

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА В ФОРМИРОВАНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Маргарита Николаевна Катина^{1,2}, Раушания Фаритовна Гайфуллина^{1*},
Виктор Владимирович Валиуллин¹, Альберт Анатольевич Ризванов²,
Рустэм Федагиевич Хамитов¹, Фарида Фаритовна Ризванова¹

¹Казанский государственный медицинский университет,

²Казанский (Приволжский) федеральный университет

Реферат

Персонализированная медицина подразумевает использование врачом методов геномики и протеомики для ранней диагностики, предсказания характера течения заболевания и выбора лекарственных средств и их доз, исходя из индивидуальных особенностей конкретного пациента. Достижения в исследовании генома человека позволяют выявить взаимосвязь между отдельными мутациями в генах человека (полиморфизм) и предрасположенностью к различным видам патологии. На сегодняшний день известно более 10 млн однонуклеотидных полиморфизмов в геноме человека, однако биологический смысл этих генетических различий остаётся малоизученным.

На основании проведённого электронного поиска полнотекстовых и тезисных версий статей баз данных PUBMED, OMIM и GENE собрана информация о генетической предрасположенности к системному атеросклерозу. Обзор посвящён полиморфизмам основных генов, играющих роль в патофизиологии атеросклероза нижних конечностей.

Ключевые слова: полиморфизм генов, патофизиология системного атеросклероза, ишемическая болезнь сердца.

THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM IN THE FORMATION OF ATHEROSCLEROSIS IN THE VESSELS OF LOWER EXTREMITIES

M.N. Katina^{1,2}, R.F. Gayfullina¹, V.V. Valiullin¹, A.A. Rizvanov², Khamitov R.F.¹, Rizvanova F.F.¹
¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia, ²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia. Personalized medicine involves the use of methods of genomics and proteomics by physicians for early diagnosis, prediction of the nature of the disease course and the choice of medicines and their doses based on personalized characteristics of the individual patient. Advances in the study of the human genome make it possible to reveal the interrelation between the individual mutations in the human genes (polymorphisms) and predisposition to certain diseases. Currently there are more than 10 million single-nucleotide polymorphisms in the human genome, however their biological role remains poorly understood. On the basis of a literature search of electronic full-text and abstract-only versions of articles, which was conducted in the PUBMED, OMIM and GENE databases, collected was the information on genetic predisposition to systemic atherosclerosis. The review is dedicated to polymorphisms of the major genes that play a role in the pathophysiology of atherosclerosis of the lower extremities. **Keywords:** gene polymorphism, pathophysiology of systemic atherosclerosis, ischemic heart disease.

Атеросклероз сосудов нижних конечностей — третья по частоте форма атеросклероза после ишемической болезни сердца и ишемического поражения мозга, ведущая причина окклюзии артерий нижних конечностей у людей старше 40 лет [4].

Атеросклероз сосудов нижних конечностей поражает 12–14% всего населения, частота увеличивается с возрастом, и в возрастной группе старше 75 лет распространённость составляет 20%. В связи с местными осложнениями 4% больных проводят ампутацию, 7% — реваскуляризирующие операции [22]. Кроме того, риск смерти от сердечно-сосудистой патологии у больных атеросклерозом сосудов нижних конечностей почти в 6 раз выше, чем в целом в популяции, а у больных с манифестным течением — выше в 15 раз [2], в первую очередь за счёт гиперкоагуляции [17] и воспаления [14].

В последние годы проходят крупномасштабные исследования роли наследственного фактора в патогенезе окклюзии артерий нижних конечностей, что открывает широкие перспективы для раннего прогнозирования и профилактики.

Полиморфные гены представлены в популя-

ции несколькими разновидностями — аллелями. Полиморфизм выражается в замене одного нуклеотида, его «выпадении», вставке, изменении количества повторяющихся фрагментов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Изменения могут встречаться во всех структурных частях гена — промоторе, энхансере, интронах, экзонах. Полиморфизм — частое явление, и между последовательностями ДНК двух разных людей существуют миллионы различий, которые могут играть определённую роль в патогенезе различных заболеваний или определять предрасположенность к ним. Чаще всего мутантные аллели существенно влияют на риск заболевания только в присутствии определённых факторов внешней среды, модифицировав или исключив которые, можно существенно снизить вероятность развития патологии.

В настоящей работе мы поставили цель систематизировать литературные данные о генах, ответственных за развитие атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей.

