

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ
ВЕНОЗНОМ ТРОМБОЭМБОЛИЗМЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИЗУЧЕНИЯ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Полякова А. П., Блинов М. Н., Каргин В.Д., Капустин С. И.

ФГУ "Российский НИИ гематологии и трансфузиологии" ФМБА России

г. Санкт-Петербург, ул. 2-Советская, д.16, тел. (812) - 717- 19-37,

a.polyakova9285@gmail.com

Резюме. Венозные тромбозы и тромбоэмболии относятся к числу наиболее распространенных и социально значимых заболеваний в индустриально развитых странах. Патогенез венозного тромбоэмболизма (ВТ) носит многофакторный характер. Наряду с «классическими» факторами риска, известен ряд генетических детерминант, ассоциированных с повышенной индивидуальной склонностью к развитию ВТ и обозначаемых термином «наследственная тромбофилия». Частота обнаружения этих генетических вариантов у больных с ВТ не превышает 50%, а около одной трети всех случаев ВТ возникают на фоне отсутствия какого-либо из известных факторов риска, что указывает на перспективность дальнейшего изучения молекулярных механизмов патогенеза данного заболевания. Важным условием развития тромботического процесса, независимо от его локализации, является поражение сосудистой стенки (в первую очередь, эндотелия), приводящее к формированию эндотелиальной дисфункции (ЭД). В настоящее время под этим термином понимают состояние эндотелия, сопровождающееся вазоконстрикцией и усиленной выработкой веществ, обладающих провоспалительными и протромботическими свойствами. На целостность и функциональную активность эндотелия могут оказывать влияние различные факторы. Среди наиболее вероятных механизмов развития ЭД называют: повреждение эндотелиальных клеток в условиях оксидативного стресса и гипергомоцистеинемии; нарушение регуляции процессов вазоконстрикции и вазодилатации; активация локального иммунного ответа и формирование провоспалительного статуса. В данной работе рассмотрены молекулярно-генетические аспекты некоторых биохимических процессов, которые могут участвовать в формировании эндотелиальной дисфункции и предрасполагать к развитию ВТ.

Ключевые слова: венозный тромбоэмболизм, эндотелий, дисфункция, ген, полиморфизм.

**MOLECULAR MECHANISMS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN VENOUS
THROMBOEMBOLISM: THE PRESENT STATE AND PERSPECTIVES OF
INVESTIGATION**

Polyakova A. P., Blinov M. N., Kargin V. D., Kapustin S. I.
*Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology,
2-Sovetskaya, 16, Saint-Petersburg, Russia, Tel. (812)-717-19-37
a.polyakova9285@gmail.com*

Abstract. Venous thromboembolism (VT) composes one of the most common groups of socially meaningful diseases in industrialized countries and is known as a multifactorial disease. Along with the classical risk factors, there are several genetic determinants of increased tendency to develop VT, which presence is described by the term “inherited thrombophilia”. The frequency of these pathological variants in patients with VT does not exceed 50%. Moreover, about one third of all VT cases appear without any known risk factor. Therefore, further studies on molecular mechanisms of VT are needed. The damage of the vessel wall, mainly endothelium layer, is described as an endothelial dysfunction and postulated to be an important step in the initiation of thrombosis. Different pathological processes could influence the integrity and functional activity of endothelium. The most probable mechanisms underlying endothelial cells injury or/and functional impairment in VT is an oxidative stress and hyperhomocysteinemia, a disturbance of a balance between vasoconstriction and vasodilatation processes, a development of proinflammatory immune response. In this study, we discuss the molecular genetic aspects of the above mentioned mechanisms which can participate in the development of endothelial dysfunction and, thus, increase the risk of VT.

Key words: venous thromboembolism, endothelium, dysfunction, gene, polymorphism.

Тромбоэмболические заболевания являются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения в России, странах Европы и США. Частота возникновения венозного тромбоэмболизма в общей популяции составляет 1-3 случая на тысячу жителей ежегодно [1-4]. При этом отмечается неуклонный рост заболеваемости ВТ в группе лиц молодого (до 45 лет) возраста, составляющих наиболее активную и трудоспособную часть населения. Наиболее частыми клиническими проявлениями ВТ являются тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии.

Патогенез ВТ носит многофакторный характер: “классическими” факторами риска его возникновения являются травма, иммобилизация, хирургическое вмешательство, некоторые аутоиммунные и онкологические заболевания. Кроме того, у женщин вероятность развития ВТ увеличивается при беременности, в послеродовом периоде, а также на фоне приема оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии [5, 6]. Помимо указанных “приобретенных” факторов риска, большое значение в

развитии тромботической патологии имеет наследственная предрасположенность. Известен ряд мутаций в генах, кодирующих различные компоненты плазменного звена гемостаза, носительство которых ассоциируется с повышенным риском развития ВТ и характеризуется термином “наследственная тромбофилия” [6-9]. Частота обнаружения этих генетических вариантов у больных с ВТ составляет менее 50% [10]. По данным Pradoni P. et al., около одной трети всех случаев ВТ возникают на фоне отсутствия какого-либо из известных факторов риска [5]. Таким образом, дальнейшее выяснение молекулярных механизмов патогенеза ВТ представляется весьма перспективным.

