

ГЛОТОВ О. С.^{1,2}, ПОЛЯКОВА И. В.^{1,2},
КОРОЛЬКОВА Т. Н.³, СОГОМОНЯН А. В.³,
СТЕРНИН Ю. И.⁴, АСЕВ М. В.^{1,2},
ЛЕЩЕВ Д. В.⁵, БАРАНОВ В. С.^{1,2}

Роль полиморфизма генов, ассоциированных с сердечно-сосудистой системой, в формировании гиноидной липодистрофии

¹ ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», лаборатория пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, кафедра косметологии, Санкт-Петербург

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, кафедра лечебной физкультуры и спортивной медицины

⁵ Городская больница № 40, г. Сестрорецк
e-mail: tnkor@mail.ru

Реферат

Введение и цель работы. Широкий спектр факторов, способствующих возникновению ГЛД, а также специфичность расовых особенностей этого заболевания свидетельствуют о важности изучения генетических причин наследственной предрасположенности к развитию ГЛД.

Материалы и методы. Методом ПЦР-ПДРФ анализа изучен полиморфизм генов, ассоциированных с формированием гиноидной липодистрофии (ГЛД) и дана оценка результатов генетического тестирования.

Основные результаты и их обсуждение. Установлена корреляция между ГЛД и аллельными вариантами генов (MMP3, ACE, NOS3), продукты которых вовлечены в метаболизм коллагена, и в регуляцию процессов микроциркуляции крови в сосудах, нарушение которых играет ключевую роль в развитии ГЛД.

Выводы. Полученные результаты дают основание полагать, что использование лечения, направленного на коррекцию патогенетических механизмов, лежащих в основе нарушения процессов микроциркуляции является важным подходом для лечения пациенток с ГЛД. Тестирование этих генов MMP3, ACE, NOS3 можно рекомендовать для выявления лиц групп повышенного риска ГЛД.

Ключевые слова: гиноидная липодистрофия, генетический полиморфизм, сердечно-сосудистая система, предрасположенность.

UDK [616-003.826:616.1]:575

Введение

В современной косметологии эстетика тела является важным направлением, востребованным пациентами. Чаще всего у женщин возникают жалобы на локальные жировые отложения и неровность поверхности кожи, или целлюлит.

Термин «целлюлит» впервые был употреблен в 1920 г. Alquir и Paviot для описания невоспалительного комплекса клеточной дистрофии мезенхимальных тканей, вызванного расстройством водного метаболизма с пропитыванием прилежащих тканей интерстициальной жидкостью. С тех пор были предложены другие более описательные термины: «узелковый липосклероз» [11], «отечно-фиброзная панникулопатия», «панникулез» [9], «гиноидная липодистрофия» [10] и др. Поскольку изменения в коже носят дегенеративно-дистрофический характер, точнее патофизиологическую основу процесса отражает термин «гиноидная липодистрофия» (ГЛД) [3].

Необходимо отметить, что при ожирении наблюдается гиперплазия и/или гипертрофия только адипоцитов. При ГЛД происходят различные изменения микроциркуляции в дерме и внутри адипоцитов, которые могут сопровождаться дополнительными морфологическими, гистохимическими, биохимическими и ультраструктурными изменениями [1, 8].

Причинами возникновения ГЛД могут быть генетические особенности: пол (ГЛД возникает преимущественно у женщин); раса (европейские женщины наиболее склонны к ГЛД, чем женщины азиатского или негроидного типов); биотип (у латино-американских женщин ГЛД развивается на ягодицах, в то время как у англо-саксонских и северных — на животе) [7].

К формированию ГЛД может приводить хроническая интоксикация [4], важную роль в развитии ГЛД играет питание [5]. Сидячий образ жизни спо-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

способствует усугублению ГЛД в связи с уменьшением мускульной массы, снижением тонуса мышц, нарушением кровоснабжения в нижних конечностях, что затрудняет венозный отток и увеличивает лимфостаз [3, 12]. Некоторые авторы относят ГЛД к психосоматическим расстройствам и предполагают, что изменения (циркуляторные, гормональные) в гипоталамическом центре вызывают метаболические сдвиги [2]. Сердечно-сосудистые [6] и другие сопутствующие заболевания также приводят к соответствующим гормональным, метаболическим, нефрологическим и гастроэнтерологическим изменениям.

