов А.В.<sup>3,4</sup>, Мурашев А.Н.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрабина Российской академии наук, Пушкино, Московская обл., 142290

<sup>2</sup> Институт белка Российской академии наук, Пушкино, Московская обл., 142290

<sup>3</sup> Филиал института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Пушкино, Московская обл., 142290

<sup>4</sup> Пушкинский научный центр Российской академии наук, Пушкино, Московская обл., 142290

Гепарансульфат протеогликан синдекан-1 (CD138), как один из представителей эндотелиального гликокаликса, выполняет функцию защиты стенок сосудов от проникновения патогенов и механического воздействия при движении крови. Одна из важных характеристик CD138 — это его постоянное обновление за счет периодического разрушения и синтеза новых молекул. Процесс разрушения сопровождается отщеплением внеклеточного домена CD138 с поверхности мембраны, которая поступает в кровоток. При развитии воспаления этот процесс усиливается. Отщепленный фрагмент CD138 принято называть «растворимым фрагментом» CD138. Целью данной работы является изучение динамики обновления CD138 в организме АпоЕ нокаутных мышей при развитии атеросклеротической бляшки. **Методы.** Уровень экспрессии гена синдекана-1 (*sdc1*) измеряли с помощью ПЦР в реальном времени. Уровень «растворимого фрагмента» CD138 в сыворотке крови экспериментальных мышей был определен с помощью метода иммуноферментного анализа (Elisa — enzyme-linked immunosorbent assay). **Результаты.** Показано, что концентрация растворимого фрагмента CD138 в сыворотке крови у АпоЕ нокаутных (АпоЕ<sup>-/-</sup>) мышей и у мышей C57Black увеличивается с возрастом. Причем, у АпоЕ<sup>-/-</sup> мышей уровень CD138 выше, чем у мышей дикого типа за счет более высокого исходного уровня. При этом с возрастом уровень экспрессии гена *sdc1* в дуге аорты у АпоЕ<sup>-/-</sup> мышей уменьшается, а у мышей C57Black увеличивается. **Заключение.** Повышенная концентрация растворимого фрагмента CD138 в сыворотке крови мышей свидетельствует о наличии хронической патологии. При развитии атеросклеротической бляшки синтез CD138 замедляется, в то время как отщепление его эктодомена усиливается.

**Ключевые слова:** синдекан-1; *sdc1*, CD138, атеросклероз; дуга аорты; атерома; гепарансульфат протеогликан, АпоЕ нокаутные мыши.

**Для цитирования:** Леонова Е.И., Солонин А.С., Галзитская О.В., Шайхутдинова Э.Р., Лобанов А.В., Мурашев А.Н. Уровень экспрессии гена *sdc1* в стенках дуги аорты и концентрация растворимого фрагмента синдекана-1 в сыворотке крови у АпоЕ-нокаутных мышей. Патогенез. 2017; 15(1): 34–39.

**Для корреспонденции:** Леонова Елена Ивановна, аспирант, Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрабина Российской академии наук, Пушкино, Московская обл., 142290, e-mail: 1102.elena@gmail.com

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Поступила 21.05.2016

## Expression of *sdc1* gene in aortic arch and the serum concentration of «soluble» CD138 in ApoE knockout mice

Leonova E.I.<sup>1</sup>, Solonin A.S.<sup>1</sup>, Galzitskaya O.V.<sup>2</sup>, Shaykhutdinova E.R.<sup>3</sup>, Lobanov A.V.<sup>3,4</sup>, Murashev A.N.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms, Russian Academy of Sciences, Moscow Region, Pushchino, 142290, Russia

<sup>2</sup> Institute of Protein Research, Russian Academy of Sciences, Moscow Region, Pushchino, 142290, Russia

<sup>3</sup> Branch of Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow Region, Pushchino, 142290, Russia

<sup>4</sup> Pushchino scientific center, Russian Academy of Sciences, Moscow Region, Pushchino, 142290, Russia 142290, Russia

**Background.** Heparan sulfate proteoglycan Syndecan-1 (CD138), as a part of the endothelial glycocalyx, protects vessel walls from the penetration of pathogens and mechanical effects of blood pressure. The ability of constant remodeling is one of the important characteristics of CD138. The CD138 ectodomain is constitutively shed from the cell surface converting the soluble form which enters the bloodstream. This process enhances in response to inflammation. The shed form of CD138 is named «soluble» CD138. The main goal of the work is the analysis of dynamics of CD138 remodeling in the organism of ApoE knockout mice during the atherosclerotic plaque formation. **Methods.** The *sdc1* gene expression in aortic arch was determined by real time PCR. En-

zyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect «soluble» CD138. **Results.** In this paper we showed that the level of «soluble» CD138 in serum of ApoE knockout (ApoE<sup>-/-</sup>) mice and wild type mice was increased with age. However, the total amount of «soluble» CD138 was higher in ApoE<sup>-/-</sup> mice. In contrast, the level of *sdc1* gene expression in aortic arch of ApoE<sup>-/-</sup> mice was decreased in comparison with wild-type mice. **Conclusions.** The increasing concentration of «soluble» CD138 in murine blood serum reflects the chronic pathology; during the atherosclerotic plaque formation CD138 synthesis is slowed down, while the shedding is increased.