В последние годы все чаще поднимается вопрос о взаимосвязи между венозными и артериальными тромбозами. В частности, P. Pradoni et al. в 2003 году обнаружили, что у пациентов с идиопатическим тромбозом глубоких вен нижних конечностей чаще, чем в контрольной группе наблюдаются признаки поражения артериальной стенки. При этом клинических проявлений атеросклероза не было отмечено ни в одной из исследуемых групп [5]. В результате последующих исследований в этой области, был выявлен ряд механизмов, возможно, общих в патогенезе как артериального, так и венозного тромбоза. Одним из таких механизмов признается эндотелиальная дисфункция (ЭД) [11, 12]. Несмотря на то, что поражение сосудистой стенки является обязательной предпосылкой тромботического процесса, в течение долгого времени значение ЭД рассматривалось, в основном, применительно к артериальным тромбозам. Однако результаты проведенных в последние годы исследований ясно свидетельствуют о важной роли этого компонента триады Вирхова в развитии ВТ [13, 14]. Первоначально под ЭД понимали лишь нарушение тонуса сосудов с преобладанием вазоконстрикции над вазодилатацией. В настоящее же время это понятие расширено и обозначает состояние эндотелия, сопровождающееся вазоконстрикцией и усиленной выработкой веществ, обладающих провоспалительными и протромботическими свойствами [15].

Эндотелий представляет собой тонкий монослой эпителиальных клеток мезенхимального происхождения, отделяющий кровоток от более глубоких слоев стенки сосуда. Он выполняет не только барьерную функцию, но и является крупнейшим паракринным органом, играющим важную роль в поддержании сосудистого гомеостаза, тонуса и анатомической структуры сосудистой стенки [16, 17]. Эти функции эндотелий осуществляет за счет синтеза ряда биологически активных веществ, таких как оксид азота (NO), простациклин, натрийуретический пептид, эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан A₂, факторы роста и пролиферации сосудов [16, 18]. Для оценки функциональной активности эндотелия и выявления ЭД в клинической практике используются инструментальные методы (прямая плетизмография, ультразвуковая диагностика), исследование эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью фармакологических проб

(например, с ацетилхолином), пробы с реактивной гиперемией, холодным или ментальным стрессом. Другим методом оценки выраженности ЭД является лабораторная диагностика, основанная на оценке содержания в крови веществ, синтезируемых эндотелием. По данным Н.Н. Петрищева [18], они обладают неодинаковой диагностической ценностью, поскольку значительная часть этих веществ образуется не только в эндотелии, но и в других клетках. Среди наиболее значимых и специфичных маркеров ЭД называют десквамированные эндотелиальные клетки, растворимые молекулы адгезии (sICAM-1, sVCAM-1), тромбомодулин, эндотелиальный рецептор протеина С и некоторые другие. В качестве косвенного метода оценки состояния сосудистой стенки может служить исследование содержания в крови веществ, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с выраженностью ЭД. К таким факторам относятся, например, холестерин, гомоцистеин, С-реактивный белок, ангиотензин II [18].

Несмотря на многочисленные исследования последних лет, механизмы развития ЭД до сих пор до конца не выяснены. Считается, что она имеет комплексную природу, так как очень многие биохимические процессы оказывают влияние на целостность и функциональную активность эндотелия. Наиболее вероятными механизмами развития ЭД считаются: повреждение эндотелиальных клеток в условиях оксидативного стресса и гипергомоцистеинемии (ГГц) – повышенного уровня гомоцистеина в плазме крови; нарушение регуляции процессов вазоконстрикции и вазодилатации вследствие снижения продукции и/или биодоступности NO; активация локального иммунного ответа и формирование провоспалительного статуса [15, 16, 19-23].

Гипергомоцистеинемия является доказанным фактором риска ВТ [24, 25]. Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, которая является промежуточным продуктом метаболизма метионина [22, 26]. Относительно постоянный уровень гомоцистеина в плазме крови поддерживается благодаря двум путям метаболизма: транссульфурированию с участием цистатионин-β-синтазы и витамина В6 в качестве кофактора, а также реметиливанию с участием ферментов метионин-синтазы и 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазы в присутствии активных форм фолата и витамина В12 [27]. Механизм патологического влияния ГГц на сосудистый эндотелий до конца не ясен. Однако имеются данные о том, что повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови ассоциирован с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации за счет снижения выработки NO, усиления оксидативного стресса и повреждения ДНК клеток [19, 22, 28, 29]. К развитию ГГц может приводить снижение как активности ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина, так и уровня их кофакторов (фолатов, витаминов В6 и В12) в плазме крови. Тяжелая ГГц (>100 мкмоль/л), наблюдаемая, как правило, при дефиците

цистатин- β -синтазы, встречается достаточно редко и сопровождается серьезными, зачастую не совместимыми с жизнью осложнениями. Легкое и умеренное повышение уровня гомоцистеина встречается значительно чаще и связано, преимущественно, с мутациями в гене метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), либо с пищевым дефицитом фолатов, витаминов B6 и B12 [25, 30].

Ген MTHFR расположен в локусе 1p36.3 и состоит из 11 экзонов. Известно несколько аллельных вариантов данного гена, ассоциированных с синтезом фермента со сниженной активностью. Наиболее значимым считается полиморфизм MTHFR C677T, приводящий к замене аланина на валин в фолат-связывающем участке этого белка и образованию термолабильной формы фермента, обладающей сниженной каталитической активностью [22, 25, 26]. Носительство аллеля 677T при определенных условиях может стать причиной развития ГГЦ и, соответственно, увеличения риска как венозного, так и артериального тромбоза, а также наиболее распространенных форм акушерской патологии – синдрома потери плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, эклампсии, гестоза, дефектов нервной трубки плода [25, 31, 32].

