

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ГЕМОСТАЗА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ГЕНЫ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА ИХ РЕГУЛЯЦИЮ

Е.В. Стрюкова, Ю.И. Рагино, В.Н. Максимов

*ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

В обзоре систематизируются современные представления о маркерах эндотелиальной дисфункции и нарушений гемостаза (асимметричный диметиларгинин, эндотелин-1, адгезивные молекулы ICAM, VCAM, аполипопротеины, антитромбин III, рецептор урокиназного активатора плазминогена, ингибитор пути тканевого фактора, фактор свертывания крови VII, фактор свертывания XII, протромбин), ассоциированных с атерогенезом, и о генах, ответственных за их регуляцию.

Ключевые слова: атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, гемостаз, полиморфизмы генов, асимметричный диметиларгинин, эндотелин-1, адгезивные молекулы ICAM, VCAM, аполипопротеины, антитромбин III, рецептор урокиназного активатора плазминогена, ингибитор пути тканевого фактора, фактор свертывания крови VII, фактор свертывания XII, протромбин.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ADMA – асимметричный диметиларгинин
DDAH – диметиларгинин диметиламиногидролаза
EDNI – ген эндотелина-1
eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота
FII – ген протромбина
ICAM – адгезивная молекула
LDLR – рецептор ЛНП
NO – оксид азота
PAI – ингибитор активатора плазминогена
PECAM-1 – адгезивная молекула
PLAUR – ген рецептора урокиназного активатора плазминогена
PRET – препроэндотелин
TFPI – ингибитор тканевого фактора
t-PA – тканевой активатор плазминогена
uPA – урокиназный активатор плазминогена
u-PAR – рецептор урокиназного активатора плазминогена
VCAM – адгезивная молекула
apoA-1 – аполипопротеин A-1
AT III – антитромбин III
ГМК – гладкомышечные клетки
ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛП(а) – липопротеин (а)
ЛХАТ – лецитинхолестеринацилтрансфераза
МРТ – магнитно-резонансная томография
Протромбин – фактор свертывания крови II
РНК – рибонуклеиновая кислота
Фактор Хагемана – фактор свертывания крови XII
ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа
ХС – холестерин
ЦНС – центральная нервная система
ЭТ – эндотелин

Хорошо известно множество функций эндотелия сосудов, включая регуляцию гемостаза, тонуса сосудов, их образования и ремоделирования, иммунных реакций. Учитывая повсеместную распространенность эндотелия в организме и продукцию огромного количества биологически активных веществ, можно расценивать эндотелий как центрального участника поддержания патофизиологического баланса в сосу-

Стрюкова Евгения Витальевна – клинический ординатор, e-mail: stryukova.j@mail.ru

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, член-кор. РАН, зам. директора, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ragino@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: medik11@mail.ru

дах. Эндотелий — это метаболический барьер, многофункциональный орган, необходимый для нормального функционирования сосудов, дисфункция которого может стать критическим фактором в патогенезе сосудистых заболеваний. Эндотелиальная дисфункция — это нарушение и потеря функции эндотелия. К сожалению, при эндотелиальной дисфункции всегда происходит одновременное нарушение всех его многочисленных функций, каждая из которых очень важна для нормального функционирования организма. Эндотелиальная дисфункция является первой (и обратимой) стадией атеросклероза [1, 2].

В данном обзоре рассматриваются некоторые важные маркеры эндотелиальной дисфункции и гемостаза, а также гены, ответственные за их регуляцию, и некоторые основные полиморфизмы данных генов, связанные с развитием атеросклероза.

АСИММЕТРИЧНЫЙ ДИМЕТИЛАРГИНИН (ADMA)

Одним из информативных маркеров эндотелиальной дисфункции является ADMA. Асимметричный диметиларгинин является эндогенным ингибитором эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) путем конкурентного использования L-аргинина. Хотя ADMA частично и выделяется почками, основным путем его метаболизма является его утилизация ферментом диметиларгинин диметиламиногидролазой (DDAH). Подавление DDAH ведет к накоплению ADMA и, следовательно, к подавлению NO-контролируемой дилатации сосудов.

Согласно исследованию CARDIAC (Coronary Artery Risk Determination Investigating the Influence of ADMA Concentration) у пациентов с ишемической болезнью сердца ($n = 816$) определялся более высокий средний уровень ADMA в сравнении с контрольными группами, сходными по полу и возрасту (0,91 и 0,70 ммоль/л; $p < 0,0001$) [3].

