

10. *Brehler R., Theissen U.* «Latex-fruits syndrome»: frequency of cross-reacting IgE antibodies // *Allergy*. — 1997. — Vol. 52. — P. 404-410.
11. Centers for Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and other bloodborne pathogens in healthcare settings // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. — 1988. — N 37. — P. 377-382, 387-388.
12. *Charous B.L., Hamilton R.G., Yunginger J.W.* Occupational latex exposure: Characteristics of contact and systemic reactions in 47 workers // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — Vol. 94. — P. 12-18.
13. *Del Savio B., Sheretz E.* Is allergic contact dermatitis being overlooked? // *Arch. Fam. Med.* — 1994. — Vol. 3. — P. 537-543.
14. *Guillet M.H., Guillet G.* Contact urticaria to natural rubber latex in childhood and associated atopic symptoms: A study of 27 patients under 15 years of age // *XXII EFFCI*, 2003.
15. *Heese A., von Hintzenstern J., Peters K. et al.* Allergic and irritant reactions to rubber gloves in medical health services. Spectrum, diagnostic approach and therapy // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1991. — Vol. 25. — P. 831-839.
16. *Jaffray D., Nade S.* Does surgical glove powder decrease the innoculum of bacteria required to produce an abscess? // *J. R. Coll Surg. Edinb.* — 1983. — Vol. 28. — P. 219-222.
17. *Kekwick R.* The modification of polypeptides in *Hevea brasiliensis* latex resulting from storage and processing // *Clin. Allergy*. — 1993. — Vol. 11. — P. 339-353.
18. *Levy D.* Allergy to latex // *Allergy*. — 1992. — Vol. 47. — P. 579-587.
19. *Liss G.M., Sussman G.L.* Latex sensitization: occupational versus general population prevalence rates // *Am. J. Ind. Med.* — 1999. — Vol. 35. — P. 196-200.
20. *Lundberg M., Wrangsjö K., van Hage-Hamsten M.* Diagnosis of latex allergy // *Allergy*. — 1997. — Vol. 52. — P. 1042-1043.
21. *Miri S., Pourpak Z., Zarinara A. et al.* Prevalence of type I allergy to natural rubber latex and type IV allergy to latex and rubber additives in operating room staff with glove-related symptoms // *Allergy Asthma Proc.* — 2007. — Vol. 28. — P. 557-563.
22. *Monitto C.L., Hamilton R.G., Levey E. et al.* Genetic predisposition to natural rubber latex allergy differs between health care workers and high-risk patients // *Anesth. Analg.* — 2010. — Vol. 110. — P. 1310-1317.
23. *Risenga S.M.* Latex allergy revisited: a review // *Current Allergy & Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 23. — P. 6-7.
24. Task Force on Allergic Reactions to Latex: Committee report // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1993. — Vol. 92. — P. 16-18.
25. *Turjanmaa K.* Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel // *Contact Dermatit.* — 1987. — Vol. 17. — P. 270-275.
26. *Unsel M., Mete N., Ardeniz O. et al.* The importance of nasal provocation test in the diagnosis of natural rubber latex allergy // *Allergy*. — 2009. — Vol. 64. — P. 862-867.
27. *Uter W., Hegewald J., Pfahlerberg A. et al.* Contact allergy to thiurams: multifactorial analysis of clinical surveillance data collected by the IVDK network // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* — 2010. — Vol. 83. — P. 675-681.
28. *Vandenplas O., Delwiche J.P., Depelchin S. et al.* Latex gloves with a lower protein content reduce bronchial reactions in subjects with occupational asthma caused by latex // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 151. — P. 887-891.
29. *Von Krogh G., Maibach I.* The contact urticaria syndrome // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1981. — Vol. 5. — P. 328-342.

