

ЗНАЧИМОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

© Жабин С.Н., Дудченко С.С., Гавриков А.К., Гаврикова Д.И., Легостаева Т.Н.,
Иванов И.С., Обьедков Е.Г., Полоников А.В.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Для своевременной диагностики и профилактики заболеваний периферических артерий (ЗПА) на ранних стадиях важно скрупулезное изучение их патогенеза. На сегодняшний день зарубежная литература предлагает углубленное изучение этой проблемы с поиском генетических биомаркеров для раннего скрининга пациентов, страдающих бессимптомными формами ЗПА, а также имеющих предрасположенность к данной патологии. С помощью генетических детерминант возможно выявлять ключевые механизмы, вовлеченные в патогенез ЗПА, тем самым определяя лечебную тактику для более эффективного лечения.

В статье обсуждаются успехи, достигнутые к настоящему времени в генетических исследованиях ЗПА. Проанализирована значимая роль генетических факторов в развитии и прогрессировании ЗПА; обсуждается роль генетических маркеров в раннем выявлении пациентов с риском возникновения ЗПА, новые подходы в использовании биомаркеров для прогнозирования риска и течения ЗПА. Рассмотрены достижения в генетических исследованиях наследования по анализу сцепления и ассоциаций кандидатных генов с развитием ЗПА, а также результаты эпигенетических исследований патологии. Представлены результаты полногеномных ассоциативных исследований ассоциаций (GWAS) заболеваний периферических артерий.

Ключевые слова: заболевания периферических артерий; кандидатные гены; генетические маркеры; ДНК-полиморфизм.

Жабин Сергей Николаевич – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-9324-0972. E-mail: 79038771993@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Дудченко Светлана Сергеевна – аспирант кафедры хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-4677-0129. E-mail: svetlana.svetlana-dudchenko@yandex.ru

Гавриков Александр Константинович – студент, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-1417-869X. E-mail: alexgavrikov032@gmail.com

Гаврикова Дарья Игоревна – студентка, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-2639-4020. E-mail: darya.gawrikova@yandex.ru

Легостаева Татьяна Николаевна – студентка, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-8212-3623. E-mail: tatyana.legostaeva@mail.ru

Иванов Илья Сергеевич – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-4408-961X. E-mail: ivanov.is@mail.ru

Обьедков Евгений Геннадьевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-0566-1476. E-mail: evgenij-obedkov@yandex.ru

Полоников Алексей Валерьевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии; директор НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-6280-247X. E-mail: polonikov@rambler.ru

Заболевания периферических артерий (ЗПА) обусловлены снижением притока крови к нижним конечностям, чаще из-за атеросклеротического поражения артерий. Заболевание вызывает значительное снижение физической активности пациентов из-за прогрессирующих симптомов, таких как перемежающаяся хромота (ПХ), боль в покое и некроз ткани, требующих хирургического лечения [18]. Хроническая ишемия нижних конечностей часто наблюдается одновременно у пациентов с прогрессирующими коронарными и цереброваскулярными заболеваниями, что приводит к высокому риску возникновения инсульта, инфаркта миокарда и смерти у людей с ЗПА [2]. По сравнению с обычной популяцией риск инфаркта миокарда у пациентов с хронической артериальной недо-

статочностью (ХАН) повышен до 60%, а ОНМК – на 40%, при этом увеличивался риск смерти пациентов с ЗПА в 15 раз [2]. Хронические заболевания сосудов также приводят к низкому качеству жизни пациентов и большим материальным затратам, в том числе из-за высокой стоимости медицинской помощи [31].

Наиболее распространенным ЗПА является атеросклеротическое поражение сосудов, которые затрагивает более 200 миллионов человек во всем мире [15]. 10% лиц старше 55 лет могут страдать бессимптомными формами ЗПА [6]. ЗПА требует оперативного лечения при наличии ПХ определенной степени согласно классификациям и наличии критической ишемии нижних конечностей, при этом снижение пока-

зателей ЛПИ является значимым фактором [4, 31].

В структуре заболеваний периферических артерий на долю больных с хронической ишемией нижних конечностей приходится более 20% случаев [1]. В России от 15 до 30% населения старше 65 лет имеют признаки ЗПА. В 2013 г. в 44 регионах России зарегистрировано 173 883 новых случая ЗПА [1]. Более чем у 2/3 пациентов выявлена бессимптомная форма ЗПА, следовательно, можно предположить, что количество больных с данной патологией в России превышает 1,5 млн [1]. Распространенность ЗПА выше среди мужчин, особенно в возрасте старше 50 лет, а частота их осложнений, таких как перемежающаяся хромота и критическая ишемия нижних конечностей – в 1,5-2 раза больше именно у пациентов мужского пола [1].

ЗПА диагностируется на основании клинических симптомов и результатов инструментальных методов исследования. Показатель лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) является важным методом и измеряется, опираясь, например, на доплеровское исследование и рассчитывается как отношение систолического артериального давления на плечевой артерии и артерии на лодыжке. Нормальный диапазон показателя 0,9-1,3, при этом значение ЛПИ обратно пропорционально выраженности ишемии. Несмотря на важность ЛПИ в диагностике ЗПА, его измерение имеет определенные ограничения. Пациенты с кальцинированными сосудами (например, страдающие сахарным диабетом) часто имеют ложно повышенные показатели ЛПИ. Кроме того, степень снижения ЛПИ не коррелирует с клиническими симптомами, такими как перемежающаяся хромота или боль в покое [30].

