

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.13-089+[611.018.74:577.121.7]

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2026-11-3-5-17>

ТРАНСКРИПТОМИКА ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК, МОДЕЛИРУЮЩИХ КОМПОНЕНТЫ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ «КОНДУИТ-АРТЕРИЯ»

ФРОЛОВ А. В.¹✉, СТЕПАНОВ А. Д.¹, ШИШКОВА Д. К.¹, МАРКОВА В. Е.¹, МАТВЕЕВА В. Г.¹, ТОРГУНАКОВА Е. А.¹,
АГАЛАРЯН С. А.¹, КАБИЛОВ М. Р.², ТУПИКИН А. Е.², КУТИХИН А. Г.¹

¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
б-р имени академика Л. С. Барбараша, стр. 6, г. Кемерово, 650002, Россия

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук
(ИХБФМ СО РАН), пр-т академика Лаврентьева, д. 8, г. Новосибирск, 630090, Россия

Основные положения

Доказано, что эффективность коронарного шунтирования зависит от состояния морфофункциональной системы «конduit-артерия», в основе которой лежат различные межклеточные и межмолекулярные взаимодействия. Состояние эндотелиальных клеток для обмена паракринными сигналами в значительной степени определяется экспрессией генов сигнальных путей энергетического обмена. В данном исследовании впервые представлен полнотранскриптомный анализ экспрессии генов энергетического обмена первичных эндотелиальных клеток коронарной артерии, внутренней грудной артерии и большой подкожной вены, моделирующих эндотелий шунтируемой артерии, артериального кондуита и венозного кондуита соответственно

Резюме

Цель. Провести сравнительную оценку экспрессии генов, кодирующих молекулы энергетического обмена, в различных типах эндотелиальных клеток (ЭК), моделирующих компоненты морфофункциональной системы (МФС) «конduit-артерия» (шунтируемую артерию, артериальный конduit и венозный конduit). **Материалы и методы.** Выполнено полнотранскриптомное секвенирование лизата первичных ЭК коронарной артерии (КА) человека (ЭК-КА), ЭК внутренней грудной артерии (ВГА) человека (ЭК-ВГА) и большой подкожной вены (БПВ) человека (ЭК-БПВ, n = 4 культуры на каждый тип ЭК) в интактном состоянии (при 24-часовом культивировании в бессывороточной питательной среде). С использованием базы данных Gene Ontology (GO) проведен прицельный биоинформатический анализ молекулярных категорий «метаболизм клеточных углеводов» (GO:0044262), «катаболизм углеводов» (GO:0016052), «биосинтез рибонуклеозидмонофосфатов» (GO:0009156), «катаболизм пуриновых рибонуклеотидов» (GO:0009154), «внешняя мембрана митохондрий» (GO:0005741), «альдегиддегидрогеназная (НАД⁺) активность» (GO:0004029), «ротационный механизм АТФазной активности транспорта протонов» (GO:0046961), «цикл трикарбоновых кислот» (GO:0006099), «окислительное фосфорилирование» (GO:0006119) с расчетом кратности изменения экспрессии в ЭК-КА, ЭК-ВГА и ЭК-БПВ друг относительно друга. **Результаты.** В ЭК-КА и ЭК-ВГА в срав-

нении с ЭК-БПВ наблюдалась повышенная (кратность изменения экспрессии $\geq 2,00$) экспрессия генов *PPP1CB*, *HPRT1*, *ACAT1*, *CYP27B1*, *MTX3*, *MTX2*, *CYB5A*, *ALDH7A1*, *ATP6V1C1*, *SDHD*, *NDUFA1*, *COX6C*, *COX4I1*, *NDUFB5* и сниженная (кратность изменения экспрессии $\leq 0,50$) экспрессия генов *FBP1*, *PFKFB2*, *ALDOC*, *NDUFS8*, *NDUFB11*. В ЭК-КА в сравнении с ЭК-ВГА отмечалась повышенная экспрессия генов *OGDH*, *NDUFS8*, *NDUFB11* и сниженная экспрессия генов *PPP1CB*, *MTX3*, *MTX2*, *CYB5A*, *SDHD*, *COX6C*, *COX4I1*, *NDUFB5*. В ЭК-КА в сравнении с ЭК-ВГА и ЭК-БПВ отмечена повышенная экспрессия генов *FBP1*, *PFKFB2*, *ALDOC*, *CYP27B1*. **Заключение.** Экспрессия генов сигнальных путей энергетического обмена существенно различается в ЭК-КА, ЭК-ВГА и ЭК-БПВ, являющихся модельными компонентами МФС «конduit-артерия». При этом данные различия, обусловленные гетерогенностью эндотелия, наблюдаются не только между ЭК-ВГА и ЭК-БПВ (моделирующими эндотелий артериальных и венозных кондуитов), но и между ЭК-КА (моделирующими эндотелий шунтируемой артерии) и ЭК-ВГА (моделирующими эндотелий артерии-кондуита).

Ключевые слова: коронарная артерия, внутренняя грудная артерия, большая подкожная вена, эндотелиальные клетки, транскриптомный анализ, энергетический обмен, морфофункциональная система conduit-артерия, коронарное шунтирование

Корреспонденцию адресовать:

Фролов Алексей Витальевич, 650002, Россия, Кемерово, б-р им. академика Л. С. Барбараша, стр. 6, E-mail: kjerne@yandex.ru
© Фролов А.В. и др.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПСЗ (протокол №7/2024 от 16 сентября 2024 года).

Конфликт интересов. Фролов А. В., Степанов А. Д., Шишкова Д. К., Маркова В. Е., Матвеева В. Г., Торгунакова Е. А., Агаларян С. А., Кабилов М. Р., Тупикин А. Е. заявляют об отсутствии конфликта интересов. Кутихин А. Г. – член редакционной коллегии журнала «Фундаментальная и клиническая медицина», но в данном случае не имел никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири», ЕГИСУ НИОКТР № 122012000364-5 от 20.01.2022, <https://gisnauka.ru/nioktr/detail/ANQA5CACAJRZXMV8PAJ02XTS>.

Для цитирования:

Фролов А. В., Степанов А. Д., Шишкова Д. К., Маркова В. Е., Матвеева В. Г., Торгунакова Е. А., Агаларян С. А., Кабилов М. Р., Тупикин А. Е., Кутихин А. Г. Транскриптомика энергетического обмена эндотелиальных клеток, моделирующих компоненты морфофункциональной системы «конduit-артерия». *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2026;11(3):5-17. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2026-11-3-5-17>

Поступила:	Поступила после доработки:	Принята в печать:	Дата печати:
29.03.2026	03.05.2026	31.08.2026	30.09.2026

ORIGINAL RESEARCH
PATHOPHYSIOLOGY

TRANSCRIPTOMICS OF ENERGY METABOLISM IN PRIMARY HUMAN CORONARY ARTERY, INTERNAL THORACIC ARTERY AND SAPHENOUS VEIN ENDOTHELIAL CELLS AS MODEL COMPONENTS OF CORONARY ARTERY BYPASS SYSTEM

ALEXEY V. FROLOV¹✉, ALEXANDER D. STEPANOV¹, DARIA K. SHISHKOVA¹, VICTORIA E. MARKOVA¹,
VERA G. MATVEEVA¹, EVGENIA A. TORGUNAKOVA¹, SUSANNA A. AGALARYAN¹, MARSEL R. KABILOV²,
ALEXEY E. TUPIKIN², ANTON G. KUTIKHIN¹¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Barbarash Boulevard, 6, Kemerovo, 650002, Russia²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Akademika Lavrentieva Avenue, 8, Novosibirsk, 630090, Russia

HIGHLIGHTS

The effectiveness of coronary artery bypass grafting depends on the state of both coronary artery and bypass conduit, which is defined by cell-cell and gene-gene interactions. Paracrine signaling of endothelial cells is largely determined by homeostatic control of energy balance. Here we present a whole transcriptome analysis of the expression of genes involved in energy metabolism in primary human coronary artery endothelial cells, internal thoracic artery endothelial cells, and saphenous vein endothelial cells, which simulate the endothelium of the grafted artery, the arterial conduit, and the venous conduit, respectively.