По результатам исследований, проведенных F. Schulze с соавт. [4], ADMA является независимым фактором риска ИБС. ADMA значительно повышался у пациентов с ИБС (0,70 мкмоль/л) в сравнении с контрольной группой (0,60 мкмоль/л), коррелировал с индексом массы тела (ИМТ), уровнем в крови креатинина, триглицеридов [5].

Также интересно, что в проспективных китайских исследованиях высокий уровень ADMA в крови являлся независимым предиктором последующих сердечно-сосудистых событий (внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда, повторной реваскуляризации сосуда) [6].

Существуют два гена DDAH: *DDAH-1* и *DDAH-2*, а также различные их полиморфизмы, встречающиеся в популяции с различной частотой. Последние исследования показывают, что возможны различные функциональные варианты гена *DDAH* и при дальнейшем изучении будут обнаружены новые функциональные полиморфизмы генов, кодирующих фермент DDAH и вариации в активности экспрессии фермента DDAH, которые могут влиять на риск сердечно-сосудистых событий.

В исследовании Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study (KIND) были обнаружены различные полиморфизмы гена *DDAH*: один полиморфизм гена *DDAH-2* и шесть полиморфизмов гена *DDAH-1*. Однако выявленные полиморфизмы генов встречались очень редко в исследуемой популяции. Был проведен статистический анализ для одного из полиморфизмов *DDAH-1*, обнаруженного у 13 мужчин только в гетерозиготном состоянии. Случаи сердечно-сосудистых заболеваний у данной группы были в 50 раз выше, чем у носителей [7].

В последних исследованиях выявлены определенные однонуклеотидные полиморфизмы и гаплотипы гена *DDAH*, ассоциированные с повышением уровня ADMA. Наиболее значимые из них: в гене *DDAH-1* — rs669173 ($p = 2,96 \times 10^{-7}$), rs7521189 ($p = 6,40 \times 10^{-7}$), rs2474123 ($p = 0,00082$) и rs13373844 ($p = 0,00027$), в гене *DDAH-2* — rs3131383 ($p = 0,0029$) и гаплотип TGCCCAG-GAG [8].

ЭНДОТЕЛИН-1

Эндотелин-1 (ЭТ) — это мощный долгодействующий сосудосуживающий пептид, состоящий из 21 аминокислоты; впервые был определен в эндотелиальных клетках аорты у свиньи. Анализ человеческого генома показал, что ЭТ относится к семейству ЭТ, включающему 3 изопептида: ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3. Тканевое распределение экспрессии трех генов ЭТ отличается друг от друга. У человека самое большое количество ЭТ-1 обнаружено во многих органах, таких как мозг, почки, легкие, матка и плацента, так же как и в клетках эндотелия сосудов; матричная РНК ЭТ-2 больше всего обнаружена в мозговом слое почек, а затем в тощей кишке; матричная РНК ЭТ-3 сконцентрирована в тощей кишке, надпочечнике, затем в головном мозге, поджелудочной железе, мозговом слое почек. Доказано, что ЭТ-1 в дополнение к мощным вазоконстрикторной и прессорной функциям имеет множество других биологических эффектов, включая роль нейрорепептида в центральной нервной системе (ЦНС). Функции ЭТ-2 и ЭТ-3

(кроме вазоконстрикторной) еще недостаточно изучены. Считается, что эндотелины реализуют свои биологические эффекты посредством связывания со специфическими рецепторами на мембранах клеток-мишеней [9]. Например, ЭТ-1, продуцируемый эндотелиальными клетками, связывается с ЭТ-А рецепторами, сопряженными с G-белком (имеющимся в большом количестве на мембранах гладкомышечных клеток сосудов), что приводит к повышению внутриклеточного кальция и, таким образом, повышает тонус гладкомышечных клеток сосудов. Выделение ЭТ-1 индуцируют гипоксия, ишемия и механическое раздражение [2, 10, 11].

Ген ЭТ кодирует полипептид-предшественник ЭТ (препроэндотелин [PPEТ]), так называемый «большой ЭТ». Большой ЭТ – это пептид, состоящий из 38 аминокислот. Ген *PPEТ-1* содержит 5 экзонов.

Исследования Т. Arinami и соавт. (1991) показали, что три гена ЭТ не связаны друг с другом в геноме человека: ген *EDN1* находится на бр23-р24, ген *EDN2* – на 1р34.1 и ген *EDN3* – на 20q13.2-q13.3 [9].

Определены два наиболее значимых однонуклеотидных полиморфизма гена *EDN1*, ответственных за повышение артериального давления: Lys198Asn и 3A/4A(134delA). В исследованиях выявлено значительное повышение ЭТ-1 у пациентов с генотипом 3A/4A. У пациентов – носителей полиморфизма Lys198Asn, не было выявлено значительного повышения ЭТ-1 по сравнению с носителями, однако считается, что полиморфизм данного гена в ассоциации с другими факторами, такими как ожирение, может быть вовлечен в другие механизмы повышения артериального давления [12].

АДГЕЗИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ ICAM, VCAM

В последнее время приобретает большое значение иммуновоспалительный аспект атеросклероза, в который вовлекаются прежде всего моноциты, Т- и В-лимфоциты. Наиболее ранний этап воспаления – «прилипание» моноцитов/макрофагов к активированным клеткам эндотелия вследствие чрезмерной экспрессии на их поверхности молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM, ICAM). ICAM и VCAM (интегрины, молекулы межклеточной адгезии) специфически и прочно связываются с моноцитами и лимфоцитами крови, являются основой последующей миграции этих клеток под влиянием специфических факторов (продуцируемый эндотелием хемокин – фактор некроза опухоли альфа, ФНО- α) в субэндотелиальное пространство [5].

В литературе описаны гены, отвечающие за экспрессию основных молекул адгезии, и их часто встречающиеся полиморфизмы:

– адгезивная молекула ICAM-1, ген *ICAM1*, локализация гена *19p13*, часто встречающиеся полиморфизмы: G241R, E469K;

– адгезивная молекула ICAM-2, ген *ICAM2*, локализация гена *17q23-25*;

– адгезивная молекула ICAM-3, ген *ICAM3*, локализация гена *19p13*;

– адгезивная молекула VCAM-1, ген *VCAM1*, локализация гена *1p31-32*;

– адгезивная молекула PECAM-1, ген *PECAM1*, локализация гена *17q23*, часто встречающийся полиморфизм V125L [13, 14].

Исследования, изучающие взаимосвязь между полиморфизмами генов, кодирующих различные молекулы адгезии, и концентрациями этих молекул в крови, встречаются очень редко [15].

В исследовании Hong Jiang показано, что полиморфизм K469E гена *ICAM-1* вовлечен в процесс коронарного атеросклероза. В группе, состоящей из 349 человек с коронарным атеросклерозом и 179 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, выявлено, что пациенты с аллелем Т (ТС и ТТ) имеют значительно повышенный риск коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда, при этом ассоциации с другими факторами риска (включая курение и гиперхолестеринемию) выявлено не было. Таким образом, полиморфизм K469E можно считать независимым фактором риска данных заболеваний [16].

Эти данные были подтверждены в метаанализе 2014 г., в который вошло 18 исследований с общим количеством 3546 пациентов с атеросклерозом и 3852 контроля [17].

ЛИПОПРОТЕИНЫ

Липопротеин (а), ЛП(а) – это макромолекулярный комплекс липопротеина низкой плотности (ЛПНП) и белка аполиipoproteина (а), являющийся индикатором значительно повышенного риска раннего атеросклероза и связанных с ним заболеваний (ишемической болезни сердца, инсульта и заболеваний периферических сосудов).

ЛП(а) – один из наиболее известных генетических маркеров риска атеросклероза. Ранние исследования типа «случай – контроль» выявили значительное повышение ЛП(а), связанное с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. ЛП(а), содержащий ЛПНП, легко проникает в субэндотелиальное пространство, где связывается с компонентами внеклеточного матрикса и затем индуцирует хемотаксис макрофагов и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) [18].

Аполипопротеин А-1 (апоА-1) представляет собой полипептид, содержащий 245 аминокислотных остатков. АпоА-1 человека составляет около 70 % общей массы белка в липопротеинах высокой плотности (ЛПВП), участвует в обратном транспорте холестерина (ХС) из периферических тканей в печень и является активатором фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ), участвующем в реакции этерификации ХС.

Ген, кодирующий апоА-1, локализован на хромосоме 11 (q23.1–q23.2). Полиморфный вариант А-75G гена апоА-1 (*APOA-1*) обусловлен нуклеотидной заменой А на G в 75-й позиции. В исследовании Р.Д. Каюмовой и соавт. выявлено значительное повышение частоты генотипа А-75G в группе лиц, имеющих показатели общего ХС выше нормы [19].

ЛПНП-рецептор является одним из важнейших регуляторных элементов обмена частиц ЛПНП. ЛПНП-рецептор (LDLR) – белок, опосредующий эндоцитоз частиц ЛПНП, обогащенных ХС. ЛПНП-рецептор представляет собой мембранный белок, специфически распознающий апоВ-100 и апоЕ. Ген ЛПНП-рецептора локализуется на 19-й хромосоме человека в позиции р13.2-р13.1 [20, 21].

