© Коллектив авторов, 2019
УДК 575.174.015.3:577.125:616.127-005.4
DOI – http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14100
ISSN – 2073-8137

ГЕНЫ РЕГУЛЯЦИИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

М. И. Чурилин, С. И. Кононов, Г. С. Маль, А. В. Полоников, В. А. Лазаренко

Курский государственный медицинский университет, Россия

LIPID METABOLISM GENES AND PREDISPOSITION TO ISCHEMIC HEART DISEASE

Churilin M. I., Kononov S. I., Mal G. S., Polonikov A. V., Lazarenko V. A.

Kursk State Medical University, Russia

Анализируется литература последних лет, посвященная изучению генов, ответственных за регуляцию липидного обмена и развитие коронарного атеросклероза.

Ключевые слова: GWAS, полногеномное ассоциативное исследование, липидный обмен, ИБС

This review deals with the analysis of foreign and domestic literature of recent years on the search for genes involved in the regulation of lipid metabolism and responsible for the development of coronary atherosclerosis.

Keywords: GWAS, genome-wide associative study, lipid metabolism, coronary artery disease

Для цитирования: Чурилин М. И., Кононов С. И., Маль Г. С., Полоников А. В., Лазаренко В. А. ГЕНЫ РЕГУЛЯЦИИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019;14(2):401-407. DOI – http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14100

Forcitation: Churilin M. I., Kononov S. I., Mal G. S., Polonikov A. V., Lazarenko V. A. LIPID METABOLISM GENES AND PREDISPOSITION TO ISCHEMIC HEART DISEASE. *Medical News of North Caucasus.* 2019;14(2):401-407. DOI – http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14100 (In Russ.)

ИБС – ишемическая болезнь сердца
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
ЛПНП (LDL) – low-densitylipoproteins – липопротеины низкой плотности
ЛПВП (HDL) – high-densitylipoproteins –липопротеины высокой плотности
ТГ (TG) – triacylglyceride – триацилглицериды
GWAS – genome-wide association studies – полногеномный поиск ассоциаций
IL6 – interleukin-6 – интерлейкин 6
SNP – single nucleotide polymorphism – однонуклеотидный полиморфизм
TC – total cholesterol – общий холестерин плазмы крови

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий [1]. На долю ИБС приходится более 2/3 случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Известно, что патогенетической основой болезни в подавляющем большинстве случаев является сужение или обструкция коронарных артерий сердца атеросклеротическими бляшками. Известные факторы риска развития ИБС подразделяют на модифицируемые и немодифицируемые. К первым относят курение, артериальную гипертензию, дислипопротеидемию, сахарный диабет, гиподинамию, ожирение, гипергомоцистеинемию, дефицит эстрогенов, применение гормональных противозачаточных средств и другие, ко вторым – пожилой возраст, принадлежность к мужскому полу, отягощенный семейный анамнез по ИБС. Однако ведущим фактором риска развития атеросклероза является гиперхолестеринемия, наличия которой достаточно для поражений сосудов даже при отсутствии других факторов риска [2]. В формировании гиперхолестеринемии и других форм дислипидемий принимают участие большое число генов, мутация или полиморфные варианты которых ответственны за генетически детерминированные нарушения липидного обмена, приводящие к атеросклеротическому поражению артерий [3].

Значение генетических факторов в развитии ИБС. Одни из первых данные о генетической природе ИБС были получены в результате семейных и близнецовых исследований. Так, в результате крупномасштабного исследования 20 966 близнецов удалось впервые обосновать наследственную природу развития ИБС. Было показано, что вероятность смерти от ИБС с учетом того, что близнец-партнер умер по причине данного заболевания, снижалась с

возрастом, особенно среди мужчин. Генетические влияния были более выраженными в случае смерти в молодом возрасте. Было показано, что наследуемость ИБС составила 0,57 среди близнецов мужского пола и 0,38 – среди близнецов женского пола [4]. В исследовании D. M. Lloyd-Jones с соавт. [5] было показано, что повышенный риск развития ИБС имеет место у индивидов, чьи родители страдали ИБС, что позволило правомерно говорить о семейной предрасположенности к болезни.

