



УДК 575.174:616-005.6

ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОН СИНДРОМДА ТРОМБОФИЛИЯ ГЕНЛАРИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ АҲАМИЯТИ (Адабиётлар шарҳи)

Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А.

Тошкент тиббиёт академияси

✓ Резюме

Адабиётлар шарҳида доимий (генетик) ва транзитор тромбоген хавф омиллари, фолат цикли, тромбофилия генлари полиморфизмида фолат циклидаги ўзгаришлар, гомоцистеин ошишининг салбий оқибатлари тўғрисида маълумотлар келтирилган. Тромбофилиянинг аҳамияти ҳамда долзарблигини ҳисобга олган ҳолда, клиник тиббиёт турли хил соҳаларига тромбофилия генетик хавф омилларининг замонавий молекуляр диагностикасини тадбиқ этиш тромбозлар натижасида вужудга келган кўпгина асоратларнинг профилактикаси учун жуда муҳим.

Калит сўзлар: тромбоген хавф омиллари, фолат цикли, тромбофилия генлари полиморфизми, гомоцистеин.

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ТРОМБОФИЛЬНЫХ ГЕНОВ ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ (Литературный обзор)

Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А.

Ташкентская медицинская академия

✓ Резюме

В обзоре литературы представлены сведения о постоянных (генетических) и транзиторных факторах тромбогенного риска, фолатном цикле, изменениях фолатного цикла при полиморфизме генов тромбофилии, негативных эффектах повышения уровня гомоцистеина. Учитывая важность и актуальность тромбофилии, внедрение современной молекулярной диагностики генетических факторов риска тромбофилии в различные области клинической медицины имеет решающее значение для профилактики многих осложнений, возникающих в результате тромбообразования.

Ключевые слова: тромбогенные факторы риска, фолатный цикл, полиморфизм генов тромбофилии, гомоцистеин.

SIGNIFICANCE OF POLYMORPHISM OF THROMBOPHILIC GENES IN HYPERCOAGULATION SYNDROME (Literature review)

Kurbonova Z.Ch., Babadzhanova Sh.A.

Tashkent Medical Academy

✓ Resume

The literature review provides information on permanent (genetic) and transient thrombogenic risk factors, the folate cycle, changes in the folate cycle in thrombophilia gene polymorphism and the negative effects of an increase in homocysteine levels. Given the importance and relevance of thrombophilia, the introduction of modern molecular diagnostics of genetic risk factors for thrombophilia in various areas of clinical medicine is crucial for the prevention of many complications resulting from thrombosis.

Key words: thrombogenic risk factors, folate cycle, thrombophilia gene polymorphism, homocysteine.

Долзарблиги

З амонавий талқинга кўра, тромбофилия қон патологик ҳолати бўлиб, вақтинча ёки доимий тромбоген хавф бўлиши, тромбозлар ривожланиши билан характерланади [13, 14].

Тромбоген хавф омиллари доимий (генетик) ва транзитор (маълум бир вақт оралиғида ривожланади) бўлиб, ўз вақтида чора кўрилмаса тромбозлар билан асоратланади. Ҳозирда 100 дан ортиқ иккиламчи тромбоген хавф омиллари аниқланган [14, 22].

Экзоген (инфекция, дори воситалари, парҳез ва б.) ёки эндоген омиллар (иммун ёки гормонал ўзгаришлар, антифосфолипид синдроми, аутоиммун, онкологик ва б. касалликлар) натижасида ривожланган гиперкоагуляция асосан транзитор характерга эга. Аксинча, генетик аппаратда дефект бўлиши натижасида ривожланган тромбофилия бутун ҳаёти давомида тромбоз ҳосил бўлиш хавфи юқорилигича сақланиб қолади [18].

Гиперкоагуляция фонида узок вақт иммобилизация, кўплаб венепункциялар, катетер узок вақт туриши, инфекция, ўсма касалликлари бўлиши тромбоз ривожланиш хавфини бир неча баробар оширади [12].

Тадқиқот натижаларига кўра, генетик ўзгаришлар натижасида юрак қон томир касалликлари хавфини бир неча марта оширади, бу беморларда инфаркт ва инсультлар генетик мойиллиги йўқ одамларга нисбатан кўп учрайди [1, 7, 21, 15, 16, 26]. Шу билан бирга, тромбофилия генларининг полиморфизми болаларда ишемик инсульт асосий сабабчиси ҳисобланади [11, 23, 27, 28].