АНТИТРОМБИН III

Антитромбин III (АТ III) – поливалентный ингибитор сериновых протеиназ (тромбин, факторы Ха, IXa, XIa, XIIIa и калликреин) каскадно-ферментной системы свертывания крови и фибринолиза. При умеренном снижении АТ III (55–70 % от нормы) тромбообразование наблюдается редко, но существенно возрастает риск развития тромбов и инфарктов при наличии предрасполагающих факторов – гиперлипидемии, ожирения, диабета, сердечной недостаточности и др.

В исследовании S.C. Vock и соавт. показано, что ген антитромбина III находится на хромосоме 1q23-1q25 [22]. В настоящее время описано более 80 мутаций гена *SERPINC1*, ответственно за дефицит АТ III в организме.

В исследовании китайской популяции определены три основные мутации гена *SERPINC1*: с.883G>A (p.Val295Met), с.881G>T (p.Arg294Leu), с.880C>T (p.Arg294Cys). Показано, что при их наличии существенно повышается риск тромбозов. При этом носители данных мутаций имели нормальный уровень антитромбина и его функциональной активности, однако значительно повышенный эндогенный тромбиновый потенциал [23].

РЕЦЕПТОР УРОКИНАЗНОГО АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА

Активатор плазминогена урокиназного типа (uPA) – одна из сериновых протеаз, ответственных за превращение профермента плазминогена в плазмин, и, таким образом, играет важнейшую роль в миграции клеток и перестройке ткани [24, 25].

Система урокиназного активатора плазминогена/рецептора урокиназного активатора плазминогена (u-PAR) играет ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень урокиназного активатора плазминогена в крови повышен у пациентов с нестабильной стенокардией, а система урокиназы связана с признаками нестабильности атеросклеротической бляшки [26]. Определение уровней свободного урокиназного активатора плазминогена и связанного с рецептором в сегментах коронарных и аортальных сосудов с различными степенями атеросклеротического поражения показало, что содержание u-PAR неуклонно повышается с увеличением тяжести атеросклероза [27].

Человеческий ген *PLAUR*, также известный как *u-PAR* или *CD87*, локализован на длинном плече 19-й хромосомы 19q13.2 [28]. Известны два однонуклеотидных полиморфизма в промоторной области гена: 465A>G (rs344781) и 118G>A (rs4251805) [29].

Также важным фактором в активации эндогенного фибринолиза является ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), который угнетает как тканевой активатор плазминогена (t-PA), так и урокиназный активатор плазминогена (uPA). Ген *SERPINE1* находится на хромосоме 7 (q21.3-q22) [30]. В метаанализе Nikolopoulos, основанном на 53 исследованиях, показано, что аллель 4G (rs587776796) гена *SERPINE1* связан с повышенным риском инфаркта миокарда посредством изменения деятельности PAI плазмы [31].

ИНГИБИТОР ПУТИ ТКАНЕВОГО ФАКТОРА

Ингибитор тканевого пути свертывания крови (ингибитор тканевого фактора) (Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)) – липопротеин-ассоциированный полипептид. Синтезируется эндотелиальными клетками и мегакариоцитами и находится в крови и тромбоцитах. Образует комплекс с Ха, который ингибирует комплекс ТФ-VIIIa, т. е. подавляет начальный этап гемокоагуляции – образование протромбиназы. На поверхности эндотелиоцитов TFPI связан с протеогликанами и мобилизуется под влиянием гепарина. Наряду с тромбомодулином, протеи-

нами С и S, антитромбином и гепарином TFPI относится к естественным антикоагулянтам и является маркером функциональной активности эндотелия.

В исследовании Ohyama MESA (Мультиэтническое исследование атеросклероза) установили, что повышение TFPI независимо связано с уменьшением проходимости и растяжимости аорты (по данным МРТ), вне связи с возрастом и с сердечно-сосудистыми факторами риска, включая артериальное давление [32].

Ген *TFPI* находится на 2-й хромосоме 2q31-q32.1. Подобный ген, названный *TFPI2*, находится на хромосоме 7q22 [33]. Описаны основные полиморфизмы промоторного и кодирующего участков гена *TFPI* [35–37], и некоторые из них отвечают за общее содержание TFPI в крови.