Дисбаланс оксидантной и антиоксидантной систем приводит к развитию оксидативного стресса (Рис. 1), который характеризуется избыточным накоплением в тканях свободных радикалов – веществ, обладающих выраженными окислительными свойствами (активные формы кислорода, окисленные липопротеиды низкой плотности) [16]. В условиях нормальной жизнедеятельности организма некоторые свободные радикалы выполняют регуляторные функции и имеют определенное адаптационно-компенсаторное значение. Однако их избыточная продукция преодолевает защитные механизмы антиоксидантной системы и становится сильным патогенным фактором, подвергая окислению и нарушая функции таких биологических макромолекул, как ДНК, белки, липиды. При этом наблюдаются существенные изменения функции эндотелия сосудов, а именно: торможение эндотелий-зависимой вазодилатации; увеличение синтеза адгезивных молекул и факторов роста; усиление агрегации тромбоцитов и тромбообразования; повышение активности апоптоза [33]. Кроме того, происходит усиление пролиферации гладкомышечных клеток, приводящее к гипертрофии и ремоделированию стенки сосудов, утолщению их медиального слоя, нарушению состава внеклеточного матрикса и структуры сосудистой стенки в целом. Увеличение массы гладких мышц сосудов способствует усилению их сокращения и сужению просвета в ответ на различные стимулы [16, 33].

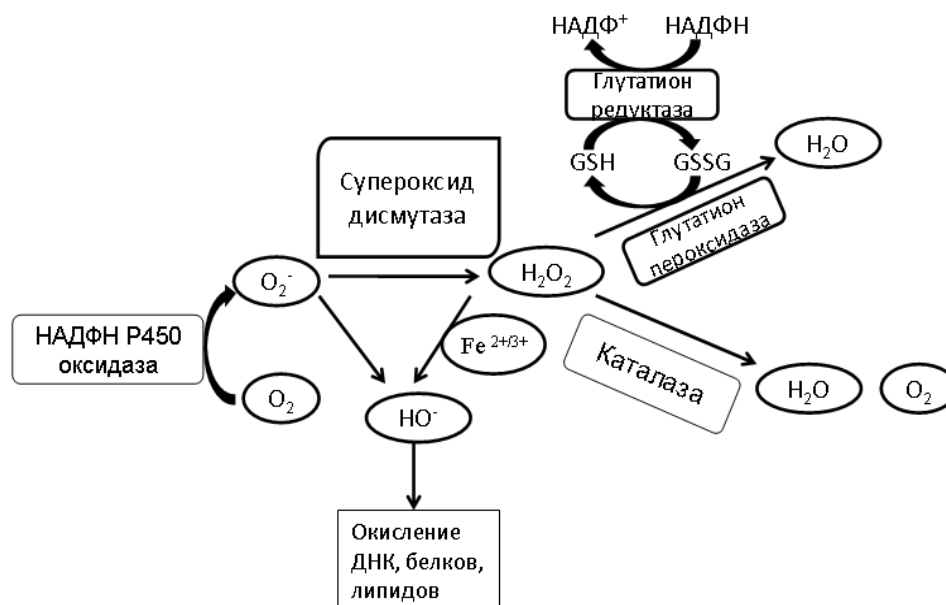


Рис. 1. Механизм образования и утилизации активных форм кислорода.

Одними из основных ферментов оксидантной системы называют НАДФ(Н)-оксидазу и, в определенных условиях, эндотелиальную NO-синтазу [34]. Среди ферментов антиоксидантной системы наиболее изученными являются супероксиддисмутаза, глутатион пероксидаза и каталаза [35]. Семейство ферментов НАДФ(Н)-оксидаз является основным источником синтеза супероксид-аниона (O_2^-) [32, 36]. Все НАДФ(Н)-оксидазы имеют сходную структуру и состоят из нескольких мембранных и цитозольных субъединиц, основной из которых, определяющей активность фермента, является субъединица p22phox. Ген, кодирующий эту субъединицу (CYBA), картирован на 16 хромосоме (16q24) и состоит из 6 экзонов. Известно несколько аллельных вариантов гена CYBA (C242T, A640G, A-930G, A-675T) [37]. Наибольший интерес представляет нуклеотидная замена C242T (His72Tyr), которая приводит к структурным изменениям молекулы белка и синтезу фермента со сниженной активностью. Данные о клинической значимости указанного полиморфизма C242T противоречивы [36]. В то время как одни авторы отмечают протективный эффект T-аллеля в отношении развития ЭД и ее проявлений [37, 38], другие, напротив, указывают на ассоциацию этого генетического маркера с риском сердечно-сосудистых заболеваний [39, 40], а третьи данной взаимосвязи не выявляют [41].

Утилизация свободных радикалов, образовавшихся в процессе жизнедеятельности клетки, происходит за счет комплекса ферментов антиоксидантной системы. Одним из основных компонентов этой системы считается семейство супероксиддисмутаз – ферментов, катализирующих превращение супероксид-аниона в пероксид водорода (H_2O_2). У млекопитающих известно три типа супероксиддисмутаз: цитозольная (Cu/Zn-

SOD; SOD1), митохондриальная (Mn-SOD; SOD2) и внеклеточная (EC-SOD; SOD3). Последняя является основным типом, так как на ее долю приходится до 70% общей ферментативной активности [35]. EC-SOD представляет собой тетрамономер, содержащий в каждой субъединице по одному атому меди и цинка, вырабатывается фибробластами и глиальными клетками, а затем секретируется во внеклеточную жидкость. В кровеносных сосудах EC-SOD, главным образом, связана с поверхностью эндотелиальных клеток и внеклеточным матриксом [42]. Ген SOD3, кодирующий EC-SOD, расположен в локусе 4q21, имеет длину 5900 пар нуклеотидов (п.н.), содержит 3 экзона и 2 интрона. Наиболее изучен полиморфизм C760G (R213G) гена SOD3. Данная замена приводит к структурным изменениям в гепарин-связывающем домене EC-SOD, ослаблению связи фермента с поверхностью эндотелиальных клеток и увеличению концентрации супероксиддисмутазы в плазме крови до 10-30 раз у гомозигот по аллелю 760G, по сравнению с лицами, имеющими генотип 760CC [43]. Имеются сведения о том, что носительство варианта 760G приводит к дефициту EC-SOD на поверхности клеток эндотелия, ослаблению его антиоксидантной защиты и повышению риска ишемической болезни сердца [44]. В отношении ВТ клиническая значимость указанного полиморфизма пока не определена.