Abstract

Aim. To compare the expression of genes involved in energy metabolism in different types of endothelial cells (ECs) modeling the components of coronary artery bypass system (the grafted artery, arterial conduit, and venous conduit). **Materials and Methods.** We conducted a whole transcriptome sequencing of intact primary human coronary artery endothelial cells (HCAEC), human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC), and human saphenous vein endothelial cells (HSAVEC) (n = 4 cultures per EC type) following 24-hour culture in a serum-free medium). Bioinformatic analysis was conducted using the Gene Ontology (GO) database for the following molecular categories: cellular carbohydrate metabolic process (GO:0044262), carbohydrate catabolic process (GO:0016052), ribonucleoside monophosphate biosynthetic process (GO:0009156), Purine ribonucleotide catabolic process (GO:0009154), mitochondrial outer membrane (GO:0005741), aldehyde dehydrogenase (NAD⁺) activity (GO:0004029), proton-transporting ATP synthase activity, rotational mechanism (GO:0046961), tricarboxylic acid cycle (GO:0006099), and oxidative phosphorylation (GO:0006119). Fold changes in gene expression were calculated for HCAEC, HITAEC, and HSAVEC relative to each other. **Results.** HCAEC and HITAEC had significantly higher expression (fold change $\geq 2,00$) of *PPP1CB*, *HPRT1*, *ACAT1*, *CYP27B1*, *MTX3*, *MTX2*, *CYB5A*, *ALDH7A1*, *ATP6V1C1*, *SDHD*, *NDUFA1*, *COX6C*, *COX4I1*, and *NDUFB5* genes and significantly lower (fold change $\leq 0,50$) expression of *FBP1*, *PFKFB2*, *ALDOC*, *NDUFS8*, and *NDUFB11* genes in comparison with HSAVEC. HCAEC had significantly higher expression of *OGDH*, *NDUFS8*, and *NDUFB11* genes and significantly lower expression of *PPP1CB*, *MTX3*, *MTX2*, *CYB5A*, *SDHD*, *COX6C*, *COX4I1*, and *NDUFB5* genes in comparison with HITAEC. HCAEC had significantly higher expression of *FBP1*, *PFKFB2*, *ALDOC*, and *CYP27B1* genes in comparison with HITAEC and HSAVEC. **Conclusion.** Expression of genes involved in energy metabolism signaling pathways significantly differs among HCAEC, HITAEC, and HSAVEC, which represent model components of coronary artery bypass system. This reflects endothelial heterogeneity not only between HITAEC and HSAVEC (modeling arterial and venous conduits) but also between HCAEC (modeling the endothelium of the grafted artery) and HITAEC (modeling the endothelium of the arterial conduit).

Keywords: coronary artery, internal thoracic artery, saphenous vein, endothelial cells, whole transcriptome sequencing, energy metabolism, conduit-artery system, coronary artery bypass graft surgery

Corresponding author:

Dr. Alexey V. Frolov, Barbarash Boulevard, 6, Kemerovo, 650002, Russia,
E-mail: kjerne@yandex.ru
© Alexey V. Frolov, et al.

Ethics statements. The study was endorsed by the Local Ethical Committee of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (protocol #7/2024, 16th of September, 2024).

Conflict of Interest. Alexey V. Frolov, Alexander D. Stepanov, Daria K. Shishkova,

Victoria E. Markova, Vera G. Matveeva, Evgenia A. Torgunakova, Susanna A. Agalaryan, Marsel R. Kabilov, Alexey E. Tupikin declare no conflict of interest. Anton G. Kutikhin is a member of the Journal «Fundamental and Clinical Medicine» Editorial Board, but in this case, she had no involvement in the decision to publish this article. The article has undergone the journal's standard peer review process.

Funding. This study was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation to fulfill the Research Topic of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases 0419-2022-0002 "Development of innovative models for the molecular- and epidemiology-oriented risk management of cardiovascular disease and its comorbid conditions in the industrial region of Siberia", registration number 122012000364-5 (date of approval: 20.01.2022), <https://gisnauka.ru/nioktr/detail/ANQA5CACAJRXZMV8PAJ02XTS>.

For citation:

Alexey V. Frolov, Alexander D. Stepanov, Daria K. Shishkova, Victoria E. Markova, Vera G. Matveeva, Evgenia A. Torgunakova, Susanna A. Agalaryan, Marsel R. Kabilov, Alexey E. Tupikin, Anton G. Kutikhin. Transcriptomics of energy metabolism in primary human coronary artery, internal thoracic artery and saphenous vein endothelial cells as model components of coronary artery bypass system. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2026;11(3):5-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2026-11-3-5-17>

Received:
29.03.2026Received in revised form:
03.05.2026Accepted:
31.08.2026Published:
30.09.2026

Введение

В настоящее время известно, что МФС «конduit-артерия» является единым комплексом, состоящим из кондуита (донора) и КА (реципиента), начинающих свое взаимодействие тотчас после формирования анастомоза в ходе проведения операции коронарного шунтирования (КШ). Указанных систем может быть несколько, но главным образом они представлены вено-артериальным и артерио-артериальным континуумами в зависимости от использованного кондуита (шунта) [1]. Ключевым гистологическим слоем, являющимся плацдармом взаимодействия в МФС «конduit-артерия», является эндотелий, поэтому его изучение имеет большое значение для понимания функционирования такой системы, в том числе с целью максимального пролонгирования компетентности коронарных шунтов, а значит и улучшения результатов КШ. Одним из важнейших процессов любых клеток, включая эндотелиальные, является их энергетический обмен, поскольку именно он в конечном счете отражает все последующие механизмы, начиная от синтеза и клеточного роста, заканчивая поддержанием физиологических констант, а также осуществлением двигательной деятельности [2]. Современные методы исследования таких процессов не ограничиваются рутинными, а позволяют провести углубленный анализ молекулярного профиля, в том числе с помощью изучения экспрессии генов в результате транскриптомного анализа [3]. В настоящем исследовании, применяя указанный метод, была впервые изучена экспрессия генов, кодирующих ключевые молекулы энергетического обмена ЭК в различных парах, которые имитируют взаимодействия на уровне МФС conduit-артерия.

Цель исследования

Провести сравнительную оценку экспрессии генов, кодирующих молекулы энергетического обмена, в различных типах ЭК, моделирующих компоненты МФС «конduit-артерия» (шунтируемую артерию, артериальный конduit и венозный конduit).