Китайскими учеными исследованы шесть однонуклеотидных полиморфизмов гена *TFPI2* (rs3763473, rs59805398, rs59999573, rs59740167, rs34489123 и rs4517). Полиморфизмы rs59999573, rs59740167 и rs34489123 находятся в неравновесном сцеплении и составляют восемь гаплотипов: Har1 [AAA], Har2 [AAG], Har3 [GGA], Har4 [GGG], Har5 [AGA], Har6 [AGG], Har7 [GAA] и Har8 [GAG]. Выявлено, что пациенты-носители rs59805398 CC генотипа, rs34489123 AA генотипа, Har3 (GGA), Har5 (AGA), Har6 (AGG), Har7 (GAA) и Har8 (GAG) имеют более высокий риск развития коронарного атеросклероза [38].

ФАКТОР СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ VII (КОНВЕРТИН)

Повреждение сосудов, вызванное деструкцией эндотелия, стимулирует выброс тканевого фактора и, соответственно, его связывание с циркулирующим фактором VII, который обладает к нему высокой афинностью и специфичностью [39–41]. Фактор VII затем быстро превращается в фактор VIIa, связывает фактор X, что приводит к его превращению в фактор Xa. Все это впоследствии приводит к активации тромбина и формированию тромба. Таким образом, активация внешнего пути свертывания крови играет важнейшую роль в эндотелиальной дисфункции и развитии атеросклероза [42].

Перспективные эпидемиологические исследования, например The Northwick Park Heart Study, сообщают о позитивной и независимой связи между активностью фактора свертывания VII и сердечно-сосудистыми событиями [39]. Существуют некоторые клинические исследования, рассматривающие роль комплекса тканевой фактор–фактор VIIa в прогрессировании атеросклероза. Уровень данного комплекса пря-

мо пропорционально связан с повышенной толщиной интимы-медии каротидных сосудов как у молодых здоровых взрослых, так и у пациентов с заболеваниями периферических артерий [43, 44].

Ген, отвечающий за фактор свертывания крови VII, находится на хромосоме 13q34 [45].

В исследовании Sonia Ben-Hadj-Khalifa изучалась взаимосвязь атеросклероза коронарных артерий и фактора VII у народа Туниса. В исследовании выявлено протективное действие против тромбоза и атеросклероза коронарных артерий полиморфизмов R353Q и аллеля H7, а также взаимосвязь гаплогена H6H6 с атеросклерозом коронарных артерий [46].

ФАКТОР СВЕРТЫВАНИЯ XII

(ФАКТОР ХАГЕМАНА, ФАКТОР КОНТАКТА)

Фактор свертывания XII – это проэнзим сериновой протеазы, фактора XIIa. Фактор XII превращается в фактор XIIa в процессе аутоактивации, индуцируемой контактом с заряженными поверхностями. Фактор XII является одним из ключевых веществ в процессе образования фибрина, но при этом при его недостатке повышенной кровоточивости не наблюдается [47]. Предполагается, что фактор XII является биомаркером атеросклеротического повреждения сосудов [48].

Ген, отвечающий за регуляцию фактора свертывания XII, находится на 5q33-qter [49].

В литературе имеются противоречивые данные о роли полиморфизма C46T гена фактора свертывания XII в развитии атеросклероза и в сердечно-сосудистом риске. Имеется ряд исследований, где была доказана ассоциация полиморфизма C46T с сердечно-сосудистым риском. Однако в исследовании J. Vach и соавт. такой связи не было выявлено. Таким образом, пока невозможно однозначно оценить вклад полиморфизма C46T гена фактора свертывания XII в развитие атеросклероза [50].

ПРОТРОМБИН (ФАКТОР СВЕРТЫВАНИЯ II)

Тромбин – центральное звено в системе гемостаза и образовании кровяного сгустка. Он играет ключевую роль в патофизиологических механизмах развития сердечно-сосудистых заболеваний [51].

Ген протромбина (*FII*) находится на коротком плече 11-й хромосомы 11p11.2 [52]. Для данного гена наиболее значимой мутацией является 20210 G>A, носители которой имеют повышенный уровень протромбина в плазме крови [53].

В исследовании Victor E.A Gerdes и соавт. выявлено, что среди лиц с установленным атеросклерозом толщина интимы-медии больше у носителей мутации 20210 G>A [54]. Также была выявлена связь мутации 20210 G>A с ранним ишемическим инсультом у молодых мужчин [55]. В популяции Туниса также выявлена значимая независимая ассоциация мутации 20210 G>A с развитием инфаркта миокарда [56].

