

О.І. Сукманський, М.С. Дрогомирецька, О.В.Деньга, І.О.Сукманський

Роль глікозаміногліканів у патогенезі атеросклерозу

В огляді описана роль глікозаміногліканів і протеогліканів у патогенезі атеросклерозу і можливості корекції атеросклеротичних уражень судин за допомогою впливу на їхній метаболізм.

Ключові слова: глікозаміноглікани, протеоглікани, атеросклероз, стінка артерій.

Серцево-судинні захворювання займають перше місце серед причин смерті людей. Найпоширеніші з них: ішемічна хвороба серця (хвороба коронарних артерій), атеросклероз і гіпертензія. Атеросклероз, який за виразом Дильмана [4] є „нормальною віковою хворобою”, уражає не тільки аорту та судини серця, але й артерії мозку, нирок та інших органів.

В останні роки все більшої ваги набуває гіпотеза, згідно з якою в основі атеросклерозу артеріальних судин лежить запальний процес, що супроводжується інфільтрацією їхньої стінки макрофагами та лімфоцитами, продукцією цитокінів і загальними проявами запалення у вигляді гострофазної реакції [9, 15, 17, 47, 51]. Роль моноцитів, мобілізованих у артеріальну стінку під впливом молекул адгезії та хемокінів, полягає також у тому, що вони експресують металопротеїнази, які послаблюють фіброзний покрив атеросклеротичних бляшок, сприяють їй розривам, виникненню тромбозу і гострих коронарних порушень[29].

Згідно з сучасними уявленнями, в механізмі розвитку атеросклеротичних уражень артеріальних судин головними є три процеси: 1) проліферація гладеньком'язових клітин (ГМК), макрофагів і лімфоцитів; 2) утворення ГМК матриксу сполучної тканини, що містить фібрилярні білки (колаген) і протеоглікани; 3) накопи-

чення ліпідів, вільного й етерифікованого холестерину в матриксі та прилеглих до нього клітинах [12]. Результати наукових досліджень останніх років переконливо свідчать про важливу роль протеогліканів і їх активних сірковмісних компонентів – глікозаміногліканів (мукополісахаридів) у патогенезі атеросклерозу, зокрема в регуляції всіх трьох перелічених процесів.

Глікозаміноглікани (ГАГ) відносяться до гетерополісахаридів: вони є полімером дисахариду, що складається з уронової кислоти (D-глюкуронової чи L-ідунової) та гексозаміну (N-ацетиламіноглюкози чи галактози) [38]. В організмі людини та тварин ГАГ знаходяться не у вільному стані, а у складі протеогліканів, де їхні лінійні ланцюги пов'язані з білковим ядром. Відомі 6 класів ГАГ. Це – гіалуронова кислота, хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат і гепаринсульфат (гепарин). ГАГ є важливим компонентом міжклітинної речовини сполучної тканини, вони входять також до складу клітинних мембран вищих організмів, що робить універсальною їхню присутність у різних органах і тканинах, зокрема в серцево-судинній системі. В стінках судин наявні різні ГАГ, але переважає серед них гепарин.

Нині вже стало хрестоматійним положення про важливу роль ГМК (що мігрують з медії до інтими) в синтезі колагену та

протеогліканів (отже, і ГАГ), які формують сполучнотканинний матрикс, що є основою для утворення атеросклеротичних бляшок [31]. В цьому плані все більше фактів накопичується на користь гіпотези, згідно з якою в механізмі розвитку атеросклеротичних уражень судин провідною ланкою є „реакція на ретенцію”, в якій критичну роль надають посиленому синтезу протеогліканів ГМК судин під впливом пептидних факторів росту і зв’язуванню з протеогліканами атерогенних ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ) [19]. При цьому протеоглікани впливають на проліферацію і міграцію ГМК, беруть участь у ліпідному метаболізмі, в зв’язуванні та пероксидації ліпідів, справляють дію на продукцію цитокінів, перебіг запального та імунного процесів, на активацію й адгезію тромбоцитів і процеси коагуляції.

Цікаві дослідження виконані на клітинній культурі ГМК аорти щурів [28]. Використовуючи мічений ^{35}S -сульфат, автори показали, що інгібіція синтезу ГАГ 4-метилумбеліферил- β -D-ксилозидом зменшує накопичення екстрацелюлярного матриксу, вміст у ньому хондроїтин-сульфату, а також фібронектину, ламініну і тромбоспондіну, які відіграють важливу роль у міжклітинній взаємодії та взаємодії клітина–матрикс. При цьому спостерігається пригнічення постконфлюентного (багатошарового) росту ГМК та зміни їхньої структури, зокрема зниження цитоскелетних філаментів, що містять α -актин, який синтезується диференційованими ГМК. Слід також зазначити, що важливу роль хондроїтин-сульфату у розвитку атеросклерозу підтвердили подальші дослідження [54].