**Key words:** syndecan-1, *sdc1*, CD138, atherosclerosis, aortic arch, atheroma, Heparan sulfate proteoglycan, ApoE knockout mice.

**For citation:** Leonova Elena I., Solonin Alexandr S., Galzitskaya Oxana V., Shaykhutdinova Elvira R., Lobanov Alexandr V., Murashev Arkady N. Expression of *sdc1* gene in aortic arch and the serum concentration of «soluble» CD138 in ApoE knockout mice. *Patogenez.* 2017; 15(1): 34–39 (In Russian).

**For correspondence:** Leonova Elena Ivanovna, PhD student, Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms. G.K. Scriabin, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow region, 1102.elena@gmail.com

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received** 21.05.2016

## Введение

Гепарансульфат протеогликан синдекан-1 (CD138) представляет собой трансмембранный белок семейства синдеканов, который состоит из трех доменов: внеклеточного, трансмембранного и цитоплазматического. Цитоплазматический домен CD138 связывается со структурными белками клетки через PDZ-связывающий мотив, расположенный на С-конце (рис. 1).

Трансмембранный домен отвечает за кластеризацию на мембране за счет образования гомо- и гетеродимеров [1–3]. К внеклеточному домену CD138 ковалентно присоединены цепи гликозаминогликанов: гепарансульфата, расположенного ближе к N-концу, и хондроитинсульфата, расположенного ближе к мембране [4]. Гепарансульфат состоит из повторяющихся дисахаридов: N-ацетилглюкозамин — глюкуроновая кислота и N-ацетилглюкозамин — идуроновая кислота; хондроитинсульфат из: N-ацетилгалактозамин — глюкуроновая кислота. Цепи гликозаминогликанов содержат сульфатные группы, что делает их отрицательно заряженными. Благодаря своему трансмембранному расположению и экспрессии гена в различных органах и тканях, CD138 способен выполнять широкий спектр функций. Так, например, в клетках печени CD138 выполняет функцию рецептора по утилизации липопротеинов богатых триглицеридами [5, 6], а в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов обеспечивает защиту последних от проникновения патогенов и от механического воздействия движения крови [7]. Более того, CD138 играет значимую роль в процессе регенерации поврежденных тканей [8] и в миграции лейкоцитов в зону повреждения или воспаления [9]. Эктодомен CD138 периодически удаляется с поверхности мембраны, что приводит к разрушению протеогликана. Освобожденный эктодомен образует так называемую растворимую форму и поступает в кровотока (рис. 1). Этот процесс может усилиться в условиях воспаления под действием клеточного стресса и различных внеклеточных медиаторов: хемокинов, трипсина, вирулентных форм бактерий. На данный момент детальный механизм активации отщепления эктодомена до конца еще не изучен. Было показано, что экспериментальный инфаркт миокарда у мышей индуцировал отщепление эктодомена и, как результат, уровень растворимого фрагмента CD138 в сыворотке крови повышался [10]. При этом на фоне увеличения экспрессии гена *sdc1* площадь поврежденной сердечной мышцы

у мышей уменьшалась, и, наоборот, у мышей с выключенным геном *sdc1* патологический процесс прогрессировал, то есть зона некроза миокарда увеличивалась [10]. Таким образом, увеличение экспрессии гена *sdc1* сопровождается кардиопротекторным действием. Следует отметить, что концентрация растворимого фрагмента CD138 у здоровых организмов находится на низком уровне, что осложняет его определение. Известно, что CD138 начинает активно секретироваться В-лимфоцитами (плазматическими клетками) на последней стадии дифференцировки. Показано, что во время развития множественной миеломы CD138 активно отщепляется с поверхности мембраны плазматических клеток. Вследствие этого растворимый фрагмент CD138 стал использоваться в качестве независимого прогностического фактора при множественной миеломе [11]. В условиях гипоксии уровень синтеза CD138 значительно уменьшается, при этом ускоряется созревание моноцитов в макрофаги [12]. Показано, что под действием ангиотензина II экспрессия гена *sdc1* в макрофагах усиливается, что способствует формированию пенных клеток и развитию атеросклеротической бляшки [13]. Однако взаимосвязь между CD138 и развитием атеросклероза мало изучена.