Образовавшийся под действием супероксиддисмутазы H_2O_2 , подвергается дальнейшим преобразованиям с помощью каталазы и ферментов семейства глутатион пероксидаз. Ген каталазы расположен в локусе 11p13 и состоит из 13 экзонов. Известно несколько аллельных вариантов этого гена, ассоциированных со снижением каталитической активности фермента. Наиболее изученным является полиморфизм C-262T в промоторной области гена каталазы. Данная нуклеотидная замена приводит к снижению экспрессии гена каталазы, однако ее значимость в патогенезе ВТ и других тромботических осложнений до сих пор обсуждается [45]. Глутатион пероксидазы составляют семейство селен-цистеинсодержащих ферментов, участвующих наряду с каталазой в метаболизме H_2O_2 , а также окисленных форм липидов, образующихся при нормальной жизнедеятельности клеток, либо в условиях оксидативного стресса. Известно, что активность глутатион пероксидазы оказывает влияние на биодоступность NO и агрегационные свойства тромбоцитов [46]. Существует пять изоформ глутатион пероксидаз (GPx1- GPx5), наибольший интерес из которых при изучении механизмов развития ЭД представляет GPx3 – основной вид глутатион пероксидаз в плазме крови. Ген, кодирующий Gpx3, расположен в локусе 5q33.1 и имеет длину 678 п.н. [47]. К настоящему времени выявлено несколько аллельных вариантов гена GPx3 (A-942C, T-927C, A-861T, T-568C, T-518C, A-302T, T-284A, T-65C), образующих гаплотипы H1-H8 [48]. По данным B. Voetsch et al., наибольшее клиническое значение имеет гаплотип H2,

ассоциированный с повышенным риском тромбоза вен головного мозга и ишемическим инсультом в молодом (до 45 лет) возрасте [46, 48].

Помимо активных форм кислорода, к числу свободных радикалов относят продукты перекисного окисления липидов, в частности, окисленные формы липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Они оказывают ряд характерных воздействий на структуру и функции сосудов [16] (Рис.2). Различные формы дислипидемии являются признанным фактором риска атеросклероза и артериального тромбоза. В то же время, результаты исследований последних лет, в частности, данные о положительном влиянии статинов на снижение частоты возникновения тромботических осложнений в венозном русле [14, 31], могут свидетельствовать вовлечении нарушений липидного обмена и в патогенез ВТ. Повышение содержания ЛПНП в плазме крови наблюдается, главным образом, при нарушении их захвата клетками печени и тканей в результате неэффективной работы соответствующих рецепторов. Взаимодействие ЛПНП с рецепторами происходит посредством белков-лигандов (апопротеинов – Apo).



Рис. 2. Влияние окисленных липидов на сосудистую стенку.

Основным лигандом для рецепторов ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) является апопротеин E (ApoE). Известно три изоформы ApoE, отличающихся комбинацией аминокислот в 112 и 158 позициях молекулы белка и имеющих разную степень сродства к указанным рецепторам. Эти изоформы кодируются различными аллелями гена ApoE (e2, e3 и e4), расположенного в локусе 19q13.2. Наименьшим сродством к рецептору обладает лиганд ApoE, соответствующего аллелю e2 (ApoE E2), а наибольшим – вариант ApoE E4, что приводит в последнем случае к

ускоренному захвату ЛПНП и ЛПОНП клетками печени и, по механизму обратной связи, к усилению их эндогенного синтеза [49]. Кроме того, липопротеиды, несущие на своей поверхности лиганды ApoE E4, в большей степени подвержены перекисному окислению [50]. По данным большинства авторов, наличие в генотипе аллеля ApoE*ε4 ассоциировано с повышенным риском атеросклероза, ишемического инсульта, острого инфаркта миокарда [51], болезни Альцгеймера [52]. Однако в последние годы стали появляться работы, указывающие на возможную роль полиморфизма гена ApoE в патогенезе ВТ [53, 54].

Другим немаловажным фактором, способствующим формированию оксидативного стресса, является снижение активности параоксоназы – фермента, участвующего в метаболизме окисленных форм липидов. Параоксоназа синтезируется в печени, а после появления в кровеносном русле связывается с липопротеидами высокой плотности и способствует выполнению их функций. Протективная роль параоксоназы заключается также в ее участии в метаболизме гомоцистеин-тиолактона – метаболита гомоцистеина, оказывающего токсическое воздействие на клетки эндотелия. В результате ряда исследований было показано, что уровень активности этого фермента может отличаться у разных индивидуумов в десятки раз [55, 56]. Значительная часть этих различий обусловлена полиморфизмом гена параоксоназы (PON1), расположенного в локусе 7q21.22 и содержащего 9 экзонов. В настоящее время описано более 160 различных аллельных изоформ гена PON1, связанных, в основном, с наличием однонуклеотидных замен в его кодирующей либо промоторной области [57]. Некоторые из них представляют особый интерес, поскольку приводят к снижению концентрации и/или активности фермента. Наиболее изученными, с клинической точки зрения, вариантами параоксоназы являются Gln192Arg (Q192R) и Leu55Met (L55M), а также полиморфизм T-107C в регуляторной области гена.