В последние десятилетия в связи с развитием биотехнологий и внедрением молекулярно-генетических методов в клинико-генетические исследования научное сообщество приблизилось к более глубокому пониманию механизмов регуляции липидного обмена и генетической природы развития ИБС. Классическими стали исследования, направленные на поиск генетических причин семейной гиперхолестеринемии. С помощью анализа сцепления генов удалось установить моногенную природу отдельных форм ИБС, развивающихся в результате наследования мутаций отдельных генов, принимающих непосредственное участие в регуляции липидного обмена [6–8]. В частности, M. A. Lehrman с соавт. [6] в американских семьях установили связь мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности с ослаблением рецептор-опосредованного захвата липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) крови гепатоцитами и формированием устойчивой гиперхолестеринемии. В дальнейшем L. F. Soria с соавт. [7] установили связь гиперхолестеринемии с носительством мутации гена *APOB*, кодирующего поверхностный аполипопротеид B, который обеспечивает сродство липопротеиновых частиц к тканям и их метаболизм. Достижением генетических исследований ИБС была идентификация гена *PCSK9* (данный ген кодирует белок, участвующий в регуляции обмена холестерина и жирных кислот), полиморфные варианты которого связаны с семейной гиперхолестеринемией [8]. В полногеномном ассоциативном исследовании и последующем мета-анализе было показано, что редкие генетические варианты, способные оказывать влияние на уровень холестерина плазмы, ЛПНП и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также их соотношение объясняют лишь небольшую долю генетической предрасположенности к ИБС [3, 9]. Крупнейшими генетическими исследованиями показано, что в значительной степени предрасположенность к ИБС обусловлена совокупным вкладом множества полиморфных вариантов генов, каждый из которых характеризуется относительно слабым или умеренным эффектом на развитие заболевания [3,10]. Следует отметить, что полиморфные варианты данных генов составляют полигенную основу предрасположенности к подавляющему числу случаев ИБС. К настоящему времени идентифицировано множество полиморфных вариантов генов, ассоциированных с риском развития полигенных форм ИБС [11]. Наиболее выраженными эффектами в отношении риска развития болезни обладали такие гены, как *PCSK9* [11–14], *LPA* [10], *NPC1L1* [15], *ST3GAL4* [16], генный кластер *APOE-C1-C2-C4* [17], *COBLL1* [15], *LRP4* [10], *STARD3* [18], *ABCA1* [10, 19], *SCARB1* [20-22], *CETP* [23,24], *PLTP* [25,26], LCAT [10]. Продукты экспрессии идентифицированных генов не ограничены влияниями на липидный обмен, а вовлечены в разнообразные молекулярные механизмы развития ИБС. В частности, установлено, что патогенетически значимыми для ИБС являются функционально значимые варианты генов, определяющих регуляцию межклеточных взаимодействий *(PPAP2B)*, процессинг и биодеградацию липопротеиновых рецепторов *(PCSK9)*, кодирующих рецептор IL6 *(IL6R)*, абсорбцию и секрецию холестерина *(ABCG5/G8)*, клеточный рост и дифференцировку *(MRAS)*, уровень продукции оксида азота, медиацию сигналов и уровень ответа на этот вазодилататор *(NOS3, GUCY1A3),* функционирование калиевых каналов *(KCNK5)*, фибринолиз *(PLG)*, активность тромбоцитов *(CDKN2BAS)*, гомеостаз внутриклеточного кальция *(ATP2B1)*, базальный уровень триглицеридов плазмы *(LPL, ZNF259 APOA5 APOC3)*, постишемический ангиогенез и реваскуляризацию *(ADAMTS7)*, модуляцию биоэлектрической активности миокарда *(KCNE2)* [27]. Таким образом, генетические факторы вносят достаточно ощутимый вклад в формирование генетической предрасположенности к коронарному атеросклерозу.

Гены регуляции липидного обмена как факторы риска ишемической болезни сердца. К настоящему моменту идентифицирован достаточно широкий спектр полиморфных вариантов генов, влияющих на липидный метаболизм и ассоциированных с развитием атеросклероза коронарных артерий. К генам, полиморфные варианты которых ассоциированы с наиболее выраженными влияниями на липидный обмен и риск развития ИБС, можно отнести: *PCSK9*, *LPA*, *NPC1L1*, *ST3GAL4*, *APOE-C1-C2-C4*, *COBLL1*, *LRP4*, *STARD3*, *ABCA1*, *SCARB1*, *CETP*, *LCAT* и *PLTP.* В таблице представлены сводные данные по результатам исследований ассоциаций полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена с развитием ИБС.

PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9) – ген, кодирующий фермент-гидролазу семейства пропротеиновых конвертаз подсемейства протеиназ K. Белок PCSK9 способен связываться с EGF-A-доменом рецептора ЛПНП и блокировать его активность. Снижение активности рецептора ЛПНП закономерно вызывает снижение метаболизма ЛПНП и гиперхолестеринемию. Уровень активности PCSK9 определяет базальную концентрацию холестерина в крови, делая его одним из важнейших регуляторов липидного гомеостаза [11]. Кроме того, ген участвует в регуляции синтеза аполипопротеина B [12]. Уровень PCSK9 в крови в значительной мере зависит для пола и возраста [28]. Ген локализован на хромосоме 1, p32.3, состоит из 12 экзонов, кодирующих гликопротеин, состоящий из 692 аминокислот. Ген *PCSK9* – высоко полиморфный. Установлена ассоциация полиморфного варианта rs17111503 гена *PCSK9* с развитием атеросклеротических поражений сосудов у китайцев [13, 14]. Также показано, что носители полиморфного варианта требуют специальной тактики для коррекции уровня холестерина в крови [29].

LPA – липопротеин (a) – ген, кодирующий аполипопротеин *a*, является основным компонентом соответствующего липопротеина (a). Он состоит из частицы ЛПНП и молекулы аполипопротеина (a), связанной через дисульфидную связь с апо B ЛПНП [30]. Ген расположен на длинном плече 6 хромосомы – 6q25-q26. Установлено, что полиморфный вариант rs1564348 гена *LPA* оказывает влияние на уровень общего холестерина плазмы по результатам независимых скрининговых исследований, проводимых в трех этнических группах (восточные азиаты, южные азиаты, афроамериканцы) [10,15].