Несмотря на легкость и функциональную эффективность измерения ЛПИ для скрининга ЗПА, некоторые пациенты страдают бессимптомными формами ЗПА и не обращаются вовремя за медицинской помощью, следовательно, практически не подвергаются адекватному лечению. Для своевременной диагностики и профилактики заболевания на ранних стадиях необходимо скрупулезное изучение его патогенеза. На сегодняшний день зарубежная литература предлагает углубленное изучение этой проблемы с поиском генетических биомаркеров для раннего скрининга пациентов, страдающих бессимптомными формами ЗПА, а также имеющих предрасположенность к данной патологии.

1. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Ценность генетических маркеров заболеваний периферических артерий (ЗПА) состоит в том, что их можно использовать в обнаружении как пациентов с повышенным риском к заболеванию, так и предрасположенных к его осложненному течению. Кроме того, с помощью генетических детерминант возможно выявлять ключевые механизмы, вовлеченные в патогенез ЗПА, тем самым определяя и корректируя лечебную тактику для эффективного лечения этой группы пациентов.

Доля пациентов с перемежающейся хромотой, имеющих в анамнезе ампутацию или умерших в течение первого года после постановки диагноза, составляет 4-5%, в то время как ежегодный риск ампутации или смерти пациентов с критической ишемией нижних конечностей составляет 25-45% [27]. ЗПА, сопровождающиеся перемежающейся хромотой, прогрессируют в критическую ишемию конечностей только у 10% пациентов в течение 5 лет, несмотря на то что критическая ишемия нижних конечностей является следствием прогрессирования ЗПА с перемежающейся хромотой [27]. Значимость генетической предрасположенности в развитии ишемических изменений в нижних конечностях при ЗПА подтверждается доклиническими исследованиями на животных. Степень же восстановления кровотока пораженных артерий после хирургически индуцированной ишемии нижних конечностей отличалась у животных с различными генетическими детерминантами [8]. Полиморфизм некоторых генов может влиять на клинический результат лечения при поражении артерий нижних конечностей [11].

1.1. Исследование генетических маркеров заболеваний периферических артерий.

ЗПА обусловлены различными факторами риска, такими как: возраст, курение, сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия и др. [41]. Некоторые более ранние исследования свидетельствуют о наличии генетических маркеров, которые могут предрасполагать к развитию или прогрессированию заболевания в хирургическую патологию. Так, в 1990-х годах Национальным институтом сердца, легких и крови (США) проводились исследования: Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) [26] и Framingham Offspring [36], в которых были выявлены наследственные признаки вариабельности ЛПИ среди индивидуумов. В 1995-1997 годах данным институтом проводилось исследование генетических и экологиче-

ских влияний на нормированные значения ЛПИ. Для этого было отобрано 94 пары монозиготных и 90 пар дизиготных близнецов мужского пола европеоидной расы пожилого возраста. В результате исследования было выявлено, что приблизительно в 48% случаев наблюдаемая изменчивость ЛПИ с аналогичными факторами экологического риска связана с аддитивными генетическими эффектами [7]. Для геномных исследований с целью идентификации специфических генов, ассоциированных с ЗПА и его исходом, используют различные подходы, включая анализ сцепления генов, полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) и исследования кандидатных генов.

В исследованиях сцепления генов геном сканируется с низким разрешением для определения маркеров, объединенных с интересующим фенотипом. После того, как установлена прочная связь между маркером и фенотипом, отображается исследуемая область генома для идентификации «причинного» гена, связанного с маркером и специфическим фенотипом. Одним из таких экспериментов было исследование 116 исландских семей, члены которых имели заболевания периферических артерий (884 субъекта); всем пациентам была проведена ангиография, 85% пациентов была проведена ангиопластика [19]. В результате исследования был выявлен локус «PAOD1» на хромосоме 1p31, который ассоциировался с ангиографически или хирургически подтвержденным ЗПА [19]. Воздействие факторов риска, характерных для ЗПА, таких как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и др., не влияло на данный локус, тем самым можно сделать вывод, что ген(ы) в вышеуказанном локусе, предрасполагают к заболеваниям периферических артерий независимо от наличия известных факторов. Еще одно исследование с участием 1310 представителей негроидной расы и 796 – европеоидной расы показало связь низких значений ЛПИ при атеросклерозе нижних конечностей с генами хромосом 1q, 6q, 7q, 10p и 16p у первых, и хромосом 3p и 3q у вторых соответственно [16]. Таким образом, количественный анализ сцепления признаков выявил несколько хромосомных областей, которые могут содержать гены, ответственные за данную хирургическую патологию, однако гены, ответственные за локус «PAOD1», не были идентифицированы, и поэтому биомаркер ЗПА не был разработан.

Преимущество анализа сцепления генов заключается в том, что он не требует конкретных кандидатных генов и является объективным, так как сканирует весь геном. Однако эффективный анализ требует больших семейных родословных, следовательно, исследования сцепления

при ЗПА часто ограничены, так как изучаемая популяция обычно состоит из пожилых пациентов, которые не могут предоставить необходимую информацию о своей родословной. Предполагают, что ЗПА являются полигенными заболеваниями со сложными взаимодействиями с факторами риска, в связи с чем маловероятно выявление одного доминирующего гена.