Материалы и методы

Первичные культуры ЭК-КА (300K-05a, Cell Applications), ЭК-ВГА (308K-05a, Cell Applications) и ЭК-БПВ (ранее полученные культуры из собственной коллекции отдела экспериментальной медицины НИИ КПССЗ)

культивировали во флаконах T-75 (708003, Wuxi NEST Biotechnology) в питательной среде EndoBoost (EB1, AppScience Products) до достижения конfluence. Пассажиrowание ЭК-КА, ЭК-ВГА и ЭК-БПВ осуществляли с использованием раствора трипсина (0,25 %) и этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,53 ммоль/л) с солями Хэнкса без кальция и магния (трипсин-ЭДТА, П043п, ПанЭко) для открепления ЭК от культурального пластика и с применением 10% фетальной бычьей сыворотки (1.1.6.1, Биолот) для ингибирования трипсина после получения суспензии ЭК. Дальнейшее культивирование ЭК-КА, ЭК-ВГА и ЭК-БПВ во флаконах T-75 (07-8075, Biologix Plastic) также осуществляли в среде EndoBoost до достижения конfluence ($\approx 3 \times 10^6$ клеток на флакон T-75). Визуальное наблюдение за культурами ЭК осуществляли посредством фазово-контрастной микроскопии (AxioObserver.Z1, Carl Zeiss). Непосредственно перед проведением эксперимента ЭК-КА, ЭК-ВГА и ЭК-БПВ дважды промывали теплым ($\approx 37^\circ \text{C}$) раствором фосфатно-солевого буфера по Дюльбекко без кальция и магния с $\text{pH} = 7.4$ (1.2.4.7, Биолот), после чего среду EndoBoost заменяли на бессывороточную среду EndoLife (EL1, AppScience Products). Культивирование ЭК-КА, ЭК-ВГА и ЭК-БПВ осуществляли в параллели. Для выделения РНК и белка с целью выполнения полнотранскриптомного секвенирования конfluence (около 3×10^6 клеток на флакон T-75) культуры ЭК-КА, ЭК-ВГА и ЭК-БПВ ($n = 4$ для каждого типа ЭК, всего $n = 12$) инкубировали в среде EndoLife в течение 24 часов.

Для проведения полнотранскриптомного секвенирования ЭК-КА, ЭК-ВГА и ЭК-БПВ лизировали тризолом (15596018, Thermo Fisher Scientific) с последующим выделением РНК при помощи соответствующего набора реагентов (12183016, Thermo Fisher Scientific) с сопутствующей обработкой ДНКазой (DNASE70, Sigma-Aldrich). Контроль качества РНК осуществляли с помощью соответствующего набора реагентов (5067-1513, Agilent Technologies) на приборе Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies) по индексу целостности РНК. Оценку количества выделенной РНК проводили на спектрофотометре для микрообъемов (NanoDrop 2000, Thermo Scientific) и флуориметре Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific). Для 1 мкг выделенной РНК проводили деплацию рРНК посредством соответствующего на-

бора реагентов (037.96, Lexogen) с дальнейшим конструированием ДНК-библиотек при помощи соответствующего набора реагентов (042.96, Lexogen). Для каждого образца РНК использовали определенный баркод. Качество полученных ДНК-библиотек анализировали с помощью соответствующего набора реагентов (5067-4626, Agilent Technologies) на приборе Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies). Концентрацию ДНК-библиотек определяли с помощью количественной полимеразной цепной реакции с детекцией результата в реальном времени (CFX96 Touch, Bio-Rad). Далее ДНК-библиотеки смешивали эквимольно и проводили высокопроизводительное секвенирование с длиной парно-концевых прочтений 2×125 нуклеотидов (HiSeq 2000, Illumina). Полученные прочтения фильтровали по качеству ($QV > 20$), длине (> 20) и удаляли адаптерные последовательности с помощью программы TrimGalore (версия 0.4.4, Babraham Bioinformatics). После фильтрации среднее количество прочтений превышало 10×10^6 . Картирование прочтений на геном человека (hg38) с аннотацией Ensembl (v.38.93) проводили в программе CLC GW 11.0 (Qiagen).

Статистический анализ и визуализацию транскриптомных данных проводили с использованием языка программирования R (версия 4.3.2) в интегрированной среде разработки RStudio (версия 2025.09.0). Логарифмирование по основанию 2 и анализ дифференциальной экспрессии генов выполняли при помощи пакета “limma” (версия 3.60.6). Общее количество идентифицированных генов составило 18310. В качестве метрики генной экспрессии в ЭК было установлено среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений (transcripts per million, TPM). Анализ биоинформатических категорий в транскриптомных и протеомных данных проводили с использованием базы данных Gene Ontology (<https://geneontology.org/>) по следующим молекулярным категориям энергетического обмена: «метаболизм клеточных углеводов» (GO:0044262), «катаболизм углеводов» (GO:0016052), «биосинтез рибонуклеозидмонофосфатов» (GO:0009156), «катаболизм пуриновых рибонуклеотидов» (GO:0009154), «внешняя мембрана митохондрий» (GO:0005741), «альдегиддегидрогеназная (НАД⁺) активность» (GO:0004029), «ротационный механизм АТ-

Фазной активности транспорта протонов» (GO:0046961), «цикл трикарбоновых кислот» (GO:0006099), «окислительное фосфорилирование» (GO:0006119), с дальнейшим расчетом кратности изменения экспрессии в ЭК-КА, ЭК-ВГА и ЭК-БПВ друг относительно друга. Статистический анализ был выполнен с помощью программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software) с использованием критерия Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test) с последующей поправкой на множественные сравнения по критерию Данна (Dunn's multiple comparisons test). Гены считали дифференциально экспрессированными при кратности изменения $\leq 0,5$ или $\geq 2,0$ и скорректированному на множественные сравнения значению $p \leq 0,05$. Различия были признаны статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p \leq 0,05$.

Результаты

В ходе проведения транскриптомного анализа были выявлены существенные различия энергетического обмена между различными типами ЭК. Метаболизм углеводов демонстрировал различную экспрессию генов и их молекул: к примеру, экспрессия гена *PPP1CB* была значимо ниже в ЭК-КА, в сравнении с ЭК-ВГА, и выше в ЭК-КА и ЭК-ВГА, в сравнении с ЭК-БПВ (таблица 1). С другой стороны, экспрессия генов *FBP1* и *PFKFB2* была выше в ЭК-КА, в сравнении с ЭК-ВГА и ЭК-БПВ, но ниже в ЭК-ВГА, по сравнению с ЭК-БПВ (таблица 1).

Катаболизм углеводов также имел некоторые особенности. Экспрессия генов *PFKFB2* и *ALDOC* была значимо ниже в ЭК-ВГА в сравнении с ЭК-БПВ, но выше в ЭК-КА в сравнении с ЭК-ВГА и ЭК-БПВ (таблица 2).

При оценке биосинтеза рибонуклеозидмонофосфатов отмечалась повышенная экспрессия гена *HPRT1* в ЭК-ВГА и ЭК-КА, в сравнении с ЭК-БПВ, при этом в ЭК-КА она была ниже, чем в ЭК-ВГА, приближаясь к пороговому значению и характеризуя тенденцию к низкой экспрессии (таблица 3).

