УДК: 612.132.2-089; 616-06

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА КОРОНАРНЫХ СОСУДАХ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Алимов Тимур Рауфович, Кутлиев Умрбек Хусинович
Бобоев Кодиржон Тухтабевич, Каримов Хамид Якубович
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. *Целью данного обзора явилось провести литературный обзор имеющихся на сегодняшний день данных о роли генетических факторов в развитии сердечно-сосудистых осложнений, вызванных развитием тромбозов после проведенных оперативных вмешательств на коронарных сосудах. Метод. В статье приводится обзор данных различных исследований, изучавших наличие ассоциации между генетическими факторами, в частности взаимосвязи между наличием мутантных вариантов генов фолатного цикла, оксидативного стресса и гена фактора роста сосудистого эндотелия VEGF и возникновением сосудистых тромботических осложнений. Вывод. Таким образом, изучение роли генетических факторов, связанных с состоянием сосудистой стенки, метаболизмом фолатов и состоянием антиоксидантной системы может иметь значение для развития тромботических осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и после проведенного аорто-коронарного шунтирования, однако для подтверждения требуется проведения исследований.*

Ключевые слова: *тромботические осложнения, коронарные сосуды, генетические, VEGF, фолатный цикл, антиоксидантной системы.*

КОРОНАР ТОМИРЛАРДАГИ ЖАРРОҲЛИК АРАЛАШУВЛАРДАН СЎНГ ЮРАК-ҚОН ТОМИР КАСАЛЛИКЛАРИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ТРОМБОТИК АСОРАТЛАРНИ РИВОЖЛАНИШИДА ГЕНЕТИК ОМИЛЛАРНИНГ РОЛИ (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ)

Алимов Тимур Рауфович, Кутлиев Умрбек Хусинович
Бобоев Кодиржон Тухтабевич, Каримов Хамид Ёкубович
Республика ихтисослаштирилган гематология илмий–амалий тиббиёт маркази (Тошкент, Ўзбекистон)

Хулоса. *Ушбу шарҳнинг мақсади коронар томирлардаги жарроҳлик аралашувлардан сўнг тромбоз ривожланиши натижасида келиб чиққан юрак-қон томир асоратларни ривожланишида генетик омилларнинг роли бўйича ҳозирги мавжуд маълумотларнинг адабиётини ўрганиш еди. Усул. Мақолада фолат сикли генларининг мутант вариантлари, оксидловчи стресс ва VEGF гени ўртасидаги боғлиқлик ва қон томир тромботик асоратларнинг пайдо бўлиши ўртасидаги боғлиқликни ўрганган турли тадқиқотлар маълумотлари ҳақида умумий маълумот берилган. Хулоса. Шундай қилиб, қон томир деворининг ҳолати, фолий кислотаси метаболизми ва антиоксидант тизимнинг ҳолати билан боғлиқ генетик омилларнинг ролини ўрганиш коронар артер касаллиги бўлган беморларда ва коронар артерия бйпасс пайвандлашдан кейин тромботик асоратларни ривожланиши учун муҳим бўлиши мумкин, аммо буни тасдиқлаш учун қўшимча тадқиқотлар талаб етилади.*

Калит сўзлар: *аорто-коронар четлаб ўтиш (АКЧУ), тромботик асоратлар, VEGF, фолат цикли, антиоксидант тизим.*

THE ROLE OF GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES AFTER SURGICAL INTERVENTIONS ON CORONARY VESSELS (LITERATURE REVIEW)

Alimov Timur Raufovich, Kutliev Umrbek Khusinovich
Boboev Kodirjon Tukhtabevich, Karimov Khamid Yakubovich
Republican specialized scientific-practical medical center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan)

Summary*. The aim of this review was to conduct a literature review of currently available data on the role of genetic factors in the development of cardiovascular complications caused by the development of thrombosis after surgical interventions on the coronary vessels. Method. The article provides an overview of data from various studies that examined the association between mutant variants of folate cycle genes, oxidative stress and the VEGF gene and the occurrence of vascular thrombotic complications. Conclusion. Thus, the study of the role of genetic factors*

associated with the state of the vascular wall, folate metabolism and the state of the antioxidant system may be important for the development of thrombotic complications in patients with coronary artery disease and after coronary artery bypass grafting, but further studies are required to confirm this.