Целью данной работы является изучение динамики обновления CD138 у ApoE нокаутных (ApoE<sup>-/-</sup>) мышей при развитии атеросклеротической бляшки. При этом оценивали различия в экспрессии гена CD138 в стенках дуги аорты, а также в концентрации растворимого фрагмента CD138 в сыворотке крови у ApoE нокаутных мышей при развитии атеросклероза и у мышей дикого типа C57Black.

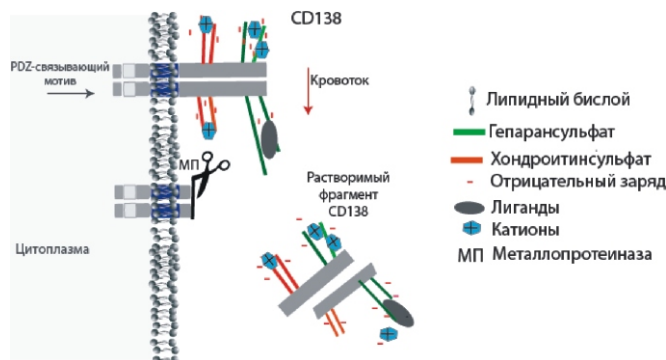


Рис. 1. Схематическое изображение гомодимера CD138. Пояснения в тексте.

## Экспериментальные группы мышей

| Генотипы мышей      | Возраст, месяцы | Средняя масса, г |
|---------------------|-----------------|------------------|
| АпоЕ <sup>-/-</sup> | 3               | 25,7 ± 1,3       |
| АпоЕ <sup>-/-</sup> | 8               | 29,8 ± 1,6       |
| C57black            | 3               | 27,3 ± 1,6       |
| C57black            | 8               | 32,4 ± 1,7       |

Примечание. В каждой группе было по 12 мышей

Нуклеотидная последовательность праймеров для амплификации рефересных генов *hprt*, *gapdh* и мРНК CD138

| Название | Последовательность -5' -3' |
|----------|----------------------------|
| Hprt1_F  | AGCTACTGTAATGATCAGTCAACG   |
| Hprt1_R  | AGAGGTCCTTTTCACCAGCA       |
| Gapdh_F  | CTCCCACTCTTCCACCTTCG       |
| Gapdh_R  | CCACCACCCTGTTGCTGTAG       |
| CD138_F  | GGGCTCTGGAGAACAAGACTTC     |
| CD138_R  | CTCCGGCAATGACACCTCC        |

## Материалы и методы

Исследование концентрации растворимого фрагмента CD138 проводили в сыворотке крови двух линий мышей: дикого типа C57Black и АпоЕ<sup>-/-</sup>. Инбредная линия C57Black характеризуется низкой чувствительностью к образованию раковых опухолей, но в то же время им свойственна генетическая предрасположенность к ожирению. Высококалорийная диета приводит у мышей C57Black к развитию ожирения и диабета 2 типа [13, 14]. Линия АпоЕ<sup>-/-</sup> мышей была создана из линии C57Black путем инактивации гена *apoE*. АпоЕ играет важную роль в метаболизме липидов. У мышей, нокаутированных по гену *apoE*, нарушается обмен жиров, в результате чего атеросклеротическая бляшка образуется в течение 6 месяцев в условиях нормальной диеты [15]. Поэтому в данной работе линия мышей C57Black используется в качестве контрольной группы. Животные были разделены на 4 группы по возрасту (3- и 8-месячные особи) и генотипу (АпоЕ<sup>-/-</sup> и C57Black) (табл. 1).

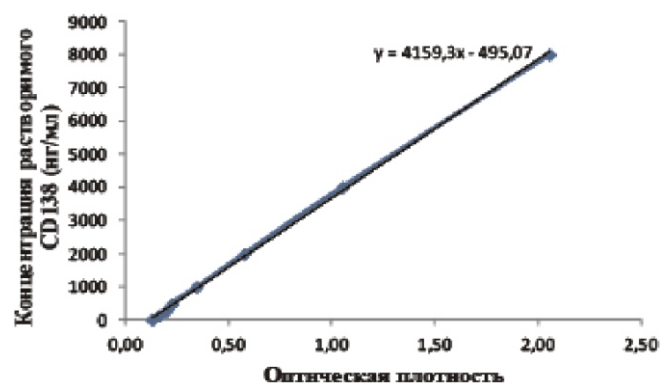


Рис. 2. Калибровочная кривая, построенная на основе измерения оптических плотностей разведенных стандартов с уже известной концентрацией антител к CD138. По оси ординат — концентрация растворимого CD138 в нг/мл.

Мыши содержались в стандартных условиях. Работа выполнена в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследований в 1986 году в Страсбурге.