Изоформа параоксоназы, содержащая Arg192, обладает значительно более низкой каталитической активностью по отношению к ЛПНП, чем Gln192 [57, 58]. Хотя данные о клинической значимости полиморфизма Q192R противоречивы, многие авторы указывают на возможную роль варианта 192R в патогенезе атеросклероза, ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, сосудистых осложнений при сахарном диабете [56, 59, 60]. Кроме того, в одном из недавних популяционных исследований было показано, что изоформа 192R может являться фактором риска рецидивирующего течения ВТ [61]. Полиморфизм PON1 L55M ассоциирован с концентрацией параоксоназы в плазме крови. У носителей варианта Met55 наблюдаются более низкие уровни фермента, чем у гомозигот по аллелю, кодирующему PON1 Leu55 [55]. Причина указанного явления точно не установлена, однако предполагают, что оно может быть связано со стабильностью

связи параоксоназы с липопротеидами высокой плотности. Клиническая значимость полиморфизма L55M обсуждается и в настоящее время до конца не установлена [60]. Наиболее значимой вариацией в промоторной области гена PON1 считается замена T-107C. У гомозиготных носителей аллеля -107C уровень параоксоназы в плазме крови почти в 2 раза выше, чем у лиц с генотипом -107TT [57]. Ассоциация между носительством аллеля -107T и повышенным риском сердечно-сосудистой патологии была показана в отдельных работах, хотя недавно проведенный мета-анализ этого не подтвердил [60].

Одним из основных вазодилатирующих веществ, вырабатываемых эндотелием сосудистой стенки, является NO. Помимо вазодилатирующего, он оказывает противовоспалительный, антиагрегантный и антиоксидантный эффект, уменьшает проницаемость сосудистой стенки [23]. Снижение выработки NO также оказывает влияние на способность эритроцитов к деформации и, тем самым, приводит к повышению вязкости крови [62]. Оксид азота синтезируется в процессе конверсии L-аргинина в L-цитруллин под действием NO-синтазы (NOS). Известно несколько изоформ NOS, имеющих сходную структуру, – две конститутивные (эндотелиальная – eNOS и нейрональная – nNOS), и одна индуцибельная (iNOS). Важную роль в функционировании NOS играют кофакторы – флавинадениндуклеотид, флавинаденинмононуклеотид, гем, тетрагидробиоптерин и комплекс кальций/кальмодулин [63]. Основной формой NO-синтазы в нормальной сосудистой стенке является eNOS. Экспрессия и активность eNOS зависит от целого ряда различных факторов, в том числе, генетических (аллельный полиморфизм гена eNOS).

Ген eNOS локализован на 7 хромосоме (7q35-36) и состоит из 26 экзонов. Известно несколько аллельных вариантов данного гена, ассоциированных со снижением уровня или/и активности кодируемого фермента. Наиболее изучены однонуклеотидные замены T-786C в промоторной области гена eNOS и G894T в 7 экзоне, а также полиморфизм числа tandemных повторов из 27 п.н. в 4 экзоне (4a/4b). Замена T-786C приводит к снижению транскрипции гена eNOS и, следовательно, к уменьшению продукции eNOS-синтазы эндотелиальными клетками. У носителей аллеля -786C повышен риск спонтанного спазма коронарных артерий, атеросклероза, нарушения вегетативной регуляции при наличии сердечной недостаточности. Миссенс-мутация G894T в 7 экзоне гена eNOS, приводящая к замене Glu289Asp, чаще обнаруживается при артериальной гипертензии [64], ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда [65], преэклампсии [66]. Интересно, что у китайцев данный полиморфизм ассоциирован также и с ВТ [67]. Наличие в 4-ом интроне гена eNOS четырех вместо пяти tandemных повторов, состоящих из 27 п.н., приводит к образованию так называемых «коротких аллелей». Взаимосвязь

этого полиморфизма с сердечно-сосудистыми заболеваниями до конца не определена, но имеются сведения о том, что у носителей «коротких аллелей» уровень NO в плазме крови ниже, чем у гомозигот по «длинным аллелям» [26, 68].

Результатом воздействия перечисленных выше неблагоприятных факторов на эндотелий является воспалительная реакция со стороны сосудистой стенки. Воспаление – это защитная реакция организма в ответ на различные виды повреждения. Однако, в определенных условиях, она становится избыточной и может стать причиной развития патологических состояний. В настоящее время воспаление рассматривается как важный независимый фактор риска сосудистой патологии. При этом в плазме крови отмечается повышение уровней провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа – ФНО, интерлейкин-1 – ИЛ-1, интерлейкин-6 – ИЛ-6 и другие), которые приводят к увеличению проницаемости сосудистой стенки, нарушению регуляции сосудистого тонуса, повышению адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию, усилению тромбообразования путем индукции экспрессии тканевого фактора, ингибирования системы естественных антикоагулянтов и фибринолиза [23, 69, 70]. Избыточная выработка воспалительных цитокинов в ответ на незначительное повреждение эндотелия способна привести к еще большему нарушению его функции. Повышение содержания в крови указанных цитокинов может быть обусловлено не только стимулирующим влиянием внешних факторов, но и усиленной экспрессией одноименных генов. Известно несколько аллельных вариантов генов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО, ассоциированных с их повышенной продукцией. Наиболее изученными являются, соответственно, варианты IL-1b T-31C, IL-6 G-174C и TNF-a G-308A, обусловленные однонуклеотидной заменой в регуляторной области гена, приводящей к повышению его экспрессии и, соответственно, увеличению продукции кодируемого белкового продукта [71]. Пока еще нельзя однозначно сказать, является ли повышенная концентрация цитокинов в плазме крови одной из причин ЭД или ее следствием [72], но тот факт, что оба эти состояния взаимосвязаны, уже не подвергается сомнению. И хотя сегодня воспаление рассматривается в качестве одного из возможных патогенетических механизмов атеросклероза и артериального тромбоза, нельзя исключить его роль и в развитии венозных тромбозов и тромбоэмболий [73]. Более того, недавно проведенные исследования показали, что на фоне высоких уровней провоспалительных цитокинов тромбоз глубоких вен чаще осложнялся посттромботической болезнью [74].