С помощью подхода GWAS (полногеномный анализ ассоциаций) можно исследовать полный геном больших групп пациентов для выявления вариантов однонуклеотидного полиморфизма (SNPs), которые имеют ассоциации с конкретным фенотипом заболевания. При обследовании 2630 пациентов с ЗПА была обнаружена связь между локусом 9p21 SNP (rs1333049), низким значением ЛПИ и распространенностью заболеваний периферических артерий [10]. Эта ассоциация не зависела от атеросклеротических факторов риска, таких как: сахарный диабет, курение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, что указывает на новый патогенетический путь развития сосудистых заболеваний [10]. Таким образом, полиморфизм аллели rs1333049 в локусе 9p21 может являться маркером для диагностики ЗПА. Исследования в данном направлении могут облегчить диагностику ЗПА на ранних стадиях и, следовательно, проведение адекватной терапии данной патологии до развития осложнений, требующих хирургического лечения. В исследовании Matsukura et al. GWAS в японской популяции, состоящей из 785 участников экспериментальной группы с патологией периферических артерий, и 3383 участников контрольной группы, обнаружили 3 новых локуса восприимчивости заболеваний периферических артерий: IPO5/RAS-родственный протеин 2A, рецептор эндотелина типа A (EDRNA) и гистондеацетилаза 9 (HDAC9) [32]. Тонкое картирование локусов IPO5/RAS-протеина 2A выявило, что SNP аллели rs9584669 приводит к снижению экспрессии IPO5, связанного с заболеваниями периферических артерий. IPO5 принадлежит к семейству белков importin-β, которые транспортируют сигналы ядерной локализации из цитоплазмы в ядро [9]. Важная роль IPO5 заключается в способности выведения аполипопротеина A1, основного белкового компонента ЛПВП [9]. Аполипопротеин A1 контролирует образование ЛПВП из свободного холестерина с помощью активации лецитин холестерол-ацилтрансферазы, а ЛПВП удаляют избыток холестерина из сосудистой стенки [9]. Так как при заболеваниях периферических артерий главным патогенетическим механизмом является атеросклеротическое поражение сосудистой стенки, SNP rs9584669 объясняет этот процесс. Другой значимый SNP rs68422241 был располо-

жен в 5'фланкирующей области гена рецептора эндотелина типа А (EDNRA), пептида, который играет роль в мощной и длительной вазоконстрикции и провоспалительных эффектах, способствуя патогенезу хронического воспаления, связанного с атеросклерозом [5]. Аналогичным образом, GWAS у курящих идентифицировал связь между SNP rs1051730 на хромосоме 15q24 вблизи никотиновых ацетилхолиновых рецепторов с числом выкуренных сигарет ($OR=1.4$, $p=7 \times 10^{-15}$), раком легких и степенью тяжести ЗПА ($OR=1.9$, $p=1.4 \times 10^{-7}$) [45]. Данный SNP установил связь сосудистой патологии с зависимостью от никотина. Однако в последующих исследованиях авторы доказали, что никотин оказывает прямое влияние на развитие атеросклероза через сосудистые никотиновые ацетилхолиновые рецепторы [7], что говорит об отсутствии влияния SNP rs1051730 на развитие необратимых изменений в сосудистой стенке.

Таким образом, выделено несколько аллелей (rs1333049, rs9584669, rs68422241), полиморфизм которых может быть генетическим маркером при диагностике заболеваний периферических артерий в хирургии.

Преимущество подхода GWAS заключается в том, что он позволяет идентифицировать новые маркеры заболевания и пути его развития. При сканировании всего генома этот подход способствует выявлению SNP в «некодирующих» участках генов, которые могут модифицировать их экспрессию. В отличие от анализа сцепления, данный метод исследования сканирует геном с более высоким разрешением и с большей точностью, без необходимости генерировать большие семейные родословные. Его недостатком является то, что он требует большого количества участников исследования.

Третий генетический подход заключается в поиске связи между известным конкретным вариантом кандидатного гена и клиническим фенотипом. Учитывая известную роль атеросклероза в заболеваниях периферических артерий, многие исследования связаны с поиском связи между кандидатными генами и липидным обменом [40], сосудистой реактивностью [13], функцией эндотелия [43], тромбозом и воспалением [14].

Данное исследование можно проводить при небольших размерах популяции, однако оно сильно зависит от предварительных знаний кандидатных генов и патогенетических путей, влияющих на развитие заболевания, следовательно, данный подход не является рациональным.