Для оценки состояния дуги аорты у мышей линии АпоЕ<sup>-/-</sup> и C57Black в возрасте 5 месяцев был проведен макроскопический анализ. Для этого животных подвергали эвтаназии в CO<sub>2</sub>-камере. Перед вскрытием грудной клетки производили фиксирование тканей и органов посредством перикардиальной перфузии 4% нейтральным раствором формалина со скоростью 8 мл/мин. в объеме 60 мл/животное. Затем вскрывали грудную клетку и очищали от прилежащих тканей дугу аорты. Фотографировали с помощью бинокулярного микроскопа Olympus SZ-CTV (Japan) с камерой «Sony CCD-IRIS model DXC-107AP» при одинаковых условиях увеличения объекта.

Кровь для анализа отбирали из орбитального венозного синуса. Измерение концентрации растворимого фрагмента CD138 в сыворотке крови экспериментальных мышей проводили с помощью иммуноферментного анализа ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), в основе которого заложен принцип взаимодействия антиген-антитело. Используя готовые стандарты с заведомо известной концентрацией, строили калибровочную кривую, на основании которой проводили количественную оценку уровня растворимого фрагмента CD138 в сыворотке исследуемой крови (рис. 2).

Измерение уровня экспрессии гена в дуге аорты проводили с помощью метода ПЦР в реальном времени. Предварительно выделяли РНК из дуги аорты тризольным методом, и далее синтезировали кДНК с помощью обратной транскрипции. Количество кДНК измеряли после каждого цикла амплификации с помощью интеркалирующего флуоресцентного красителя SYBRGreen. Работа проводилась на амплификаторе компании «ДНК-Технология». При определении экспрессии мРНК гена CD138

использовали праймеры для 2 референсных генов: *hprt*, *gapdh*. Праймеры были подобраны с помощью программы Primer-3plus. Синтез праймеров заказывали в компании Синтол (табл. 2).

Статистическую обработку результатов измерения уровня концентрации растворимого CD138 и уровней экспрессии референсных генов и гена *sdcl* проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента (*t*-тест), позволяющего оценивать относительно небольшие размеры выборки. Для всех количественных данных вычисляли групповое среднее значение и стандартное отклонение. Различия определяли при трех уровнях значимости: при  $p < 0,05$  (допустимая ошибка составляет не более 5%), при  $p < 0,01$  (не более 1%), при  $p < 0,001$  (не более 0,1%) [16].

### Результаты и обсуждение

На основании полученных измерений концентрации растворимого фрагмента CD138 в сыворотке крови у АпоЕ<sup>-/-</sup> и C57Black мышей методом ELISA был построен график (рис. 3). Во избежание ошибки каждый образец измеряли дважды. В результате статистической обработки данных, используя *t*-критерий Стьюдента, были выявлены статистически значимые различия между группами. На рис. 3 видно, что средняя концентрация растворимого фрагмента CD138 в сыворотке крови у АпоЕ<sup>-/-</sup> мышей в возрасте 3 мес. была заметно больше, чем у C57Black того же возраста, примерно на 39–62%. К 8 мес. уровень CD138 в сравниваемых группах значительно увеличивался, но по абсолютной величине у АпоЕ<sup>-/-</sup> мышей этот показатель был выше, чем у мышей C57Black (соответственно 33,4 нг/мл и 26,2 нг/мл, разница 22%). Полученные данные позволили предположить, что увеличение концентрации растворимого фрагмента CD138 до 30 нг/мл у мышей может свидетельствовать о наличии хронической патологии.

При измерении количества кДНК после каждого цикла амплификации методом ПЦР в реальном времени, были получены данные, отображающие уровень мРНК CD138 в дуге аорты у мышей АпоЕ<sup>-/-</sup> и у мышей C57Black в возрасте 3 и 8 месяцев. Каждый образец также измеряли дважды. Полученные данные анализировали методом прямого сравнения графиков накопления ДНК по максимуму второй производной на графике (Cp — crossing point) [17]. Расчеты Cp показали, что с возрастом относительное содержание мРНК CD138 в стенке дуги аорты у АпоЕ<sup>-/-</sup> мышей уменьшается в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), в то время как у мышей C57Black этот показатель увеличивается в 3,3 раза ( $p < 0,01$ ) (рис. 4).

Увеличение содержания мРНК CD138 в дуге аорты у мышей дикого типа C57Black с возрастом на фоне увеличения концентрации растворимого CD138 в сыворотке крови, может свидетельствовать о повышенном уровне разрушения и синтеза CD138 в стенках сосудов. Как было описано ранее, подобные процессы усиливаются в ответ на воспаление или повреждение тканей [10]. Этот факт дает основание предположить, что уже в возрасте 8 месяцев у C57Black мышей, предрасположенных к ожирению, начинают происходить патологические процессы как в стенках сосудов, так и в эндотелиальном гликокаликсе. Однако, несмотря на повышенный синтез CD138, атеромы у мышей C57Black в стенках сосуда не развивается, что

