УДК: 616-005.6-07 : 575.174.015.3

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА СЕМЕЙСТВА ИНТЕГРИНОВ В РАЗВИТИИ ТРОМБОЗА

Насретденова Дилдора Одиловна – Ph.D.
Ургенчский медицинский институт (Ургенч, Узбекистан)
Нуриллаева Наргиза Мухтархановна – д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Генетические аспекты неблагоприятного прогноза в виде тромбозов, т.е. обнаружение «неблагоприятных» аллелей белков-участников гемостатического каскада является важным в разработке прогноза основных сердечно-сосудистых заболеваний. Научные исследования, проводимые в данном направлении, позволяют определять ведущие генетические полиморфизмы, разрабатывать тактику фармакотерапевтического и профилактического вмешательства. Однако, до сих пор с учетом большого количества генетических полиморфизмов отвечающих за тромбоз сосудов однозначная встречаемость предикторных генов в разных популяциях разнится.*

Ключевые слова: *агрегация тромбоцитов, полиморфизм генов, тромботические события при сердечно-сосудистых заболеваниях*

GENETIC ASPECTS OF INTEGRIN FAMILY GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF THROMBOSIS

Nasretdenova Dildora Odilovna – Ph.D.
Urgench Medical Institute (Urgench, Uzbekistan)
Nurillaeva Nargiza Mukhtarkhanovna – D.M.Sc., professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Annotation. *Genetic aspects of the adverse prognosis associated with thrombosis, i.e., the detection of "unfavorable" alleles of proteins involved in the hemostatic cascade, are important in developing prognoses for major cardiovascular diseases. Research conducted in this area allows us to identify key genetic polymorphisms and develop strategies for pharmacotherapeutic and preventive interventions. However, given the large number of genetic polymorphisms responsible for vascular thrombosis, the prevalence of predictor genes in different populations remains variable.*

Keywords: *platelet aggregation, gene polymorphisms, thrombotic events in cardiovascular diseases*

TROMBOZ RIVOJLANISHIDA INTEGRIN OILASI GEN POLIMORFIZMINING GENETIK ASPEKTLARI

Nasretdenova Dildora Odilovna – Ph.D.
Urganch tibbiyot instituti (Urganch, O‘zbekiston)
Nurillayeva Nargiza Muxtarxanovna – t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotasiya. *Tromboz bilan bog‘liq salbiy prognozning genetik jihatlari, ya’ni gemostatik kaskadda ishtirok etadigan oqsillarning “salbiy” allellarini aniqlash asosiy yurak-qon tomir kasalliklari uchun prognozlarni ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega. Ushbu sohada olib borilgan tadqiqotlar bizga asosiy genetik polimorfizmlarni aniqlash, farmakoterapevtik va profilaktika choralari strategiyasini ishlab chiqish imkonini beradi. Biroq, tomir trombozi uchun mas’ul bo‘lgan ko‘plab genetik polimorfizmlarni hisobga olgan holda, bashorat qiluvchi genlarning tarqalishi populyatsiyalar bo‘yicha o‘zgaruvchanligicha qolmoqda.*

Kalit so‘zlar: *trombotsitlar agregatsiyasi, gen polimorfizmi, yurak-qon tomir kasalliklarida trombotik hodisalar*

Одной из ведущих причин смерти при ишемической болезни сердца (ИБС), в частности острого инфаркта миокарда (ОИМ) являются тромбозы артериального происхождения. Нарушения гемостаза и реологических свойств крови часто характеризуется повышенной склонностью крови к развитию тромбозов. Этот процесс часто носит приобретенный и генетический характер.

Значимое место среди предикторов отводится гену ITGA2, кодирующему интегриновый рецептор, который связан с повышенной агрегацией (склеиванием) тромбоцитов, отвечающему за ИБС. Полиморфизм гена, особенно генотип

T/T, ассоциирован с более высокой скоростью адгезии тромбоцитов, что увеличивает риск тромбообразования и прогрессирование ИБС. Функция данного гена заключается в том, что он кодирует белок-рецептор (интегрин альфа-2) на поверхности тромбоцитов, который участвует в их прилипании к поврежденной стенке сосуда.

В зависимости от генотипа у людей с этим вариантом гена наблюдается повышенная скорость адгезии тромбоцитов по сравнению с генотипами C/C и C/T. Механизм связан с более быстрым прилипанием тромбоцитов, приводящих к образованию сгустков (тромбов), что может блокировать кровоток в коронарных артериях и вызывать или усугублять ИБС. Известно, что практическое значение полиморфизма гена ITGA2 позволит оценить индивидуальный риск развития ИБС и подобрать целенаправленную терапию. Также важным является разработка рекомендаций по ведению образа жизни пациента на фоне генетического носительства во избежание фатального или нефатального исхода.