Таким образом, существует огромное количество маркеров эндотелиальной дисфункции. Полиморфизмы генов, ответственные за их регуляцию, могут иметь существенное влияние на развитие атеросклероза, а вследствие этого – инфаркта миокарда, инсульта и других сердечно-сосудистых событий. Однако ассоциации этих полиморфизмов с развитием атеросклероза по данным литературы представляются недостаточно изученными и требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Никитин Ю.П., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И. и др.** Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2014. 132 с.
2. **Müller M.M., Griesmacher A. et al.** Markers of endothelial dysfunction // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000. Vol. 38, N 2. P. 77–85.
3. **Böger R.H., Lenzen H., Hanefeld C. et al.** Asymmetric dimethylarginine: an endogenous inhibitor of NO synthase is a predictor of the risk for coronary heart disease – results of the multicenter CARDIAC study // *Circulation*. 2003. Vol. 108 (Suppl. 4). P. 256–257.
4. **Schulze F., Lenzen H., Hanefeld C. et al.** Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: Results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study // *Am. Heart J.* 2006. Vol. 152, N 3. P. 493–496.
5. **Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н. и др.** Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии // *Вестн. аритмологии*. 2009. № 58. С. 52–59.
6. **Lu T.M., Ding Y.A., Lin S.J., Lee W.S., Tai H.C.** Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24. P. 1912–1919.
7. **Valkonen V.P., Tuomainen T.P., Laaksonen R.** DDAH gene and cardiovascular risk // *Vascular Medicine*. 2005. Vol. 10, N 1, Suppl. P. S45–S48.
8. **Abhary S., Burdon K.P., Kuot A. et al.** Sequence variation in DDAH1 and DDAH2 genes is strongly and additively associated with serum ADMA concentrations in individuals with type 2 diabetes // *PLoS One*. 2010. Vol. 5, N 3. P. e9462.
9. **Arinami T. et al.** Chromosomal assignments of the human endothelin family genes: the endothelin-1 gene (EDN1) to 6p23-p24, the endothelin-2 gene (EDN2) to 1p34, and the endothelin-3 gene (EDN3) to 20q13.2-q13.3 // *Am. J. Human Genetics*. 1991. Vol. 48, N 5. P. 990.
10. **Simonson M.S., Wang Y., Dunn M.J.** Cellular signaling by endothelin peptides: pathways to the nucleus // *J. Am. Soc. Nephrology*. 1992. Vol. 2, N 10. P. S116.
11. **De Werra I., Jaccard C., Corradin S.B. et al.** Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia // *Critical Care Med.* 1997. Vol. 25, N 4. P. 607–613.
12. **Tanaka C., Kamide K., Takiuchi S. et al.** Evaluation of the Lys198Asn and-134delA genetic polymorphisms of the endothelin-1 gene // *Hyperten. Res.* 2004. Vol. 27, N 5. P. 367–371.
13. **Halushka M.K., Fan J.B., Bentley K. et al.** Patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for blood-pressure homeostasis // *Nature Genetics*. 1999. Vol. 22, N 3. P. 239–247.
14. **Cargill M., Altshuler D., Ireland J. et al.** Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes // *Nature Genetics*. 1999. Vol. 22, N 3. P. 231–238.
15. **Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L.** Adhesion molecules and atherosclerosis. // *Atherosclerosis*. 2003. Vol. 170, N 2. P. 191–203.
16. **Jiang H., Klein R.M., Niederacher D. et al.** C/T polymorphism of the intercellular adhesion molecule-1 gene (exon 6, codon 469). A risk factor for coronary heart disease and myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.* 2002. Vol. 84, N 2. P. 171–177.
17. **Li D., Qu C., Dong P.** The ICAM-1 K469E polymorphism is associated with the risk of coronary artery disease: a meta-analysis // *Coronary Artery Disease*. 2014. Vol. 25, N 8. P. 665–670.
18. **Durrington P.N. et al.** Lipoprotein (a): gene gene // *Curr. Opin. Lipid.* 2014. Vol. 25, N 4. P. 289–296.
19. **Каюмова Р.Д., Каюмова Л.Р., Воробьева Е.В. и др.** Изучение вклада генов аполипопротеина С-3 (арос-3) и аполипопротеина а-1 (ароА-1) в состояние липидного профиля сыворотки крови человека // *Изв. Самарского науч. центра РАН*. 2011. Т. 13, № 5. С. 3–6.
20. **Lindgren V. et al.** Human genes involved in cholesterol metabolism: chromosomal mapping of the loci for the low density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase with cDNA probes // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1985. Vol. 82, N 24. P. 8567–8571.
21. **Francke U., Brown M.S., Goldstein J.L.** Assignment of the human gene for the low density lipoprotein receptor to chromosome 19: synteny of a receptor, a ligand, and a genetic disease // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1984. Vol. 81, N 9. P. 2826–2830.
22. **Bock S.C. et al.** Assignment of the human antithrombin III structural gene to chromosome 1q23–25 // *Cytogen. Genome Res.* 1985. Vol. 39, N 1. P. 67–69.
23. **Tang L., Zeng W., Wang Q.Y. et al.** Predominant mutations in a hotspot of SERPINC1 associated with venous thromboembolism in the Chinese population: a case-control study // *Lancet*. 2016. Vol. 388. P. S39.

