

РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ПРОТЕЇНАЗ У РОЗВИТКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

Гарбузова В.Ю., Лата Я., студ. 5-го курсу

СумДУ, кафедра фізіології і патофізіології з курсом медичної біології

Протеолітичні ферменти мають унікальне значення в патогенезі атеросклерозу, впливаючи на реалізацію практично всіх механізмів розвитку цього патологічного процесу. Модифікація ліпопротеїнів за рахунок гідролізу апоптоїнів, деструкція сполучнотканинного матриксу артеріальних судин, активація фібринолізу і багато інших процесів відбуваються за участю протеолітичних ферментів та їх інгібіторів. Порушення балансу між протеїназами та їх інгібіторами вважається багатьма дослідниками ключовим процесом на всіх стадіях атерогенезу.

Алельний поліморфізм певних генів може вносити дисбаланс в деякі протеолітичні системи і збільшувати тим самим ступінь ураження судинної стінки за участі протеїназ. Найбільш активно вивчений поліморфізм генів матриксних металопротеїназ (ММР), причому встановлена асоціація між поліморфізмом генів ММР-1, 2, 3, 9, 12, 13 і ризиком розвитку інфаркту міокарда. Поліморфізм гена калікреїну впливає на стан ендотелію судин і судинної стінки в цілому за рахунок зниженої активності білка, що утворюється в результаті SNP. Це приводить до зменшення продукції брадикініну, який як антагоніст ангіотензину II, регулює тонус судин і має ряд інших ангіопротекторних властивостей.

Серед внутрішньоклітинних ферментів, генетичний поліморфізм яких може мати значення в патогенезі серцево-судинних захворювань, привертає увагу ген, що кодує нейроедокринну конвертазу (kexin 9). Порушення протеолітичного процесингу стероїд-зв'язуючих білків при крапковій заміні в цьому гені призводить до гіперхолестеринемії та важкого ожиріння, які, у свою чергу, збільшують ймовірність розвитку атеросклерозу та сприяють його прогресуванню. Серед інгібіторів протеолітичних ферментів найбільше значення мають інгібітори активаторів плазміногену, що належать до родини СЕРПІНів (інгібітори серинових протеїназ). Такий інтерес викликаний участю цих білків в регуляції гемостазу і фібринолізу, проте, не менше важливе значення мають вказані антипротеїнази і на рівні судинної стінки, оскільки регулюють активність протеолізу безпосередньо в тканинах. Є підстави вважати, що алельний поліморфізм в цих генах порушує функціональні характеристики СЕРПІНів і деяке послаблення контролю за протеолізом сприяє як підвищенню протромботичного потенціалу, так і руйнуванню сполучнотканинного матриксу судинної стінки. Поліморфізм цистатину 3 – це, практично, єдиний доведений на сьогодні варіант поліморфізму, що впливає на стан еластолітичної системи судинної стінки. Проте, виняткове значення еластолізу в патогенезі атеросклерозу дозволяє припускати, що алельний поліморфізм різних видів еластаз і самого еластину також грає певну роль в патогенезі атеросклерозу, а не тільки в розвитку аневризми аорти.

Таким чином, вивчення алельного поліморфізму генів протеїназ та їх інгібіторів і доведення його впливу на розвиток різних стадій атеросклеротичного процесу є важливим завданням для розв'язання питання визначення провідних механізмів патогенезу серцево-судинних захворювань.