Что же представляет из себя ген ITGA2? Он кодирует белок интегрин альфа-2 – мембранный гликопротеин, известный как GPIa (plateletglycoproteinIa, или verylateactivationprotein (VLA). Данный полиморфизм гена ассоциируется с повышенной скоростью образования тромба, что говорит о повышенном риске возникновения тромбозов, тромбоэмболий коронарных и других сосудов [1-3].

Ген интегрин альфа-2 (ITGA2B) является рецептором для фибронектина, фибриногена, плазминогена, протромбина, тромбоспондина и витронектина и участвует в активации тромбоцитов [4,5].

При изучении данного полиморфизма обнаружено, что наличие Т-аллели ассоциируется с увеличением скорости адгезии тромбоцитов, а следовательно, и с повышением риска развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбоэмболии и может быть использовано, по мнению авторов для оценки риска развития тромбозов после ангиопластики и стентирования коронарных артерий [4,6-11].

Тромбоциты, являясь ключевыми компонентами крови, играют физиологическую роль в инициации эндогенного гемостаза и эффективного восстановления эндотелия после повреждения сосудов. Ключевые функции тромбоцитов, такие как адгезия, активация, агрегация и взаимодействие с факторами свертывания, работают в контексте сложного и сбалансированного взаимодействия рецепторов и медиаторов, которые обеспечивают контроль этого процесса и его целенаправленное воздействие на участки повреждения сосудов [11].

Китайские исследователи предполагают, что тромбоциты не только участвуют в тромбозе коронарных артерий, но также способствуют атеросклерозу и повреждению эндотелия, секретируя медиаторы при развитии ИБС [12,13].

Вышесказанное предполагает, что несколько генетических полиморфизмов ITGA2B связаны с широким спектром клинических событий, включая инсульт и резистентность к антиагрегантам. Кроме того, было установлено, что различные мутации этого гена приводят к потере способности к агрегации и выработке иммунного ответа. [14,15].

По данным исследований, проведенных азербайджанскими учеными распространенность нормального гомозиготного генотипа C/C, мутантных гетерозиготного генотипа T/C и гомозиготного генотипа T/T гена ITGA2 составила у пациентов с АГ 69,0%, 17,2% и 13,8%, у пациентов с АГ и ИБС - 65,2%, 21,7% и 13,0%, у пациентов с АГ, ИБС и СД 2 типа - 62,5%, 29,2% и 8,3% соответственно. Распространенность аллели T среди пациентов с АГ составила 31,0%, у пациентов с АГ и ИБС - 34,8%, у пациентов с АГ, ИБС и СД 2 типа - 37,5%. Определено также повышение значений тромбоцитарных индексов среди пациентов с АГ, ИБС и СД 2 типа носителей мутантного гомозиготного генотипа T/T [6].

Биологические характеристики гена ITGA2 указывают на то, что он является субъединицей тромбоцитарного рецептора к коллагену, фактору Виллебранда, фибронектину и ламинину. Ген ITGA2 локализован на хромосоме 5q11.2. Кодирует аминокислотную последовательность а-2-субъединицы интегринов. По данным литературы, полиморфизм 807C>T гена ITGA2 ассоциирован с повышением плотности рецепторов на тромбоцитах и увеличением индуцируемой коллагеном агрегации тромбоцитов, но механизм этой ассоциации остается пока не ясным [16].

По данным, полученным в исследовании В.А.Шульмана с соавт. (2014), генотипы CT и TT полиморфизма 807C>T гена ITGA2 статистически значимо преобладали у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым нарушением мозгового кровообращения при сравнении с группой контроля (76,7% относительно 56,9%, p=0,026). Отношение шансов показывает, что вероятность возникновения ОНМК при наличии генотипов CT и TT в 2,5 раза выше, чем при их отсутствии [17].

Результаты проведенные Reiner AP, Kumar PN et al. (2000) обнаружили, что полиморфизм ITGA2 C807T коррелирует с церебральным инсультом у молодых женщин, предположив, что аллель T может быть наследственным аллелем, предрасполагающий к развитию церебрального инсульта у женщин [18].

Аналогичным образом, Maakaroun A. et al. (2003), подтвердили при помощи исследования полиморфизма ITGA2 C807T у молодых близнецов, что аллель 807T встречается чаще у близнецов с инсультом, чем у тех, у кого инсульта нет [19].