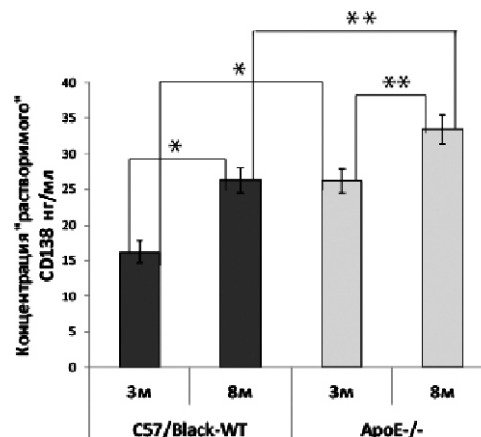


Рис. 3. По оси ординат — уровень растворимого фрагмента CD138 в сыворотке крови у АпоЕ<sup>-/-</sup> и C57Black мышей, (n = 12, \*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,05$  по Стьюденту).

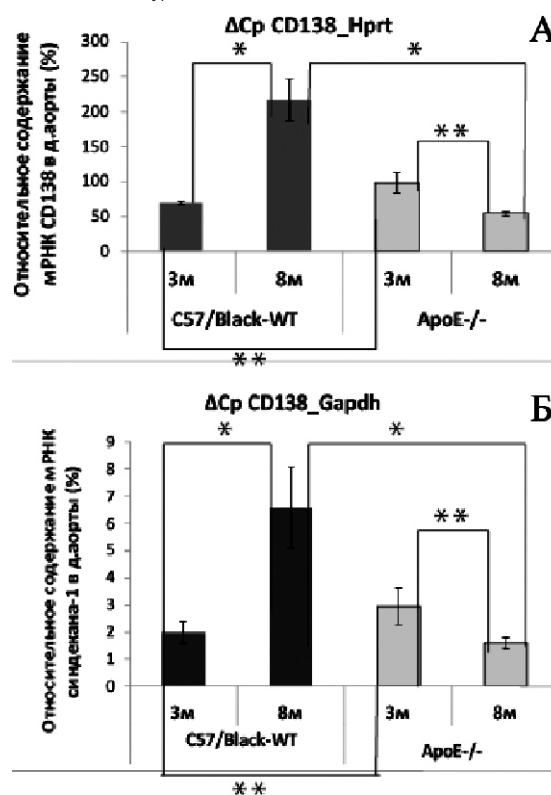


Рис. 4. По оси ординат — относительное содержание мРНК CD138 в стенке дуги аорты у АпоЕ<sup>-/-</sup> мышей и у C57Black мышей. А — по отношению референсного гена *hprt*; Б — по отношению референсного гена *gapdh*, (n = 12, \*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,05$  по Стьюденту).

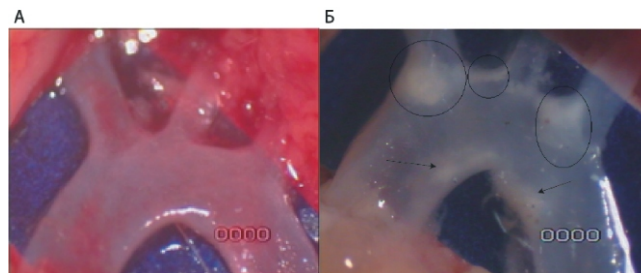


Рис. 5. Макроскопический анализ дуги аорты. А — дуга аорты мыши C57Black в возрасте 5 месяцев. Б — дуга аорты линии мышей АпоЕ<sup>-/-</sup> в возрасте 5 месяцев. Кружками и стрелками обозначены места образования атеросклеротических бляшек. Фотографировали с помощью бинокулярного микроскопа Olympus SZ-CTV (Japan) с камерой «Sony CCD-IRIS model DXC-107AP» при одинаковых условиях увеличения объекта.

подтверждается при макроскопическом анализе дуги аорты (рис. 5).