Таблица

Ассоциация полиморфизмов генов липидного обмена с ИБС

Ген (полное название гена)	Биологическая функция, связь с нарушением липидного обмена	Полиморфный вариант, мажорный и минорный аллели	Популяция	Нарушения липидного обмена	Ассоциация с ИБС	Литературная ссылка
PCSK9	Рецептор-опосредованная блокада метаболизма ЛПНП, приводящая к гиперхолестеринемии. Регуляция синтеза аполипопротеина В	rs17111503 A, G	Китайцы	Повышение LDL Повышение TC	Да	[13] [14]
LPA	Закодированный белок составляет значительную часть липопротеина (а) и протеолитически расщепляется, что приводит к появлению фрагментов, которые прикрепляются к атеросклеротическим повреждениям и способствуют тромбогенезу	rs1564348 T, C	Европейцы, восточные и западные азиаты, афроамериканцы	Повышение TC Повышение LDL	Да	[10] [15]
NPC1L1	Гомеостаз холестерола: экскреция в желчь либо вторичное всасывание в кишечнике и транспорт в кровь	rs217406 T, G	Европейцы	Повышение LDL Повышение TC	Да	[15] [31] [32] [33]
ST3GAL4	Синтез ганглиозида GM3, регулирующего функциональную активность инсулиновых рецепторов	rs11220463 A, T	Европейцы	Повышение TC	Нет данных	[10] [16]
APOE-C1-C2-C4	Транспорт и перераспределение липидных фракций между липопротеинами. Регуляция активности липолиза липопротеинов в эндотелии сосудов	rs4420638 A, G	Китайцы, корейцы, северные финны	Повышение LDL Повышение TC Снижение HDL	Да	[17] [37] [38] [39]
COBLL1	Регуляция углеводного метаболизма посредством транспорта глюкозы в клетки	rs12328675 T, C	Европейцы, восточные и западные азиаты, афроамериканцы	Повышение HDL	Нет данных	[15]
LRP4	Рецептор катенинового пути сигнальной передачи Wnt. Метаболизм кальция	rs3136441 T, C	Европейцы, восточные и западные азиаты, афроамериканцы	Повышение HDL	Нет данных	[10]
STARD3	Регуляция внутриклеточного распределения холестерина, липидного метаболизма и стероидогенеза	rs881844 G, C	Европейцы, восточные и западные азиаты, афроамериканцы	Снижение HDL	Нет данных	[10] [18] [44]
ABCA1	Регуляция внутриклеточного потока липидов, связывание фосфолипидов и холестерола в апо-А1 и апо-Е, образование ЛПВП	rs1883025 C, T	Европейцы, восточные и западные азиаты, афроамериканцы	Снижение HDL Снижение TC	Нет	[7] [10] [19] [48]
SCARB1	Утилизация ЛПВП, свободных фосфолипидов, фосфатидилсерина, апоптотических телец из крови	rs838880 T, C	Североамериканцы, европейцы, восточные и западные азиаты, афроамериканцы	Снижение HDL	Нет данных	[10] [20] [21] [22]
CETP	Перераспределение ТАГ из ЛПВП в ЛПОНП и ЛПНП	rs3764261 C, A	Европейцы, восточные и западные азиаты, афроамериканцы	Повышение HDL Снижение LDL Повышение TC Снижение TG	Нет	[10] [23] [24]
PLTP	Перераспределение ТАГ из ЛПОНП, ЛПНП в ЛПВП	rs6065906 T,C	Европейцы, восточные и западные азиаты, афроамериканцы	Повышение HDL Снижение TG	Нет данных	[10] [25] [26]
LCAT	Центральный фермент во внеклеточном метаболизме липопротеинов плазмы. Превращает холестерин и фосфатидилхолины (лецитины) в сложные эфиры холестерина и лизофосфатидилхолины на поверхности ЛПВП и ЛПНП	rs16942887 G, A	Афроамериканцы, восточные и южные азиаты	Снижение HDL	Нет	[10]

NPC1L1 (Ниманн-Пика С1-подобный белок) – ген, кодирующий мембранный транспортный белок, обеспечивающий везикулярный эндоцитоз свободного холестерина и альфа-токоферола. Ген экспрессируется в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта и печени. В гепатоцитах NPC1L1 регулирует экскрецию холестерина в желчь [16]. В энтероцитах тонкого кишечника функция белка иная – он обеспечивает вторичное поглощение и транспорт холестерина в кровь. Ген *NPC1L1* локализован на хромосоме 7p13. По данным исследований европейской популяции было показано, что редкие аллели данного гена, а именно 18A>C, L272L, V1296V и 28650A>G, достоверно повышают риск смерти от ИБС [31]. Примечательно, что 24 из 34 частых полиморфных вариантов гена *NPC1L1* ассоциированы с повышенным риском возникновения развития ИБС в европейской популяции [32, 33].