24. **Fuhrman B.** The urokinase system in the pathogenesis of atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2012. Vol. 222, N 1. P. 8–14.
25. **Casey J.R., Petranks J.G., Kottra J. et al.** The structure of the urokinase-type plasminogen activator receptor gene // *Blood*. 1994. Vol. 84, N 4. P. 1151–1156.
26. **Gyöngyösi M., Glogar D., Weidinger F. et al.** Association between plasmin activation system and intravascular ultrasound signs of plaque instability in patients with unstable angina and non-st-segment elevation myocardial infarction // *Am. Heart J.* 2004. Vol. 147, N 1. P. 158–164.
27. **Steins M.B., Padro T., Schwaenen C. et al.** Overexpression of urokinase receptor and cell surface urokinase-type plasminogen activator in the human vessel wall with different types of atherosclerotic lesions // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2004. Vol. 15, N 5. P. 383–391.
28. **Ragno P.** The urokinase receptor: a ligand or a receptor? Story of a sociable molecule // *Cell. Mol. Life Sci. CMLS*. 2006. Vol. 63, N 9. P. 1028–1037.
29. **Schneider U.V., Nielsen R.L., Pedersen C. et al.** The prognostic value of the suPARnostic ELISA in HIV-1 infected individuals is not affected by uPAR promoter polymorphisms // *BMC Infectious Diseases*. 2007. Vol. 7, N 1. P. 1–12.
30. **Klinger K.W. et al.** Plasminogen activator inhibitor type 1 gene is located at region q21. 3-q22 of chromosome 7 and genetically linked with cystic fibrosis // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1987. Vol. 84, N 23. P. 8548–8552.
31. **Nikolopoulos G.K. et al.** The association between plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels, PAI-1 4G/5G polymorphism, and myocardial infarction: a Mendelian randomization meta-analysis // *Clin. Chem. Lab. Med. (CCLM)*. 2014. Vol. 52, N 7. P. 937–950.
32. **Ohyama Y. et al.** Relationship between tissue factor pathway inhibitor and aortic stiffness assessed by MRI: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *J. Cardiovasc. Magn. Res.* 2016. Vol. 18, N 1. P. 1–10.
33. **Girard T.J., Eddy R., Wesselschmidt R.L. et al.** Structure of the human lipoprotein-associated coagulation inhibitor gene. Intro/exon gene organization and localization of the gene to chromosome 2 // *J. Biol. Chem.* 1991. Vol. 266, N 8. P. 5036–5041.
34. **Kleesiek K., Schmidt M., Gotting C. et al.** A first mutation in the human tissue factor pathway inhibitor gene encoding [P151L] TFPI // *Blood*. 1998. Vol. 92, N 10. P. 3976–3977.
35. **Miyata T., Sakata T., Kumeda K. et al.** C-399T polymorphism in the promoter region of human tissue factor pathway inhibitor (TFPI) gene does not change the plasma TFPI antigen level and does not cause venous thrombosis // *Thromb. Haemost.* 1998. Vol. 80, N 2. P. 345–346.
36. **Moatti D., Seknadji P., Galand C. et al.** Polymorphisms of the Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) Gene in Patients With Acute Coronary Syndromes and in Healthy Subjects Impact of the V264M Substitution on Plasma Levels of TFPI // *Arterioscler., Thromb. Vascular. Biol.* 1999. Vol. 19, N 4. P. 862–869.
37. **Skretting G., Stavik B., Landvik N.E. et al.** Functional characterization of polymorphisms in the human TFPI gene // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. Vol. 397, N 1. P. 106–111.
38. **Yu J., Liu R.L., Luo X.P. et al.** Tissue Factor Pathway Inhibitor-2 Gene Polymorphisms Associate With Coronary Atherosclerosis in Chinese Population // *Medicine*. 2015. Vol. 94, N 42. P. 25–29.
39. **Meade T.W., Mellows S., Brozovic M. et al.** Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study // *Lancet*. 1986. Vol. 328, N 8506. P. 533–537.
40. **Cirillo P., Cali G., Golino P. et al.** Tissue factor binding of activated factor VII triggers smooth muscle cell proliferation via extracellular signal-regulated kinase activation // *Circulation*. 2004. Vol. 109, N 23. P. 2911–2916.
41. **Rao L.V., Rapaport S.I.** Activation of factor VII bound to tissue factor: a key early step in the tissue factor pathway of blood coagulation // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1988. Vol. 85, N 18. P. 6687–6691.
42. **Jude B., Zawadzki C., Susen S. et al.** Relevance of tissue factor in cardiovascular disease // *Arch. Maladies Coeur Vaisseaux*. 2005. Vol. 98, N 6. P. 667–671.
43. **Cortellaro M., Baldassarre D., Cofrancesco E. et al.** Relation between hemostatic variables and increase of common carotid intima-media thickness in patients with peripheral arterial disease // *Stroke*. 1996. Vol. 27, N 3. C. 450–454.
44. **Green D., Foiles N., Chan C. et al.** An Association Between Clotting Factor VII and Carotid Intima-Media Thickness The CARDIA Study // *Stroke*. 2010. Vol. 41, N 7. P. 1417–1422.
45. **O'Hara P.J., Grant J., Haldeman B.A. et al.** Nucleotide sequence of the gene coding for human factor VII, a vitamin K-dependent protein participating in blood coagulation // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1987. Vol. 84, N 15. P. 5158–5162.
46. **Ben-Hadj-Khalifa S. et al.** Contribution of coagulation factor VII R353Q, 323P0/10 and HVR4 polymorphisms to coronary artery disease in Tunisians // *J. Thromb. Thrombol.* 2013. Vol. 35, N 2. P. 243–249.
47. **Renné T., Schmaier A.H., Nickel K.F. et al.** *In vivo* roles of factor XII // *Blood*. 2012. Vol. 120, N 22. P. 4296–4303.
48. **Miller G.J., Esnouf M.P., Burgess A.I. et al.** Risk of coronary heart disease and activation of factor XII in middle-aged men // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997. Vol. 17, N 10. P. 2103–2106.
49. **Royle N.J. et al.** Structural gene encoding human factor XII is located at 5q33-qter // *Somatic Cell Mol. Gen.* 1988. Vol. 14, N 2. P. 217–221.
50. **Bach J. et al.** Coagulation factor XII (FXII) activity, activated FXII, distribution of FXII C46T gene polymorphism and coronary risk // *J. Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 6, N 2. P. 291–296.
51. **Small M., Lowe G.D., Douglas J.T. et al.** Thrombin and plasmin activity in coronary artery disease // *British Heart J.* 1988. Vol. 60, N 3. P. 201–203.
52. **Royle N. J. et al.** Human genes encoding prothrombin and ceruloplasmin map to 11p11–q12 and 3q21–24, respectively // *Somatic Cell Mol. Gen.* 1987. Vol. 13, N 3. P. 285–292.

