



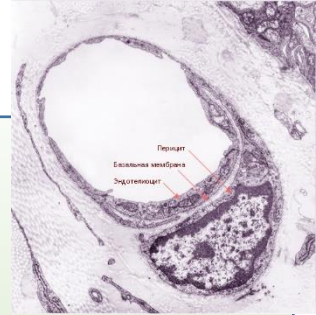
ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ЭКСПРЕССИЮ РЕЦЕПТОРА LYVE-1 В ПЕЧЕНИ DB/DB МЫШЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

¹Ищенко И.Ю.*, ¹Мичурина С.В., ^{1,2}Васендин Д.В., ¹Архипов С.А., ¹Архипова В.В., ^{1,3}Серых А.Е.

¹НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия;

² ФГБОУ ВО СГУГиТ Минобрнауки России, г. Новосибирск;

³НИИ ЭКМ ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск, Россия



У больных с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2) нарушен циркадный ритм секреции МТ и наблюдается сниженный уровень этого гормона в крови. Эндотелиальные клетки синусоидов (ЭКС) печени являются первыми клетками органа, которые сталкиваются с макромолекулами отходов, патогенами и токсинами в крови, которые являются, в частности, следствием нарушения метаболизма при выше упомянутых заболеваниях. LYVE-1 - рецептор гиалуроновой кислоты (ГК) эндотелия лимфатических сосудов, представляет собой один из эндоцитарных рецепторов-скавенджеров, через который может осуществляться клиренс веществ, в частности, ГК.

Цель - изучить влияние гормона МТ на экспрессию рецептора LYVE-1 в ЭКС печени *db/db* мышей с генетически детерминированным ожирением и СД2.



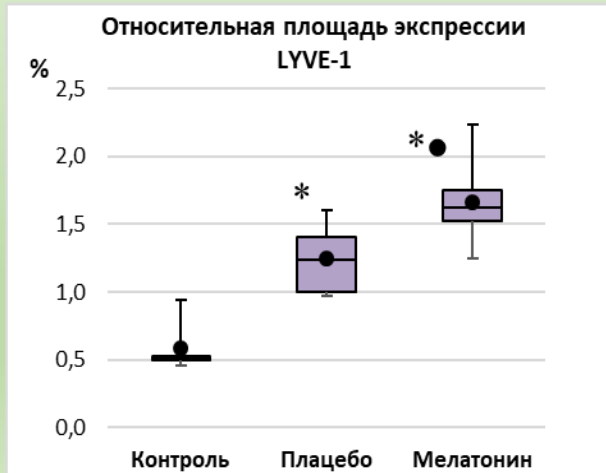
Эксперименты проводились в ЦКП «SPF-виварий» ИЦиГ СО РАН на самках *db/db* мышей. Животные имели свободный доступ к корму и воде. МТ вводили через желудочный зонд в дозе 1 мг/кг массы тела в 200 мкл дистиллированной воды с 8-й по 16-ю неделю жизни (в течение 56 суток, n=7). Группами сравнения служили интактные особи в возрасте 16 недель (контроль, n=5) и мыши, получавшие 200 мкл воды по вышеуказанной схеме (плацебо, n=5).

Иммуногистохимическое выявление маркера LYVE-1 проводили на парафиновых срезах толщиной 3 мкм с помощью непрямого авидин–биотинового АВС-пероксидазного метода. С помощью программы "ImageJ" на цифровых снимках, полученных при увеличении препаратов в 400 раз, определяли относительную площадь и яркость участков (параметр, обратно пропорциональный интенсивности/концентрации маркера) промежуточных зон печеночных долек, окрашенных на LYVE-1.