Відомо, що хондроїтин-сульфат є природним ГАГ, який має протизапальну дію та використовується як засіб лікування остеоартритів. Цікаве дослідження виконане на кроликах, у яких одночасно відтворювали атеросклероз (утриманням на

гіперліпідемічній дієті) і хронічний артрит (внутрішньосуглобовим введенням сенсibilізованим тваринам овальбуміну). Профілактичне введення тваринам хондроїтин-сульфату в дозі 100 мг/кг на добу зменшувало відсоток кроликів, у яких розвивались атеросклеротичні ураження аорти. При цьому в сироватці крові зменшувалася концентрація прозапальних молекул – С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і пригнічувалась експресія ССL2/моноцит-хематрактантного білка (MCP-1) і циклоксигенази-2 в мононуклеарах периферичної крові, а також знижувалась ядерна транслокація нуклеарного фактора NF- κ B [29].

Основними хондроїтин- та дерматан-сульфатними протеогліканами екстрацелюлярного матриксу є агрекан, верзикан, біглікан і декорин. Показано, що дія названих протеогліканів на розвиток атеросклерозу залежить від довжини ланцюгів ГАГ. Збільшення довжини сприяє зв’язуванню атерогенних ліпідів і розвитку атеросклерозу, а запобігання цьому збільшенню за допомогою впливу на сигнальні шляхи і ферменти синтезу ГАГ може бути використане з терапевтичною метою [35].

Важливу роль у розвитку атеросклерозу відіграє інший ГАГ – гіалуронова кислота. Вона є нессульфатованим ГАГ, який складається з дисахаридних одиниць, представлених D-глюкуроною кислотою та N-ацетил-D-глюкозаміном. Гіалуронова кислота розташовується переважно в позаклітинному просторі та на поверхні клітин, але виявлена і всередині клітин. Цей унікальний біополімер виконує в живих організмах багато функцій. Він контролює гідратацію тканин і підтримує структуру позаклітинного матриксу, а через свої рецептори (гіаладгерини) бере участь в адгезії, міграції та проліферації клітин, у загоєнні ран, розвитку запалення та інших патологічних процесах [7]. Головним рецептором гіалуронової кислоти є CD44, а іншим – RHAMM (від англ. receptor for

hyaluronic acid mediated motility) [7, 27, 61].

Ці властивості визначають важливе значення гіалуронової кислоти у розвитку атеросклерозу. Слід зазначити, що нативна, високомолекулярна гіалуронова кислота і продукти її деградації – низькомолекулярна відіграють різну, часто протилежну роль у формуванні окремих ланок атеросклеротичного процесу. Узагальнюючи дані літератури, можна сказати, що високомолекулярна гіалуронова кислота є антиангіогенною, а низькомолекулярна стимулює проліферацію та диференціювання ендотеліальних клітин. Разом з тим високомолекулярна гіалуронова кислота стимулює ріст і міграцію ГМК судин, а низькомолекулярна, навпаки, пригнічує їхню проліферацію [7].

У дослідженні на культивованих ГМК аорти щурів показано, що високомолекулярна гіалуронова кислота в дозах 1–5 мг/мл дозозалежно індукує міграцію цих клітин без помітного впливу на їхню проліферацію [27]. Автори також установили, що високомолекулярна гіалуронова кислота незалежно активує білки Rho-родини: RhoA та Rac; відповідно перший – через CD44, а другий – через RHAMM (ці білки є регуляторами цитоскелета актину). При цьому індукована гіалуроновою кислотою міграція ГМК залежить виключно від медийованої RHAMM-активації Rac, пов'язаної з ФІЗК (фосфатидил-інозитол-3-кіназою). Показано, що надмірна експресія гіалуронової кислоти в ГМК судин (у трансгенних мишей з дефіцитом аполіпропротеїну E- apoE) сприяє розвитку атеросклерозу; в аорті при цьому потоншується еластичний шар, судини втрачають еластичність [18]. Дослідження на химерах кісткового мозку (між мишами apoE^{-/-}.CD^{+/+} та apoE^{-/-}.CD^{-/-}) виявило, що рецептори гіалуронової кислоти CD44 на клітинах ендотелію, макрофагах і Т-лімфоцитах підвищують адгезію лейкоцитів до ендотеліальних клітин і їхню трансендотеліаль-

ну міграцію [61]. Автори цього дослідження також показали, що CD44 регулюють міграцію ГМК судин у відповідь на низькомолекулярну гіалуронову кислоту, а їхній дефіцит активує фіброз в атеросклеротичних ураженнях.

На культурі ГМК аорти кроликів лінії Watanabe зі спадковою гіперліпідемією показано, що ці клітини накопичують у 2–4 рази більше гіалуронової кислоти і виявляють зменшену здатність деградувати екзогенну ³H-ГК, ніж ГМК кроликів з нормальною ліпідемією. Так само фібробласти шкіри гомозиготних пацієнтів зі спадковою гіперліпідемією (зумовленою дефіцитом рецепторів ЛНЩ у клітинах) накопичують у кілька разів більше гіалуронової кислоти, ніж клітини здорових осіб [48].