При сравнении катаболизма пуриновых рибонуклеотидов была отмечена схожая картина – экспрессия генов *HPRT1* и *ACAT1* в ЭК-ВГА и ЭК-КА была значимо выше в сравнении с ЭК-БПВ и характеризовалась тенденцией к более низким значениям в ЭК-КА по сравнению с ЭК-ВГА (таблица 4).

Ген / сравнение ЭК Genes / pairwise comparison	ЭК-КА/ЭК-ВГА HCAEC/HITAEC	ЭК-ВГА/ЭК-БПВ HITAEC/HSaVEC	ЭК-КА/ЭК-БПВ HCAEC/HSaVEC
PPP1CC	0,63	13,58	8,57
PPP1CB	0,46	12,55	5,75
ACADM	0,65	7,30	4,75
FBP1	11,20	0,35	3,93
IDH1	0,57	5,98	3,42
PFKFB2	8,51	0,38	3,24
PFKM	0,88	3,67	3,23
PTEN	0,85	2,55	2,16
PFKL	0,60	2,87	1,71
IDH2	2,50	0,45	1,14
HK2	4,56	0,23	1,06
TPI1	2,14	0,36	0,77
PPP1R3E	2,04	0,19	0,38
PPP1R3B	0,74	0,43	0,32

Таблица 1.

Сравнительный анализ экспрессии генов, участвующих в метаболизме клеточных углеводов (GO:0044262), в первичных эндотелиальных клетках коронарной артерии человека (ЭК-КА), первичных эндотелиальных клетках внутренней грудной артерии человека (ЭК-ВГА) и первичных эндотелиальных клетках большой подкожной вены человека (ЭК-БПВ)

Table 1.

Expression of genes involved in cellular carbohydrate metabolic process (GO:0044262) in primary human coronary artery endothelial cells (HCAEC), human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC), and human saphenous vein endothelial cells (HSaVEC)

Ген / сравнение ЭК Genes / pairwise comparison	ЭК-КА/ЭК-ВГА HCAEC/HITAEC	ЭК-ВГА/ЭК-БПВ HITAEC/HSaVEC	ЭК-КА/ЭК-БПВ HCAEC/HSaVEC
TIGAR	1,14	7,95	9,02
ENO3	0,53	15,54	8,28
PFKFB2	8,51	0,38	3,24
PFKM	0,88	3,67	3,23
BPGM	0,81	3,49	2,83
ALDOC	5,62	0,41	2,28
PGK1	0,85	2,25	1,92
PFKL	0,60	2,87	1,71
DHTKD1	0,75	2,16	1,61
ENO2	0,69	2,06	1,41
GAPDH	2,19	0,59	1,30
ALDOA	3,60	0,32	1,17
GPI	2,09	0,52	1,08
HK2	4,56	0,23	1,06
GALM	0,41	2,15	0,87
TPI1	2,14	0,36	0,77
OGDH	2,44	0,26	0,64

Таблица 2.

Сравнительный анализ экспрессии генов, участвующих в катаболизме углеводов (GO:0016052), в первичных эндотелиальных клетках коронарной артерии человека (ЭК-КА), первичных эндотелиальных клетках внутренней грудной артерии человека (ЭК-ВГА) и первичных эндотелиальных клетках большой подкожной вены человека (ЭК-БПВ)

Table 2.

Expression of genes involved in carbohydrate catabolic process (GO:0016052) in primary human coronary artery endothelial cells (HCAEC), human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC), and human saphenous vein endothelial cells (HSaVEC)

Таблица 3.

Сравнительный анализ экспрессии генов, участвующих в биосинтез рибонуклеозидмонофосфатов (GO:0009156), в первичных эндотелиальных клетках коронарной артерии человека (ЭК-КА), первичных эндотелиальных клетках внутренней грудной артерии человека (ЭК-ВГА) и первичных эндотелиальных клетках большой подкожной вены человека (ЭК-БПВ)

Ген / сравнение ЭК Genes / pairwise comparison	ЭК-КА/ЭК-ВГА HCAEC/HITAEC	ЭК-ВГА/ЭК-БПВ HITAEC/HSaVEC	ЭК-КА/ЭК-БПВ HCAEC/HSaVEC
ATIC	2,88	0,58	1,66
UPP1	1,19	0,26	0,31
PPAT	0,87	3,22	2,78
GART	0,86	2,61	2,23
PRPS2	0,82	3,70	3,03
HPRT1	0,54	5,55	3,01

Table 3.

Expression of genes involved in ribonucleoside monophosphate biosynthetic process (GO:0009156) in primary human coronary artery endothelial cells (HCAEC), human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC), and human saphenous vein endothelial cells (HSaVEC)

В группе молекул, связанных с внешней мембраной митохондрий, было обнаружено, что экспрессия гена *CYP27B1* была выше в ЭК-ВГА и в особенности в ЭК-КА, в сравнении с ЭК-БПВ (таблица 5). Экспрессия генов *MTX3*, *MTX2* и *CYB5A* была выше в ЭК-КА и в особенности в ЭК-ВГА, в сравнении с ЭК-БПВ (таблица 5).

Оценка экспрессии генов альдегиддегидрогеназной (НАД⁺) активности продемонстрировала, что экспрессия гена *ALDH7A1* была выше в ЭК-ВГА и ЭК-КА, в сравнении с ЭК-БПВ, а также тенденцию к более низкой экспрессии

этого гена в ЭК-КА относительно ЭК-ВГА (таблица 6).

Высокая экспрессия гена *ATP6V1C1*, отвечающей за активность ротационного механизма АТФазной активности транспорта протонов, была обнаружена в ЭК-ВГА и ЭК-КА, в сравнении с ЭК-БПВ, при этом экспрессия данного гена в ЭК-КА была ниже, чем в ЭК-ВГА (таблица 7).

При анализе генов цикла трикарбоновых кислот было отмечено, что экспрессия гена *SDHD* в ЭК-ВГА и ЭК-КА была существенно выше, в сравнении с ЭК-БПВ, при этом в ЭК-

Таблица 4.

Сравнительный анализ экспрессии генов, участвующих в катаболизме пуриновых рибонуклеотидов (GO:0009154), в первичных эндотелиальных клетках коронарной артерии человека (ЭК-КА), первичных эндотелиальных клетках внутренней грудной артерии человека (ЭК-ВГА) и первичных эндотелиальных клетках большой подкожной вены человека (ЭК-БПВ)

Ген / сравнение ЭК Genes / pairwise comparison	ЭК-КА/ЭК-ВГА HCAEC/HITAEC	ЭК-ВГА/ЭК-БПВ HITAEC/HSaVEC	ЭК-КА/ЭК-БПВ HCAEC/HSaVEC
PDE4A	2,46	0,42	1,03
PDE10A	1,66	5,15	8,56
NUDT7	1,28	9,00	11,56
PDE7B	0,88	2,91	2,56
SUCLG1	0,86	4,89	4,23
SUCLA2	0,84	8,54	7,16
SUCLG2	0,69	6,00	4,15
PDE5A	0,64	7,30	4,65
PDE7A	0,55	2,43	1,33
HPRT1	0,54	5,55	3,01
ACAT1	0,52	31,80	16,42
PDE4B	0,51	2,02	1,03
PDE4D	0,49	2,47	1,21
NT5E	0,44	2,39	1,06
PDE2A	0,25	3,08	0,77
NT5C	0,20	1,71	0,35

Table 4.