Однако, Nikolopoulos GK et al. (2007) не обнаружили корреляции между полиморфизмом ITGA2 C807T и частотой ишемического инсульта [20]. Поскольку генетические полиморфизмы могут различаться между расами/этническими группами, и на сегодняшний день проведено мало исследований полиморфизмов ITGA2 и ITGB3 и ишемического инсульта, остается неясным, связан ли ITGA2 C807T с ишемическим инсультом [21].

Молекулы адгезии представляют собой гликопротеины, которые могут опосредовать взаимодействия между клетками или между клетками и внеклеточным матриксом. Эти белки могут помогать лейкоцитам и тромбоцитам в адгезии к сосудистому эндотелию, тем самым способствуя образованию церебральных атеросклеротических бляшек [22]. Будучи двумя ключевыми членами семейства интегринов молекул адгезии, ITGA2 и ITGB3 способны опосредовать межклеточные, межматриксные и межклеточные адгезии. Таким образом, эти белки играют важную роль в физиологических и патологических процессах воспалительной реакции, иммунного ответа, атеросклероза, тромбоза и т. д. [23,24]. Исследования действительно связывают полиморфизмы ITGA2 и ITGB3 с атеросклеротическими заболеваниями [25-27].

Поскольку данные о корреляциях между полиморфизмами ITGA2 и ITGA3 и ишемическим инсультом противоречивы, были оценены полиморфизмы ITGA2 C807T и ITGB3 T176C у 350 пациентов с ишемическим инсультом и 300 здоровых лиц контрольной группы в Китае. Оказалось, что риск ишемического инсульта был выше у лиц с аллелем T, что позволяет предположить, что аллель T может быть наследственным геном восприимчивости к церебральному инсульту. Чтобы понять потенциальный вклад полиморфизма ITGA2 C807T в инсульт были исследованы различия в уровнях липидов крови. Обнаружено, что у пациентов, страдающих ишемическим инсультом, наблюдались более высокие уровни ОХС, ТГ и ЛПНП, чем в контрольной группе. Кроме того, полиморфизм ITGA2 C807T повлиял на уровень липидов в крови: у пациентов с ишемическим инсультом, имеющих аллель T, уровень общего холестерина (ОХС) был значительно выше, чем у пациентов с аллелем C. Следовательно, у лиц с аллелем T наблюдается повышенный уровень общего холестерина, что может повышать вероятность ишемического инсульта. Напротив, полиморфизм ITGB3 T176C не приводил к значимым различиям в частотах аллелей, генотипов или липидных профилях между пациентами и контрольной группой. Следовательно, полиморфизм ITGB3 T176C, по-видимому, не коррелирует с ишемическим инсультом [28].

Исследование группы ученых касательно развития острого коронарного синдрома (ОКС) показало ассоциативную взаимосвязь болезни с наличием Т-аллеля гена ITGA 2 у 72,1% пациентов. Наличие Т-аллеля сочетается с ускорением спонтанной агрегации тромбоцитов, повышая их функциональную активность у пациентов с генотипом Т/Т в 3 раза по сравнению с контрольной группой и на 79% относительно гомозигот с «нативным» генотипом С/С. Авторы утверждают, что тромбоциты пациентов – носителей генотипа Т/Т обладали повышенной чувствительностью к коллагену, даже в условиях использования низких концентраций индуктора, что необходимо учитывать при персонификации лечебной тактики [29].

По данным V. Netiazhenko, A.V. Liakhotska (2021), исследование агрегационной способности в исследуемых группах пациентов показало, что во всех группах степень спонтанной агрегации достоверно превышала показатели контроля. Установлено, что у 82,5% больных с ОКС преобладал генотип ITGA 2 С/Т – 40,3%, Т/Т – 31,9%, при этом наиболее высокие показатели зарегистрированы в группе с генотипом Т/Т, которые превышали референтные значения в 3,02 раза. АА-индуцированная агрегация в группе больных с генотипом Т/Т достоверно превышала показатели группы С/С на 17,3%, а группы С/Т – на 16,5%. Авторы, изучая степень коллаген-индуцированной агрегации, отметили, что наиболее высокие показатели зарегистрированы в группе с генотипом Т/Т – в 1,68 раза по сравнению с группой контроля. Таким образом, авторы пришли к выводу, что полученные результаты позволяют рассматривать носительство аллеля Т как маркер предрасположенности к тромбофилии [30].