Дослідження на культурі ГМК аорти людей показали, що в період старіння цих клітин підвищується синтез гіалуронової кислоти й активність ферментів її синтезу, а також попередника синтетичних ензимів. При цьому більш старі клітини виявляли вищу швидкість міграції, і ця міграція модулювалася гіалуроновою кислотою через CD44-ERK1/2-медийований шлях передачі сигналу [58]. Через RHAMM і CD44-рецепторний сигнальний шлях гіалуронова кислота медіює також ангіогенез, який відіграє важливу роль не тільки в загоєнні поранених тканин, але і в механізмі розвитку проліферативної діабетичної ретинопатії та атеросклеротичних уражень судин [50]. Відомо, що при цукровому діабеті підвищується ризик атеросклеротичних уражень судин. Як показали експерименти на свинях, при експериментальній гіперліпідемії та діабеті в зрізах коронарних судин тварин підвищується вміст гіалуронової кислоти, біглікану і apoB та знижується вміст еластину [36].

Цікаво, що гіалуронова кислота накопичується навкруги ГМК в атеросклеротичних ураженнях судин при діабеті. Встанов-

лено, що її концентрація в сироватці крові хворих на діабет ($86,6 \text{ нг/мл} \pm 5,6 \text{ нг/мл}$) є достовірно вищою, ніж у здорових людей ($41,7 \text{ нг/мл} \pm 12 \text{ нг/мл}$) [39]. У хворих на діабет I типу, схильних до розвитку атеросклерозу, підвищується вміст С-реактивного білка, гіалуринової кислоти та гіалуронідази в крові, а також збільшується товщина інтими-медії каротидних судин, причому останній показник корелює з концентрацією гіалуринової кислоти в плазмі крові [41]. Гіалуринова кислота здатна формувати комплекси з ЛНЩ, які інкорпуються макрофагами, що індукують їхню трансформацію у пінисті клітин. Це показано в досліджах на кроликах, у яких викликали аліментарну гіперхолестеринемію і вводили підшкірно гіалуринову кислоту. При цьому захоплена макрофагами остання окиснювалася через CD204 [49].

ГАГ артерій зазнають композиційних і структурних змін у період розвитку атеросклерозу. Ці зміни досліджували в експериментах на кроликах, яких протягом 8 тиж утримували на гіперхолестеринемічній чи ацидозогенній дієті або на комбінованому раціоні (гіперхолестеринемічний сумісно з ацидозогенним). При цьому підвищення загального вмісту ГАГ у аорті спостерігали лише у тварин, що вживали комбінований раціон. Цікаво, що ГАГ, екстраговані з аорти кроликів з гіперхолестеринемією, виявляли меншу здатність взаємодіяти з ЛНЩ, ніж у контролі. Разом з тим ГАГ з аорти тварин, утримуваних на комбінованому раціоні, не виявляли таких змін. Молекулярна маса ГАГ тварин з гіперхолестеринемією (але не тварин на комбінованому раціоні) була нижчою, ніж у контролі. Автори роблять висновки, що ацидоз сам по собі не впливає на склад ГАГ та на їхню взаємодію з ЛНЩ, але при комбінації атерогенних умов, зокрема при хронічній нирковій недостатності, може змінювати концентрацію ГАГ і розміри ланцюгів гліканів [56].

Як було вказано вище, накопичення в

стінці судин і взаємодія імунних клітин, включаючи Т-клітини і моноцити/макрофаги відіграє важливу роль у патогенезі атеросклерозу, особливо інкорпорація ЛНЩ моноцитами/макрофагами. Прямі дослідження з міченими ^{125}I окисненими ЛНЩ показали, що низькомолекулярна ($6,9 \text{ кДа}$) гіалуринова кислота підвищує в моноцитах експресію прибирального ('scavenger') рецептора CD36, інкорпорацію ними мічених окЛНЩ та трансендотеліальну міграцію цих клітин, що сприяє їхній трансформації у пінисті клітини. Цей процес здійснюється через протеїнкіназний шлях, і в ньому відіграє важливу роль головний рецептор гіалуринової кислоти CD44 [52]. На думку авторів, цей процес має велике значення у розвитку запалення та формуванні атеросклеротичних бляшок за допомогою міграції моноцитів та їхнього диференціювання в пінисті макрофаги. Автори підкреслюють саме роль низькомолекулярної гіалуринової кислоти, бо існує уявлення, що високомолекулярна не чинить атерогенної дії.

Сучасні дослідження показують, що в патогенезі атеросклерозу важливу роль відіграють цитокіни та хемокіни, які медіюють запальні та імунні реакції [8, 12, 13]. У цьому відношенні цікавий ІЛ-15, який, як відомо, активує проліферацію Т-клітин і стимульованих мононуклеарів [13]. Дослідження, виконані на ductus arteriosus (у якому формування неоінтимальної подушки нагадує процеси, що відбуваються в судинах при атеросклерозі) показали, що ІЛ-15 гальмує медіовану фактором росту з тромбоцитів-ВВ проліферацію ГМК, але не впливає на їхню міграцію. Разом з тим він дозозалежно пригнічує індуквану простагландином E1 продукцію гіалуринової кислоти, яка є могутнім стимулятором формування неоінтими. З цього випливає, що ІЛ-15 може бути перспективним для гальмування продукції гіалуринової кислоти та формування неоінтими при атеросклерозі [30]. Роль вазодилататорних простагландинів у

регуляції синтезу гіалуронової кислоти та формуванні екстрацелюлярного матрикса, який є основою для утворення атеросклеротичних бляшок у судинах показують також інші дослідження [26].