Таким образом, говоря о молекулярных механизмах ЭД и их возможной роли в патогенезе ВТ, следует отметить их значительное разнообразие. Последнее связано с участием большого числа факторов и компонентов различных биохимических систем в осуществлении тонкой регуляции физиологической активности эндотелия. Несмотря на

большое число работ, посвященных изучению особенностей аллельного полиморфизма генов, кодирующих компоненты иммунной, антиоксидантной и других систем организма, четких представлений об их роли в патогенезе ЭД, в частности, у больных с ВТ до сих пор нет. В этой связи, наиболее перспективным для дальнейшей разработки эффективных схем лечения и профилактики эпизодов ВТ представляется изучение взаимодействий между этими системами, в том числе, на генетическом уровне, с целью установления молекулярных механизмов ЭД, участвующих в возникновении и/или прогрессии тромботического процесса.

Список литературы.

1. Heit J. A., Melton L. J., Lohse C. M., et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents// Mayo Clinic Proceedings. – 2001. – Vol. 76(11). – P. 1102 – 1110.
2. Heit J. A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors// J Thromb Haemost. – 2005. – Vol. 3, №8. – P. 1611 – 1617.
3. White R. H. The Epidemiology of venous thromboembolism// Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. I-4 – I-8.
4. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В., и соавт. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации// Российский кардиологический журнал. – 2005. – №2. – С. 5–18.
5. Prandoni P., Bilora F., Marchiori A., et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis// N Engl J Med. – 2003. – Vol. 348, №15. – P. 1435 – 1441.
6. Brouwer J. P., Veeger N. J. G. M., Kluin-Nelemans H. C., van der Meer J. The pathogenesis of venous thromboembolism: evidence for multiple interrelated causes// Ann Intern Med. – 2006. – Vol. 145, №11. – P. 807 – 815.
7. Баркаган З. С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий// Проблемы гематологии. – 1996. – №3. – С. 5 – 15.
8. Seligsohn U., Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis// N Engl J Med. – 2001. – Vol. 344. №16. – P. 1222 – 1231.
9. Капустин С. И., Блинов М. Н., Каргин В. Д., и соавт. Генетические детерминанты наследственной тромбофилии в патогенезе венозного тромбоза// Терапевтический архив. – 2003. – №10. – P. 78 – 80.

10. Rosendaal F. R., Reitsma P. H. Genetics of venous thrombosis// *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2009. – Vol. 7. – P. 301 – 304.
11. Jerjes-Sanchez C. Venous and arterial thrombosis: a continuous spectrum of the same disease?// *Eur Heart J*. – 2005. – Vol. 26, №1. – P. 3 – 4.
12. Migliacci R., Becattini C., Pesavento R., et al. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism// *Haematologica*. – 2007. – Vol. 92, №6. – P. 812 – 818.
13. Ageno W., Dentali F. Venous thromboembolism and arterial thromboembolism. Many similarities, far beyond thrombosis per se// *Thromb Haemost*. – 2008. – Vol. 100(2). – P. 181–183.
14. Gresele P., Momi S., Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events// *Thromb Haemost*. – 2010. – Vol. 103, №1. – P. 56 – 61.
15. Endermann D. H. Endothelial Dysfunction// *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004. – Vol. 15, №8. – P. 1983 – 1992.
16. Марков Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия// *Кардиология*. – 2005. – №12. – С. 62 – 72.
17. Лупинская З. А., Зарифьян А. Г., Гурович Т. Ц., Шлейфер С. Г. Эндотелий: функция и дисфункция. Б.: КРСУ, 2008. – 373 с.
18. Петрищев Н. Н. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции/ под. ред. Н. Н. Петрищева. – СПб.: ИИЦ ВМА, 2007. – 296 с.: ил.
19. Viridis A., Ghiadoni L., Cardinal H., et al. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction induced by fasting hyperhomocystinemia in normotensive subjects and patients with essential hypertension// *J Am Coll Cardiol*. – 2001. – Vol. 38, №4. – P. 1106 – 1115.
20. Schiffrin E. L. A critical review of the role of endothelial factors in the pathogenesis of hypertension// *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2001. – Vol. 38. – Suppl. 2. – S3 – 6.
21. Higashi Y., Sasaki S., Nakagawa K., Matsuura H., Oshima T., Chayama K. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension// *N Engl J Med*. – 2002. – Vol. 346, №25. – P. 1954 – 1962.
22. Botto N., Andreassi M.G., Manfredi S., et al. Genetic polymorphisms in folate and homocysteine metabolism as risk factors for DNA damage// *Eur J Hum Genet*. – 2003. – Vol. 11, №9. – P. 671 – 678.
23. van den Oever I.A.M., Raterman H.G., Nurmohamed M.T., Simsek S. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus// *Mediators of Inflammation*. – 2010. – P. 1 – 15.