1.2. Эпигенетика

Эпигенетика – это изучение факторов, которые изменяют экспрессию генов, исключая изменения в последовательности ДНК [21]. Эпигенетические факторы включают структурные модификации ДНК и ее окружающих белков, которые изменяют доступность промоторов к транскрипционным механизмам; а также растворимые факторы, препятствующие транскрипции и трансляции мРНК. Классические эпигенетические изменения, такие как ремоделирование хроматина, деацетилирование гистонов и метилирование ДНК, представляют большой интерес, так как они могут быть как долговременными или наследуемыми, так и модифицируемыми [21]. Исследования метилома людей с ЗПА может поспособствовать пониманию механизмов воздействия факторов риска изучаемой сосудистой патологии на регуляцию генов, важных для ее прогрессирования в состоянии, требующие хирургического лечения. Например, курение в детском возрасте связано с повышенным риском развития ЗПА даже после коррекции воздействия никотина на организм, так как эпигенетические изменения генов, связанные с курением, могут влиять на риск развития осложнений сосудистых заболеваний спустя несколько десятилетий, как это было доказано для других заболеваний, ассоциированных с никотином [6]. Наличие методов секвенирования РНК, бисульфатного секвенирования и ДНК-микрочипирования позволило доказать роль эпигенома при атеросклерозе и ЗПА [21]. К примеру, с помощью технологии ДНК-микрочипирования возможно отображение модификации гистонов по всему геному, что позволяет определить репрессивные/активирующие изменения в генах, участвующих в атеросклеротическом сосудистом заболевании. Группа некодирующих РНК в настоящее время признана еще одним важным эпигенетическим регулятором экспрессии генов [12]. МикроРНК (miRs) представляют собой небольшие (~ 22 нуклеотида) одноцепочечные РНК, которые ингибируют трансляцию мРНК после связывания с 3'-нетранслируемой областью гена-мишени. Поскольку они не требуют идеального соединения базы для подавления трансляции, каждый miR может регулировать десятки или сотни генов [12]. Все больше данных связывает микроРНК с ключевыми процессами патогенеза хронической ишемии сосудистой стенки, включая функционирование митохондрий, эндотелиальных и гладкомышечных клеток, пластичность структурных белков хроматина (SMC), метаболизм липидов, активность макрофагов и ангиогенез у экспериментальных животных [20]. Исследование всего микроРНК плазмы, используя

профилирование транскриптома, выявило группу из 12 микроРНК, включая miR-130a, miR-210 и miR-27b, у пациентов с ЗПА, которая отсутствовала у пациентов контрольной группы, не имеющих заболевания. Следовательно, miRs могут служить новыми биомаркерами в диагностике ЗПА до развития хирургических осложнений. Длинные некодирующие РНК (lncRNAs) направляют модификаторы хроматина к транскрипционным промоторам и, как полагают, регулируют более двух третей генов, кодирующих белки [25]. В настоящее время роль lncRNAs в ЗПА мало изучена. Известно, что локус 9p21, ассоциированный с фенотипами нескольких сосудистых заболеваний, обладает полиморфизмом в пределах lncRNA, известный как ANRIL (антисмысловая некодирующая РНК в локусе INK4). Доказано, что ANRIL набирает репрессивные комплексы белков группы polycomb (PRCs) в промотор CDKN2B и непосредственно замораживает экспрессию этого атерозащитного и антианевризматического гена [25]. Таким образом, связь локуса 9p21 с атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями может быть опосредована данным эпигенетическим путем с участием ANRIL посредством трансрегулирования CDKN2B.

2. ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ БИОМАРКЕРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Согласно определению Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (USFDA), биомаркер является определенной характеристикой, которая измеряется в качестве показателя нормальных патофизиологических процессов, реакции на различные воздействия или вмешательства, включая лечебные. Для клинического использования биомаркер должен быть устойчивым к обработке, легко измеряться и предоставлять диагностическую и прогностическую информацию, которая является специфической и инкрементной к существующим клиническим и демографическим данным. Установлена фундаментальная роль воспаления в развитии и прогрессировании атеросклероза [29]. Поэтому неудивительно, что большинство циркулирующих биомаркеров, изученных у пациентов с ЗПА, играют определенную роль в воспалении.

2.1. Маркеры тромбоза

Тромбоз играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклеротических бляшек, и, в частности, в развитии острых тромботических явлений. Фибриноген является гликопротеином, необходимым для образования тромбов,

и независимым предиктором острой коронарной недостаточности [47]. Пациенты с ЗПА имеют более высокие концентрации фибриногена, а более высокие концентрации фибриногена ассоциированы с более низкими показателями ЛПНП и с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [47]. В других исследованиях низкие показатели ЛПНП были ассоциированы с увеличением D-димера фибрина, антигенов тканевого активатора плазминогена, антител к ингибитору активации плазминогена (тип 1) [34]. В исследовании пациентов с сахарным диабетом или нарушением толерантности к глюкозе, средние уровни фибриногена, фактора фон Виллебранда (VWF), тканевого активатора плазминогена и D-димера фибрина были выше у пациентов с ЗПА по сравнению с теми, у кого данного заболевания не было [28]. Также существует мнение, что дисбаланс между протеазой, расщепляющей VWF (ADAMTS13), и непосредственно VWF может способствовать тромбозу, однако доказать данное предположение статистически достоверным исследованием не удалось [45].