Между тем у АпоЕ<sup>-/-</sup> мышей с возрастом, наоборот, на фоне повышения концентрации растворимого фрагмента CD138, уровень мРНК CD138 падает. На основании этих данных можно предположить, что при развитии атеромы синтез новых молекул CD138 замедляется, а процесс отщепления эктодомена CD138 усиливается. Кроме этого, происходит разрушение эндотелиальных клеток сосуда, и это приводит к прекращению синтеза CD138 и, как следствие, к разрушению гликокаликсного слоя, выстилающего внутреннюю стенку сосуда. Одна из теорий развития атеросклероза связана с повреждением гликокаликсного слоя, приводящего к беспрепятственному проникновению в стенку сосуда липопротеинов низкой плотности (ЛНП), которые содержат большое количество холестерина [18, 19]. Чем выше концентрация ЛНП и, как следствие, холестерина, тем активнее происходит их инфильтрация в стенку сосуда. Известно, что у АпоЕ<sup>-/-</sup> мышей уровень холестерина в 3–6 раз превышает норму, что приводит к формированию атеросклеротической бляшки в сосудах в течение 5–6 месяцев даже в условиях нормальной диеты [15]. Эти данные подтвердились при макроскопическом анализе дуги аорты (рис. 5), который показал, что у мышей C57Black в дуге аорты атеросклеротические бляшки отсутствуют (рис. 5А), в то время как у АпоЕ<sup>-/-</sup> мышей эти образования к 5 месяцам четко визуализируются (рис. 5Б). Высокий уровень растворимого фрагмента CD138 у 8-месячных мышей с моделью атеросклероза позволяет предположить, что в печени активируется процесс разрушения и синтеза CD138. Как уже упоминалось выше, CD138 выполняет в гепатоцитах функцию рецептора по утилизации липопротеинов, богатых триглицеридами [5, 6]. Известно, что АпоЕ является основным лигандом для липопротеиновых рецепторов печени, включая CD138. Но, в отличие от других рецепторов, CD138 может поглощать липопротеины богатые триглицеридами через лиганд АпоАV [20–22]. На основании этого можно предположить, что увеличение синтеза CD138 в клетках печени может выступать в качестве компенсаторного механизма в ответ на удаление лиганда АпоЕ, так как другие липопротеиновые рецепторы не способны выполнять эти функции. Увеличение синтеза CD138 может сопровождаться и повышенным удалением эктодомена с образованием растворимого фрагмента CD138, который поступает в кровоток. Эта гипотеза требует дополнительного экспериментального подтверждения.

### Заключение

На основании полученных данных можно предположить, что уменьшение степени экспрессии гена *sdc1* у АпоЕ<sup>-/-</sup> мышей на фоне повышенного отщепления эктодомена CD138 является одним из факторов формирования атеросклеротической бляшки. Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать следующее заключение: если наблюдается увеличение концентрации растворимого фрагмента CD138 в сыворотке крови мышей, то можно говорить о наличии хронической патологии, в частности, атеросклероза. Для более точного описания процесса необходимы дополнительные исследования.