Значення різних ГАГ у патогенезі атеросклерозу неоднозначні. Установлено, що гепарин інгібує проліферацію та міграцію ГМК як у клітинній культурі, так і в експериментах на тваринах [40]. Методом гібридизації ізольовані й охарактеризовані рІСт-арештувальні гени, що індуються в ГМК, підданих дії гепарину [22]. Показано, що серед них *CCN5* є специфічним рІСт-арештувальним геном, який інгібує проліферацію, рухливість та інвазивність ГМК, але не впливає на їхню адгезію та апоптоз [32].

Установлено також, що протеоглікани беруть участь у транспорті ліпопротеїнів. З'ясовано, що дефективне зв'язування гепарин-сульфатних протеогліканів з ароЕ підвищує ризик атеросклерозу в зв'язку з неефективним кліренсом залишків ліпопротеїнів печінкою [34]. Однак протеоглікани екстрацелюлярного матриксу інтими артерій можуть сприяти порушенню зворотного транспорту холестерину і його накопиченню в судинній стінці в період атерогенезу. Подібна дія цих протеогліканів може бути пов'язана з їхнім активувальним впливом на триптазу – серинову протеазу, що звільнюється при дегрануляції тучних клітин і є необхідною для стабілізації ГАГ. Цей фермент викликає деградацію аполіпопротеїнів ліпопротеїну високої щільності 3 і порушує його здатність вивільняти холестерин з культивованих макрофагальних пінистих клітин [33]. У попередженні та гальмуванні розвитку атеросклерозу велику роль відіграє кліренс залишкових атерогенних ЛНЩ. Критичною молекулою в цьому процесі є ароЕ, який медіює високоафінне зв'язування залишкових ліпопротеїнів з членами родини рецепторів ЛНЩ (рЛНЩ), а також з

гепаран-сульфатними протеогліканами клітинної поверхні, які відіграють як кооперативну, так і незалежну роль у кліренсі залишкових ліпопротеїнів. При дефективному кліренсі ЛНЩ у мишей з дефіцитом адапторного білка, що контролює інтерналізацію рЛНЩ, виникає автосомно-рецесивна гіперхолестеринемія, але кліренс залишкових ліпопротеїнів при цьому не сильно порушений. Можливо, в цьому разі засвоєння залишкових ліпопротеїнів гепатоцитами забезпечують гепаран-сульфатні протеоглікани [37].

Важливу гідродинамічну та захисну роль (проти запальних та інших пошкодженнях судин) відіграє шар глікокаліксу люмінальної поверхні ендотеліоцитів, побудований з ГАГ (головними з них є гіалуронова кислота і гепаран-сульфат). У фізіологічних умовах цей шар є товщиною 0,5–0,6 мкм і має велике значення у процесах транспорту та засвоєння ліпопротеїнів. Він легко порушується при змінах току крові, запальних та інших пошкодженнях судин, що сприяє розвитку атеросклерозу [42, 44, 60]. Зокрема, обстеження здорових волонтерів показало, що товщина глікокалікса в мікросудинах після внутрішньовенного введення ендотоксину зменшується від $0,60 \pm 0,1$ до $0,30 \text{ мкм} \pm 0,1$ мкм, а вміст головного компоненту глікокалікса гіалуронової кислоти в крові підвищується від 62 ± 18 до $85 \text{ нг/мл} \pm 24$ нг/мл. При цьому спостерігається також активація моноцитів і підвищення коагуляційної активності. Характерно, що всі ці порушення згладжуються під впливом пригнічення важливого медіатора запалення ФНП- α етанерцептом [42].

Роль ГАГ у патогенезі атеросклерозу може визначатись і тим, що вони беруть участь у агрегації тромбоцитів і згортанні крові [25], а також у процесах адгезії Т-лімфоцитів до екстрацелюлярного матриксу [16]. Добре відома антикоагулянтна та антитромботична дія гепарину, який скла-

дається з сульфатованих залишків D-глюкозаміну і D-глюкуронової кислоти (різні фракції гепарину мають різну довжину полімерного ланцюга та різну молекулярну масу – від 2 до 50 кДа). В останні роки особливу увагу дослідників привертають низькомолекулярні деривати гепарину (4–5 кДа), які одержують деполімеризацією гетерогенного гепарину [10, 11, 20, 21, 23, 59]. На відміну від гетерополімерного гепарину, вони мають більшу біодоступність і антитромботичну дію, але виявляють меншу антикоагулянтну активність, що зменшує небезпеку геморагічних ускладнень при їхньому клінічному застосуванні.

Установлено, що низькомолекулярні гепарини мають виразну антиатерогенну дію і можуть застосовуватися для попередження та лікування тромбозу, ішемічних нападів та інфарктів міокарда [20, 21, 23, 59]. У механізмі антиатерогенної дії гепаринів, крім інгібіції проліферації і міграції ГМК, яка була відзначена вище, певну роль відіграють гальмування ними пероксидації ліпідів і протизапальні ефекти [20, 21]. Показано, зокрема, що гепарин гальмує продукцію хемокінів, індуовану інтерфероном- γ , і трансендотеліальну міграцію Т-лімфоцитів [46]. Він сприяє вивільненню антиоксидантного фермента супероксиддисмутази (СОД), активність якого знижена у хворих на атеросклероз коронарних артерій [53]. Цей фермент продукується ГМК і гальмує продукцію перекису водню та реактивних форм кисню, які сприяють пероксидації ліпідів. Крім того, СОД пригнічує продукцію фактора росту, подібного до фактора росту епідермісу, який активує проліферацію ГМК і розвиток атеросклерозу [43]. Показано також, що кофактор ІІ гепарину інгібує тромбін і чинить антиатерогенну дію [55], а в мишей, дефіцитних за цим фактором, прискорено формування неоінтими та розвиток атеросклерозу [57]. Характерно,

що антиатерогенну дію виявляє також глюкозамін, який є важливою складовою молекули гепарину [24].