УДК 575.822: 616.137.8: 616.13.002.2-004.6-056.7

07

ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ГЕНЫ КАНДИДАТЫ И ИХ ПОЛИМОРФИЗМ

Маргарита Николаевна Катина^{1,2}, Раушания Фаритовна Гайфуллина^{1*},
Виктор Владимирович Валиуллин¹, Альберт Анатольевич Ризванов²

¹Казанский государственный медицинский университет,

²Казанский (Приволжский) федеральный университет

Реферат

Персонализированная медицина подразумевает использование врачом методов генетики 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 разновидностями аллелей генов человека (полиморфизм) и предрасположенностью к различным видам патологии. На сегодняшний день известно более 10 млн однонуклеотидных полиморфизмов в геноме человека, однако их биологическая роль остаётся малоизученной.

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.

PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS OF ARTERIES OF THE LOWER EXTREMITIES: CANDIDATE GENES AND THEIR POLYMORPHISM *M.N. Katina^{1,2}, R.F. Gayfullina¹, V.V. Valiullin¹, A.A. Rizvanov².* ¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia, ²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia. Personalized medicine involves the use of

genetic methods 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 different varieties of alleles of human genes (polymorphism) and predisposition to certain diseases. Currently there are more than 10 million single-nucleotide polymorphisms in the human genome, but 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 клиническая форма атеросклероза после ишемической болезни сердца (ИБС) и ишемического поражения мозга, ведущая причина окклюзии артерий нижних конечностей у людей старше 40 лет [7]. Помимо риска местных осложнений (4% больных проводят ампутацию, 7% – реваскуляризирующие операции) [25], у таких больных вероятность смерти от сердечно-сосудистой патологии почти в 6 раз выше, чем в целом в популяции, а у больных с манифестным течением – в 15 раз [5, 17, 20].

Принято выделять модифицируемые (гиподинамия, дислипидемия, высокое артериальное давление, курение, ожирение, психоэмоциональная нагрузка) и немодифицируемые (возраст, национальность, наследственность, пол) факторы риска прогрессирования атеросклероза [2, 3]. В последние годы появилась возможность детального исследования роли наследственного фактора, что открывает широкие перспективы для раннего прогнозирования атеросклеротических поражений сосудов нижних конечностей.

Полиморфные гены – гены, представленные в популяции несколькими разновидностями (аллелями). Полиморфизм выражается в замене одного нуклеотида, его выпадении, вставке, изменении количества повторяющихся фрагментов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), которые могут встречаться во всех структурных частях гена – промоторе, энхансере, интронах, экзонах. Полиморфизм гена отвечает за вариативность функций кодируемого этим геном белка и разнообразие соответствующего признака в популяции. Чаще всего мутантные аллели генов существенно влияют на риск заболевания только в присутствии определённых факторов внешней среды, модифицировав или исключив которые, можно существенно снизить вероятность развития патологии.

Цель настоящей работы – сбор и систематизация данных о генах, ответственных за развитие атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей.

Основными источниками информации для сбора данного материала были базы данных PUBMED, OMIM и GENE. Использовали как рефераты, 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, продукты которых играют роль в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей, для наглядности мы разделили на следующие группы: (1) кодирующие белки липопротеинов крови; (2) кодирующие структурные белки сосудов; (3) кодирующие белки, которые отвечают за развитие воспалительных процессов; (4) гены, продукты экспрессии которых отвечают за изменения в свёртывающей системе крови и тромбообразование; (5) гены, кодирующие белки ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; (6) другие гены.

АРОВ (OMIM 107730) – ген, кодирующий аполипопротеин В, основной аполипопротеин хиломикрон, липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП). Некоторые аллели данного гена связаны с повышенным содержанием проатерогенных липидов в крови, тем не менее, связь с атеросклерозом сосудов нижних конечностей не подтвердилась [15].

LIPC (OMIM 151670) – ген, ответственный за синтез печёночной липазы, отвечающей за ремоделирование ЛПНП и липопротеинов высокой плотности. Редкие случаи недостаточности этого фермента ведут к развитию гиперхолестеринемии. Аллель А полиморфизма 250 G/A характеризуется сниженным синтезом печёночной липазы и способствует прогрессированию атеросклероза нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2-го типа [24].

LPA (OMIM 152200) – ген, кодирующий липопротеин А, высокомолекулярный гликопротеин плазмы крови, являющийся проатерогенным фактором. 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 [4, 24].