Лечение эстрогенами, антигистаминными, анти-тиреоидными лекарствами и β -блокаторами может содействовать развитию ГЛД [9].

При ГЛД наблюдаются фиброзный процесс между липоцитами и снижение метаболизма с развитием застойных явлений в тканях [8]. Согласно S. B. Cutri (1991), при патофизиологической липодистрофии можно выделить четыре последовательные стадии:

I стадия включает повреждение капиллярных сфинктеров в пораженных областях, увеличение капиллярного давления, проницаемости капилляров, что приводит к транссудации и отеку интерстициальной (соединительной) ткани;

II стадия — это нарастающий отек, приводящий к метаболическим изменениям в строении соединительной ткани, что выражается в активации фибробластов, гиперплазии и гипертрофии аргентофильных ретикулярных волокон вокруг капилляров и адипоцитов. Под влиянием многочисленных факторов липогенеза (17-бета-эстрадиол, инсулин, пролактин, PGE1, гиперкалорийная диета, гиподинамия и др.) гипертрофируются адипоциты, которые в условиях гипоксии и повышенной вязкости межклеточного вещества подвергаются анизопойкилоцитозу. Эстрогены стимулируют пролиферацию фибробластов и вызывают изменения структуры гликозаминогликанов, провоцируя гиперполимеризацию гиалуроновой кислоты. В результате этого возрастает задержка жидкости, повышается вязкость межклеточного вещества, сдавливаются сосуды микроциркуляторного русла. В условиях нарастающей гипоксии активируется пролингидроксилаза, вследствие чего повышается продукция коллагена;

III стадия — формирование микронодулей — конгломератов адипоцитов, тесно связанных друг с другом и с прилежащими тканями с помощью коллагеновых волокон;

IV стадия характеризуется прогрессирующим склерозом, утолщением междольковых перегородок, слиянием микро- и формированием макроузлов.

Обобщая все вышесказанное, следует подчеркнуть сложность и многообразие патогенетических процессов ГЛД. Широкий спектр факторов, способствующих возникновению ГЛД, а также специфичность расовых особенностей этого заболевания свидетельствуют о важности изучения генетических причин наследственной предрасположенности к развитию ГЛД. Однако подобных исследований в литературе нами не обнаружено.

Материал и методы исследования

В центре медицинской косметологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова в 2014 г. под наблюдением находились 100 пациенток с ГЛД, все женщины в возрасте от 25 до 50 лет (средний возраст — $32,4 \pm 0,9$ года).

Критериями включения пациентов служили женский пол, возраст 25–50 лет, наличие клинических проявлений ГЛД различной степени выраженности, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись злокачественные новообразования, системные заболевания крови, кахексия, гипертоническая болезнь III стадии, декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, склонность к кровотечениям, общее тяжелое состояние, лихорадка, активный легочный туберкулез, эпилепсия, психозы, гемофилия, тромбоцитопения, а также отказ пациента от исследования.

Все пациенты были обследованы по единой программе, включающей сбор анамнестических данных, изучение клинических проявлений и особенностей течения заболевания.

Пациенты были разделены на 2 группы: первую составили 52 женщины с начальными признаками ГЛД, имеющие 1-ю и 2-ю степени тяжести ГЛД; во вторую были включены 48 женщин с выраженными проявлениями ГЛД 3-й и 4-й степеней тяжести.

Распределение пациентов по возрасту показало, что наибольшая заинтересованность в коррекции ГЛД имеется у женщин в возрасте 30–39 лет (52,5 %) и 40–49 лет (21,3 %).