Позитивна дія гепарину при атеросклерозі може бути пов'язана також з його впливом на макрофаги. Відомо, що останні в середині атеросклеротичних уражень судин експресують ендотеліальну ліпазу. Дослідження *in vitro* на ТНР-1 макрофагах показало, що супресія функції названого ферменту зменшує виток холестерину з макрофагів (медійований ароАІ), а його активація – підвищує. Характерно, що виток холестерину з макрофагів зменшується також під впливом гепарину [45].

Таким чином, ГАГ як складова протеогліканів, відіграють важливу роль у патогенезі атеросклерозу. Вони регулюють проліферацію, міграцію та адгезію ГМК, впливаючи на продукцію пептидних факторів росту та сигнальні механізми їхньої дії, а також на молекули клітинної поверхні. Немеш важливим є вплив ГАГ на ліпідний метаболізм, пероксидацію ліпідів і транспорт ліпопротеїнів. Через систему цитокінів вони регулюють перебіг запального та імунного процесів, активність моноцитів/макрофагів і лімфоїдних клітин, істотно впливають на активність тромбоцитів і процеси згортання крові.

Разом з тим більшість публікацій присвячена місцевому значенню ГАГ у судинах. Бракує досліджень метаболізму ГАГ та їхнього синтезу за допомогою радіонуклідного методу. Дуже мало праць присвячено системній ролі ГАГ. Відсутні дослідження стосовно зв'язку метаболізму ГАГ у серцево-судинній системі та звапнених тканинах кісток і зубів.

Проведені нами радіонуклідні дослідження показали, що при експериментальному атеросклерозі (викликаному атерогенною дієтою) у щурів достовірно підвищується включення міченого ^{35}S -сульфату, а, отже, синтез сірковмісних ГАГ у тканинах аорти, серця, печінки, ни-

рок, слинних залоз, а також у зв'язаних тканинах кісток і зубів [5, 6]. Тобто ці порушення метаболізму ГАГ при експериментальному атеросклерозі носять системний характер. Загальні порушення обміну ГАГ протилежної спрямованості (пригнічення синтезу) виявлені нами як у зв'язаних тканинах, так і в багатьох внутрішніх органах при експериментальному флюорозі [3]. Системні порушення обміну ГАГ виявили в своїх дослідженнях також Березовський і співавт. [1] при тривалій гіпоксії та аліментарній депривації. Як і в наших дослідженнях, автори спостерігали також виразні зміни в кістковій тканині щурів, де ГАГ відіграють важливу роль у процесах мінералізації і ремоделювання [14]. Слід зазначити, що успішна експериментальна терапія атеросклерозу супроводжується нормалізацією обміну ГАГ не тільки у тканинах серця й аорти, а також в інших внутрішніх органах і зв'язаних тканинах [5, 6]. Так само експериментальна профілактика і терапія флюорозу не лише попереджує чи усуває грубі порушення з боку зубів, але й нормалізує синтез ГАГ у зв'язаних тканинах і внутрішніх органах [3].

**О.И. Сукманский, М.С. Дрогомирецкая,
О.В.Деньга, И.О. Сукманский**

РОЛЬ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В обзоре рассмотрена роль гликозаминогликанов и протеогликанов в патогенезе атеросклероза, а также возможности коррекции атеросклеротических поражений сосудов путем влияния на их метаболизм.

Ключевые слова: гликозаминогликаны, протеогликаны, атеросклероз, стенка артерий.

**O.I. Sukmansky, M.S. Drogomiretska,
O.V. Den'ga, I.O. Sukmansky**

THE GLYCOSAMINOGLYCANS ROLE IN PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

In this review we summarize the role of glycosaminoglycans and proteoglycans in pathogenesis of atherosclerosis and possibilities for correction of lesions of atherosclerotic vessels

via influence on their metabolism.

Key words: glycosaminoglycans, proteoglycans, atherosclerosis, arterial wall.