MTP (OMIM 157147) – ген, кодирующий микросомальный белок-переносчик триглицеридов. Этот белок синтезируется в кишечнике и печени, необходим для формирования хиломикрон, ЛПНП и ЛПОНП. Несмотря на то, что носительство аллеля Т полиморфизма 493G/T ассоциировано со снижением содержания ЛПНП, генотип ТТ характеризуется повышенным риском атеросклероза сосудов нижних конечностей, механизм которого в данном случае не совсем ясен [14, 19].

PCSK9 (OMIM 607786) – ген, кодирующий субтилизин/кексин пропротеин конвертазу 9, утилизирующую рецептор к ЛПНП, повышая их содержание в крови. Полиморфизмы 142 Y/X (вариант X) и 679 C/X (вариант X) у представителей негроидной расы и 46 R/L (вариант L) у европеоидов ассоциированы с более низким содержанием ЛПНП в плазме крови и меньшей частотой атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей [9].

SCARB1 (OMIM 601040) – ген, кодирующий мембранный рецептор к липопротеинам высокой плотности. Генотип интрон 5/экзон 8, ассоциируясь с ростом количества холестерина в плазме крови, служит независимым предиктором атеросклероза сосудов нижних конечностей [16].

Гены белков, влияющих на структуру и функции сосудов

ENPP1 (OMIM 173335) – ген, кодирующий нуклеотид пирофосфат фосфодиэстеразу 1. Этот фермент отвечает за гидролиз фосфатов, а также принимает участие в процессах кальцификации и способен модулировать чувствительность тканей к инсулину. Носительство аллеля Q полиморфизма 121 K/Q связано со снижением степени 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 ранним развитием поражений у некурящих лиц, страдающих сахарным диабетом 2-го типа [6].

MMP1 (OMIM 120353) – ген, кодирующий матриксную металлопротеиназу 1, участвующую в разрушении коллагена I, II и III типов. Наличие аллеля 2G полиморфизма 1607 1G/2G гена MMP1 связано с повышенной активностью данного фермента, особенно в присутствии цитокинов и факторов роста. Усиленное разрушение коллагена в атеросклеротической бляшке ведёт к её раннему разрыву. Аллель 2G/2G ассоциирован с повышенным риском атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей [8].

MMP3 (OMIM 185250) – ген, кодирующий матриксную металлопротеиназу 3, участвующую в деградации коллагенов II, III, IV, IX и X типов, протеогликанов, фибронектина, ламинина и эластина, а также в активации других матриксных металлопротеиназ (типов 1, 7 и 9), служит ключевым звеном в процессе ремоделирования соединительной ткани. У носителей аллеля 5A полиморфизма 1171 5A/6A синтезируется большее количество матриксной металлопротеиназы 3, что провоцирует разрыв атеросклеротической бляшки, вариант 5A/5A связывают с повышенным риском атеросклероза сосудов нижних конечностей [8].

MMP9 (OMIM 120361) – ген, кодирующий матриксную металлопротеиназу 9, разрушающую

коллагены IV и V типов. Flex и соавт., исследовав полиморфизм 1562 C/T, T-аллель которого ассоциируется с повышенным синтезом соответствующего фермента, пришли к выводу, что данный полиморфизм не оказывает существенного влияния на риск поражения сосудов нижних конечностей [8].

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. Гомоцистеин оказывает токсический эффект на эндотелиоциты, в которых усиливаются процессы перекисного окисления липидов и происходит угнетение синтеза оксида азота (II). Носительство аллеля T полиморфизма 677 C/T ассоциировано с пониженной активностью фермента, ростом количества гомоцистеина в крови и повышенным риском атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей [11, 12, 18, 21].