### References

1. Barrett P.J., Song Y., Van Horn W.D., Hustedt E.J., Schaffer J.M., Hadziselimovic A., Beel A.J., Sanders C.R. The amyloid precursor protein has a flexible transmembrane domain and binds cholesterol. *Science*. 2012; 336: 1168–71.
2. Dews I.C., Mackenzie K.R. Transmembrane domains of the syndecan family of growth factor coreceptors display a hierarchy of homotypic and heterotypic interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104: 20782–7.
3. Leonova E.I., Galzitskaya O.V., Structure and functions of syndecans in vertebrates, *Biochem. Biokhimiia*. 2013; 78: 1071–85.
4. Kokenyesi R., Bernfield M. Core protein structure and sequence determine the site and presence of heparan sulfate and chondroitin sulfate on syndecan-1. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 12304–9.
5. van Barlingen H.H., de Jong H., Erkelens D.W., de Bruin T.W. Lipoprotein lipase-enhanced binding of human triglyceride-rich lipoproteins to heparan sulfate: modulation by apolipoprotein E and apolipoprotein C. *J. Lipid Res.* 1996; 37: 754–63.
6. Leonova E.I., Galzitskaya O.V. Role of Syndecans in Lipid Metabolism and Human Diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 855: 241–58.
7. Thi M.M., Tarbell J.M., Weinbaum S., Spray D.C. The role of the glycocalyx in reorganization of the actin cytoskeleton under fluid shear stress: A "bumper-car" model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004; 101: 16483–8.
8. Vanhoutte D., Schellings M.W.M., Gotte M., Swinnen M., Herias V., Wild M.K., Vestweber D., Chorianopoulos D., Cortes V., Rigotti A., Stepp M.-A., Van de Werf F., Carmeliet P., Pinto Y.M., Heymans S. Increased expression of syndecan-1 protects against cardiac dilatation and dysfunction after myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 115: 475–82.
9. Saverly M.D., Jiang J.X., Park P.W., Damiano E.R. The endothelial glycocalyx in syndecan-1 deficient mice. *Microvasc. Res.* 2013; 87: 83–91.
10. Vanhoutte D., Schellings M.W.M., Gotte M., Swinnen M., Herias V., Wild M.K., Vestweber D., Chorianopoulos D., Cortes V., Rigotti A., Stepp M.-A., Van de Werf F., Carmeliet P., Pinto Y.M., Heymans S. Increased expression of syndecan-1 protects against cardiac dilatation and dysfunction after myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 115: 475–82.
11. Kim C.W., Goldberger O.A., Gallo R.L., Bernfield M., Members of the syndecan family of heparan sulfate proteoglycans are expressed in distinct cell-, tissue-, and development-specific patterns. *Mol. Biol. Cell.* 1994; 5: 797–805.
12. Asplund A., Ostergren-Lunden G., Camejo G., Stillemark-Billton P., Bondjers G. Hypoxia increases macrophage motility, possibly by decreasing the heparan sulfate proteoglycan biosynthesis. *J. Leukoc. Biol.* 2009; 86: 381–8.
13. van der Heijden R.A., Sheedfar F., Morrison M.C., Hommelberg P.P.H., Kor D., Kloosterhuis N.J., Gruben N., Youssef S.A., de Bruin A., Hofker M.H., Kleemann R., Koonen D.P.Y., Heeringa P. High-fat diet induced obesity primes inflammation in adipose tissue prior to liver in C57BL/6j mice. *Aging*. 2015; 7: 256–68.
14. Zhou J., Werstuck G.H., Lhotak S., Shi Y.Y., Tedesco V., Trigatti B., Dickhout J., Majors A.K., DiBello P.M., Jacobsen D.W., Austin R.C. Hyperhomocysteinemia induced by methionine supplementation does not independently cause atherosclerosis in C57BL/6J mice. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 2008; 22: 2569–78.
15. Deuchar G.A., McLean D., Hadoke P.W.F., Brownstein D.G., Webb D.J., Mullins J.J., Chapman K., Seckl J.R., Kotelevtsev Y.V. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency accelerates atherogenesis and causes proinflammatory changes in the endothelium in apoe<sup>-/-</sup> mice. *Endocrinology*. 2011; 152: 236–46.
16. Plavinskii S.L. Biostatistics. Planning, processing and presentation of the results of biomedical research using the SAS system. SPb: Izdatel'skii dom SPb MAPO; 2005. (in Russian)
17. Rebrekov D.V. PCR "real time". Moskva, BINOM, laboratoriya znaniy, 2 izdanie; 2009. (in Russian)
18. Koletsy S., Snajdar R.M. Atherosclerosis following balloon catheter injury to the carotid artery and the aorta of hypertensive rats with normolipidemia or hyperlipidemia. *Am. J. Pathol.* 1981; 103: 105–15.
19. Tulis D.A. Rat carotid artery balloon injury model. *Methods Mol. Med.* 2007; 139: 1–30.
20. Getz G.S., Reardon C.A. Apoprotein E as a lipid transport and signaling protein in the blood, liver, and artery wall. *J. Lipid Res.* 2009; 50: 156–61.
21. Gonzales J.C., Gordts P.L.S.M., Foley E.M., Esko J.D. Apolipoproteins E and AV mediate lipoprotein clearance by hepatic proteoglycans. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 2742–51.
22. Stanford K.I., Bishop J.R., Foley E.M., Gonzales J.C., Niesman I.R., Witztum J.L., Esko J.D. Syndecan-1 is the primary heparan sulfate proteoglycan mediating hepatic clearance of triglyceride-rich lipoproteins in mice. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 3236–45.