Expression of genes involved in purine ribonucleotide catabolic process (GO:0009154) in primary human coronary artery endothelial cells (HCAEC), human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC), and human saphenous vein endothelial cells (HSaVEC)

Ген / сравнение ЭК Genes / pairwise comparison	ЭК-КА/ЭК-ВГА HCAEC/HITAEC	ЭК-ВГА/ЭК-БПВ HITAEC/HSaVEC	ЭК-КА/ЭК-БПВ HCAEC/HSaVEC
CYP27B1	5,38	5,40	29,07
HK2	4,56	0,23	1,06
CHCHD6	2,54	0,49	1,24
DNAJC11	1,63	0,38	0,62
MFN2	1,62	0,46	0,75
APOOL	1,31	2,01	2,63
TIGAR	1,14	7,95	9,02
SLC25A46	0,86	2,25	1,93
TOMM40	0,83	2,43	2,03
TOMM22	0,81	4,92	3,97
CHCHD3	0,80	2,08	1,66
OPA1	0,71	9,28	6,57
PPP1R15A	0,65	0,70	0,46
TOMM7	0,64	31,00	19,90
PPP1CC	0,63	13,58	8,57
MTCH2	0,60	3,95	2,38
TOMM70	0,60	15,72	9,39
SAMM50	0,59	2,32	1,37
MTX3	0,49	15,27	7,45
MTX2	0,47	25,38	11,93
CYB5A	0,43	5,03	2,15
PDE2A	0,25	3,08	0,77

Таблица 5.

Сравнительный анализ экспрессии генов компонентов внешней мембраны митохондрий (GO:0005741) в первичных эндотелиальных клетках коронарной артерии человека (ЭК-КА), первичных эндотелиальных клетках внутренней грудной артерии человека (ЭК-ВГА) и первичных эндотелиальных клетках большой подкожной вены человека (ЭК-БПВ).

Table 5.

Expression of genes involved in mitochondrial outer membrane (GO:0005741) in primary human coronary artery endothelial cells (HCAEC), human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC), and human saphenous vein endothelial cells (HSaVEC).

Таблица 6.

Сравнительный анализ экспрессии генов, определяющих альдегиддегидрогеназную (НАД⁺) активность (GO:0004029), в первичных эндотелиальных клетках коронарной артерии человека (ЭК-КА), первичных эндотелиальных клетках внутренней грудной артерии человека (ЭК-ВГА) и первичных эндотелиальных клетках большой подкожной вены человека (ЭК-БПВ).

Table 6.

Expression of genes involved in aldehyde dehydrogenase (NAD⁺) activity (GO:0004029) in primary human coronary artery endothelial cells (HCAEC), human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC), and human saphenous vein endothelial cells (HSaVEC).

Ген / сравнение ЭК Genes / pairwise comparison	ЭК-КА/ЭК-ВГА HCAEC/HITAEC	ЭК-ВГА/ЭК-БПВ HITAEC/HSaVEC	ЭК-КА/ЭК-БПВ HCAEC/HSaVEC
ALDH7A1	0,68	10,25	6,92
ALDH3A2	1,32	2,62	3,44
ALDH2	0,76	3,46	2,62
ADH5	0,70	3,14	2,19

КА она была ниже, чем в ЭК-ВГА (таблица 8). Обратная ситуация была отмечена для гена *OGDH*, экспрессия которого в ЭК-БПВ была выше, чем в ЭК-КА и ЭК-ВГА, а в ЭК-ВГА – ниже, чем в ЭК-КА (таблица 8).

Наибольшее количество дифференциально экспрессированных генов наблюдалось при

изучении окислительного фосфорилирования. В ЭК-ВГА и ЭК-КА экспрессия генов *NDUFA1*, *SDHD*, *COX6C*, *COX4I1* и *NDUFB5* была выше, чем в ЭК-БПВ; в ЭК-КА их экспрессия была ниже, чем в ЭК-ВГА (таблица 9). Экспрессия генов *NDUFS8* и *NDUFB11*, напротив, была выше в ЭК-БПВ в сравнении с ЭК-КА и ЭК-ВГА,

Таблица 7.

Сравнительный анализ экспрессии генов, определяющих ротационный механизм АТФазной активности транспорта протонов (GO:0046961), в первичных эндотелиальных клетках коронарной артерии человека (ЭК-КА), первичных эндотелиальных клетках внутренней грудной артерии человека (ЭК-ВГА) и первичных эндотелиальных клетках большой подкожной вены человека (ЭК-БПВ)

Table 7.

Expression of genes involved in proton-transporting ATPase activity, rotational mechanism (GO:0046961) in primary human coronary artery endothelial cells (HCAEC), human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC), and human saphenous vein endothelial cells (HSAVEC)

Таблица 8.

Сравнительный анализ экспрессии генов, участвующих в цикле трикарбоновых кислот (GO:0006099), в первичных эндотелиальных клетках коронарной артерии человека (ЭК-КА), первичных эндотелиальных клетках внутренней грудной артерии человека (ЭК-ВГА) и первичных эндотелиальных клетках большой подкожной вены человека (ЭК-БПВ).

Table 8.

Expression of genes involved in tricarboxylic acid cycle (GO:0006099) in primary human coronary artery endothelial cells (HCAEC), human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC), and human saphenous vein endothelial cells (HSAVEC).

Ген / сравнение ЭК Genes / pairwise comparison	ЭК-КА/ЭК-ВГА HCAEC/HITAEC	ЭК-ВГА/ЭК-БПВ HITAEC/HSAVEC	ЭК-КА/ЭК-БПВ HCAEC/HSAVEC
<i>ATP6V1C1</i>	0,50	8,88	4,46
<i>ATP6V1A</i>	0,78	2,40	1,88
<i>ATP6V1B2</i>	0,80	2,34	1,87
<i>ATP6V1F</i>	1,53	0,36	0,55

а в ЭК-КА была выше, в сравнении с ЭК-ВГА (таблица 9).

Обсуждение

Известно, что для каждого типа клеток характерен свой энергетический обмен, в зависимости от выполняемой ей функции: одни обладают более активным метаболизмом, другие – менее [4]. При проведении сравнительного анализа различных типов ЭК в рамках моделирования МФС «конduit-артерия» экспрессия различных генов энергетического обмена изучалась в зависимости от направления эндотелиальной дифференцировки, каждое из которых имеет свои функциональные особенности [5].