ST3GAL4 (CMP-N-ацетилнейраминат-бета-галактозамид-альфа-2, 3-сиалилтрансфераза 4) – ген, кодирующий гликозилирующий мембранный белок II типа. ST3GAL4 локализуется внутриклеточно на мембранах аппарата Гольджи и способен секретироваться во внеклеточную среду после посттрансляционной модификации и протеолиза. Белок выполняет каталитическую функцию в образовании ганглиозида GM3, используя лактозилцерамид в качестве субстрата. Интересным является факт того, что повышение уровня GM3 приводит к дисфункции инсулиновых рецепторов на мембране и вторичной инсулинорезистентности в эксперименте [34], что указывает на потенциальную взаимосвязь данного гена с нарушениями липидного и углеводного обмена при ИБС и сахарном диабете 2 типа. Ген расположен на 11 хромосоме в участке q24.2. Полиморфный вариант rs11220463 ассоциирован с повышенной активностью VIII фактора свертывания крови [35], а также с риском образования аневризмы брюшной аорты, развития ИБС и артериальной гипертензии, причем патогенетической основой указанных нарушений является дизрегуляция протеолитических путей, асептическое воспаление и нарушение структуры матрикса артериальной стенки [16, 36].

APOE-C1-C2-C4 (аполипопротеины E-C1-C2-C4) представляет собой кластер генов, кодирующих низкомолекулярные аполипопротеины семейства C, являющиеся поверхностными частицами хиломикронов, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛПВП. Генный кластер аполипопротеинов *APOE-C1-C2-C4* локализован на хромосоме 19q13.32. Функции аполипопротеинов многообразны. Апо-C1 ингибирует CEPT (транспортный белок плазмы, обеспечивающий перенос сложных эфиров холестерина и триглицеридов между липопротеинами) посредством изменения электрического заряда молекул ЛПВП. Апо-C2 активирует фермент липазу липопротеинов в капиллярах, которая гидролизует триглицериды до свободных жирных кислот, тем самым регулируя катаболическую активность клеток. Апо-C3, напротив, ингибирует липазу липопротеинов в поджелудочной железе, печени и эндотелии сосудов. Апо-C3 экспрессируется в составе ЛПОНП. Установлено, что полиморфизм rs4420638 ассоциирован с риском развития ИБС в китайской популяции [17]. Установлена ассоциация данного полиморфизма с уровнями общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП и ТГ в популяции северных финнов [37]. По данным You Li с соавт., rs4420638 ассоциирован с уровнями ТГ и ЛПВП у долгожителей Бамы [38]. В корейской популяции установлена ассоциация данного полиморфизма с уровнями ЛПНП и ЛПВП [39].

COBLL1 (Cordon-bleuprotein-like) – ген, кодирующий белок, который обнаружен в клетках всех типов тканей. Данные о молекулярном механизме влияния продукта этого гена на липидный обмен в литературе отсутствуют. Ген расположен на 2 хромосоме, q24.3. Полиморфный вариант rs12328675 связан с повышением уровня ЛПВП по результатам скринингового исследования в европейской популяции [15]. A. Albrechtsen с соавт. в своем исследовании не выявили связи данного полиморфизма с уровнем ТГ натощак [40].

LRP4 (белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности 4) – ген, кодирующий белок, который участвует в сигнальном каскаде Wnt – одном из наиболее консервативных внутриклеточных сигнальный путей. Комплекс Wnt посредством аппарата Гольджи секретируется во внеклеточную среду, где он выступает важным участником процесса межклеточной передачи сигналов. Рецепторами Wnt выступают трансмембранные белки Frizzled и рецепторы липопротеинов LRP4, LRP5, LRP6 [41]. Ген локализован на хромосоме 11p11.2. Изменение структуры гена *LRP4* с последующей модуляцией каскада Wnt приводит к нарушениям структуры и кальцификации крупных артерий, в том числе коронарных [42]. Полиморфный вариант rs3136441 связан со снижением ЛПВП плазмы крови и риском развития ИБС [10,15].

STARD3 (StAR-родственный переносчик липидов-содержащий 3). Белковый продукт гена *STARD3* локализуется в мембранах поздних эндосом и участвует во внутриклеточном распределении холестерина, главным образом, в митохондрии для энергетических потребностей клетки, отчасти – в систему внутриклеточных цистерн и аппарат Гольджи для стероидогенеза [43]. Ген *STARD3* локализован на хромосоме 17, q12. Полиморфный вариант rs881844 ассоциирован со снижением уровня ЛПВП и гипертриглицеридемией плазмы крови [18]. L. M. Raffield с соавт. показали, что данный полиморфизм влияет только на уровень ЛПВП [44].

ABCA1 (АТФ-связывающий кассетный транспортер A1) – основной регулятор холестеринового и фосфолипидного гомеостаза клетки. Белок ABCA1 с молекулярной массой 220 кДа экспрессируется во всех видах тканей, причем в наибольшем количестве содержится в тканях, участвующих в эндогенном метаболизме липидов: в печени, тонком кишечнике, жировой ткани [45]. Внутри клетки ABCA1 выполняет функцию распределителя потока эндогенных липидов между аппаратом Гольджи и клеточной мембраной, внеклеточно ABCA1 регулирует связывание фосфолипидов и холестерола в апо-A1 и апо-E, которые затем образуют ЛПВП. Уровень экспрессии ABCA1 регулируется внутриклеточным содержанием жирных кислот, холестерина, некоторых цитокинов и цАМФ, а нарушение регуляции сопровождается утратой клеткой способности эффективно распределять липидные фракции, что отчетливо наблюдается в стареющих макрофагах [46, 47]. Ген ABCA1 локализован на хромосоме 9q31.1. Полногеномное исследование установило, что полиморфизм гена rs1883025 ассоциирован со снижением ЛПВП плазмы крови и повышенным риском развития ИБС [7, 19, 48].