Keywords: *thrombotic complications, coronary vessels, genetic, VEGF, folate cycle, antioxidant system.*

Одним из основных методов терапии ишемической болезни сердца (ИБС) является аортокоронарное шунтирование (АКШ), которое остается золотым стандартом в лечении ИБС, обеспечивая улучшение кровоснабжения миокарда и снижение риска сердечно-сосудистых событий. Однако, несмотря на усовершенствование хирургической техники и послеоперационной терапии, тромботические осложнения, включая окклюзию шунтов и инфаркт миокарда, продолжают представлять значимую проблему.

Важным является изучение влияния факторов окружающей среды и образа жизни на риск тромботических осложнений после АКШ. Курение, диета с высоким содержанием насыщенных жиров и низким содержанием антиоксидантов, а также недостаточная физическая активность могут усиливать оксидативный стресс и повышать риск тромбозов. Модификация образа жизни, включающая отказ от курения, сбалансированное питание и регулярные физические упражнения, может стать важным дополнением к медикаментозной терапии и способствовать снижению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Однако появляется все больше данных о роли генетических факторов в развитии тромботических осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде после проведенной АКШ. [14]

Будущие исследования, объединяющие анализ генетических полиморфизмов генов фолатного цикла и антиоксидантной системы, позволят лучше понять индивидуальные особенности риска тромботических осложнений после АКШ и разработать персонализированные стратегии профилактики и лечения [10, 12]. Одним из направлений в изучении факторов риска тромботических осложнений после АКШ является исследование генетических полиморфизмов, влияющих на гемостаз и метаболизм гомоцистеина [9]. Гены фолатного цикла, в частности MTHFR, MTRR и MTR, играют ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты и поддержании нормального уровня гомоцистеина. Повышенный уровень гомоцистеина ассоциирован с повышенным риском тромбозов, в том числе и после хирургических вмешательств.

Параллельно с изучением генов фолатного цикла, активно исследуется роль антиоксидантной системы в развитии тромботических осложнений после как после инвазивных, так и малоинвазивных оперативных вмешательств на коронарных сосудах (аортокоронарное шунтирование, стентирование). [3, 7]. Оксидативный стресс, возникающий в результате ишемии-реперфузии, может приводить к повреждению эндотелия, активации тромбоцитов и усилению коагуляции. Гены, кодирующие антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза (SOD), каталаза (CAT) и глутатионпероксидаза (GPX), могут влиять на способность организма противостоять оксидативному стрессу и, следовательно, на риск тромботических осложнений [11, 18].

Целью данного обзора явилось провести литературный обзор имеющихся на сегодняшний день данных о роли генетических факторов в развитии сердечно-сосудистых осложнений, вызванных развитием тромбозов после проведенных оперативных вмешательств на коронарных сосудах.

По данным литературных источников имеются противоречивые данные. По данным Prakruti R. Singh and Smita S. Lele (2012) были выявлены незначимые подтверждения влияния рецессивного эффекта аллеля G в MTR A2756G [15]. Авторы делают вывод о том, что распространённые однонуклеотидные полиморфизмы в генах MTRR и BHMT могут не быть значимыми факторами риска ИБС. Функциональное влияние этих полиморфизмов на активность ферментов до сих пор неизвестно. Перед проведением дополнительных эпидемиологических исследований следует установить функциональное влияние этих полиморфизмов, если таковое имеется. Однако полученные данные могут свидетельствовать о наличии тенденции и возможно для получения более достоверных данных требуется дальнейшее продолжение исследований в данном направлении.