Основными источниками информации были базы данных PUBMED, OMIM и GENE, были использованы как тезисы, так и полнотекстовые версии статей, найденных по следующим основным ключевым словам: «peripheral arterial

disease», «PAD», «peripheral arterial occlusive disease», «lower extremity arterial disease», «atherosclerosis», «limb ischemia», «gene polymorphism», «mutation». Также были использованы поисковые системы «Google.com» и «Google Scholar».

Множество генов, экспрессия которых играет роль в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей, можно подразделить на группы в зависимости от кодируемых ими веществ: липопротеинов крови, белков, определяющих структуру сосудов, белков, отвечающих за развитие воспалительных процессов, функционирование свёртывающей системы крови, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и др.

Гены, влияющие на липопротеины крови

APOB (OMIM 107730) — ген, кодирующий аполипопротеин В, основной аполипопротеин хиломикронов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Некоторые аллели данного гена связаны с повышенным содержанием проатерогенных липидов в крови и, следовательно, более высоким риском атеросклеротического поражения сосудов. Тем не менее, различные варианты гена не влияют на предрасположенность к атеросклерозу сосудов нижних конечностей [12].

LIPC (OMIM 151670) — ген, ответственный за синтез печёночной липазы, отвечающей за ремоделирование липопротеинов низкой и высокой плотности. Данный фермент переводит липопротеины высокой плотности-2 в липопротеины высокой плотности-3 (более атерогенные), липопротеины низкой плотности под его воздействием становятся меньше и плотнее, что в целом считают проатерогенным фактором. Известно, что редкие случаи недостаточности этого фермента ведут к развитию гиперхолестеринемии. В исследуемом полиморфизме 250 G/A носительство аллеля А приводит к снижению синтеза печёночной липазы и является фактором, предрасполагающим к развитию атеросклероза нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2-го типа [21].

LPA (OMIM 152200) — ген, кодирующий синтез липопротеина А. Его повышенное количество — проатерогенный фактор. Неблагоприятный вариант С полиморфизма 93 C/T, связанный с высоким содержанием липопротеина А в плазме крови, — независимый фактор риска развития атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей [1, 20].

MTP (OMIM 157147) — ген, кодирующий микросомальный белок-переносчик триглицеридов. Этот белок синтезируется в кишечнике и печени, он необходим для формирования хиломикронов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Несмотря на то, что носительство аллеля -Т полиморфизма 493 G/T ассоциируется с небольшим снижением количества липопротеинов низкой плотности, генотип ТТ характеризуется повышенным риском атеросклероза сосудов нижних конечностей, механизм которого в дан-

ном случае не совсем ясен [16, 11].

PCSK9 (OMIM 607786) — ген, кодирующий субтилизин/кексин пропротеин конвертазу 9, утилизирующую рецептор к липопротеинам низкой плотности, повышающую таким образом содержание этих липидов в крови. Аллели 142 Y/X (вариант X) и 679 C/X (вариант X) у негроидов и 46 R/L (вариант L) у европеоидов ассоциировались с меньшим количеством липопротеинов низкой плотности в плазме крови и, следовательно, более низким риском атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей [6].

SCARB1 (OMIM 601040) — ген, кодирующий мембранный рецептор к липопротеинам высокой плотности. В гепатоцитах он отвечает за извлечение холестерина из липопротеинов высокой плотности. Генотип интрон 5/экзон 8, ассоциируясь с ростом концентрации холестерина в плазме крови, является независимым предиктором атеросклероза сосудов нижних конечностей [13].

Гены, влияющие на структуру сосудов

ENPP1 (OMIM 173335) — ген, кодирующий нуклеотид пирофосфат фосфодиэстеразу 1 (отвечающую за гидролиз фосфатов). Он также принимает участие в процессах кальцификации мягких тканей и способен модулировать чувствительность тканей к инсулину. Носительство аллеля Q полиморфизма 121 K/Q ассоциируется со снижением уровня фосфорилирования инсулиновых рецепторов, ростом концентрации глюкозы и инсулина в крови, повышением содержания гликозилированного гемоглобина. Полиморфизм 121 K/Q не влияет на заболеваемость атеросклерозом нижних конечностей в общей популяции, однако выявлена связь с заболеваемостью сахарным диабетом 2-го типа и ранним развитием атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей у некурящих больных [3].

MMP1 (OMIM 120353) — ген, кодирующий матриксную металлопротеиназу 1. Матриксные металлопротеиназы разрушают коллаген, участвуют в ремоделировании и заживлении сосудистой стенки, играют существенную роль в разрыве атеросклеротической бляшки. Основная функция матриксной металлопротеиназы 1 — разрушение коллагена I, II и III типов. Наличие аллеля 2G полиморфизма 1607 1G/2G гена MMP1 ассоциируется с повышенной активностью данного фермента, особенно в присутствии цитокинов и факторов роста. Повышенная коллагенолитическая активность способствует более быстрому ремоделированию поврежденной сосудистой стенки, однако, с другой стороны, усиленное разрушение коллагена в атеросклеротической бляшке ведёт к её раннему разрыву. Выявлено, что вариант 2G2G ассоциируется с повышенным риском атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей [5].