Тромбофилия генлари полиморфизми мавжуд беморларда юрак ишемик касаллиги ривожланганда қон босими нисбатан анча юқори, даволаш давомийлиги нисбатан узок [8,15]. Қандли диабетда цитозинни тиминга алмашишига олиб келувчи MTHFR гендаги C677T полиморфизми қисқа вақтда кўплаб асоратларга шу жумладан, диабетик нефропатия прогрессивланишига сабаб бўлади [22].

Ўзбек популяциясида тромбоз хавфини кучайтирувчи тромбофилия генлари ассоциациясини ўрганиш шуни кўрсатдики, сурункали ўпка обструктив касаллиги билан касалланган беморлар генотипида F2 20210 G/A гени, F5 Arg506Glu гени, MTHFR 1298 A>C гени полиморфизмлари гетерозигот шакли кўп учраганда тромбофилия ҳолати кўп кузатилди [1].

Тромбофилия генлари мутацияси натижасида ривожланган гемостаз патологиясида стандарт антиагрегант терапиянинг самарадорлиги кам [2].

Россияда 100.000 аҳолига нисбатан веноз тромбозлар сони 145-200 ҳолатни ташкил этади, шундан 70% субклиник характерга эга. Артериал тромбозлар (ўткир миокард инфаркти, ишемик инсульт) эса 100.000 аҳолига нисбатан 775-850 ҳолатни ташкил этиб, йилдан йилга 9-12% гача ошиб бормоқда [17].

Генетик текширувлар тиббий тадқиқотларга чуқур тадбиқ этилмоқда. GWAS (Genome-Wide Association Studies) – бу одам касалликлари ва генетик ўзгаришлар идентификацияси бўлиб, геномни юзлаб, минглаб нуклеотидларга бўлинишига асосланган ва уларнинг маълум бир касалликларга тегишли бўлган кетма-кетлигини аниқлашга қаратилган [30,31].

Тромбофилия генлари полиморфизмида фолат циклида ўзгаришлар кузатилади. Фолат цикли мураккаб жараён бўлиб, кофермент сифатида фолат кислота ҳосилалари бўлган ферментлар томонидан бошқарилади. Фолат кислота мураккаб молекула бўлиб, птероид кислота ва глутамин кислотаси битта (моноглутамат) ёки бир нечта (полиглутамат) қолдиқларидан иборат. Кўкатлар, жигар, ачитки, айрим мевалар таркибида тикланган полиглутаматлар бўлиб, птероилполиглутамат-гидролаза ферменти томонидан моноглутаматларгача гидролиз бўлади ва шундан сўнггина ингичка ичак проксимал қисмида сўрилади. Сўрилгач фолат-моноглутамат биологик фаолликка эга бўлган тетрагидрофолатгача қайта тикланади [20].

Метилланган фолатлар 5-метилтетрагидрофолат сифатида қонга чиқиб, махсус фолат рецепторлари ёрдамида эндоцитоз йўли билан ҳужайраларга киради. Ҳужайра ичида 5-метилтетрагидрофолат метил гуруҳ ва тетрагидрофолат асосий манбаси бўлиб хизмат қилади. Тетрагидрофолат кўплаб моно-углерод фрагментлар акцептори бўлиб, турли хил фолатларга айланади ва ҳужайра ичи реакцияларида махсус кофермент сифатида, шу жумладан тиминнинг пурин ва пиримидин асоси синтезида иштирок этади. 5,10-метилентетрагидрофолат ва 5-метилтетра-гидрофолат иштирокини талаб қилувчи реакциялардан бири гомоцистеиндан метионин синтезидир. Гомоцистеин реметилланиш орқали метионинга айланишини метионин-синтаза (MTR) цитоплазматик ферменти катализлайди. Фермент иши учун витамин B12 ҳосиласи бўлган метилкобаламин зарур бўлиб, уметил гуруҳи оралиқ ташувчиси сифатида

иштирок этади. Реакция натижасида Кобаламин оксидланади ва MTR ферменти нофаол шаклга ўтади. Метионин-синтаза-редуктаза (MTRR) ферменти иштирокида эса метилланиш реакцияси амалга ошади ва MTR ферменти фаолияти тикланади. Метиониндан гомоцистеин синтезида асосий вазифани 5,10-метилентетрагидрофолат редуктаза (MTHFR) бажариб, 5,10-метилентетрагидрофолатни гомоцистеин реметилланиши учун зарур бўлган метил гуруҳ тутувчи 5-метилтетрагидрофолатга айлантиради [6].