SCARB1 (рецептор-«мусорщик» класса BI типа 1) – интегральный мембранный рецептор для ЛПВП, который экспрессируется во всех тканях, но в наибольших количествах – в печени. Благодаря SCARB1 липопротеины высокой плотности улавливаются печеночными клетками, чем обеспечивается утилизация сложных эфиров холестерина из крови. Факультативными лигандами для рецептора служат также фосфолипиды, фосфатидилсерин, апоптотические тельца. Кодирующий ген локализуется на хромосоме 12 в сегменте q24.31. Полиморфный вариант rs838880 гена *SCARB1* обусловливает снижение уровня экспрессии рецептора [20] и ассоциирован с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии [10, 20–22].

CETP (белок-транспортер эфиров холестерина) представляет собой транспортный белок эфиров холестерина – фермент, ответственный за перераспределение сложных эфиров холестерина и триглицеридов между ЛПОНП, ЛПНП из ЛПВП. Снижение уровня CETP приводит к увеличению количества ЛПВП. Ген *CETP* расположен на хромосоме 16, q13. Полиморф-

ный вариант rs3764261 ассоциирован с ИБС в исследованиях, проводимых для китайской [23] и индийской популяций [24]. Была выявлена связь данного полиморфизма с ИБС в японской популяции [49, 50]. В латвийской популяции эту взаимосвязь обнаружили I. Radovica с соавт. [51]. У взрослого населения США ассоциацию rs3764261 с липидным обменом выявили M. H. Chang с соавт. [52].

LCAT (лецитин-холестерин ацилтрансфераза) – гликопротеин, синтезируемый печенью и циркулирующий в плазме, обратимо связываясь с ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП. Располагаясь на поверхности липопротеинов, катализирует этерификацию свободного холестерина плазмы в более гидрофобный сложный эфир, который легко секвестрируется в ядро липопротеиновой частицы. Существует две формы белка: αLCAT, располагающийся преимущественно на поверхности ЛПВП, и βLCAT, связывающийся с ЛПОНП и ЛПНП. Локализация гена – 16q22.1. Существует множество полиморфизмов в данном гене. Сведения о влиянии SNPrs16942887 гена *LCAT* на уровень ЛПВП крови противоречивы. В полногеномном исследовании, проведенном T. M. Teslovich с соавт. [10], было показано, что данный SNP представляет собой самый мощный фактор, ответственный за изменение уровня холестерина ЛПВП. В исследовании C. L. Haase с соавт. [53] на выборке из 54 500 человек было показано, что вариации в гене *LCAT* ассоциированы скорее с пониженным уровнем ЛПВП, но не с повышенным риском инфаркта миокарда.

PLTP (белок-транспортер фосфолипидов) представляет собой транспортер фосфолипидов – фермент, осуществляющий перераспределение триглицеридов из ЛПОНП, ЛПНП в пользу ЛПВП для последующего транспорта и метаболизма в печени. В плазме белок присутствует в двух изоформах: активной и неактивной. Ген *PLTP* расположен на хромосоме 20, q13.12. Полиморфный вариант rs6065906 обеспечивает повышение уровня ЛПВП и снижение триглицеридов плазмы [25, 10], вероятно, за счет биологической плейотропии гена *PLTP* [26].

Заключение. Основными метаболическими изменениями, лежащими в основе развития ИБС, являются нарушения липидного обмена или дислипопротеинемии, которые находятся под контролем различных полиморфных вариантов генов. Предрасположенность к подавляющей части форм ИБС обусловлена именно совокупным вкладом множества полиморфных вариантов генов, каждый из которых характеризуется относительно слабым или умеренным эффектом на липидный метаболизм и развитие заболевания. Однако многочисленные исследования, направленные на подтверждение выявленных ассоциаций ИБС с отдельными генами-кандидатами, показали низкую степень воспроизводимости результатов в различных популяциях мира. Так, рядом исследователей выявлены и значительные различия в генетической структуре и вкладе отдельных генов в патогенез ИБС в европейской и азиатской популяциях [54, 54, 56]. Низкая воспроизводимость генетических ассоциаций может объясняться различиями не только в генетической структуре между популяциями, но и влияниями разнообразных средовых факторов риска. В этой связи изучение генетической структуры российских популяций в контексте её влияния на риск развития ИБС открывает широкие возможности для широкомасштабного скрининга генетических маркеров и мониторинга основных маркеров с целью первичной профилактики болезни в Российской Федерации.