Наибольшая частота наследственной предрасположенности к ГЛД встречалась у пациентов с 4-й (75 %) и 3-й (63,2 %) степенями ГЛД.

Из сопутствующих заболеваний у пациентов первой группы часто встречались заболевания щитовидной железы (32,5 %), аллергические заболевания и реакции (25,2 %); 27,4 % женщин использовали оральные контрацептивы.

У пациентов второй группы был высокий уровень заболеваний щитовидной железы (51,7 %), сердечно-сосудистой системы (38,8 %), желудочно-кишечного тракта (37,6 %), гинекологических заболеваний (32,8 %), опорно-двигательного аппарата (22,4 %), аллергических заболеваний и реакций (21,6 %); 26,9 % женщин использовали оральные контрацептивы.

Эпизоды резкого колебания веса были сходными у женщин с 1-й и 2-й степенями тяжести ГЛД (около 13 %) и наблюдались практически у половины пациентов с 3-й и 4-й степенью ГЛД.

68,4 % женщин группы 1 вели малоподвижный образ жизни, в питании ограничивали себя 57,7 % женщин, переедали лишь 7,7 %. Дополнительные физические нагрузки имели 26,0 % обследуемых пациентов, и попыток лечения ГЛД никто из них ранее не предпринимал.

58,3 % женщин группы 2 вели малоподвижный образ жизни, ограничивали себя в питании 33,3 %, переедали 25 % женщин. Дополнительные физические нагрузки имели 16,6 % обследованных, и только 7,7 % предпринимали попытки лечения ГЛД.

Всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое тестирование на базе Лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний человека НИИ АГ им. Д. О. Отта.

Образцы ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции [6].

Для исследования полиморфизма генов MMP1 (-1607 ins/del G, rs1799750), MMP3 (-1171 ins/del A, rs3025058), VDR (352 T>C, rs731236), Col1A1 (1546 G>T, rs1800012), ACE (I/D, интрон 16, rs4340), NOS3 (4 и 5 повторы 27 bp, интрон 4) был использован метод ПЦР-ПДРФ.

Для идентификации всех анализируемых ДНК-локусов подобраны соответствующие олигонуклеотиды и условия для проведения ПЦР и специфические эндонуклеазы рестрикции (табл. 1). Размеры продуктов ПЦР, а также размеры ДНК-фрагментов после гидролиза также приведены в табл. 1.

Реакционная смесь (25 мкл) для ПЦР содержала 67 mM Трис-HCl (pH 8,6), 166 mM (NH₄)₂SO₄, 0,01 %-й Тритон X-100, 1,5 mM MgCl₂, 0,2 mM каждого из dNTP («Силекс», Россия), 2,5 ед. акт. Таq-полимеразы («Силекс», Россия), смесь оригинальных праймеров (F & R): MMP1, MMP3, VDR, Col1A1, ACE, NOS3 по 0,5 пМ каждого из прямых и обратных праймеров (в

отдельной пробирке для каждого из генов) и ДНК-матрицу (1 мкл). Для амплификации использовали программируемые термодиклеры «Терцик» («ДНК-технология», Россия).

ПЦР-продукты подвергали гидролизу эндонуклеазами рестрикции в соответствии с рекомендациями фирмы-изготовителя («СибЭнзим», г. Новосибирск).

Продукты ПЦР и гидролиза анализировали с помощью электрофореза в 6 %-м неденатурирующем полиакриламидном геле, который далее окрашивали в водном растворе бромистого этидия (0,5 мкг/мл) с последующей визуализацией ДНК-фрагментов на аппарате Praktika (ФРГ) в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе Мастовие (LKB, Великобритания).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ соответствия распределений генотипов закону Харди–Вайнберга показал, что анализ ожидаемых и наблюдаемых частот генотипов по 5 исследуемым генам (NOS3, MMP1, MMP3, VDR, COL1A1) не выявил различий частот генотипов (аллелей) в исследованной выборке (табл. 2). Для гена ACE доля гетерозигот оказалась достоверно ниже ($P < 0,05$), что можно объяснить, видимо, особенностью данной группы женщин или небольшой выборкой.