2.2. Маркеры отражающие процесс активации эндотелиальных клеток, лейкоцитов, и хемокины

Процессы адгезии и трансмиграции лейкоцитов, которые играют важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, частично опосредуются молекулами адгезии лейкоцитов: молекулой адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1), молекулой межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1) и селектинами [16]. Установлено, что высокие концентрации VCAM-1 ассоциируются с меньшей площадью и прочностью икроножной мышцы у пациентов с ЗПА, а также связаны с худшими показателями в тесте с 6-минутной ходьбой [33]. В исследовании 27935 женщин в возрасте старше 45 лет, в среднем за 12,3 года [39] и 14916 мужчин в течение 9-летнего наблюдения [38] базовая циркулирующая концентрация растворимых ICAM-1 была заметно связана с повышенным риском случаев ЗПА. В многонациональном исследовании атеросклероза (MESA) у 6814 мужчин и женщин, в возрасте от 45 до 84 лет, исходный уровень концентрации циркулирующего Р-селектина увеличивал риск возникновения ЗПА на 30% [48]. В исследовании атеросклеротического риска в обществе (ARIC) концентрации плазменных MCP-1 сравнивались между 209 пациентами с ЗПА и 733 пациентами без ЗПА [23]. Результаты наблюдений показали значительную связь MCP-1 с ангиографически подтвержденным ЗПА, независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [23]. Также было доказано, что высокие уровни миелопе-

роксидазы имеют связь с более низкими показателями ЛПИ, а также с острыми сердечно-сосудистыми расстройствами у пациентов с ЗПА [3].

2.3. Воспалительные цитокины и белки острой фазы

Причинно-следственная связь воспалительных биомаркеров с развитием и/или прогрессированием ЗПА не была установлена, но в нескольких исследованиях была показана связь циркулирующих воспалительных маркеров в патогенезе заболевания. С-реактивный белок (CRP) является маркером воспаления, который индуцирует прямой провоспалительный эффект на эндотелиальные клетки. Доказано, что у пациентов с симптоматическим ЗПА высокая циркулирующая концентрация CRP связана с возникновением острых сердечно-сосудистых осложнений [22]. Сывороточный амилоид А (SAA), еще один белок острой фазы, синтезируемый гепатоцитами, также связан с ЗПА. В группе из 377 пациентов с ЗПА концентрация SAA показала значительную обратную корреляцию с ЛПИ [44].

Некоторые цитокины также оценены как потенциальные биомаркеры в ЗПА. Интерлейкин-6 (IL-6) хорошо известен как медиатор воспалительного ответа острой фазы. В Эдинбургском артериальном исследовании среди 1592 лиц 55-74 лет концентрации IL-6 на исходном уровне были независимыми предикторами снижения ЛПИ в течение 5 лет [46]. В исследовании 255 пациентов с ЗПА более высокие концентрации IL-6 были связаны с прогрессирующим снижением функциональных возможностей (в тестировании с 6-минутной ходьбой), по сравнению с пациентами с неустойчивым или постоянно низким уровнем IL-6 [35].

β 2-микроглобулин является компонентом молекулы МНС I, присутствующей на всех эритроцитах. Он играет определенную роль в воспалении и связан с жесткостью артериальной стенки [42]. Используя объективное крупномасштабное протеомическое профилирование образцов плазмы у пациентов с ЗПА против контрольной группы с аналогичными факторами риска, но без ЗПА, Wilson et al. выяснили, что уровень β 2-микроглобулина увеличивается у пациентов с ЗПА и коррелирует с ЛПИ [49].

2.4. Липиды, аполипиды и фосфолипиды

ЛПНП является устоявшимся фактором риска развития атеросклероза и основной терапевтической мишенью при атеросклеротических сосудистых заболеваниях. К другим липидсодержащим биомаркерам ЗПА относят липопротеин-ассоциированную фосфолипазу A_2 (Lp-PLA₂) и липопротеин (a). В исследовании сердечно-сосудистого здоровья масса и активность Lp-PLA₂ были измерены у 4537 пациентов, не имеющих в анамнезе ЗПА. Более высокая масса и активность Lp-PLA₂ были ассоциированы с развитием характерных клинических проявлений ЗПА и низким уровнем ЛПИ. Уровень же липопротеина (a) у пациентов связан с преждевременными, более тяжелыми формами ЗПА и их прогрессированием [17].

2.5. Оксидативный стресс и другие биомаркеры

Более высокие концентрации гомоцистеина связаны с уменьшением ЛПИ и ангиографически выраженными ЗПА у пациентов с сахарным диабетом [24]. Уровни плазменного асимметричного диметиларгинина (ингибитора синтеза оксида азота), глутатионпероксидазы 1,8-изопростагландин F₂ α , и матриксных металлопротеиназ 2 и 9 увеличены у пациентов с ЗПА и ведут к развитию острых сердечно-сосудистых осложнений [37].

Таким образом, заболевания периферических артерий являются сложными заболеваниями с многофакторной этиологией. На сегодняшний день для ЗПА наборы генетических маркеров не определены. Патогенетическая роль исследованных генных полиморфизмов наиболее вероятна в конкретных случаях при взаимодействии с факторами окружающей среды.

Таким образом, ЗПА является распространенным расстройством, развитие которого модифицируется определенными генетическими детерминантами. А их изучение может повлиять на своевременную диагностику и адекватное лечение пациентов хирургического профиля.

На основе ограниченных исследований на сегодняшний день передача ЗПА по наследству представляется незначительной. Для определения роли генетических и негенетических маркеров в развитии ЗПА необходимо больше семейных исследований данной патологии.