Другие исследования подтверждают значение генов фолатного цикла в развитии тромботических осложнений. El-Ghonaimy M. и соавторы (2024) по данным своих исследований подтвердили, что Варианты MTHFR (*C677T* и A1298C), *MTR* A2756G и *MTRR* A66G показали значительно более высокий риск тромбоза при различных генетических моделях [4].

Elykomov V.A. и соавторы (2018) также установили преобладание генотипа Htzg A1298C гена MTHFR с одновременной низкой частотой генотипа Hmzg G226A гена F XIII при многососудистых поражениях коронарных сосудов [5].

Timizheva K. B. и соавторы (2022) установили, что частота гетерозиготного генотипа для гена MTRR и минорной гомозиготы GG для гена DNMT1 была значительно выше в подгруппе пациентов с рестенозом моложе 65 лет. Ранний рестеноз ассоциирован с гомозиготностью по генотипу MTHFR rs1801131 CC; Поздний рестеноз

чаще встречается у гомозигот MTR rs1805087 GG и DNMT3B rs1569686 TT. [16].

Окислительный стресс оказывает значительное влияние на патогенез различных сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклеротический тромбоз остаётся одной из основных причин заболеваемости и смертности во всём мире. В основе тромбоза, вызванного атеросклерозом лежит хроническое патологическое ремоделирование артериальной стенки, включающее несколько механизмов, включая окислительный стресс [8]. Точный механизм окислительно-восстановительного действия при сердечно-сосудистых заболеваниях сложен и до сих пор полностью не изучен. ROS играют важную роль в патогенезе и развитии сердечно-сосудистых заболеваний, главным образом, как стимулятор атеросклероза [2, 6]. Ферменты антиоксидантной защиты включая супероксиддисмутазу (СОД), глутатионпероксидазу (ГП), каталазу и другие антиоксиданты поддерживают баланс уровня свободных радикалов на нормальном гомеостатическом уровне. Имеются публикации о роли антиоксидантов в уменьшении тяжести сердечно-сосудистых осложнений [1, 17].

Еще одним фактором, который может оказать влияние на развитие осложнений со стороны проходимости коронарных артерий, вызванных в том числе и тромботическими осложнениями, может выступать сигнальный путь фактора роста эндотелия сосудов VEGF. По данным литературных источников количество пептидов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) может способствовать недостаточности трансплантанта после перенесенного акорто-коронарного шунтирования (АКШ). По данным Zuzanna Podemska-Jedrzejczak и соавт. (2018) экспрессия VEGF-C была выше в трансплантантах отобранных из внутренней грудной артерии у пациентов после АКШ, что наряду с другими факторами могло являться прогностическим фактором раннего рестеноза у пациентов с трёхсосудистой ИБС [13].

В перспективе, интеграция генетических данных, информации об образе жизни и клинических характеристик пациентов позволит создать комплексные модели прогнозирования риска тромботических осложнений после АКШ. Эти модели могут быть использованы для разработки персонализированных стратегий профилактики и лечения, направленных на снижение риска тромбозов и улучшение долгосрочных результатов хирургического лечения ишемической болезни сердца.

Дальнейшие исследования в этой области требуют мультидисциплинарного подхода, объединяющего усилия кардиохирургов, генетиков, биохимиков и специалистов по профилактической медицине. Только совместными усилиями можно добиться значительного прогресса в понимании механизмов развития тромботических осложнений после АКШ и разработке эффективных стратегий их предотвращения.

Вывод. Таким образом, изучение роли генетических факторов, связанных с состоянием сосудистой стенки, метаболизмом фолатов и состоянием антиоксидантной системы может иметь значение для развития тромботических осложнений у пациентов с ИБС и после проведенного аорто-коронарного шунтирования, однако для подтверждения требуется проведения исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chinopoulos C. Succinate in ischemia: Where does it come from? //The international journal of biochemistry & cell biology. – 2019. – Т. 115. – С. 105580.