Условия анализа полиморфизма генов MMP1, MMP3, VDR, Col1A1, ACE, NOS3 методом ПЦР-ПДРФ

Таблица 1

Ген	Rs	Замена	Фермент	Буфер
MMP1	1799750	1G/2G	AluI I	W
MMP3	3025058	5G/6G	Tth111 I	O
VDR	731236	T>t	Taq I	Y
Col1A1	1800012	S>s	BseI I	B
ACE	I/D, интрон 16	I/D	—	—
NOS3	4 и 5 повторы 27 п.о., интрон 4	5/4	—	—

Частота генотипов и аллелей исследуемых генов у женщин с ГЛД

Таблица 2

Ген	Генотипы			Аллели		χ^2 ($\chi^2_{\text{крит}} = 3,8$) между ожидаемыми и наблюдаемыми
ACE	II	DD	ID	I	D	6,1
	0,28	0,35	0,37	0,465	0,535	
NOS3	55	44	54	5	4	0,08
	0,66	0,03	0,31	0,815	0,185	
MMP1	22	11	21	1	2	1,3
	0,5	0,25	0,25	0,5	0,5	
MMP3	5A5A	6A6A	5A6A	5A	6A	0,17
	0,22	0,26	0,52	0,48	0,52	
VDR	TT	tt	Tt	T	t	0,9
	0,51	0,11	0,38	0,7	0,3	
COL1A1	SS	ss	Ss	S	s	1,5
	0,73	0,04	0,23	0,845	0,155	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

На выборке из 100 женщин произведен поиск корреляции между генотипами изученных генов и клиническими признаками ГЛД. Для анализа применен метод ранговой корреляции по Кендаллу (табл. 3).

Ранги для генов строились по количеству минорной аллели в генотипе. Между количественными, ранговыми параметрами и частью качественных параметров рассчитывалась корреляция по Пирсону (табл. 4).

Для поиска связи между качественными и количественными признаками вычислялись точечно-бисериальные коэффициенты, а с ранговыми — рангово-бисериальные коэффициенты.

Для связи качественных параметров между собой составляли таблицы сопряженности, и рассчитывался критерий χ^2 . Для всех корреляций, коэффициентов и критериев определяли значимость.

Положительное значение коэффициента корреляции означает положительную связь, отрицательное — обратную. Значения коэффициентов корреляции меньше 0,3 свидетельствовали о слабой (недостовой) взаимосвязи. Все найденные корреляции оказались меньше 0,3.

Для анализа связи между качественными признаками составлена таблица сопряженности (табл. 5).

Ниже приведены наиболее значимые (на уровне 5 %): взаимосвязи в данной выборке между учитываемыми признаками и полиморфизмом соответствующих генов:

— между количеством родов и рангом гена VDR ($r=0,19$, $p=0,046$ для генотипа T/T $\chi^2=4,38$; $p=0,036$ для генотипа T/t $\chi^2=6,35$ $p=0,012$);

— между рангом гена NOS3 и равномерным распределением жира ($r=-0,30$, $p=0,028$ для генотипа 5/5