24. Eichinger S., Stumpf A., Hirschl M., et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism// *Thromb Haemost.* – 1998. – Vol. 80, №4. – P. 566 – 569.
25. Шмелева В. М., Капустин С. И., Блинов М. Н., Папаян Л. П. Гипергомоцистеинемия – значимый фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов// *Медицинский академический журнал.* – 2003. – №3. – С. 28 – 34.
26. Voetsch B., Loscalzo J. Genetic determinants of arterial thrombosis// *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2003. – Vol. 24, №2. – P. 216 – 229.
27. Wotherspoon F., Laight D. W., Shaw K. M., Cummings M. H. Review: Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 diabetes mellitus// *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease.* – 2003. – Vol. 3, №5. – P. 334 – 340.
28. Wang X. L., Duarte N., Cai H., et al. Relationship between total plasma homocysteine, polymorphisms of homocysteine metabolism related enzymes, risk factors and coronary artery disease in the Australian hospital-based population// *Atherosclerosis.* – 1999. – Vol. 146, №1. – P. 133 – 140.
29. Шмелева В. М., Гуржий А. А., Рыбакова Л. П. Оксидативный стресс - основа эндотелиальной дисфункции при гипергомоцистеинемии. //Клиническая гемостазиология и реология в сердечно-сосудистой хирургии: Материалы Всероссийской научной конференции. – Москва. – 2007. – С. 262 – 263.
30. Gaustadnes M., Rudiger N., Rasmussen K., Ingerslev J. Intermediate and severe hyperhomocysteinemia with thrombosis: a study of genetic determinants// *Thromb Haemost.* – 2000. – Vol. 83, №4. – P. 554 – 558.
31. Ray J. G. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease// *Arch Intern Med.* – 1998. – Vol. 158, №19. – P. 2101 – 2106.
32. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике/ М.: Триада-X, 2003. – 904 с.
33. Горожанская Э. Г. Свободно радикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях// *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2010. – №6. – С. 28 – 44.
34. Jones L. C. Genetic regulation of endothelial function// *Heart.* – 2005. – 91, №10. – P. 1275 – 1277.
35. Levonen A., Vahakangas E., Koponen J. K., Yla-Herttuala S. Antioxidant gene therapy for cardiovascular disease: current status and future perspectives// *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, №16. – P. 2142 – 2150.

36. San J., Fortuno A., Belouqui O., Diez J., Zalba G. NADPH oxidase CYBA polymorphisms, oxidative stress and cardiovascular diseases// Clin Sci (Lond). – 2008. – Vol. 114, №3. – P. 173 – 182.
37. Inoue N., Kawashima S., Kanazawa K., Yamada S., Akita H., Yokoyama M. Polymorphism of the NADH/NADPH oxidase p22 phox gene in patients with coronary artery disease// Circulation. – 1998. – Vol. 97, №2. – P. 135 – 137.
38. Schachinger V., Britten M. B., Dimmeler S., Zeiher A. M. NADH/NADPH oxidase p22 phox gene polymorphism is associated with improved coronary endothelial vasodilator function// Eur Heart J. – 2001. – Vol. 22, №1. – P. 96 – 101.
39. Leopold J. A., Loscalzo J. Oxidative enzymopathies and vascular disease// Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2005. – Vol. 25, №7. – P. 1332 – 1340.
40. Perianayagam M. C., Liangos O., Kolyada A. Y., et al. NADPH Oxidase p22phox and catalase gene variants are associated with biomarkers of oxidative stress and adverse outcomes in acute renal failure// Journal of the American Society of Nephrology. – 2007. – Vol. 18, №1. – P. 255 – 263.
41. Castejon A. M., Bracero J., Hoffmann I. S., Alfieri A. B., Cubeddu L. X. NAD(P)H oxidase p22phox gene C242T polymorphism, nitric oxide production, salt sensitivity and cardiovascular risk factors in Hispanics// J Hum Hypertens. – 2006. – Vol. 20, №10. – P. 772 – 779.
42. McIntyre M., Bohr D. F., Dominiczak A. F. Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion// Hypertension. – 1999. – Vol. 34, №4. – P. 539 – 545.
43. Nozik-Grayck E., Suliman H. B., Piantadosi C. A. Extracellular superoxide dismutase// The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. – 2005. – Vol. 37, №12. – P. 2466 – 2471.
44. Juul K. Genetically reduced antioxidative protection and increased ischemic heart disease risk: the Copenhagen city heart study// Circulation. – 2003. – Vol. 109, №1. – P. 59 – 65.
45. Nadif R., Mintz M., Jedlicka A., Bertrand J., Kleeberger S., Kauffmann F. Association of CAT polymorphisms with catalase activity and exposure to environmental oxidative stimuli// Free Radic Res. – 2005.- Vol. 39, №12. – P. 1345 – 1350.
46. Voetsch B., Jin R. C., Bierl C., et al. Role of promoter polymorphisms in the plasma glutathione peroxidase (GPx-3) gene as a risk factor for cerebral venous thrombosis// Stroke. – 2008. – Vol. 39, №2. – P. 303 – 307.
47. Takahashi K., Akasaka M., Yamamoto Y., Kobayashi C., Mizoguchi J., Koyama J. Primary structure of human plasma glutathione peroxidase deduced from cDNA sequences// J Biochem. – 1990. – Vol. 108, №2. – P. 145 – 148.