Учитывая сложность природы заболевания, будущий прогресс в изучении его патогенеза зависит от тесного сотрудничества ученых генетиков и сосудистых хирургов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Жабин С.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование. Дудченко С.С. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, подготовка текста. Гаври-

ков А.К., Гаврикова Д.И., Легостаева Т.Н. – анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование. Иванов И.С. – анализ полученных данных, подготовка текста. Обьедков Е.Г. – сбор материала, анализ полученных данных. Полоников А.В. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;19(2-S):1-67 [National guidelines for the management of patients with diseases of the arteries of the lower extremities. *Angiology and vascular surgery*. 2013;19(2-S):1-67 (in Russ.)].
2. Сапелкин С.В., Харазов А.Ф. Современные позиции в консервативной терапии пациентов с заболеваниями периферических артерий. *Хирургия. Журнал Им. Н.И. Пирогова*. 2013;4:68-73 [Sapelkin S.V., Kharazov A.F. Advanced position in the conservative treatment of patients with peripheral arterial disease. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2013;4:68-73 (in Russ.)].
3. Ali Z., Sarcia P., Mosley T.H. Jr, Kondragunta V., Kullo I.J. Association of serum myeloperoxidase with the ankle-brachial index and peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2009;14:215-220. DOI: 10.1177/1358863X08101999.
4. Allison M.A., Ho E., Denenberg J.O., Langer R.D., Newman A.B., Fabsitz R.R., Criqui M.H. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med*. 2007;32:328-333. DOI: 10.1016/j.amepre.2006.12.010.
5. Böhm F., Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2007;76:8-18. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.06.004.
6. Breitling L.P. Current genetics and epigenetics of smoking/tobacco-related cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:1468-1472. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300157.
7. Carmelli D., Fabsitz R.R., Swan G.E., Reed T., Miller B., Wolf P.A. Contribution of genetic and environmental influences to ankle-brachial blood pressure index in the NHLBI Twin Study. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Epidemiol*. 2000;151:452-458. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010230.
8. Chalothorn D., Faber J.E.. Strain-dependent variation in collateral circulatory function in mouse hindlimb. *Physiol Genomics*. 2010;42:469-479. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00070.2010.
9. Chung K.M., Cha S.S., Jang S.K. A novel function of karyopherin beta3 associated with apolipoprotein A-I secretion. *Mol Cells*. 2008;26:291-298.
10. Cluett C., McDermott M.M., Guralnik J., Ferrucci L., Bandinelli S., Miljkovic I., Zmuda J.M., et al. The 9p21 myocardial infarction risk allele increases risk of peripheral artery disease in older people. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(4):347-353. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.825935.
11. Dokun A.O., Chen L., Okutsu M., Farber C.R., Hazarika S., Jones W.S., Craig D., Marchuk D.A., et al. ADAM12: a genetic modifier of preclinical peripheral arterial disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309:790-803. DOI: 10.1152/ajpheart.00803.2014.
12. Fatica A., Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development. *Nat Rev Genet*. 2014;15:7-21. DOI: 10.1038/nrg3606.
13. Fatini C., Sticchi E., Sofi F., Said A.A., Pratesi G., Pulli R., Pratesi C., Abbate R. Multilocus analysis in candidate genes ACE, AGT, and AGTR1 and predisposition to peripheral arterial disease: role of ACE D/-240T haplotype. *J Vasc Surg*. 2009;50:1399-1404. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.07.075.
14. Flex A., Gaetani E., Angelini F., Sabusco A., Chilla C., Straface G., Biscetti F., Pola P., et al. Pro-inflammatory genetic profiles in subjects with peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischemia. *J Intern Med*. 2007; 262:124-130. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01791.x.
15. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I., Aboyans V., Denenberg J.O., McDermott M.M., Norman P.E., Sampson U.K., et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013; 382:1329-1340. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
16. Galkina E., Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2292-2301. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.149179.
17. Garg P.K., Arnold A.M., Hinckley Stukovsky K.D., Koro C., Jenny N.S., Mukamal K.J., et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and incident peripheral arterial disease in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:750-756. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306647.
18. Golomb B.A., Dang T.T., Criqui M.H. Peripheral arterial disease. *Circulation*. 2006;114(7):688-699. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.593442.
19. Gudmundsson G., Matthiasson S.E., Arason H., Johannsson H., Runarsson F., Bjarnason H., Helgadóttir K., Thorisdóttir S., et al. Localization of a gene for peripheral arterial occlusive disease to chromosome 1p31. *Am J Hum Genet*. 2002; 70:586-592. DOI: 10.1086/339251.
20. Hamburg N.M., Leeper N.J. Therapeutic Potential of Modulating MicroRNA in Peripheral Artery Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(3):316-323. DOI: 10.2174/1570161113119990014.
21. Handy D.E., Castro R., Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123:2145-2156. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839.
22. Hogg A.L., Joensen J., Lindholt J.S., Jacobsen M.R., Ostergaard L. C-reactive protein predicts future arterial and cardiovascular events in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *Vasc Endovascular*