Коэффициенты линейной корреляции по Кендаллу

Таблица 3

Показатель	ACE	NOS3	MMP1	MMP3	VDR	COL1a1
Полных лет	-0,06	-0,02	0,04	0,09	0,05	-0,11
Рост	-0,08	0,05	-0,04	0,04	-0,04	0,01
Масса тела	-0,06	0,02	0,04	-0,13	0,15	-0,09
Занятия спортом	0,05	-0,07	0,07	-0,18	0,09	-0,04
Количество беременностей	0,06	0,08	0,01	0,04	0,12	-0,18
Количество аборт	0,06	0,08	0,01	0,04	0,12	-0,18
Заболевания пищеварительной системы	0,11	0,01	-0,01	-0,09	0,13	-0,06
Локализованная форма	0,08	-0,20	-0,08	-0,13	-0,04	0,17
Распространенная форма	-0,04	0,07	0,14	-0,06	0,02	-0,07
Стрин	0,08	0,00	-0,04	0,07	0,09	0,08
ACE	1,00	-0,11	-0,06	-0,01	0,14	0,04
NOS3	-0,11	1,00	0,05	0,01	-0,01	-0,09
MMP1	-0,06	0,05	1,00	-0,32	-0,07	-0,12
MMP3	-0,01	0,01	-0,32	1,00	-0,04	0,09
VDR	0,14	-0,01	-0,07	-0,04	1,00	0,14
COL1A1	0,04	-0,09	-0,12	0,09	0,14	1,00

Примечание: здесь и далее выделены значимые коэффициенты, $T_{cr}=0,133$.

Коэффициенты линейной корреляции по Пирсону

Таблица 4

Ген	Занятия спортом	Количество родов	Равномерное распределение жира	Резкое изменение массы тела	Локализованная форма	Зонирование целлюлита		
						ягодицы	бедра	колени
ACE	0,08	0,06	0,07	0,07	0,09	0,22	0,08	0,10
NOS3	-0,03	-0,10	-0,30	0,16	-0,20	-0,10	-0,19	-0,11
MMP1	0,07	-0,01	0,01	-0,02	-0,08	0,19	0,21	0,01
MMP3	-0,21	-0,04	0,04	0,12	-0,15	-0,10	-0,26	0,07
VDR	0,11	0,20	0,02	0,06	-0,06	0,05	0,05	-0,07
COL1A1	-0,02	-0,12	0,08	0,11	0,16	-0,03	-0,01	0,04

Анализ сопряженности признаков и генотипов у женщин с ГЛД

Таблица 5

ПРИЗНАК	COL1a1 Ss		ПРИЗНАК	COL1a1 SS	
Курение	3	28	Курение	27	4
	20	49		46	10
MMP 11			VDR Tt		
Алкоголь	1	19	Роды	10	6
	20	60		23	52
VDR TT			6A6A гена MMP3		
Роды	5	11	Целлюлит (бедра)	26	55
	44	31		0	19
NOS3 44			NOS3 44		
Целлюлит (бедра)	80	1	Целлюлит (ягодицы)	64	0
	17	2		33	3
ACE II			ACE II		
Целлюлит (ягодицы)	12	52	Целлюлит (бедра)	20	61
	16	20		8	11
NOS3 54			NOS3 55		
Равномерное распределение жира	12	52	Равномерное распределение жира	50	14
	19	17		16	20

Примечание: левый столбец соответствует 1, правый — 0 (есть/нет соответствующий генотип); верхняя строка — 1 (наличие признака), нижняя — 0 (нет признака).

$\chi^2 = 11,6$; $p=0,0006$ для генотипа 5/4 $\chi^2 = 12,5$ $p=0,0004$) и локализованной формой ГЛД ($r=-0,20$, $p=0,048$);

— между рангом гена ACE и ГЛД на ягодицах ($r=0,23$, $p=0,025$ для генотипа I/I $\chi^2 = 7,54$, $p=0,006$);

— между ГЛД на бедрах и рангом гена MMP1 ($r=0,21$, $p=0,038$) и рангом MMP3 ($r=-0,26$, $p=0,008$);

— между генотипом 1G/1G гена MMP1 и алкоголем ($\chi^2 = 3,8$, $p=0,049$);

— между генотипом 6A/6A гена MMP3 и ГЛД на бедрах ($\chi^2 = 8,2$, $p=0,004$);

— между курением и геном COL1A1 (для генотипа S/S $\chi^2 = 4,5$, $p=0,033$, для генотипа S/s $\chi^2 = 4,5$, $p=0,034$);

— между ИМТ и геном VDR (для генотипа t/t $r=0,21$, $p=0,038$).