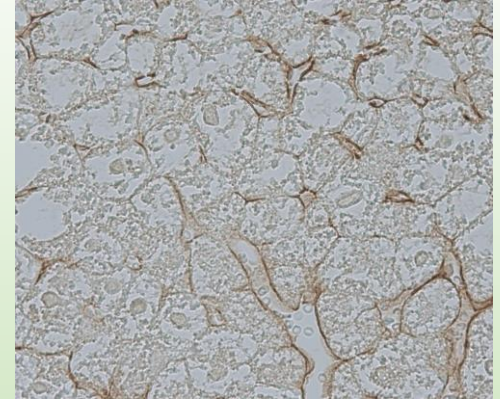
Достоверность различий сравниваемых величин определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни



Анализ иммуногистохимического окрашивания ЭКС печени db/db мышей показал, что лечение МТ приводило к достоверному увеличению относительной площади экспрессии рецептора LYVE-1 по сравнению с контролем и плацебо. При этом яркость окрашенных участков после введения гормона не отличалась от групп сравнения.

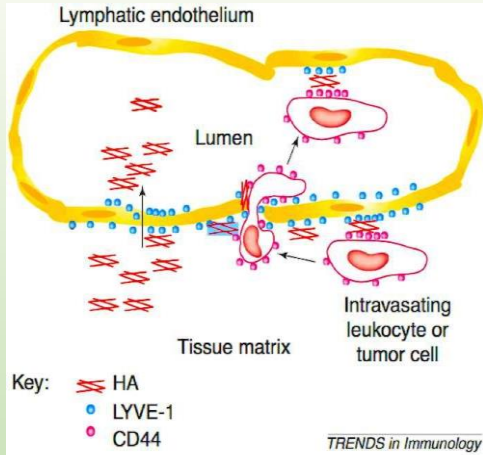


Контроль



Мелатонин

Иммуногистохимическое окрашивание непрямым авидин-биотиновым АВС-пероксидазным методом. Увеличение x400.



<https://www.creative-biolabs.com/lyve1-membrane-protein-introduction.html>

- **LYVE-1** опосредует адгезию и трансмиграцию антигенпрезентирующих дендритных клеток, макрофагов, Т-лимфоцитов через лимфатический эндотелий за счет взаимодействия с ГК, присутствующей в поверхностном гликокаликсе этих клеток (Jackson D.G., 2019).
- **LYVE-1** принимает участие в поглощении самой ГК из интерстиция в просвет лимфатического сосуда и последующей ее деградации.
- У *db/db* мышей с ожирением и СД2 создаются все условия в межклеточном пространстве паренхимы печени для повышения уровня свободных радикалов, активных форм кислорода/азота, что в свою очередь способствует **накоплению низкомолекулярного гиалуронана межклеточного матрикса**.
- **ГК, фрагментированная до низкомолекулярных полимеров (от 1 до 500кДа)**, может нарушать не только проницаемость стенки кровеносных сосудов, но и, **связываясь с LYVE-1**, разрушать целостность эндотелиального барьера лимфатических сосудов (Becker J. et al., 2021).

Скорее всего, именно **связыванием LYVE-1 с низкомолекулярной ГК объясняется низкий уровень «свободного» LYVE-1** в ЭКС печени при различных заболеваниях этого органа (Mouta Carreira C. et al., 2001; Arimoto J. et al., 2010; Ishchenko I.Yu. et al., 2022) или при моделировании микроокружения, характерного для фиброза/цирроза печени (Brougham-Cook A. et al., 2022).



Заключение

Длительное введение МТ *db/db* мышам способствует увеличению относительной площади экспрессии LYVE-1 в ЭКС печени этих животных. При этом важную протективную роль могут играть антиоксидантные свойства МТ. Этот индол оказывает антиоксидантные эффекты не только непосредственно на межклеточный матрикс, но и опосредованно, поддерживая мембранную организацию и внутриклеточные структуры в ЭКС. В результате МТ может снижать гипоксическое состояние ЭКС печени и, как следствие, уменьшать деградацию высокомолекулярного гиалуронана и способствовать увеличению площади экспрессии «свободного», т.е. не связанного с ГК рецептора LYVE-1.

Ранее нами уже было показано повышение экспрессии LYVE-1 в ЭКС печени при введении МТ животным с функциональной пинеалэктомией (Ishchenko I.Yu. Et al., 2022) и при лечении *db/db* мышей с ожирением и диабетом 2 типа мелатонинсодержащим комплексом (Michurina S.V. et al., 2016).