Так, было установлено, что экспрессия ряда генов энергетического метаболизма (*PPP1CB*, *HPRT1*, *ACAT1*, *MTX3*, *MTX2*, *CYB5A*, *ALDH7A1*, *ATP6V1C1*, *SDHD*, *NDUFA1*, *COX6C*, *COX4I1*, *NDUFB5*) выше в артериальных ЭК (ЭК-ВГА и ЭК-КА) в сравнении с венозными (ЭК-БПВ), а также в ЭК-ВГА по сравнению с ЭК-КА. Полученные находки отражают анатомо-физиологические черты сосудов, к которым относятся исследуемые ЭК, косвенно указывая на долговременность работы самих шунтов, находящихся в разных гемодинамических условиях МФС «конduit-артерия». Различия в экспрессии генов энергетического метаболизма между артериальными ЭК были ниже,

Ген / сравнение ЭК Genes / pairwise comparison	ЭК-КА/ЭК-ВГА HCAEC/HITAEC	ЭК-ВГА/ЭК-БПВ HITAEC/HSAVEC	ЭК-КА/ЭК-БПВ HCAEC/HSAVEC
<i>PDHB</i>	0,58	43,90	25,30
<i>SDHD</i>	0,49	21,13	10,41
<i>SUCLA2</i>	0,84	8,54	7,16
<i>SDHC</i>	0,52	10,57	5,46
<i>SUCLG1</i>	0,86	4,89	4,23
<i>SUCLG2</i>	0,69	6,00	4,15
<i>SDHA</i>	0,75	5,00	3,76
<i>IDH1</i>	0,57	5,98	3,42
<i>IDH3B</i>	0,76	3,46	2,63
<i>IDH3G</i>	1,37	1,71	2,34
<i>MRPS36</i>	1,05	2,12	2,22
<i>NNT</i>	0,69	2,94	2,02
<i>DHTKD1</i>	0,75	2,16	1,61
<i>IDH3A</i>	0,51	2,42	1,24
<i>IDH2</i>	2,50	0,45	1,14
<i>DLAT</i>	2,38	0,29	0,69
<i>OGDH</i>	2,44	0,26	0,64

Ген / сравнение ЭК Genes / pairwise comparison	ЭК-КА/ЭК-ВГА HCAEC/HITAEC	ЭК-ВГА/ЭК-БПВ HITAEC/HSaVEC	ЭК-КА/ЭК-БПВ HCAEC/HSaVEC
NDUFA1	0,50	383,87	193,27
COX7A2	0,59	53,94	31,86
NDUFA5	0,75	39,43	29,76
NDUFS4	0,77	30,91	23,67
ATP5MF	0,75	30,51	22,92
UQCRB	0,77	27,91	21,46
DLD	0,57	24,29	13,95
SDHD	0,49	21,13	10,41
NDUFB6	0,91	9,04	8,24
COX7B	0,95	7,27	6,90
NDUFB1	1,18	5,66	6,67
NDUFV2	0,67	9,67	6,51
COX6C	0,43	14,57	6,30
NDUFA13	0,75	8,07	6,06
NDUFS5	0,84	7,10	5,98
MT-ND3	0,59	9,30	5,46
SDHC	0,52	10,57	5,46
MT-ATP8	0,94	4,93	4,62
ATP5F1D	1,08	4,04	4,37
CYCS	0,51	8,16	4,18
COX7C	0,63	6,16	3,91
SDHA	0,75	5,00	3,76
NDUFA6	0,84	4,16	3,50
MT-CO2	0,69	4,87	3,37
ATP5PD	0,94	3,48	3,29
COX4I1	0,49	6,64	3,24
C2orf69	0,61	5,26	3,23
COX7A2L	0,52	5,98	3,11
NDUFB4	0,88	3,43	3,03
ATP5PF	0,80	3,40	2,71
NDUFV1	0,83	3,20	2,66
NDUFS1	0,68	3,88	2,65
ATP5ME	1,10	2,36	2,61
UQCRC2	0,56	4,60	2,57
NDUFB5	0,49	4,57	2,26
MT-ND5	0,76	2,80	2,14
ATP5F1E	0,46	4,38	2,03
UQCRCFS1	0,75	2,66	2,00
ATP5PB	0,88	2,28	2,00

Таблица 9.

Сравнительный анализ экспрессии генов, участвующих в окислительном фосфорилировании (GO:0006119), в первичных эндотелиальных клетках коронарной артерии человека (ЭК-КА), первичных эндотелиальных клетках внутренней грудной артерии человека (ЭК-ВГА) и первичных эндотелиальных клетках большой подкожной вены человека (ЭК-БПВ)

Table 9.

Expression of genes involved in oxidative phosphorylation (GO:0006119) in primary human coronary artery endothelial cells (HCAEC), human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC), and human saphenous vein endothelial cells (HSaVEC)

NDUFB10	0,63	2,98	1,86
MT-CYB	0,78	2,29	1,78
MT-ND2	0,76	2,26	1,71
MT-ATP6	0,74	2,28	1,69
MT-ND1	0,75	2,12	1,59
NDUFB9	4,28	0,33	1,42
COX8A	0,69	2,03	1,40
NDUFB2	0,55	2,22	1,22
CYC1	5,85	0,19	1,13
CHCHD10	3,70	0,29	1,09
NDUFS3	0,50	2,11	1,06
COX6B1	2,01	0,46	0,92
NDUFS8	4,82	0,19	0,90
NDUFB11	9,97	0,09	0,89
UQCR10	1,52	0,44	0,67
COX7A1	0,28	2,05	0,57

чем между артериальными и венозными ЭК, что стало дополнительным аргументом разницы между функционированием МФС «конduit-артерия» с участием аутовенозных или аутоартериальных шунтов и косвенно отражало отдаленные результаты КШ, которые были более благоприятны у пациентов с аутоартериальной реваскуляризацией миокарда [6]. Вместе с тем стоит отметить, что транскриптомные различия имели гипотетический характер связи с доказанными ранее клиническими преимуществами аутоартериальной реваскуляризации миокарда и нуждаются в дальнейшем изучении и понимании такой корреляции.

В целом полученные результаты позволили предположить более высокую активность процессов энергетического обмена в МФС «конduit-артерия» за счет контакта ЭК-БПВ с артериальным эндотелием, что, вероятно, связано с преодолением метаболической разницы между клетками и адаптацией межклеточного гомеостаза как подготовке к артериализации. Вероятно, артериальные ЭК, содержащие больше гликогена, характеризующиеся более активным процессом биосинтеза белка и продуцирующие больше биоактивных веществ, влияли на репрограммирование венозных ЭК [7]. Например, было показано, что ген β -каталитической субъединицы протеинфосфатазы 1 (*PPP1CB*), участвующей в регуляции метаболизма гликогена и связанной также с хронической гипок-

сией и ангиогенезом, более экспрессирован в ЭК-КА и ЭК-ВГА в сравнении с ЭК-БПВ [8]. Аналогичным примером является экспрессия гена *SDHD*, кодирующего расположенную на внутренней мембране митохондрий D-субъединицу белкового комплекса сукцинатдегидрогеназы, которая участвует в дыхательной цепи переноса электронов и цикле Кребса. По данным Atallah и соавторов, сукцинат и связанные с ним ферменты и комплексы не только регулируют энергетический обмен, но и являются про-ангиогенными факторами [9]. В данном исследовании данный ген также был более экспрессирован в ЭК-КА и ЭК-ВГА, по сравнению с ЭК-БПВ. В ЭК-КА и ЭК-ВГА, в сравнении с ЭК-БПВ, и особенно в ЭК-КА, по сравнению с ЭК-ВГА, отмечалась высокая экспрессия гена, кодирующего 25-гидроксивитамин D-1-альфа-гидроксилазу *CYP27B1*, играющую роль в работе внешней мембраны митохондрии, а также участвующую в обмене витамина D3. В работе Kamboj и соавторов, которые изучали влияние витамина D3 на эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов при хронической болезни почек, было показано, что повышенная экспрессия гена *CYP27B1* предполагает потенциальную роль холекальциферола и его взаимодействие с ЭК [10].