Анализ ранговых бисериальных коэффициентов показывает, что большинство генотипов исследованных генов не имеет значимых корреляций с исследованными ранговыми параметрами. Так, полиморфизм изученных генов не определяет степени тяжести ГЛД. Тяжесть клинических проявлений ГЛД не зависит от роста, массы тела, занятия спортом, курения,

употребления алкоголя, числа предшествующих беременностей или аборт, заболеваний пищеварительной системы, локализации патологического процесса. Вместе с тем ряд найденных корреляций представляет несомненный интерес. В частности, ГЛД обнаруживает неслучайную ассоциацию с аллелями D гена ACE, 4 гена NOS3 и с генотипом 6A/6A гена MMP3.

Продукты этих генов вовлечены в метаболизм коллагена и в регуляцию процессов микроциркуляции крови в капиллярах, нарушение которых играет ключевую роль в развитии ГЛД. Полученные результаты дают основание полагать, что использование лечения, направленного на коррекцию микроциркуляции, является важным подходом для лечения пациенток с ГЛД. Тестирование генов MMP3, ACE, NOS3 можно рекомендовать для досимптоматического выявления лиц групп повышенного риска ГЛД.

Исследование выполнено за счет поддержки по контракту № 1 с Firmой ООО «МУКОС Фарма СЗ» и гранту Российского научного фонда (проект No14-50-00069).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Литература

1. Караулов А. В. Клиническая иммунология / под ред. А. В. Караулова. М.: Мед. информ. аг-во. 1999. С. 137–142.
2. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения: рук-во для врачей. СПб., Питер, 1999. С. 49–59.
3. Королькова Т. Н. Болезнь или косметический недостаток? // Нувель эстетик: русс. изд. 2005. Т. 2. № 5. С. 6–12.
4. Левкович А. В., Мельник В. С. Аппаратная косметология. М., 2004. 168 с.
5. Липовецкий Б. М. Клиническая липидология. СПб.: Наука, 2000. 119 с.
6. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. М.: Мир, 1984. 480 с.
7. Петрищев Н. Н. Нарушения микроциркуляции: причины, механизмы, методы оценки // Методы исследования микроциркуляции в клинике: Материалы науч.-практ. конф. СПб., 2001. С. 6–8.
8. Bartoletty C. A., Gualtierotto R., Rota M. et al. Utilizzazione dell'estrato di centella asiatica nel trattamento della cellulite edematosa degli arti inferiori // La Med. Est. 1983. Vol. 3. P. 97–103.
9. Binazzi M. Cellulite. Aspects cliniques et morpho-histologiques // J. Med. Esth. Et. Chir. Derm. 1983. Vol. 10. № 40. P. 229–223.
10. Ciporkin H., Paschoal L. H. Atualizaca terapeutica e fisiopatogenika da Lipodistrofia Ginoide (LDG) 'celulite'. Sao-Paolo: Livraria Editora Santos, 1992.
11. Curry S. B. Las paniculopatias de estasis venosa: diagnostico clinico e instrumental. Barselona: Hausmann, 1992.
12. Querleux B., Cornillon C., Jolivet O. et al. Anatomy and physiology of subcutaneous adipose tissue by in vivo magnetic resonance imaging and spectroscopy: relationships with sex and presence of cellulite // Skin. Res. Technol. 2002. № 8. P. 118–124.
13. Rossi A. B. R., Vergnanini A. L. Cellulite: a review // JEADV. 2000. Vol. 14. P. 251–262.

**Glotov O. S.^{1,2}, Poliakova I. V.^{1,2}, Korolkova T. N.³,
Sogomonyan A. V.³, Sternin Y. I.⁴, Asev M. V.^{1,2},
Leshev D. V.⁵, Baranov V. S.^{1,2}**

The role of polymorphism of genes associated with cardiovascular system, in the formation lipodystrophy

¹ FSBSI «The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D. O. Ott», laboratory of prenatal diagnostics of congenital and hereditary diseases, Saint-Petersburg

² St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, a chair of cosmetology, St. Petersburg, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, a chair of exercise therapy and sport medicine, St. Petersburg, Russia

⁵ St. Petersburg State Hospital № 40, Sestroretsk, Russia
e-mail: tnkor@mail.ru

Abstract

Purpose. The wide range of the factors promoting emergence of GLD and also specificity of racial features of this disease testify to importance of studying of the genetic reasons of hereditary predisposition to development of GLD.