MMP3 (OMIM 185250) — ген, кодирующий матриксную металлопротеиназу 3. Этот фермент, участвуя в деградации коллагена II, III, IV,

IX и X типов, протеогликанов, фибронектина, ламинина и эластана, а также активируя другие матриксные металлопротеиназы (типов 1, 7 и 9), играет ключевую роль в процессе ремоделирования соединительной ткани. Аллель 6А полиморфизма 1171 5А/6А ассоциируется с пониженным синтезом фермента, соответственно у носителей 5А образуется большее количество матриксной металлопротеиназы 3, что провоцирует разрыв атеросклеротической бляшки. Носительство варианта 5А5А связывают с повышенным риском атеросклероза сосудов нижних конечностей [5].

MMP9 (OMIM 120361) — ген, кодирующий матриксную металлопротеиназу 9, разрушающую коллагены IV и V типов. Flex и соавт., исследовав полиморфизм 1562 С/Т, аллель Т которого ассоциируется с повышенным синтезом соответствующего фермента, пришли к выводу, что данный полиморфизм не оказывает существенного влияния на риск поражения сосудов нижних конечностей [5].

MTHFR (OMIM 607093) — ген, кодирующий метилентетрагидрофолатредуктазу, внутриклеточный фермент, играющий ключевую роль в метаболизме фолата и метионина. Фермент необратимо преобразует 5,10-метилентетрагидрофолат в 5-метилтетрагидрофолат. Дефекты MTHFR ведут к понижению содержания фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии, что оказывает неблагоприятное влияние на эндотелий. Гомоцистеин оказывает токсический эффект на эндотелиоциты, в которых усиливаются процессы перекисного окисления липидов и угнетается синтез оксида азота (II). Носительство аллеля Т полиморфизма 677 С/Т ассоциируется с пониженной активностью фермента, ростом количества гомоцистеина в крови и повышенным риском атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей [8, 9, 15, 18].

MTRR (OMIM 602568) — ген, кодирующий синтез митохондриальной редуктазы метионинсинтазы, которая участвует в восстановлении активности метионинсинтазы — фермента, осуществляющего синтез метионина из гомоцистеина. Показано, что вариант GG ассоциируется с гипергомоцистеинемией и повышенным риском атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей.

NOS3 (OMIM 163729) — ген, кодирующий кальций-зависимую NO-синтазу. Этот фермент синтезирует оксид азота NO в стенках сосудов. NO регулирует сосудистый тонус путём подавления сокращения гладкомышечных клеток стенки сосудов и ингибирует агрегацию тромбоцитов. В работе Kullo и соавт. было показано, что 2 аллеля (rs891512 и rs1808593) из 14 проанализированных оказывают существенное влияние на соотношение артериального давления на верхних и нижних конечностях [10, 19].

PAOD1 (OMIM 606787) — локус хромосомы 1р31, так называемый ген атеросклероза сосудов нижних конечностей, чётко связан с плече-лодыжечным индексом. На данный момент исклю-

чена связь этого локуса с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и дислипидемией. Вероятно, механизм кроется в непосредственном изменении стенки сосудов, функций лейкоцитов, тромбоцитов или факторов свёртывания [7].

ВЫВОД

Всеобщий генетический скрининг позволит с самого рождения определять предрасположенность к развитию той или иной патологии у клинически здоровых людей. Это даст возможность активно избегать факторов риска развития данного заболевания путём модификации образа жизни, диеты, ограничения актуальных производственных вредностей и применения некоторых лекарственных препаратов, а также с помощью своевременно начатой терапии.