*Odesa State Agrarian University;
P.L.Shupik National Medical Academy of Post-graduate
Education, Kyiv;
Institute of Stomatology AMS of Ukraine, Odesa*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Березовський В.Я., Літовка І.Г., Костюченко О.С. Фізіологічна регенерація кісткової тканини за умов дозованої нормобаричної гіпоксії // Фізіол. журн. – 2007. – 57, №6. – С.40–45.
2. Бойко Е. Р., Канева А.М. Апопротен Е и его значение в клинической физиологии// Успехи физиол. наук. – 2009. – 40, № 1. – С.3–15.
3. Гороховский В.Н., Подорожная Р.П., Сукманский О.И., Деньга О.В., Кнава О.Э., Макаренко О.А. Нарушения синтеза гликозаминогликанов при экспериментальном флюорозе и пути их коррекции// Рос. стоматол. журн. – 2008, № 1. –С.11–13.
4. Дильман В.М. Старение, климакс и рак. – Л., 1968. – 130 с.
5. Дрогомирецкая М.С., Сукманский О.И., Деньга О.В., Макаренко О.А., Подорожная Р.П., Кнава О.Э. Обмен гликозаминогликанов (ГАГ) в тканях полости рта и некоторых внутренних органах при экспериментальном атеросклерозе и его лечении на фоне ортодонтического вмешательства//Вісн. стоматології. – 2007. – №3. – С.11–16.
6. Дрогомирецкая М.С., Сукманский О.И., Деньга О.В., Подорожная Р.П., Кнава О.Э. Обмен серосодержащих соединений при экспериментальном атеросклерозе//III Міжнар. наук. конф. "Гомеостаз, фізіологія, патологія, фармакологія і клініка": Тези доп., Одеса, 2007. – С.39–40.
7. Євдокімова Н.Ю. Гіалурунова кислота, рецептор CD44 та їхня роль в ускладненнях цукрового діабету//Укр.біохім. журн. – 2008. – 80, № 5. – С.5–44.
8. Красникова Т.Л., Арефьева Т.И., Кухтина Н.Б. Хемокины, рецепторы хемокинов и атерогенез// Успехи соврем. биологии. – 2003. – 123, №5. – С.506–514.
9. Нагорнев В.А., Восканьянц А.Н. Атерогенез как иммуно-воспалительный процесс// Вестн. РАМН. – 2004. – № 7. – С.3–11.
10. Сидоренко Б.А., Заикина Н.В., Преображенский Д.В. Эноксапарин и другие низкомолекулярные гепарины в кардиологии//Кардиология. – 1998. – №10. – С.82–90.
11. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Низкомолекулярные гепарины: возможность применения// Там же. – 1995. – №10. – С.86–91.
12. Стойка Р.С., Фильченков А.А., Залесский В.Н. Цитокины и клетки-мишени в регуляторной системе атерогенеза//Успехи соврем. биологии. – 2003. – 123,