В ЭК-КА, в сравнении с ЭК-ВГА и ЭК-БПВ, была отмечена высокая экспрессия генов *FBN1*, *PFKFB2* и *ALDOC*, играющих роль в метабо-

лизме углеводов, в то время как в ЭК-ВГА экспрессия данных генов была ниже, в сравнении с ЭК-БПВ. Полученные данные не только свидетельствуют о гетерогенности артериального эндотелия, но и указывают на более активный энергетический обмен в ЭК коронарного русла, многократно более склонного к развитию атеросклероза в сравнении с ВГА, в которой его распространенность составляет не более 2,5 % [11]. С учетом более низкой экспрессии гена *ALDOC* (кодирующего альдолазу, играющую важную роль в глюконеогенезе и гликолизе) в ЭК-ВГА, в сравнении с ЭК-БПВ, можно предположить, что ЭК-ВГА обладают замедленным метаболизмом, связанным с избыточной пролиферацией, и демонстрируют некоторый протективный эффект. В пользу этого, могут говорить различные исследования, посвященные участию альдолазы в активном росте опухолей [12]. В клинической же практике применение комбинированного шунта в ходе реваскуляризации миокарда в виде соединения ВГА и фрагмента БПВ демонстрирует хорошие результаты, отражающие, в том числе, процессы, связанные с особенностями метаболизма различных ЭК [13].

Несмотря на очевидную разницу между венозным и артериальным эндотелием, в ходе исследования были получены некоторые различия в транскриптомике энергетического обмена

на между ЭК КА и ЭК ВГА, частично освещенные выше. Так, например, экспрессия *PPP1CB*, ответственного за бета-каталитическую субъединицу протеинфосфатазы 1, была значимо выше в ЭК КА по сравнению с ЭК ВГА. В одном из недавних исследований Ап Н. и соавторов было доказано, что белок, относящийся к этому ферменту, участвует в прогрессировании атеросклероза, что указывает на значительную склонность КА к указанному процессу по сравнению с ВГА и, возможно, отражается на характере экспрессии [14]. Полученные данные свидетельствовали о гетерогенности артериального эндотелия, несмотря на его физиологическую конгруэнтность в артерио-артериальном континууме МФС «конduit-артерия».

Заключение

Экспрессия генов сигнальных путей энергетического обмена существенно различается в ЭК-КА, ЭК-ВГА и ЭК-БПВ, являющихся модельными компонентами МФС «конduit-артерия». При этом данные различия, обусловленные гетерогенностью эндотелия, наблюдаются не только между ЭК-ВГА и ЭК-БПВ (моделирующими эндотелий артериальных и венозных кондуитов), но и между ЭК-КА (моделирующими эндотелий шунтируемой артерии) и ЭК-ВГА (моделирующими эндотелий артерии-кондуита).

Вклад авторов

А. В. Фролов: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация экспериментальных данных, написание статьи.

А. Д. Степанов: проведение биоинформатического анализа, анализ и интерпретация экспериментальных данных.

Д. К. Шишкова: выполнение культивирования эндотелиальных клеток.

В. Е. Маркова: проведение биоинформатического анализа.

В. Г. Матвеева: выполнение культивирования эндотелиальных клеток.

Е. А. Торгунакова: выполнение культивирования эндотелиальных клеток.

С. А. Агаларян: выполнение культивирования эндотелиальных клеток.

М. Р. Кабилов: выполнение полнотранскриптомного секвенирования.

А. Е. Тупикин: выполнение полнотранскриптомного секвенирования.

А. Г. Кутихин: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация экспериментальных данных, написание статьи.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

Author contributions

Alexey V. Frolov: conceived and designed the study; performed the data analysis; wrote the manuscript.

Alexander D. Stepanov: conducted the bioinformatic analysis; performed the data analysis.

Daria K. Shishkova: carried out endothelial cell culture.

Victoria E. Markova: conducted the bioinformatic analysis.

Vera G. Matveeva: carried out endothelial cell culture.

Evgenia A. Torgunakova: carried out endothelial cell culture.

Susanna A. Agalaryan: carried out endothelial cell culture.

Marsel R. Kabilov: performed RNA sequencing.

Alexey E. Tupikin: performed RNA sequencing.

Anton G. Kutikhin: conceived and designed the study; performed the data analysis; wrote the manuscript.

All authors approved the final version of the article.

Литература :

1. Фролов А.В. Характеристика интерактома артерио-артериально-го континуума морфофункциональной системы "конduit – артерия" в ходе моделирования in silico. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024;13(4S): 6–12. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2024-13-4S-73-87>
2. Liu H., Wang S., Wang J., Guo X., Song Y., Fu K. et al. Energy metabolism in health and diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2025;10(1):69. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02141-x> EDN: MICUDV
3. Ferreiro E., Monteiro M., Pereira F., Barroso C., Egas C., Macedo P. et al. Age-dependent energy metabolism and transcriptome changes in urine-derived stem cells. *Mech. Ageing Dev.* 2024;218:111912. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2024.111912> EDN: YUDNCS
4. Judge A., Dodd M.S. Metabolism. *Essays Biochem.* 2020;64(4):607–647. <https://doi.org/10.1042/EBC20190041> EDN: TZLEXG
5. Eelen G., de Zeeuw P., Treps L., Harjes U., Wong B.W., Carmeliet P. Endothelial Cell Metabolism. *Physiol. Rev.* 2018;98(1):3–58. <https://doi.org/10.1152/physrev.00001.2017> EDN: YIJOQR
6. Barili F., Onorati F., D'Errigo P., Rosato S., Biancari F., Baglio G. et al. Bilateral Internal Thoracic Arteries Improve 10-Year Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 2023;116(1):52–60. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2023.02.035> EDN: MVLKZG
7. Фролов А.В., Шишкова Д.К., Кутихин А.Г. Гетерогенность эндотелия в контексте различной сосудистой патологии (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(4):28–36. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-28-36> EDN: YXQYEI
8. Iacobazzi D., Garaeva I., Albertario A., Cherif M., Angelini G.D., Caputo M. et al. Protein Phosphatase 1 Beta is Modulated by Chronic Hypoxia and Involved in the Angiogenic Endothelial Cell Migration. *Cell. Physiol. Biochem.* 2015;36(1):384–394. <https://doi.org/10.1159/000430257>
9. Atallah R., Olschewski A., Heinemann A. Succinate at the Crossroad of Metabolism and Angiogenesis: Roles of SDH, HIF1 α and SUCNR1. *Biomedicine*. 2022;10(12):3089. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10123089> EDN: TNWADM
10. Kamboj K., Kumar V., Yadav A.K. In Vitro Study of Vitamin D Effects on Immune, Endothelial, and Vascular Smooth Muscle Cells in Chronic Kidney Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(9):3967. <https://doi.org/10.3390/ijms26093967> EDN: ATBNKW
11. Borović M.M., Lalić I.M., Borović S.D., Zaletel I.V., Mutavdzin S.S., Bajčetić M.I. et al. Structural features of arterial grafts important for surgical myocardial revascularization: Part I-Histology of the internal thoracic artery. *Vojnosanit. Pregl.* 2015;72(10):914–921. <https://doi.org/10.2298/VSP140515079L>
12. Chen Y., Zhu H., Luo Y., Xie T., Hu Y., Yan Z. et al. ALDOC promotes neuroblastoma progression and modulates sensitivity to chemotherapy drugs by enhancing aerobic glycolysis. *Front. Immunol.* 2025;16:1573815. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1573815> EDN: KERLMT
13. Eide A., Jussli-Melchers J., Friedrich C., Haneya A., Lutter G., Cremer J. et al. Surgical Myocardial Revascularization with a Composite T-graft from the Left Internal Mammary Artery-Comparison of the Great Saphenous Vein with the Radial Artery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2024;72(6):413–422. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1771358> EDN: ETQCBH
14. An H., Cheng D.L., Xia X.R., Li X.D., Ruan Z.H., Peng C.Y. PPP2CB aggravates atherosclerosis-related dyslipidemia via LOX-1/MAPK/ERK signaling pathway. *Lipids Health Dis.* 2025;24(1):229. <https://doi.org/10.1186/s12944-025-02647-x> EDN: BKEJLP