Литература/References

1. World Health Organization & Candau, Marcolino Gomes. (1966). The work of WHO, 1965: annual report of the Director-General to the World Health Assembly and to the United Nations. World Health Organization.
2. Ridker P., Libby P. Risk factors for atherothrombotic disease. In Zipes D. et al. (eds): Braunwald's Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005.
3. Watkins H., Farrall M. Genetic susceptibility to coronary artery disease: from promise to progress. *Nat. Rev. Genet.* 2006;7(3):163-173. https://doi.org/10.1038/nrg1805
4. Zdravkovic S., Wienke A., Pedersen N. L. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20966 Swedish twins. *J. Intern. Med.* 2002;252(3):247-254.
5. Lloyd-Jones D. M., Nam B. H. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA.*2004;291(18):2204-2211. https://doi.org/10.1001/jama.291.18.2204
6. Lehrman M. A., Schneider W. J. Mutation in LDL receptor: Alu-Alu recombination deletes exons encoding transmembrane and cytoplasmic domains. *Science.*1985;227(4683):140-146.
7. Soria L. F., Ludwig E. H., Clarke H. R. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*1989;86(2):587-591.
8. Abifadel M., Varret M., Rabes J. P. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat. Genet.* 2003;34(2):154-156. https://doi.org/10.1038/ng1161
9. Bush W. S., Moore J. H. Chapter 11: Genome-wide association studies. *PLoSComput. Biol.* 2012;8(12):e1002822. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002822
10. Teslovich T. M., Musunuru K., Smith A. V. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature.* 2010;466(7307):707-713. https://doi.org/10.1038/nature09270
11. Webb T. R., Erdmann J., Stirrups K. E., Stitziel N. O., Masca N. G. D. [et al.]. Welcome Trust Case Control Consortium; MORGAM Investigators; Myocardial Infarction Genetics and CARDIoGRAM Exome Consortia Investigators. Systematic Evaluation of Pleiotropy Identifies 6 Further Loci Associated With Coronary Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*2017;69:823-836. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.056
12. Sun X. M., Eden E. R., Tosi I., Neuwirth C. K., Wile D. [et al.]. Evidence for effect of mutant PCSK9 on apolipoprotein B secretion as the cause of unusually severe dominant hypercholesterolaemia. *Hum. Mol. Genet.* 2005;14:1161–1169. https://doi.org/10.1093/hmg/ddi128
13. Han D. F., Ma J. H., Hao C. G., Tuerhong Tuerxun, Du L., Zhang X. N. Association and differences in genetic polymorphisms in PCSK9 gene in subjects with lacunar infarction in the Han and Uygur populations of Xinjiang Uygur Autonomous Region of China. *Neural. Regen. Res.* 2017;12(8):1315-1321. https://doi.org/10.4103/1673-5374.213552
14. Keenan T. E., Rader D. J. Genetics of Lipid Traits and Relationship to Coronary Artery Disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2013;15(9):10. https://doi.org/10.1007/s11886-013-0396-9
15. Willer C. J., Schmidt E. M., Sengupta S. Discovery and Refinement of Loci Associated with Lipid Levels. *Nat. gen.*2013;45(11):1274-1283. https://doi.org/10.1038/ng.2797
16. van 't Hof F. N., Ruigrok Y. M., Baas A. F. Impact of inherited genetic variants associated with lipid profile, hypertension, and coronary artery disease on the risk of intracranial and abdominal aortic aneurysms. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2013;6(3):264-270. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000022
17. Zhao C., Zhu P., Shen Q., Jin L. Prospective association of a genetic risk score with major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(51):e9473. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009473