## References

1. Barrett P.J., Song Y., Van Horn W.D., Hustedt E.J., Schaffer J.M., Hadziselimovic A., Beel A.J., Sanders C.R. The amyloid precursor protein has a flexible transmembrane domain and binds cholesterol. *Science*. 2012; 336: 1168-71.
2. Dews I.C., Mackenzie K.R. Transmembrane domains of the syndecan family of growth factor coreceptors display a hierarchy of homotypic and heterotypic interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104: 20782-7.
3. Leonova E.I., Galzitskaya O.V., Structure and functions of syndecans in vertebrates, *Biochem. Biokhimiia*. 2013; 78: 1071-85.
4. Kokenyesi R., Bernfield M. Core protein structure and sequence determine the site and presence of heparan sulfate and chondroitin sulfate on syndecan-1. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 12304-9.
5. van Barlingen H.H., de Jong H., Erkelens D.W., de Bruin T.W. Lipoprotein lipase-enhanced binding of human triglyceride-rich lipoproteins to heparan sulfate: modulation by apolipoprotein E and apolipoprotein C. *J. Lipid Res.* 1996; 37: 754-63.
6. Leonova E.I., Galzitskaya O.V. Role of Syndecans in Lipid Metabolism and Human Diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 855: 241-58.
7. Thi M.M., Tarbell J.M., Weinbaum S., Spray D.C. The role of the glycocalyx in reorganization of the actin cytoskeleton under fluid shear stress: A "bumper-car" model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004; 101: 16483-8.
8. Vanhoutte D., Schellings M.W.M., Gotte M., Swinnen M., Herias V., Wild M.K., Vestweber D., Chorianopoulos E., Cortes V., Rigotti A., Stepp M.-A., Van de Werf F., Carmeliet P., Pinto Y.M., Heymans S. Increased expression of syndecan-1 protects against cardiac dilatation and dysfunction after myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 115: 475-82.
9. Savery M.D., Jiang J.X., Park P.W., Damiano E.R. The endothelial glycocalyx in syndecan-1 deficient mice. *Microvasc. Res.* 2013; 87: 83-91.
10. Vanhoutte D., Schellings M.W.M., Gotte M., Swinnen M., Herias V., Wild M.K., Vestweber D., Chorianopoulos D., Cortes V., Rigotti A., Stepp M.-A., Van de Werf F., Carmeliet P., Pinto Y.M., Heymans S. Increased expression of syndecan-1 protects against cardiac dilatation and dysfunction after myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 115: 475-82.
11. Kim C.W., Goldberger O.A., Gallo R.L. Bernfield M., Members of the syndecan family of heparan sulfate proteoglycans are expressed in distinct cell-, tissue-, and development-specific patterns. *Mol. Biol. Cell.* 1994; 5: 797-805.
12. Asplund A., Ostergren-Lunden G., Camejo G., Stillemark-Billton P., Bondjers G. Hypoxia increases macrophage motility, possibly by decreasing the heparan sulfate proteoglycan biosynthesis. *J. Leukoc. Biol.* 2009; 86: 381-8.
13. van der Heijden R.A., Sheedfar F., Morrison M.C., Hommelberg P.P.H., Kor D., Kloosterhuis N.J., Gruben N., Youssef S.A., de Bruin A., Hofker M.H., Kleemann R., Koonen D.P.Y., Heeringa P. High-fat diet induced obesity primes inflammation in adipose tissue prior to liver in C57BL/6j mice. *Aging*. 2015; 7: 256-68.
14. Zhou J., Werstuck G.H., Lhotak S., Shi Y.Y., Tedesco V., Trigatti B., Dickhout J., Majors A.K., DiBello P.M., Jacobsen D.W., Austin R.C. Hyperhomocysteinemia induced by methionine supplementation does not independently cause atherosclerosis in C57BL/6J mice. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 2008; 22: 2569-78.
15. Deuchar G.A., McLean D., Hadoke P.W.F., Brownstein D.G., Webb D.J., Mullins J.J., Chapman K., Seckl J.R., Kotelevtsev Y.V. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency accelerates atherogenesis and causes proinflammatory changes in the endothelium in apoe $^{-/-}$  mice. *Endocrinology*. 2011; 152: 236-46.
16. Plavinskii S.L. Biostatistics. Planning, processing and presentation of the results of biomedical research using the SAS system. SPb: Izdatel'skii dom SPb MAPO; 2005. (in Russian)
17. Rebrevkov D.V. PCR "real time". Moskva, BINOM, laboratoriya znanij, 2 izdanie; 2009. (in Russian)
18. Koletsky S., Snajdar R.M. Atherosclerosis following balloon catheter injury to the carotid artery and the aorta of hypertensive rats with normolipidemia or hyperlipidemia. *Am. J. Pathol.* 1981; 103: 105-15.
19. Tulis D.A. Rat carotid artery balloon injury model. *Methods Mol. Med.* 2007; 139: 1-30.
20. Getz G.S., Reardon C.A. Apoprotein E as a lipid transport and signaling protein in the blood, liver, and artery wall. *J. Lipid Res.* 2009; 50: 156-61.
21. Gonzales J.C., Gordts P.L.S.M., Foley E.M., Esko J.D. Apolipoproteins E and AV mediate lipoprotein clearance by hepatic proteoglycans. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 2742-51.
22. Stanford K.I., Bishop J.R., Foley E.M., Gonzales J.C., Niesman I.R., Witztum J.L., Esko J.D. Syndecan-1 is the primary heparan sulfate proteoglycan mediating hepatic clearance of triglyceride-rich lipoproteins in mice., *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 3236-45.

### Сведения об авторах

Леонова Елена Ивановна — аспирантка РАН, специальность молекулярная биология, Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина Российской академии наук, Пущино, Московская обл., e-mail: 1102.elena@gmail.com

Солонин Александр Сергеевич — канд. биол. наук, заведующий лабораторией молекулярной микробиологии, Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина Российской академии наук, Пущино, Московская обл.

Галзитская Оксана Валериановна — доктор физ.-мат. наук, рук. группы биоинформатики, Институт белка Российской академии наук, Пущино, Московская обл.

Шайхутдинова Эльвира Рауильевна — канд. биол. наук, лаборатория биоорганической химии, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Пущино, Московская обл.

Лобанов Александр Владимирович — канд. биол. наук, лаборатория биоорганической химии Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Пущино, Московская обл., Пущинский научный центр Российской академии наук, e-mail: lobanov-av@yandex.ru

Мурашев Аркадий Николаевич — доктор биол. наук, заведующий лабораторией биоорганической химии Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова. Пущинский научный центр Российской академии наук, Пущино, Московская обл.