53. **Rosendaal F.R. et al.** Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant // *Thromb. Haemost.* 1998. Vol. 79, N 4. P. 706–708.
54. **Gerdes V.E.A., Cate H., Groot E.** Arterial wall thickness and the risk of recurrent ischemic events in carriers of the prothrombin G20210A mutation with clinical manifestations of atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2002. Vol. 163, N 1. P. 135–140.
55. **Jiang B. et al.** Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke the genetics of early-onset stroke study and meta-analysis // *Stroke*. 2014. Vol. 45, N 4. P. 961–967.
56. **Kallel A. et al.** Association Between the G20210A Polymorphism of Prothrombin Gene and Myocardial Infarction in Tunisian Population // *Biochem. Gen.* 2016. Vol. 54, N 5. P. 653–664.

BIOCHEMICAL MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND HEMOSTASIS IN ATHEROSCLEROSIS AND THE GENES RESPONSIBLE FOR THEIR REGULATION

E.V. Stryukova, Yu.I. Ragino, V.N. Maksimov

*Institute of Internal and Preventive Medicine
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

The review systematized modern concepts of markers of endothelial dysfunction and disorders of hemostasis (asymmetric dimethylarginine, endothelin 1, adhesive ICAM and VCAM molecules, apolipoproteins, antithrombin III, receptor of urokinase plasminogen activator, tissue factor pathway inhibitor, blood coagulation factors VII, XII, prothrombin) associated with atherogenesis, and genes responsible for their regulation.

Keywords: atherosclerosis, endothelial dysfunction, hemostasis, gene polymorphisms, asymmetric dimethylarginine, endothelin-1, adhesion molecules ICAM, VCAM, apolipoproteins, antithrombin III, receptor of urokinase plasminogen activator, tissue factor pathway inhibitor, blood coagulation factor VII, XII, prothrombin.

*Статья поступила 23 января 2017 г.,
принята в печать 30 января 2017 г.*