- №1. – С.82–97.
13. Сукманський О.І. Цитокіни – нова система біорегуляторів // Вісн. стоматології. – 2005. – №3. – С.69–74.
 14. Сукманський О.І., Горохівський В.Н. Глікозаміноглікани (ГАГ) і кісткова тканина // Там само. – 2009. – № 3. – С.113–118.
 15. Цурко В.В., Леоненко И.В., Егоров И.В., Красносельский М.Я. Роль медиаторных механизмов в иммунопатогенезе воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях и остеопорозе // Терап. архив. – 2009. – **81**, № 6. – С. – 92–96.
 16. Allain F., Vanpouille C., Carpentier M. Slomianny M.C., Durieux S., Spik G. Interaction with glycosaminoglycans is required for cyclophilin B to trigger integrin-mediated adhesion of peripheral blood T-lymphocytes to extracellular matrix // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2002. – **99**, №5. – P.2714–2719.
 17. Bot P.T., Hoefler I.E., Piek J.J., Pasterkamp G. Hyaluronic acid: targeting immune modulatory components of the extracellular matrix in atherosclerosis // Curr. Med. Chem. – 2008. – **5**. – №8. – P.786–791.
 18. Chai S., Chai Q., Danielsen C.C., Hjorth P., Nyengaard J.R., Ledet T., Yamaguchi Y., Rasmussen L.M., Wogensen L. Overexpression of hyaluronan in the tunica media promotes the development of atherosclerosis // Circulat. Res. – 2005. – **96**. – № 5. – P.583–591.
 19. Dadlani H., Ballinger M.L., Osman N., Getachew R., Little P.J. Smad and p38 MAP kinase-mediated signaling of proteoglycan synthesis in vascular smooth muscle // J. Biol. Chem. – 2008. – **283**. – № 12. – P.7844–7852.
 20. Deepa P. R., Varalakshmi P. Atheroprotective effect of exogenous heparin-derivative treatment on the aortic disturbances and lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic diet fed rats // Clin. Chim. Acta. – 2005. – **355**, №1–2. – P.119–130.
 21. Deepa P.R., Varalakshmi P. Favourable modulation of the inflammatory changes in hypercholesterolemic atherogenesis by a low-molecular-weight heparin derivative // Int. J. Cardiol. – 2006. – **106**, №3. – P.338–347.
 22. Delmolino L.M., Stearns N.A., Castellot Jr. J.J. COP-1, a member of the CCN family, is a heparin-induced growth arrest specific gene in vascular smooth muscle cells // J. Cell Physiol. – 2001. – **188**, № 1. – P.45–55.
 23. De Lorenzo F., Dotsenko O., Kakkar Y.Y. Low molecular weight heparins in cardiovascular medicine // Minerva Cardioangiol. – 2005. – **53**, № 6. – P.585–603.
 24. Duan Y., Paka L., Pillarisetti S. Distinct effects of glucose and glucosamine on vascular endothelial and smooth muscle cells: evidence for a protective role for glucosamine in atherosclerosis // Cardiovasc. Diabetol. – 2005. – **4**. – P. 16.
 25. Elhadj S., Mousa S.A., Forsten-Williams K. Chronic pulsatile shear stress impact synthesis of proteoglycans by endothelial cells effect on platelet aggregation and coagulation // J. Cell Biochem. – 2002. – **86**, №2. – P.239–250.
 26. Fischer J. W., Schrüfer K. Regulation of hyaluronan synthesis by vasodilatory prostaglandins. Implications for atherosclerosis // Throm. Haemost. – 2007. – **98**, №2. – P.287–295.
 27. Goulffic Y., Guilluy C., Guirin P., Patra P., Pasaud P., Loirand G. Hyaluronan induces vascular smooth muscle cell migration through RHAMM-mediated PI3K-dependent Rac activation // Cardiovasc. Res. – 2006. – **72**, №2. – P.339–348.
 28. Hamati H.F., Britton E.L., Carey D.J. Inhibition of proteoglycan synthesis alters extracellular matrix deposition, proliferation, and cytoskeletal organization of rat aortic smooth muscle cells in culture // J. Cell Biol. – 1989. – **108**, №6. – P.2495–2505.
 29. Herrero-Beaumont G., Marcos M.E., Sónchez-Pernaute O., Granados R., Ortega L., Montell E., Vergés J., Egido J. Effect of chondroitin sulphate in a rabbit model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis // Brit. J. Pharmacol. – 2008. – **154**, №4. – P.843–851.
 30. Iwasaki S., Minamisawa S., Yokoyama U., Akaike T., Quan H., Nagashima Y., Nishimaki S., Ishikawa Y. Interleukin-15 inhibits smooth muscle cell proliferation and hyaluronan production in rat ductus arteriosus // Pediatr. Res. – 2007. – **62**, №4. – P.392–398.
 31. Kumar v., Cotran R.S., Robbins S.L. Robbins Basic Pathology. 7th ed. Philadelphia, London, Toronto etc.: W.B. Saunders Company, 2003. – 873 p.
 32. Lake A.C., Bialik A., Walsh K., Castellot J.J. CCN5 is a growth arrest-specific gene that regulates smooth muscle cell proliferation and motility // Amer. J. Pathol. – 2003. – **162**, №1. – P.219–231.
 33. Lee M., Sommerhoff C.P., von Eckardstein A., Zettl F., Fritz H., Kovanen P.T. Mast cell tryptase degrades HDL and blocks its function as an acceptor of cellular cholesterol // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002. – **22**, № 12. – P.2086–2091.
 34. Libeu C.P., Lund-Katz S., Phillips M.C., Wehrli S., Hernaiz M.J., Capila I., Linhardt R.J., Raffai R.L., Newhouse Y.M. New insights into the heparan sulfate proteoglycan-binding activity of apolipoprotein E // J. Biol. Chem. – 2001. – **276**, №42. – P.39138–39144.
 35. Little. P.J., Ballinger M.L., Burch M.L., Osman N. Biosynthesis of natural and hyperelongated chondroitin sulfate glycoaminoglycans: new insights into an elusive process // Open Biochem. J. – 2008. – **2**. – P.135–142.
 36. McDonald T.O., Gerrity R.G., Jen C., Chen H.J., Wark K., Wight T.N., Chait A., O'Brien K.D. Diabetes and arterial extracellular matrix changes in a porcine model of atherosclerosis // J. Histochem. Cytochem. – 2007. – **55**, №11. – P.1149–1157.
 37. Mahley R.W., Huang Y. Atherogenic remnant lipoproteins: role for proteoglycans in trapping, transferring, and internalizing // J. Clin. Invest. – 2007. – **117**, №1. – P.94–98, 153–174.
 38. Marks D.B. Biochemistry. 2nd ed. Philadelphia, Baltimore, Hong Kong, London etc.: Harwal Publishing, 1994. – 337 p.
 39. Mine S., Okada Y., Kawahara C., Tabata T., Tanaka Y. Serum hyaluronan concentration as a marker of angi-