- Surg.* 2008;42:341-347. DOI: 10.1177/1538574408316138.
23. Hoogeveen R.C., Morrison A., Boerwinkle E., Miles J.S., Rhodes C.E., Sharrett A.R., Ballantyne C.M. Plasma MCP-1 level and risk for peripheral arterial disease and incident coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis*. 2005;183:301-307. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.007.
24. Khawaja F.J., Bailey K.R., Turner S.T., Kardina S.L., Mosley T.H. Jr, Kullo I.J. Association of novel risk factors with the ankle brachial index in African American and non-Hispanic white populations. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:709-716. DOI: 10.4065/82.6.709.
25. Kotake Y., Nakagawa T., Kitagawa K., Suzuki S., Liu N., Kitagawa M., Xiong Y. Long non-coding RNA ANRIL is required for the PRC2 recruitment to and silencing of p15(INK4B) tumor suppressor gene. *Oncogene*. 2011;30:1956-1962. DOI: 10.1038/ncr.2010.568.
26. Kullo I.J., Turner S.T., Kardina S.L., Mosley T.H. Jr, Boerwinkle E., de Andrade M. A genome-wide linkage scan for ankle-brachial index in African American and nonHispanic white subjects participating in the GENOA study. *Atherosclerosis*. 2006;187:433-438. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.10.003.
27. Lane J.S., Vittinghoff E., Lane K.T., Hiramoto J.S., Messina L.M. Risk factors for premature peripheral vascular disease: results for the National Health and Nutritional Survey, 1999-2002. *J Vasc Surg*. 2006;44:319-324. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.04.015.
28. Lee A.J., MacGregor A.S., Hau C.M., Price J.F., Rumley A., Lowe G.D., Fowkes F.G. The role of haematological factors in diabetic peripheral arterial disease: the Edinburgh artery study. *Br J Haematol*. 1999;105:648-654. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01382.x.
29. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129-2138. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.009.
30. Long J., Modrall J.G., Parker B.J., Swann A., Welborn M.B., Anthony T. Correlation between ankle-brachial index, symptoms, and health-related quality of life in patients with peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 2004;39(4):723-727. DOI: 10.1016/j.jvs.2003.12.006.
31. Mahoney E.M., Wang K., Cohen D.J., Hirsch A.T., Alberts M.J., Eagle K., Mosse F., Jackson J.D., et al. One-year costs in patients with a history of or at risk for atherothrombosis in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1(1):38-45. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.775247.
32. Matsukura M., Ozaki K., Takahashi A., Onouchi Y., Morizono T., Komai H., Shigematsu H., Kudo T., et al. Genome-wide association study of peripheral arterial disease in a Japanese population. *PLoS One*. 2015;10:e0139262. DOI: 10.1371/journal.pone.0139262.
33. McDermott M.M., Ferrucci L., Guralnik J.M., Tian L., Green D., Liu K., et al. Elevated levels of inflammation, D-dimer, and homocysteine are associated with adverse calf muscle characteristics and reduced calf strength in peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:897-905. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.017.
34. McDermott M.M., Green D., Greenland P., Liu K., Criqui M.H., Chan C., Tan J., Liao Y., et al. Relation of levels of hemostatic factors and inflammatory markers to the ankle brachial index. *Am J Cardiol*. 2003;92:194-199. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.017.
35. McDermott M.M., Liu K., Ferrucci L., Tian L., Guralnik J.M., Tao H., Ridker P.M., Criqui M.H. Relation of interleukin-6 and vascular cellular adhesion molecule-1 levels to functional decline in patients with lower extremity peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2011;107:1392-1398. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.01.007.
36. Murabito J.M., Guo C.Y., Fox C.S., D'Agostino R.B. Heritability of the ankle-brachial index: the Framingham Offspring study. *Am J Epidemiol*. 2006;164:963-968. DOI: 10.1093/aje/kwj295.
37. Pipinos I.I., Judge A.R., Zhu Z., Selsby J.T., Swanson S.A., Johanning J.M., Baxter B.T., Lynch T.G., et al. Mitochondrial defects and oxidative damage in patients with peripheral arterial disease. *Free Radic Biol Med*. 2006;41:262-269. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.04.003.
38. Pradhan A.D., Rifai N., Ridker P.M. Soluble intercellular adhesionmolecule-1, soluble vascular adhesionmolecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation*. 2002;106:820-825. DOI: 10.1161/01.cir.0000025636.03561.ee.
39. Pradhan A.D., Shrivastava S., Cook N.R., Rifai N., Creager M.A., Ridker P.M. Symptomatic peripheral arterial disease in women: nontraditional biomarkers of elevated risk. *Circulation*. 2008;117:823-831. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719369.
40. Resnick H.E., Rodriguez B., Havlik R., Ferrucci L., Foley D., Curb J.D., Harris T.B. Apo E genotype, diabetes, and peripheral arterial disease in older men: the Honolulu Asia-aging study. *Genet Epidemiol*. 2000;19:52-63. DOI: 10.1002/1098-2272(200007)19:1<52::AID-GEPI4>3.0.CO;2-M.
41. Rooke T.W., Hirsch A.T., Misra S., Sidawy A.N., Beckman J.A., Findeiss L.K., Golzarian J., Gornik H.L. et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2020-2045.
42. Saijo Y., Utsugi M., Yoshioka E., Horikawa N., Sato T., Gong Y., Kishi R. Relationship of beta2-microglobulin to arterial stiffness in Japanese subjects. *Hypertens Res*. 2005;28:505-511. DOI: 10.1291/hypres.28.505.
43. Sticchi E., Sofi F., Romagnuolo I., Pratesi G., Pulli R., Pratesi C., Abbate R., Fatini C. eNOS and ACE genes influence peripheral arterial disease predisposition in smokers. *J Vasc Surg*. 2010;52:97-102. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.02.021.
44. Thorgeirsson T.E., Geller F., Sulem P., Rafnar T., Wiste A., Magnusson K.P., Manolescu A., Thorleifsson G., et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature*. 2008;452:638-642.