References:

1. Frolov AV. Interactome characteristics of morphofunctional system conduit-artery arterio-arterial continuum during in modeling in silico. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(4S):73–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2024-13-4S-73-87>
2. Liu H, Wang S, Wang J, Guo X, Song Y, Fu K, et al. Energy metabolism in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):69. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02141-x> EDN: MICUDV
3. Ferreiro E, Monteiro M, Pereira F, Barroso C, Egas C, Macedo P, et al. Age-dependent energy metabolism and transcriptome changes in urine-derived stem cells. *Mech Ageing Dev.* 2024;218:111912. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2024.111912> EDN: YUDNCS
4. Judge A, Dodd MS. Metabolism. *Essays Biochem.* 2020;64(4):607–647. <https://doi.org/10.1042/EBC20190041> EDN: TZLEXG
5. Eelen G, de Zeeuw P, Treps L, Harjes U, Wong BW, Carmeliet P. Endothelial Cell Metabolism. *Physiol Rev.* 2018;98(1):3–58. <https://doi.org/10.1152/physrev.00001.2017> EDN: YIJOQR
6. Barili F, Onorati F, D'Errigo P, Rosato S, Biancari F, Baglio G, et al. Bilateral Internal Thoracic Arteries Improve 10-Year Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2023;116(1):52–60. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2023.02.035> EDN: MVLKZG
7. Frolov AV, Shishkova DK, Kutikhin AG. Context-specific endothelial heterogeneity (literature review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(4):28–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-28-36>
8. Iacobazzi D, Garaeva I, Albertario A, Cherif M, Angelini GD, Caputo M, et al. Protein Phosphatase 1 Beta is Modulated by Chronic Hypoxia and Involved in the Angiogenic Endothelial Cell Migration. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36(1):384–394. <https://doi.org/10.1159/000430257>
9. Atallah R, Olschewski A, Heinemann A. Succinate at the Crossroad of Metabolism and Angiogenesis: Roles of SDH, HIF1 α and SUCNR1. *Biomedicine*. 2022;10(12):3089. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10123089> EDN: TNWADM
10. Kamboj K, Kumar V, Yadav AK. In Vitro Study of Vitamin D Effects on Immune, Endothelial, and Vascular Smooth Muscle Cells in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2025;26(9):3967. <https://doi.org/10.3390/ijms26093967> EDN: ATBNKW
11. Borović MM, Lalić IM, Borović SD, Zaletel IV, Mutavdzin SS, Bajčetić MI, et al. Structural features of arterial grafts important for surgical myocardial revascularization: Part I-Histology of the internal thoracic artery. *Vojnosanit Pregl.* 2015;72(10):914–921. <https://doi.org/10.2298/VSP140515079L>
12. Chen Y, Zhu H, Luo Y, Xie T, Hu Y, Yan Z, et al. ALDOC promotes neuroblastoma progression and modulates sensitivity to chemotherapy drugs by enhancing aerobic glycolysis. *Front Immunol.* 2025;16:1573815. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1573815> EDN: KERLMT
13. Eide A, Jussli-Melchers J, Friedrich C, Haneya A, Lutter G, Cremer J, et al. Surgical Myocardial Revascularization with a Composite T-graft from the Left Internal Mammary Artery-Comparison of the Great Saphenous Vein with the Radial Artery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2024;72(6):413–422. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1771358> EDN: ETQCBH
14. An H, Cheng DL, Xia XR, Li XD, Ruan ZH, Peng CY. PPP2CB aggravates atherosclerosis-related dyslipidemia via LOX-1/MAPK/ERK signaling pathway. *Lipids Health Dis.* 2025;24(1):229. <https://doi.org/10.1186/s12944-025-02647-x> EDN: BKEJLP

Сведения об авторах

Фролов Алексей Витальевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КИССЗ).
ORCID: 0000-0002-1746-8895

Authors

Dr. Alexey V. Frolov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Leading Researcher, Laboratory for Endovascular and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
ORCID: 0000-0002-1746-8895

Степанов Александр Денисович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ).
ORCID: 0009-0009-7947-5917

Шишкова Дарья Кирилловна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ).
ORCID: 0000-0002-1518-3888

Маркова Виктория Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ).
ORCID: 0000-0002-6652-5745

Матвеева Вера Геннадьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ).
ORCID: 0000-0002-4146-3373

Торгунакова Евгения Александровна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ).
ORCID: 0009-0005-0683-991X

Агаларян Сусанна Александровна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ).
ORCID: 0009-0007-6021-4798

Кабиров Марсель Расимович, руководитель центра коллективного пользования «Геномика», Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН).
ORCID: 0000-0003-2777-0833

Тупикин Алексей Евгеньевич, научный сотрудник центра коллективного пользования «Геномика», Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН).
ORCID: 0000-0002-8194-0322

Кутихин Антон Геннадьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ).
ORCID: 0000-0001-8679-4857

Dr. Alexander D. Stepanov, MD, Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
ORCID: 0009-0009-7947-5917

Dr. Daria K. Shishkova, MD, Cand. Sci. (Biology), Head of the Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
ORCID: 0000-0002-1518-3888

Ms. Victoria E. Markova, MSc, Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
ORCID: 0000-0002-6652-5745

Vera G. Matveeva, MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Laboratory for Cell and Tissue Engineering, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
ORCID: 0000-0002-4146-3373

Evgenia A. Torgunakova, MSc, Junior Researcher, Laboratory for Cell and Tissue Engineering, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
ORCID: 0009-0005-0683-991X

Ms. Susanna A. Agalaryan, MSc, Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
ORCID: 0009-0007-6021-4798

Dr. Marsel R. Kabilov, Head of the Genomics Core Facility, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
ORCID: 0000-0003-2777-0833

Dr. Alexey E. Tupikin, Research Fellow, Genomics Core Facility, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
ORCID: 0000-0002-8194-0322

Anton G. Kutikhin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
ORCID: 0000-0001-8679-4857