48. Voetsch B., Jin R. C., Bierl C., et al. Promoter polymorphisms in the plasma glutathione peroxidase (GPx-3) gene: a novel risk factor for arterial ischemic stroke among young adults and children// *Stroke*. – 2006. – Vol. 38, №1. – P. 41 – 49.
49. Eifert S., Rasch A., Beiras-Fernandez A., Nollert G., Reichart B., Lohse P. Gene polymorphisms in APOE, NOS3, and LIPC genes may be risk factors for cardiac adverse events after primary CABG// *J Cardiothorac Surg*. – 2009. – Vol. 4, №1. – P. 46.
50. Jolivald C., Leininger-Muller B., Bertrand P., Herber R., Christen Y., Siest G. Differential oxidation of apolipoprotein E isoforms and interaction with phospholipids// *Free Radical Biology and Medicine*. – 2000. – Vol. 28, №1. – P. 129 – 140.
51. Eichner J. E., Dunn S. T., Perveen G., Thompson D. M., Stewart K. E., Stroehla B. C. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review// *Am J Epidemiol*. – 2002. – Vol. 155, №6. – P. 487 – 495.
52. Mariani S. M. ApoE and Alzheimer's Disease - 10 Years Later// *Medscape General Medicine*. – 2004. – Vol. 6, №3. – P. 47.
53. Капустин С. И., Салтыкова Н. Б., Каргин В. Д., Дрижун Ю. С., Блинов М. Н., Папаян Л. П. Влияние полиморфизма гена аполипопротеина Е на формирование предрасположенности к венозному тромбозу// *Вестник гематологии*. – 2007. – №3. – С. 22 – 27.
54. Katrancioglu N., Manduz S., Ozen F., et al. Association between ApoE4 allele and deep venous thrombosis: a pilot study// *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2011. – Vol. 17, №2. – P. 225 – 228.
55. Leviev I., James R.W. Promoter polymorphisms of human paraoxonase PON1 gene and serum paraoxonase activities and concentrations// *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2000. – Vol. 20, №2. – P. 516 – 521.
56. Voetsch B., Benke K.S., Damasceno B.P., Siqueira L.H., Loscalzo J. Paraoxonase 192 Gln->Arg polymorphism: an independent risk factor for nonfatal arterial ischemic stroke among young adults// *Stroke*. – 2002. – Vol. 33, №6. – P. 1459 – 1464.
57. Costa L. G., Vitalone A., Cole T. B., Furlong C. E. Modulation of paraoxonase (PON1) activity// *Biochem Pharmacol*. – 2005. – Vol. 69, №4. – P. 541 – 550.
58. Mackness B., Mackness M. I., Arrol S., Turkie W., Durrington P. N. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification// *FEBS Lett*. – 1998. – Vol. 423, №1. – P. 57 – 60.
59. Chen Q., Reis S., Kammerer C., et al. Association between the severity of angiographic coronary artery disease and paraoxonase gene polymorphisms in the National Heart, Lung,

- and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study// *Am J Hum Genet.* – 2003. – Vol. 72, №1. – P. 13 – 22.
60. Wang M., Lang X., Zou L., Huang S., Xu Z. Four genetic polymorphisms of paraoxonase gene and risk of coronary heart disease: a meta-analysis based on 88 case-control studies// *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 214, №2. – P. 377 – 385.
61. Zee R., Bubes V., Shrivastava S., Ridker P., Glynn R. Genetic risk factors in recurrent venous thromboembolism: A multilocus, population-based, prospective approach// *Clin Chim Acta.* – 2009. – Vol. 402, №1-2. – P. 189 – 192.
62. Mannini L., Cecchi E., Fatini C., et al. Clinical haemorheology and microcirculation// *Ann Ist Super Sanita.* – 2007. – Vol. 43, №2. – P. 144 – 155.
63. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины// *Український медичний часопис.* – 2009. – №74. – С. 43 – 48.
64. Niu W., Qi Y. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension// *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, №9. – P. e24266.
65. Doshi A. A., Ziolo M. T., Wang H., Burke E., Lesinski A., Binkley P. A Promoter Polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with reduced mRNA and protein expression in failing human myocardium// *Journal of Cardiac Failure.* – 2010. – Vol. 16, №4. – P. 314 – 319.
66. Yaghmaei M., Salimi S., Mokhtari M., Naghavi A. Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism and risk of preeclampsia in South East of Iran// *African Journal of Biotechnology.* – 2011. – Vol. 52, №10. – P. 10712 – 10717.
67. Li Y., Zhai Z., Yang Y., et al. Association of the 894G>T polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene with risk of venous thromboembolism in Chinese population// *Thromb Res.* – 2011. – Vol. 127, №4. – P. 324 – 327.
68. Wattanapitayakul S. K., Mihm M. J., Young A. P., Bauer J. A. Therapeutic implications of human endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism// *Trends Pharmacol Sci.* – 2001. – Vol. 22, №7. – P. 361 – 368.
69. Esmon C. Crosstalk between inflammation and thrombosis// *Maturitas.* – 2004. – Vol. 47, №4. – P. 305 – 314.
70. Grignani G., Maiolo A. Cytokines and hemostasis// *Haematologica.* – 2000. – Vol. 85, №9. – P. 967 – 972.
71. Steinbrugger I., Haas A., Maier R., et al. Analysis of inflammation- and atherosclerosis-related gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion// *Mol Vis* 2009. – Vol. 15. – P. 609 – 618.

72. Christiansen S. C., Naess I. A., Cannegieter S. C., Hammerstrom J., Rosendaal F. R., Reitsma P. H. Inflammatory cytokines as risk factors for a first venous thrombosis: a prospective population-based study// PLoS Med. – 2006. – Vol. 3, №8. – P. e334.
73. Beckers M. M. J., Ruven H. J. T., Haas F. J. L. M., et al. Single nucleotide polymorphisms in inflammation-related genes are associated with venous thromboembolism// European Journal of Internal Medicine. – 2010. – Vol. 21, №4. – P. 289 – 292.
74. Roumen-Klappe E. M., Janssen M. C. H., van Rosum J., et al. Inflammation in deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome: a prospective study// Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2009. – Vol. 7, №4. – P. 582 – 587.