MTHFR гени 1(p36.3) хромосома калта елкасида жойлашган бўлиб, 11 экзонлардан иборат. Кодловчи ген узунлиги тахминан 1980 жуфт нуклеотидлардан иборат. Энг яхши ўрганилган MTHFR гени C677T мутацияси бўлиб, 677 жойда цитозин тиминга алмашилиб қолади, оксил-фермент каталитик доменида аланин валинга алмашади (p.Ala222Val). Мутация натижасида гомозигот вариантда фермент фаоллиги 70% га, гетерозигот генотипда 35% га камаяди. C677аллель бўйича гомозиготалик гомоцистеин миқдорининг кескин ошиб кетишига олиб келади, бу айниқса қонда фолатлар миқдори кам бўлганда кучли намоён бўлади [3, 4, 9, 19, 20, 32].

MTHFR677C>T генини ўрганиш бўйича тадқиқотларда 59 995 юрак қон томир касалликлари бор беморлар текширилган ва фолат кислота кам бўлган регионда T/T ва C/C генотипларда гомоцистеин концентрацияси ошганилиги аниқланган [25].

Пархез ёки организм ўзлаштириши бузилиши туфайли ривожланган фолат кислота ва В гуруҳ витаминлари танқислиги, шу жумладан фолат алмашинуви генлари дефекти натижасида ферментлар фаоллигининг камайиши қонда гомоцистеин ошишига олиб келади ва хужайрада метилланиш жараёнлари бузилади [24].

Фолий кислотаси, фолатлардан фарқли равишда, 5-метилтетрагидрофолатга айланиши қийин, чунки 80% фолий кислотаси дарвоза вена орқали жигарга боради ва сарфланиб кетади [29].

Гомоцистеин юқори токсик хусусиятга эга бўлиб, унинг негатив таъсирлари турлича. Гомоцистеин цитотоксик аминокислота бўлиб, уни камайтириш 2 хил йўл билан амалга ошади: а) реметилланиш орқали метионга айлантириш; б) транссульфатлаш орқали цистеинга айлантириш [5, 20].

Биринчи йўлда гомоцистеинни метионинга айлантириш учун метил гуруҳ донори сифатида 5-метилтетрагидрофолат (5-MTHF), яъни фолий кислотаси фаол шакли иштирок этади. Ушбу реакцияни фермент метионин-синтаза катализлайди, кофермент сифатида эса витамин В12 иштирок этади. Иккинчи йўлда метил гуруҳ донори сифатида бетаин иштирок этиб, гомоцистеинни метионинга айланишини фермент бетаин-гомоцистеин-метил-трансфераза катализлайди. Биринчи йўлда фолатга боғлиқ реметилланиш организм барча тўқималарида амалга ошса, бетаинга боғлиқ реакция ферментлари деярли фақат жигар ва буйракларда мавжуд. Транссульфирлаш натижасида цистатионин-β-синтазаферменти гомоцистеин васеринни цистатионинга айланишини катализлаб, цистатионин эса цистатионазаферменти таъсирида гидролизланади ва цистеин ва α-кетобутират ҳосил бўлади. Мазкур иккита реакцияларда кофермент сифатида витамин В6 иштирок этади. Ортиқча цистеин таурин ва неорганик сульфатларгача оксидланади организмдан пешоб орқали чиқарилади [10].