Благодарности. Работа частично финансировалась грантом №12-04-01028-а Российского фонда фундаментальных исследований, государственным контрактом ФЦП Министерства образования и науки Российской Федерации 16.552.11.7008 и Научно образовательным центром фармацевтики Казанского (Приволжского) федерального университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Catalano M., Cortelazzo A., Yilmaz Y. et al. The LPA gene C93T polymorphism influences plasma lipoprotein(a) levels and is independently associated with susceptibility to peripheral arterial disease // Clin. Chim. Acta. — 2008. — Vol. 387, N 1-2. — P. 109-112.
2. Criqui M.H., Langer R.D., Fronek A. et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 326, N 6. — P. 381-386.
3. Eller P., Schgoer W., Mueller T. et al. The K121Q polymorphism of ENPP1 and peripheral arterial disease // Heart Vessels. — 2008. — Vol. 23, N 2. — P. 104-107.
4. Eller P., Schgoer W., Mueller T. et al. Hepatic lipase polymorphism and increased risk of peripheral arterial disease // J. Intern. Med. — 2005. — Vol. 258, N 4. — P. 344-348.
5. Flex A., Gaetani E., Angelini F. et al. Pro-inflammatory genetic profiles in subjects with peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischemia // J. Intern. Med. — 2007. — Vol. 262, N 1. — P. 124-130.
6. Folsom A.R., Peacock J.M., Boerwinkle E. Variation in PCSK9, low LDL cholesterol, and risk of peripheral arterial disease // Atherosclerosis. — 2009. — Vol. 202, N 1. — P. 211-215.
7. Gudmundsson G., Matthiasson S.E., Arason H. et al. Localization of a gene for peripheral arterial occlusive disease to chromosome 1p31 // Am. J. Hum. Genet. — 2002. — Vol. 70, N 3. — P. 586-592.
8. Khandanpour N., Willis G., Meyer F.J. et al. Peripheral arterial disease and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutations: a case-control study and meta-analysis // J. Vasc. Surg. — 2009. — Vol. 49, N 3. — P. 711-718.
9. Kim R.J., Becker R.C. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies // Am. Heart J. — 2003. — Vol. 146, N 6. — P. 948-957.

10. *Kullo I.J., Greene M.T., Boerwinkle E. et al.* Association of polymorphisms in NOS3 with the ankle-brachial index in hypertensive adults // *Atherosclerosis*. — 2008. — Vol. 196, N 2. — P. 905-912.
11. *Ledmyr H., McMahon A.D., Ehrenborg E. et al.* The microsomal triglyceride transfer protein gene-493T variant lowers cholesterol but increases the risk of coronary heart disease // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109, N 19. — P. 2279-2284.
12. *Monsalve M.V., Young R., Jobsis J. et al.* DNA polymorphisms of the gene for apolipoprotein B in patients with peripheral arterial disease // *Atherosclerosis*. — 1988. — Vol. 70, N 1-2. — P. 123-129.
13. *Ritsch A., Sonderegger G., Sandhofer A. et al.* Scavenger receptor class B type I polymorphisms and peripheral arterial disease // *Metabolism*. — 2007. — Vol. 56, N 8. — P. 1135-1141.
14. *Rossi E., Biasucci L.M., Citterio F. et al.* Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105, N 7. — P. 800-803.
15. *Sabino A., Fernandes A.P., Lima L.M. et al.* Polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) gene and homocysteine levels: a comparison in Brazilian patients with coronary arterial disease, ischemic stroke and peripheral arterial obstructive disease // *J. Thromb. Thrombolysis*. — 2009. — Vol. 27, N 1. — P. 82-87.
16. *Schgoer W., Eller P., Mueller T. et al.* The MTP -493TT genotype is associated with peripheral arterial disease: results from the Linz Peripheral Arterial Disease (LIPAD) Study // *Clin. Biochem.* — 2008. — Vol. 41, N 9. — P. 712-716.
17. *Shammas N.W., Dippel E.J.* Evidence-based management of peripheral vascular disease // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2005. — Vol. 7, N 5. — P. 358-363.
18. *Sofi F., Lari B., Rogolino A. et al.* Thrombophilic risk factors for symptomatic peripheral arterial disease // *J. Vasc. Surg.* — 2005. — Vol. 41, N 2. — P. 255-260.
19. *Sticchi E., Sofi F., Romagnuolo I. et al.* eNOS and ACE genes influence peripheral arterial disease predisposition in smokers // *J. Vasc. Surg.* — 2010. — Vol. 52, N 1. — P. 97-102.
20. *Tseng C.H.* Lipoprotein(a) is an independent risk factor for peripheral arterial disease in Chinese type 2 diabetic patients in Taiwan // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27, N 2. — P. 517-521.
21. *Valdivielso P., Ariza M.J., de la Vega-Roman C. et al.* Association of the -250G/A promoter polymorphism of the hepatic lipase gene with the risk of peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients // *J. Diabetes Complications*. — 2008. — Vol. 22, N 4. — P. 273-277.
22. *Weitz J.I., Byrne J., Clagett G.P. et al.* Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review // *Circulation*. — 1996. — Vol. 94, N 11. — P. 3026-3049.