- opathy in patients with diabetes mellitus// *Endocr. J.* – 2006. – **53**, №6. – P.761–766.
40. Mishra-Gorur K., Delmolino L.M., Castellot Jr. J.J. Biological function of heparan sulfate and heparan sulfate proteoglycans//*Trends Glycosci. Glycotechnol.* – 1998. – **10**. – P.193–210.
 41. Nieuwdorp M., Holleman F., de Groot E., Vink H., Gort J., Kontush A., Chapman M.J., Hutten B.A. Perturbation of hyaluronan metabolism predisposes patients with type 1 diabetes mellitus to atherosclerosis//*Diabetologia.* – 2007. – **50**, №6. – P.1288–1293.
 42. Nieuwdorp M., Meuwese M.C., Mooij H.L. van Lieshout M.H., Hayden A., Levi M., Meiers J.C., Ince C., Kastelein J.J. Tumor necrosis factor-alpha inhibition protects against endotoxin-induced endothelial glycocalyx perturbation//*Atherosclerosis.* – 2009. – **202**, №1. – P.296–303.
 43. Nishimura M., Ookawara T., Eguchi H., Fujiwara N., Yoshihara D., Yasuda D., Mimura O., Suzuki K. Inhibition of gene expression of heparin binding epidermal growth factor-like growth factor by extracellular superoxide dismutase in rat aortic smooth muscle cells//*Free Radic. Res.* – 2006. – **40**, №6. – P.589–595.
 44. Potter D.R., Damiano E.R. The hydrodynamically relevant endothelial cell glycocalyx observed in vivo is absent in vitro//*Circulat. Res.* – 2008. – **102**, №7. – P.747–748.
 45. Qui G., Hill J.S. Endothelial lipase promotes apolipoprotein AI-mediated cholesterol efflux in THP-1 macrophages//*Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – **29**, №1. – P.84–91.
 46. Ranjbaran H., Wang Y., Manes T.D., Yakimov A.O., Akhtar S., Kluger M.S., Pober J.S., Tellides G. Heparin displaces interferon-gamma-inducible chemokines (IP-10, I-TAC, and Mig) sequestered in the vasculature and inhibits the transendothelial migration and arterial recruitment of T cells//*Circulation.* – 2006. – **114**, №12. – P.1293–1300.
 47. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease//*N. Engl. J. Med.* – 1999. – **340**. – P.115–126.
 48. Sakr S.W., Potter-Perigo S., Kinsella M.G., Johnson P.Y., Braun K.R., Goueffic Y., Rosenfeld M.E., Wight T.N. Hyaluronan accumulation is elevated in cultures of low density lipoprotein receptor-deficient cells and is altered by manipulation of cell cholesterol content//*J. Biol. Chem.* – 2008. – **283**, №52. – P.36195–36204.
 49. Seike M., Ikeda M., Matsumoto M., Hamada R., Takeya M., Kodama H. Hyaluronan forms complexes with low density lipoprotein while also inducing foam cell infiltration in the dermis//*J. Dermatol. Sci.* – 2006. – **41**, №3. – P.197–204.
 50. Slevin M., Krupinski J., Gaffney J., Matou S., West D., Delisser H., Savani R.C, Kumar S. Hyaluronan-mediated angiogenesis in vascular disease: uncovering RHAMM and CD44 receptor signaling pathways//*Matrix Biol.* – 2007. – **26**, № 1. – P.58–68.
 51. Stoll G., Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization//*Stroke.* – 2006. – **37**, №7. – P.1923–1932.
 52. Tabata T., Mine S., Okada Y., Tanaka Y. Low molecular weight hyaluronan increases the uptaking of oxidized LDL into monocytes// *Endocr. J.* – 2007. – **54**, №5. – P.685–693.
 53. Tasaki H., Yamashita K., Tsutsui M., Kamezaki F., Kubara T., Tanaka S., Sasaguri Y., Adachi T., Nakashima Y. Heparin-released extracellular superoxide dismutase is reduced in patients with coronary artery atherosclerosis// *Atherosclerosis.* – 2006. – **187**, №1. – P.131–138.
 54. Theocharis A.D., Tsolakis I., Tzanakakis G.N., Karamanos N.K. Chondroitin sulfate as a key molecule in the development of atherosclerosis and cancer progression// *Adv. Pharmacol.* – 2006. – **53**. – P.281–295.
 55. Tollefsen D.M. Heparin cofactor II modulates the response to vascular injury// *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – **27**, №3. – P.454–460.
 56. Tovar A.M., Peely I.M., Rangel E.P., Melo-Filho N.M., Mourro P.A., Leite M. Jr. Experimentally induced metabolic acidosis in rabbits modulates the interaction of aortic glycosaminoglycan with plasma low-density lipoprotein – an interesting observation about the association of acidosis and atherosclerosis// *Atherosclerosis.* – 2007. – **192**, № 1. – P.33–39.
 57. Vicente C.P., He L., Tollefsen D.M. Accelerated atherogenesis and neointima formation in heparin cofactor II deficient mice//*Blood.* – 2007. – **110**, №13. – P.4261–4267.
 58. Vigetti D., Viola M., Karousou E., Rizzi M., Moretto P., Genasetti A., Clerici M., Hascall V.C., De Luca G., Passi A. Hyaluronan-CD44-ERK1/2 regulate human aortic smooth muscle cell motility during aging//*J. Biol. Chem.* – 2008. – **283**, № 7. – P.4448–4458.
 59. Wong K.S., Chen C., Ng P.W., Tsoi T.H., Li H.L., Fong W.C. Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomized study//*Lancet Neurol.* – 2007. – **6**, №5. – P.407–413.
 60. Yao Y., Rabodzey A., Dewey C.F. Jr. Glycocalyx modulates the motility and proliferative response of vascular endothelium to fluid shear stress// *Amer. J. Physiol., Heart Circ. Physiol.* – 2007. – **293**. – №2. – P.H1023–1030.
 61. Zhao L., Lee E., Zukas A.M., Middleton M.K., Kinder M., Acharya P.S., Hall J.A., Rader D.J., Purii E. CD44 expressed on both bone marrow-derived and non-bone marrow-derived cells promotes atherogenesis in ApoE-deficient mice// *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – **28**. – №7. – P.1283–1289.

Одес. держ. аграр. ун-т;

Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л.Шурика, Київ;
 Ін-т стоматології АМН України, Одеса

Матеріал надійшов до
 редакції 11.02.2010