MTRR (OMIM 602568) – ген, кодирующий митохондриальную редуктазу метионинсинтазы, которая участвует в восстановлении активности метионинсинтазы (фермента, осуществляющего синтез метионина из гомоцистеина). Кленкова и соавт. исследовали полиморфизм 66 A/G и пришли к выводу, что вариант GG ассоциирован с гипергомоцистеинемией и, следовательно, повышенным риском атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей. При исследовании полиморфизма MTHFR 1298 A/C, метионинсинтазы MS 2756 A/G и метилентетрагидрофолатдегидрогеназы MTHFD 1958 G/A влияния данных полиморфизмов на риск атеросклероза артерий нижних конечностей не обнаружено [1].

NOS3 (OMIM 163729) – ген, кодирующий кальций-зависимую NO-синтетазу. Kullo и соавт., исследовав 14 аллелей NOS3, обнаружили связь двух из них (rs891512 и rs1808593) с артериальным давлением на верхних и нижних конечностях [13, 22].

PAOD1 (OMIM 606787) – локус хромосомы 1p31, так называемый ген атеросклероза сосудов нижних конечностей, чётко связан с плечелодыжечным индексом. Роль данного гена до конца не изучена [10].

ВЫВОД

Широкомасштабный генетический скрининг позволит с самого рождения определять предрасположенность к развитию атеросклероза и его осложнений, давать рекомендации по диете, образу жизни и выбору лекарственных препаратов, а также своевременно начинать терапию, что благоприятно скажется на продолжительности жизни населения.

Благодарности. Работа частично финанси-

ровалась грантами 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. Кленкова Н.А., Салтыкова Н.Б., Шмелёва В.М., Блинов М.Н. Особенности аллельного полиморфизма генов метаболизма гомоцистеина и фолатов у больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. — 2009. — Т. 168, №6. — С. 41-44.
2. Лилли Л. Патопфизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы / Пер. с англ. под ред. Д.М. Аронова. — Москва: БИНОМ, 2003. — 598 с.
3. Торшин И.Ю., Громова О.А. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Часть 1. Ассоциативные исследования и патопфизиология сосудистых заболеваний // Трудный пациент. — 2008. — №2. — С. 15-18.
4. 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. — P. 109-112.
5. 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. — P. 381-386.
6. Eller P., Schgoer W., Mueller T. et al. The K121Q polymorphism of ENPP1 and peripheral arterial disease // Heart Vess. — 2008. — Vol. 23. — P. 104-107.
7. Eller P., Schgoer W., Mueller T. et al. Hepatic lipase polymorphism and increased risk of peripheral arterial disease // J. Intern. Med. — 2005. — Vol. 258. — P. 344-348.
8. 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. — P. 124-130.
9. Folsom A.R., Peacock J.M., Boerwinkle E. Variation in PCSK9, low LDL cholesterol, and risk of peripheral arterial disease // Atherosclerosis. — 2009. — Vol. 202. — P. 211-215.
10. 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. — P. 586-592.
11. 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. — P. 711-718.
12. 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. — P. 948-957.
13. 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. — P. 905-912.
14. 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. — P. 2279-2284.
15. 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. — P. 123-129.
16. Ritsch A., Sonderegger G., Sandhofer A. et al. Scavenger receptor class B type I polymorphisms and peripheral arterial disease // Metabolism. — 2007. — Vol. 56. — P. 1135-1141.
17. 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. — P. 800-803.
18. 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. — P. 82-87.
19. Schgoer W., Eller P., Mueller T. et al. The MTP493TT genotype is associated with peripheral arterial disease: results from the Linz Peripheral Arterial Disease (LIPAD) Study // Clin. Biochem. — 2008. — Vol. 41. — P. 712-716.
20. Shammass N.W., Dippel E.J. Evidence-based management of peripheral vascular disease // Curr. Atheroscler. Rep. — 2005. — Vol. 7. — P. 358-363.
21. Sofi F., Lari B., Rogolino A. et al. Thrombophilic risk factors for symptomatic peripheral arterial disease // J. Vasc. Surg. — 2005. — Vol. 41. — P. 255-260.
22. 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. — P. 97-102.
23. 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. — P. 517-521.
24. 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. Diabet. Complic. — 2008. — Vol. 22. — P. 273-277.
25. 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. — P. 3026-3049.