45. Tsai H.M. ADAMTS13 and microvascular thrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006;4:813-825. DOI: 10.1586/14779072.4.6.813.
46. Tzoulaki I., Murray G.D., Lee A.J., Rumley A., Lowe G.D., Fowkes F.G. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation.* 2005;112:976-983. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.513085.
47. Unlu Y., Karapolat S., Karaca Y., Kiziltunc A. Comparison of levels of inflammatory markers and hemostatic factors in the patients with and without peripheral arterial disease. *Thromb Res.* 2006;117:357-364. DOI: 10.1016/j.thromres.2005.03.019.
48. Wassel C.L., Berardi C., Pankow J.S., Larson N.B., Decker P.A., Hanson N.Q., Tsai M.Y., Criqui M.H., et al. Soluble P-selectin predicts lower extremity peripheral artery disease incidence and change in the ankle brachial index: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2015;239:405-411. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.022.
49. Wilson A.M., Kimura E., Harada R.K., Nair N., Narasimhan B., Meng X.Y., Zhang F., Beck K.R., et al. Beta2-microglobulin as a biomarker in peripheral arterial disease: proteomic profiling and clinical studies. *Circulation.* 2007;116:1396-1403. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683722.

Поступила в редакцию 03.10.2019

Подписана в печать 20.12.2019

Для цитирования: Жабин С.Н., Дудченко С.С., Гавриков А.К., Гаврикова Д.И., Легостаева Т.Н., Иванов И.С., Обедков Е.Г., Полоников А.В. Значимость генетических маркеров для диагностики и выбора хирургического лечения больных с хронической артериальной недостаточностью. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2019;(4):39–48. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/05.

IMPORTANCE OF USING GENETIC MARKERS IN DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC ARTERIAL INSUFFICIENCY

© Zhabin S.N., Dudchenko S.S., Gavrikov A.K., Gavrikova D.I., Legostayeva T.N.,
Ivanov I.S., Ob'edkov E.G., Polonikov A.V.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

For the timely diagnosis and prevention of peripheral arterial diseases (PAD) at the early stages, a further study of their pathogenesis is necessary. Today, foreign literature offers an in-depth study of this problem with the search for genetic biomarkers for early screening of patients suffering from asymptomatic forms of PAD, as well as those predisposed to this pathology. With the help of genetic determinants, it is possible to identify key mechanisms involved in the pathogenesis of PAD, thereby determining treatment tactics for more effective treatment.

In this article, we have reviewed the progress made in studies related to the genetics of peripheral artery disease (PAD). We have discussed the considerable role of genetic factors, the interaction of genes and the environment in developing and / or progressing PAD; the potential role of biomarkers in identifying patients at risk for PAD and for stratification of this risk, new approaches for identifying reliable biomarkers for PAD. The efforts made nowadays in the areas of inheritance, linkage analysis and candidate gene research have been described in detail. We have reviewed the current research on the genome association (GWAS) and epigenetic studies, the current problems and future directions of advanced research in the field of genetics of PAD.

Keywords: peripheral arterial disease; genome-wide association study; genetics; biomarkers; candidate gene; epigenetics.

Zhabin Sergey N. – PhD in Medicine, Associate Professor of Surgical Diseases N 1 Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9324-0972. E-mail: 79038771993@yandex.ru (correspondence author)

Dudchenko Svetlana S. – Post-Graduate Student of Surgical Diseases N 1 Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4677-0129. E-mail: svetlana.svetlana-dudchenko@yandex.ru

Gavrikov Alexandr K. – Student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1417-869X. E-mail: alexgavrikov032@gmail.com

Gavrikova Darya I. – Student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2639-4020. E-mail: darya.gavrikova@yandex.ru

Legostayeva Tat'yana N. – Student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-8212-3623. E-mail: tatyana.legostaeva@mail.ru

Ivanov Ilya S. – DM, Associate Professor, Professor of Surgical Diseases N 1 Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4408-961X. E-mail: ivanov.is@mail.ru

Ob'edkov Evgeny G. – PhD in Medicine, Assistant of Surgical Diseases N 1 Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-0566-1476. E-mail: evgenij-obedkov@yandex.ru

Polonikov Alexey V. – DM, Professor, Professor of Biology, Medical genetics and Ecology Department; Director of Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6280-247X. E-mail: polonikov@rambler.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Zhabin S.N. – developing the concept and design of the research, editing. Dudchenko S.S. – developing the concept and design of the research, analysis of the obtained data, text preparation. Gavrikov A.K., Gavrikova D.I., Legostayeva T.N. – data analysis, text preparation, editing. Ivanov I.S. – data analysis, text preparation. Ob'edkov E.G. – collection of material, data analysis. Polonikov A.V. – editing.

Received 03.10.2019

Accepted 20.12.2019

For citation: Zhabin S.N., Dudchenko S.S., Gavrikov A.K., Gavrikova D.I., Legostayeva T.N., Ivanov I.S., Ob'edkov E.G., Polonikov A.V. Importance of using genetic markers in diagnostics and surgical treatment of patients with chronic arterial insufficiency. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(4):39–48. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/05.