18. Johansen C. T., Hegele R. A. The complex genetic basis of plasma triglycerides. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2012;3:227-234. https://doi.org/10.1007/s11883-012-0243-2
19. Oram J. F., Vaughan A. M. ATP-Binding cassette cholesterol transporters and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2006;99:1031-1043. https://doi.org/10.1161/01.RES.0000250171.54048.5c
20. Howson J. M. M., Zhao W., Barnes D. R. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial wall-specific mechanisms. *Nat. gen.* 2017;49(7):1113-1119. https://doi.org/10.1038/ng.3874
21. Vickers K. C., Rodriguez A. Human Scavenger Receptor Class B Type I Variants, Lipid Traits, and Cardiovascular Disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.*2014;7(6):735-737. https://dx.doi.org/10.1161%2FCIRCGENETICS.114.000929
22. Niemsiri V., Wang X., Pirim D. Impact of Genetic Variants in Human Scavenger Receptor Class B Type I (SCARB1) on Plasma Lipid Traits. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2014;7(6):838-847. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.114.000559
23. Mirmiran P., Esfandiar Z., Hosseini-Esfahani F. Genetic variations of cholesteryl ester transfer protein and diet interactions in relation to lipid profiles and coronary heart disease: a systematic review. *Nutrition & Metabolism.* 2017;14:77. https://doi.org/10.1186/s12986-017-0231-1
24. Walia G. K., Gupta V., Aggarwal A. Association of Common Genetic Variants with Lipid Traits in the Indian Population. *PLoS One.* 2014;9(7):e101688. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101688
25. Johansen C. T., Kathiresan S., Hegele R. A. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J. Lipid. Res.*2011;52(2):189-206. https://doi.org/10.1194/jlr.R009720
26. Ligthart S., de Vries P. S., Uitterlinden A. G. Pleiotropy among common genetic loci identified for cardiometabolic disorders and C-reactive protein. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118859. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118859
27. McPherson R., Tybjaerg-Hansen A. Genetics of coronary artery disease. *Circ. Res.* 2016;19:118(4):564-578. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306566
28. Baass A., Dubuc G., Tremblay M., Delvin E. E., O'Loughlin J., Levy E. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents. *Clin. Chem.* 2009;55(9):1637-1645. https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.126987
29. De Castro-Orós I., Solà R., Valls R. M., Brea A., Mozas P. [et al.]. Genetic Variants of LDLR and PCSK9 Associated with Variations in Response to Antihypercholesterolemic Effects of Armolipid Plus with Berberine. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150785. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150785
30. Paththinige C. S., Sirisena N. D., Dissanayake V. Genetic determinants of inherited susceptibility to hypercholesterolemia – a comprehensive literature review. *Lipids Health Dis.* 2017;16:103. https://doi.org/10.1186/s12944-017-0488-4
31. Polisecki E., Peter I., Simon J. S. [et al.] Genetic variation at the NPC1L1 gene locus, plasma lipoproteins, and heart disease risk in the elderly. *J. Lipid. Res.*2010;51(5):1201-1207. https://doi.org/10.1194/jlr.P001172
32. Temel R. E., Tang W., Ma Y., Rudel L. L. Hepatic Niemann-Pick C1-like 1 regulates biliary cholesterol concentration and is a target of ezetimibe. *J. Clin. Invest.* 2007;117(7):1968-1978. https://doi.org/10.1172/JCI30060
33. Muendlein A., Leiherer A., Saely C. H. Common single nucleotide polymorphisms at the NPC1L1 gene locus significantly predict cardiovascular risk in coronary patients. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):340-345. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.011
34. Inokuchi J. Physiopathological function of hematoside (GM3 ganglioside). *Physic. and Biol. Sciences.* 2011;87(4):179-198. https://doi.org/10.2183/pjab.87.179
35. Song J., Xue C., Preisser J. S. Association of Single Nucleotide Polymorphisms in the ST3GAL4 Gene with VWF Antigen and Factor VIII Activity. *PLoS One.* 2016;11(9):e0160757. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160757
36. Harrison S. C., Holmes M. V. Genetic association of lipids and lipid drug targets with abdominal aortic aneurysm: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2018;3(1):26-33. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.4293
37. O'Reilly P. F., Hoggart C. J., Pomyen Y., Calboli F. C., Elliott P. [et al.]. MultiPhen: joint model of multiple phenotypes can increase discovery in GWAS. *PLoS One.* 2012;7:234861. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034861
38. Li Y., Huang Y., Liang X., Long B., Chen S. [et al.]. Apolipoprotein C-I polymorphism and its association with serum lipid land longevity in the Bama population. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2017;14:505. https://doi.org/10.3390/ijerph14050505
39. Kim T., Park A. Y., Baek Y., Cha S. Genome-wide association study reveals four loci for lipid ratios in the Korean population and the constitutional subgroup. *PLoS One.* 2017;12(1):e0168137. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168137
40. Albrechtsen A. Exome sequencing-driven discovery of coding polymorphisms associated with common metabolic phenotypes. *Diabetologia.* 2013;56:298-310. https://doi.org/10.1007/s00125-012-2756-1
41. Ahn Y., Sims C., Murray M. J. Multiple modes of LRP4 function in modulation of Wnt/β-catenin signaling during tooth development. *Development.* 2017;144(15):2824-2836. https://doi.org/10.1242/dev.150680
42. St Hilaire C., Ziegler S. G., Markello T. C.NT5E mutations and arterial calcifications. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:432-442. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912923
43. Alpy F. The steroidogenic acute regulatory protein homolog MLN64, a late endosomal cholesterol-binding protein. *J. Biol. Chem.* 2001;276:4261-4269. https://doi.org/10.1074/jbc.M006279200
44. Raffield L. M., Cox A. J., Hsu F. C., Ng M. C., Langefeld C. D. [et al.]. Impact of HDL genetic risk scores on coronary artery calcified plaque and mortality in individuals with type 2 diabetes from the Diabetes Heart Study. *Cardiovasc.Diabetol.* 2013;12:95-10.1186/1475-2840-12-95
45. Baldán A., Bojanic D. D., Edwards P. A. The ABCs of sterol transport. *J. Lipid Res.* 2009;50:S80–S85. https://doi.org/10.1194/jlr.R800044-JLR200
46. Yokoyama S. ABCA1 and biogenesis of HDL. *J. Atheroscler. Thromb.* 2006;13(1):1-15.
47. Sene A., Khan A. A., Cox D. Impaired cholesterol efflux in senescent macrophages promotes age-related macular degeneration. *Cell Metab.* 2013;17(4):549-561. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.009
48. Kathiresan S., Willer C., Peloso G. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat. Genet.* 2009;41:56-65. https://doi.org/10.1038/ng.291
49. Hiura Y., Shen C. S., Kokubo Y., Okamura T., Morisaki T. Identification of genetic markers associated with high-density lipoprotein-cholesterol by genome-wide screening in a Japanese population: the Suita study. *Circ. J.* 2009;73(6):1119-1126.
50. Takeuchi F. Association of genetic variants influencing lipid levels with coronary artery disease in Japanese individuals. *PLoS One.* 2012;7:e46385. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046385
51. Radovica I., Fridmanis D., Vaivade I., Nikitina-Zake L., Klovins J. The association of common SNPs and haplotypes in CETP gene with HDL cholesterol levels in Latvian population. *PLoS One.* 2013;8(5):e64191. https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0064191
52. Chang M. H., Ned R. M., Hong Y., Yesupriya A., Yang Q. acial/ethnic variation in the association of lipid-related genetic variants with blood lipids in the US adult population. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011;4(5):523-533. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.959577
53. Haase C. L., Tybjaerg-Hansen A., Qayyum A. A., Schou J., Nordestgaard B. G., Frikke-Schmidt R. LCAT, HDL cholesterol and ischemic cardiovascular disease: a Mendelian randomization study of HDL cholesterol in 54,500 individuals. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 2012;97(2):E248-56. https://doi.org/10.1210/jc.2011-1846
54. Jayashree S., Arindam M. and Vijay K. V. 2015 Genetic epidemiology of coronary artery disease: an Asian Indian perspective. *J. Genet.* 2015;94(3):539-549.
55. Khera A. V., Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat. Rew. Genet.* 2017;18(6):331-344. https://doi.org/10.1038/nrg.2016.160
56. Mehta N. N. A Genome-Wide Association Study in Europeans and South Asians Identifies Five New Loci for Coronary Artery Disease. *Nat. Genet.* 2011;43(4):465-466. https://doi.org/10.1038/ng.782