Гомоцистеин қон томирлар эндотелиал қаватини зарарлайди ва коагуляция жараёнини фаоллаштиради. Эндотелий қон томир девори ва циркуляция қилувчи қон орасидаги барьер бўлиб, вазоактив моддалар, медиаторлар ва уларнинг ингибиторларини ишлаб чиқаради. Шу биологик фаол моддалар орқали эндотелий қон томир тонусини бошқаришда асосий аҳамиятга эга. Азот оксиди мазкур моддалардан биридир. У эндотелий томонидан доим ишлаб чиқарилиб туради ва бир нечта ҳимоя функцияларига эга, жумладан вазодилатация, силлиқ мушаклар пролиферациясини тормозлаш, тромбоцит ва бошқа қон хужайраларининг агрегациясини камайтириш. Шу билан бирга азот оксиди гомоцистеин билан реакцияга киришади ва уни «нейтраллайди». Бироқ гипергомоцистеинемияда нейтраллаш амалга ошмайди. Гомоцистеин кислород радикалларини ажратади, липидлар оксидланиши ва перекисли оксидланиши азот оксиди эндотелиал синтазаси фаоллиги камайишига олиб келади. Натижада гипергомоцистеинемия шароитида вазодилатация ва эндотелий ҳимоясининг муҳим омили бўлган азот оксидининг синтези камаяди [20].

Гомоцистеин ошиши ҳисобига ривожланган оксидант стресси ва эндотелий дисфункцияси натижасида вазоактив модда ҳисобланган простаглицин PGI2 миқдорини камайтиради ва тромбосан A2 миқдорини оширади. Иккиси ҳам циклооксигеназа таъсирида арахидон кислотадан синтез бўлади. Тромбосан тромбоцитлар агрегациясини ошириш орқали тромб .

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Абдуганиева Е.А., Ливерко И.В. Полиморфизмы ARG506GLN гена F5, G20210A гена F2, GLU429ALA гена MTHFR, ASP919GLY гена MTR генов тромбофилий - как предикторы тромботических осложнений при хронической обструктивной болезни легких //Журнал кардиореспираторных исследований /Journal of cardiorespiratory research. – 2021. - №3. – С. 35-39.
2. Голдобин В.В. Атеротромботический инсульт: клинические показатели и параметры тромбоцитарного гемостаза у пациентов в остром периоде // Саратовский научно-медицинский журнал. —2012.—Т.8.—№4.—С.954–957.
3. Гончарова И.А. и др. Распространенность аллелей полиморфных вариантов Leu33Pro и Leu66Argгена ITGB3 у жителей Сибирского региона // Генетика. - 2013. -Т.49. -№8. -С.1008 -1012.
4. Гречанина Е.Я., Лесовой В.Н., Мясоедов В.В., Гречанина Ю.Б., Гусар В.А. Закономерная связь между развитием некоторых эпигенетических болезней и нарушением метилирования ДНК вследствие дефицита ферментов фолатного цикла // Ультразвукова перинатальна діагностика. - 2010. - №29. - С.27–59.
5. Деревянчук Е.Г., Александрова А.А., Рымашевский А.Н. Роль гомоцистеина и фолиевой кислоты в развитии гестоза на поздних этапах //Валеология. - 2011. - №3. - С.63–66.
6. Доброхотова Ю.Э., Ли А.Д., Джобава Э.М. Вопросы патогенеза и терапии тромбофилических состояний у беременных стромботическими осложнениями не вынашиванием беременности //Гинекология. - 2006.- Т.8, №3. - С.16–23.
7. Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Аминтаева Л.А. и др. Эндотелиальная дисфункция: гомоцистеин и оксид азота у беременных групп высокого риска. Современные подходы к терапии. Роль фолиевой кислоты//Проблемы репродукции. - 2010. - Т.16,№6.- С.98–103.
8. Зотова И.В.и др. Оценка риска тромбоэмболий при мерцательной аритмии: современное состояние проблемы //Атеротромбоз. - 2013. -№1. -С.21–32.
9. Зотова Т.Ю. и др. Влияние полиморфизма гена ITGB3 на частоту развития артериальной гипертензии у больных с острым коронарным синдромом //Клиническая медицина. -2013. - №8. - С.22–25.
10. Коханова Д.А., Дубова Е.А., Кувакова А.Р. Применение препаратов фолиевой кислоты для предотвращения дефектов развития нервной трубки плода //Новая наука: Опыт, традиции, инновации. - 2017. - №1-3(123).- С.57–60.
11. Лебеденкова М.В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий (Обзор литературы) //Нефрология и диализ. - 2006. - Т.8, №4. - С.329–335
12. Львова О.А. и др. Эпидемиология и этиология инсультов у детей грудного возраста //Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. — 2013. — №25. — С.50–55.
13. Макацария А.Д. Тромбофилия и проблемы профилактики тромбозов у онкологических больных //Журнал акушерства и женских болезней — 2012. — Т.LXI. — №6. — С.4–17
14. Момот А.П. Состояние тромботической готовности — возможности современной диагностики и перспективы // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. — 2013. — №1. — С.20–23.
15. Момот А.П. Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии // Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием. — 2014.
16. Мяндина Г.И. Полиморфизмы генов ITGB3 и протромбина среди пациентов с дислипидемиями, страдающих гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца // Здоровье и образование в XXI веке. — 2014. — Т.16. — №4. — С.56–59.
17. Овсянникова А.Н. и др. Клинико-генетическая характеристика больных ишемическим инсультом молодого и среднего возраста // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2016. — №3. — С.48–58.
18. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. — М.: Медиа бюро «Статус презенс», 2011. — 688 с.
19. Селиванов Е.А., Бессмельцев С.С., Капустин С.И. Молекулярная диагностика наследственных тромбофилий как основа персонализированной терапии тромбоэмболических заболеваний // Современные медицинские технологии. – 2011. – №6. - С.25-27.
20. Трифонова Е.А., Спиридонова М.Г., Максимова Н.Р., Ноговицына А.Н., Степанов В.А. Генетическое разнообразие и структура гаплотипов локуса MTHFR в якутской популяции // Якутский медицинский журнал. - 2009. - №2(26). - С.40–42.
21. Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатногоцикла и болезни человека // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2006. - Т.11,№1-2. - С.77–82.