2. Consegal M. et al. Citric acid cycle metabolites predict infarct size in pigs submitted to transient coronary artery occlusion and treated with succinate dehydrogenase inhibitors or remote ischemic perconditioning //International journal of molecular sciences. – 2021. – Т. 22. – №. 8. – С. 4151.

3. Cubedo J. et al. Molecular signature of coronary stent thrombosis: oxidative stress and innate immunity cells //Thrombosis and Haemostasis. – 2017. – Т. 117. – №. 09. – С. 1816-1827.

4. El-Ghonaimy M. et al. Association of thrombophilic genes (MTHFR, MTR and MTRR) polymorphisms and homocysteine level in relation to the increased risk of thrombosis among COVID-19 patients //Gene Reports. – 2024. – Т. 37. – С. 102085.

5. Elykomov V. A., Nomokonova E. A., Efremushkina A. A. Thrombotic events and condition of thrombotic readiness in patients with ischemic heart disease //Bulletin of Medical Science. – 2018. – №. 3 (11). – С. 48-51.

6. He F., Zuo L. Redox roles of reactive oxygen species in cardiovascular diseases //International journal of molecular sciences. – 2015. – Т. 16. – №. 11. – С. 27770-27780.

7. Juni R. P. et al. Oxidative stress and pathological changes after coronary artery interventions //Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Т. 61. – №. 14. – С. 1471-1481.

8. Martin-Ventura J. L. et al. Oxidative stress in human atherothrombosis: sources, markers and therapeutic targets //International journal of molecular sciences. – 2017. – Т. 18. – №. 11. – С. 2315.

9. Moll S., Varga E. A. Homocysteine and MTHFR mutations //Circulation. – 2015. – Т. 132. – №. 1. – С. e6-e9.

10. Panicker B. T. et al. The association of hyperhomocysteinemia with acute post-operative complications following coronary artery bypass grafting //Asian Cardiovascular and Thoracic Annals. – 2023. – Т. 31. – №. 3. – С. 210-214.

11. Pantović S. et al. Markers of inflammation and antioxidant enzyme activities in restenosis following percutaneous coronary intervention //Journal of the Serbian Chemical Society. – 2015. – T. 80. – №. 2. – C. 143-157.

12. Pereira A. C. et al. Dynamic regulation of MTHFR mRNA expression and C677T genotype modulate mortality in coronary artery disease patients after revascularization //Thrombosis research. – 2007. – T. 121. – №. 1. – C. 25-32.

13. Podemska-Jedrzejczak Z. et al. Vascular restenosis in coronary artery bypass grafting might be associated with VEGF-C/VEGFR-3 signaling pathway //Heart and Vessels. – 2018. – T. 33. – №. 9. – C. 1106-1120.

14. Sarikaya S. et al. The role of genetics in coronary artery bypass surgery patients under 30 years of age //Cardiovascular Journal of Africa. – 2017. – T. 28. – №. 2. – C. 77-80.

15. Singh P. R., Lele S. S. Folate gene polymorphisms MTR A2756G, MTRR A66G, and BHMT G742A and risk for coronary artery disease: a meta-analysis //Genetic testing and molecular biomarkers. – 2012. – T. 16. – №. 6. – C. 471-475.

16. Timizheva K. B. et al. Association of the DNA methyltransferase and folate cycle enzymes' gene polymorphisms with coronary restenosis //Life. – 2022. – T. 12. – №. 2. – C. 245.

17. Valls-Lacalle L. et al. Selective inhibition of succinate dehydrogenase in reperfused myocardium with intracoronary malonate reduces infarct size //Scientific reports. – 2018. – T. 8. – №. 1. – C. 2442.

18. Zinellu A., Mangoni A. A. A systematic review and meta-analysis of the effect of statins on glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and catalase //Antioxidants. – 2021. – T. 10. – №. 11. – C. 1841.