Сведения об авторах:

Чурилин Михаил Иванович, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии; тел.: 89510870278; e-mail: mpmi2@yandex.ru

Кононов Станислав Игоревич, ассистент кафедры фармакологии; тел.: 89606808414; e-mail: ck325@yandex.ru

Маль Галина Сергеевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии; тел.: 89606761698; e-mail: mgalina.2013@mail.ru

Полоников Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии; тел.: 89606991992; e-mail: polonikov@rambler.ru

Лазаренко Виктор Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, ректор; тел.: (4712)588132; e-mail: kurskmed@mail.ru

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616-071.2
DOI – http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14101
ISSN – 2073-8137

АБДОМИНАЛЬНАЯ БОЛЬ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В. М. Нечаев, И. В. Дамулин, С. А. Баранов, Ю. О. Шульпекова, Е. К. Баранская, И. Р. Попова, Н. П. Макеева, С. С. Кардашева

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Россия

ABDOMINAL PAIN RELATED TO PATHOLOGY OF PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM

Nechayev V. M., Damulin I. V., Baranov S. A., Shulpekova Yu. O., Baranskaya E. K., Popova I. R., Makeeva N. P., Kardasheva S. S.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia

Приведена характеристика наиболее распространенных типов абдоминальной боли, обусловленных заболеваниями периферической нервной системы. У 2–5 % пациентов с хронической болью в животе она исходит из брюшной стенки, причем нередко ошибочно трактуется как признак функционального заболевания органов пищеварения. Причиной такой боли могут быть нейропатические процессы – синдром ущемления переднего кожного нерва, «синдром скользящего ребра». Абдоминальная боль может выступать как симптом дискогенной и посттравматической радикулопатии в нижнегрудном отделе позвоночника, невропатии при сахарном диабете, порфирии, свинцовой интоксикации, периферической сенсорной невропатии, постгерпетической невропатии. В части случаев чувствительные нарушения могут сочетаться с сегментарным парезом брюшных мышц и нарушением вегетативной регуляции внутренних органов (вплоть до кишечной псевдообструкции), что затрудняет диагностику. В лечении нейропатической боли в зависимости от ситуации применяют блокаду местным анестетиком, ненаркотические анальгетики, антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Ключевые слова: абдоминальная боль, нейропатическая боль, синдром ущемления переднего кожного нерва, «синдром скользящего ребра», радикулопатия в грудном отделе позвоночника, автономная невропатия, диабетическая радикулопатия, постгерпетическая невропатия

The article revises the most prevalent types of abdominal pain related to peripheral nervous system pathology. In 2–5 % of cases chronic abdominal pain originates from abdominal wall and could be misdiagnosed as a feature of functional gastrointestinal disease. Pain coming from the abdominal wall may be a manifestation of neuropathic processes such as anterior cutaneous nerve entrapment syndrome and sliding rib syndrome. Abdominal pain may be a symptom of discogenic and posttraumatic lower thoracic radiculopathy, diabetic neuropathy, porphyria, lead intoxication, peripheral sensory neuropathy, postherpetic neuropathy. In some cases, sensitive disorders can be combined with segmental paresis of the abdominal muscles and a violation of the vegetative regulation of the internal organs (up to intestinal pseudo-obstruction), which makes diagnosis difficult. Local anesthesia, non-narcotic analgesics, anticonvulsants, tricyclic antidepressants and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors may be used in the treatment of neuropathic pain according to circumstances.

Keywords: abdominal pain, neuropathic pain, anterior cutaneous nerve entrapment syndrome, «slipping rib syndrome», thoracic radiculopathy, autonomic neuropathy, diabetic radiculopathy, postherpetic neuropathy

Для цитирования: Нечаев В. М., Дамулин И. В., Баранов С. А., Шульпекова Ю. О., Баранская Е. К., Попова И. Р., Макеева Н. П., Кардашева С. С. АБДОМИНАЛЬНАЯ БОЛЬ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019;14(2):407-412. DOI – http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14101