22. Шагазатова Б.Х., Бахадиров С.К., Курбонова З.Ч. Полиморфизм генов метилентетрогидрофолатредуктазы у пациентов сахарным диабетом с диабетической нефропатией // Scientific collection «Interconf». – 2021. - № 90. – P. 400-405.
23. Ding .R, Lin S., Chen D. The association of cystathionine β synthase (CBS) T833 C polymorphism and the risk of stroke: a meta-analysis //J Neurol Sci. – 2012. – V. 312(1-2). – P.26-30.
24. Douketis J.D. et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therap. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9 the d: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest.—2012.—Vol. 141(2Suppl). — P.326–350.
25. Harteman J.C. Role of thrombophilia factors in full-term in fetal antenatal cephalopathy //Pediatr. Res.—2013.—№73.—P.80–86.
26. Hobbs C.A., Sherman S.L., Yi P., Hopkins S.E. et al. .Polymorphisms in Genes Involved in Folate Metabolisms Maternal Risk Factors for Down syndrome //Am. J.Hum.Genet. - 2000. - Vol.67, №3. - P.623–630. doi:10.1086/303055OhrvikVE, 475-490
27. Holmes M.V., Newcombe P., Hubacek J.A. et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homo cysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomized trials // Lancet. – 2011. - Vol.378 (9791). – P.584-594.
28. Jarmon P., Eriksson-Franzen M., Milovanovic M. Platelets, gender and acute cerebral infarction. // J Transl Med.—2015.—№13.—P.267.
29. Kopyta I. et al Neonatal arterial ischemic stroke and limb ischemia—clinical course and risk factors analysis //Ginekolog Pol.—2016.—Vol.87.—№6.—P.473–475.
30. Mallick A.A. Childhood arterial ischemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study //Lancet Neurol.—2014.—Vol.13.—№1.—P.35–43.
31. Ohrvik V. E., Witthoft C.M. Human Folate Bioavailability //Nutrients. – 2011. - Vol. 3(4). – P.475-490.
32. Pi-Sunyer F.X. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity // Obes. Res. – 2002. - Vol. 10(2). – P.97–104.
33. Speakman J.R. Obesity: the integrated roles of environment and genetics // J.Nutr. – 2004. - Vol. 134(8): 2090-2105
34. Van Meurs J.B., Pare G., Schwartz S.M. et al. Common genetic loci influencing plasma homocysteine concentrations and their effect on risk of coronary artery disease //Am J Clin Nutr. - 2013. - Vol.98 (3). – P.668-676.

Қабул қилинган сана 09.01.2022