Design/methodology/approach. PCR-RFLP analysis of the studied polymorphism of genes associated with the formation method of lipodystrophy, and estimated of genetic testing results.

Findings. There is a correlation between GLD and allelic variants of genes (MMP3, ACE, NOS3), whose products are involved in collagen metabolism, and the cardiovascular system by regulating blood microcirculation the violation of which plays the essential role in the development of GLD.

Practical implications. These results suggest the use of treatment aimed at solving the problems of the microcirculation is important for the treatment of patients with GLD.

Keywords: lipodystrophy, genetic polymorphism, cardiovascular system, predisposition.

References

1. Karaulov A.V. Klinicheskaja immunologija [Clinical immunology] Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo. [Medical news agency]. 1999. P.137-142. [In Russian].
2. Klimov A.N., Nikul'cheva N.G. Obmen lipidov i lipoproteinov i ego narusheniya [Lipid metabolism and lipoproteins and its disorders] // Rukovodstvo dlja vrachej [Manual for doctors]. Saint-Petersburg: «Piter». 1999. P.49-59. [In Russian].
3. Korol'kova T.N. Bolezn' ili kosmeticheskij nedostatok? [Illness or cosmetic shortcoming?] // Nuvel' jestetik russkoe izdanie. 2005. V.2. N5. P. 6-12. [In Russian].
4. Levkovich A.V., Mel'nik V.S. Apparatnaja kosmetologija [Hardware cosmetology]. Moscow: 2004. 168 p. [In Russian].
5. Lipoveckij B.M. Klinicheskaja lipidologija [Clinical lipidology]. // Saint-Petersburg. Nauka [Science]. 2000. 119p. [In Russian].
6. Maniatis T., Frich Je., Sjembruk Dzh. Metody

- geneticheskoy inzhenerii. Molekuljarnoe klonirovanie. [Methods of genetic engineering. Molecular cloning.] // Moscow. Mir [World]. 1984. 480 p. [In Russian].*
7. Petrishhev N.N. Narushenija mikrocirkuljacii: prichiny, mehanizmy, metody ocenki. Metody issledovanija mikrocirkuljacii v klinike. [Microcirculation disorders: reasons, mechanisms, assessment methods. Methods of research of microcirculation in clinic] // Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii. [Materials of scientific and practical conference]. Saint-Petersburg. 2001. P.6-8. [In Russian].
8. Bartoletty C.A., Gualtierotto R., Rota M., at al. Utilizzazione dell'estrato di centella asiatica nel trattamento della cellulite edematosa degli arti inferiori // La Med. Est. 1983.V.3. P. 97- 103.
9. Binazzi M. Cellulite. Aspects cliniques et morpho-histologiques // J. Med. Esth. Et. Chir. Derm. 1983. V.10, N.40. P.229-223.
10. Ciporkin H, Paschoal LH. Atualizaca terapeutika e fisiopatogenika da Lipodistrofia Ginoide (LDG) 'celulite'. Livraria Editora Santos, Sao-Paolo 1992.
11. Curry S.B. Las paniculopatias de estasis venosa: diagnostico clinico e instrumental. - Barselona: Hausmann, 1992.
12. Querleux B., Cornillon C., Jolivet O., at al. Anatomy and physiology of subcutaneous adipose tissue by in vivo magnetic resonance imaging and spectroscopy: relationships with sex and presence of cellulite. Skin Res Technol 2002. V.8. P.118-24.
13. Rossi A.B.R., Vergnanini A.L. Cellulite: a review // JEADV. 2000. V.14. P.251-262.