Таким образом, обзор научных исследований продемонстрировал частичную изученность проблемы в отношении осложнений артериальной гипертензии, где ведущая роль принадлежит тромбообразованию и возникновению ишемического инсульта, также доказана роль полиморфизма гена ген ITGA2 и частично ITGB3 в возникновении ОКС и связи с показателями липидного профиля. Согласно проанализированным данным зарубежных источников, остаются неизученными вопросы встречаемости данного полиморфизма в определенных национальных популяциях, встречаемости аллелей, а также влиянии данного полиморфизма на прогрессирование ишемической болезни сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мустафаева А.Г. Механизмы развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста с избыточным весом. Проблемы эндокринологии. 2019;65(3): 191–196). doi: 10.14341/probl9651.
2. Mills K.T., Stefanescu A., He J. The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol. 2020;16(4):223-237. doi:10.1038/s41581-019-0244-2.
3. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Stu. Lancet. 2018; 392:1923–1994. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
4. World Health Organization and Imperial College London joint press release 25 August 2021 Joint News Release Geneva, Switzerland. Lancet. 2021; 398: 957–80. doi: 10.1016/ S0140-6736(21) 01330-1.
5. Padmanabhan S., Aman A., Dominiczak A.F. Genomics of hypertension. Pharmacol Res. 2017; 121:219–29. doi: 10.1016/j. phrs.2017.04.031.
6. Назирова В.Б., Гулиев Ф.А., Гафаров И.А. Идентификация однонуклеотидных полиморфизмов гена интегрина ITGA2 и их ассоциация с тромбоцитами у пациентов с артериальной гипертензией. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022; 10(36):13-20. doi: 10.24412/2311- 1623-2022-36-13-20.
7. Xiang Q., Ji S-D., Zhang Z., Zhao X., Cui Y-M. Research ArticlemIdentification of ITGA2B and ITGB3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Their Influences on the Platelet Function. BioMed Research International 2016(1):1-11. doi:10.1155/2016/5675084.
8. Budak Y.U., Polat M., Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. Biochem Med (Zagreb). 2016;26(2):178–193. doi: 10.11613/BM.2016.020.
9. Padmanabhan S., Aman A., Dominiczak A.F. Genomics of hypertension. Pharmacol Res. 2017; 121:219–29. doi: 10.1016/j. phrs.2017.04.031.
10. Xiang Q., Ji S-D., Zhang Z., Zhao X., Cui Y-M. Research ArticlemIdentification of ITGA2B and ITGB3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Their Influences on the Platelet Function. BioMed Research International 2016(1):1-11. doi:10.1155/2016/5675084.
11. Budak Y.U., Polat M., Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. Biochem Med (Zagreb). 2016;26(2):178–193. doi: 10.11613/BM.2016.020.
12. Lv H-C., Wu H-Y., Yin J-S., Ge J-B. Thrombin induced plateletfibrin clot strength in relation to platelet volume indices and inflammatory markers in patients with coronary artery disease. Oncotarget. 2017; 8: 64217-64223. doi: 10.18632/ oncotarget.19450.
13. Langer H.F., Bigalke B., Seizer P., Stellos K., Fateh-Moghadam S., Gawaz M. Interaction of platelets and inflammatory endothelium in the development and progression of coronary artery disease. Semin Thromb Hemost. 2010; 36:131-138. doi:10.1055/s-0030-1251496.
14. Pyo J-S., Cho W.J. Mean Platelet Volume, Platelet Distribution Width, and Platelet Count in Varicocele: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cell Physiol Biochem. 2016; 38:2239-2246. doi: 10.1159/000445579.
15. Wang Z., Liu C., Fang H. Blood Cell Parameters and Predicting Coronary In-Stent Restenosis. Angiology. 2019;70(8):711–8. doi: 10.1177/0003319719830495
16. Kritzik M, Savage B, Nugent DJ, et al. Nucleotide polymorphisms in the alpha 2 gene define multiple alleles which are associated with differences in platelet alpha 2 beta 1. Blood. 1998; 92: 2382-8.
17. Шульман В.А., Аксютина Н.В., Никулина С.Ю. с соавт. Генетические предикторы кадиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий // Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 29–33 http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-29-33.
18. Reiner AP, Kumar PN, Schwartz SM, Longstreth WT, Jr, Pearce RM, Rosendaal FR, et al. Genetic variants of platelet glycoprotein receptors and risk of stroke in young women. Stroke. 2000; 31:1628–33. doi: 10.1161/01.str.31.7.1628.
19. Maakaroun A, Regina S, Delahousse B, Saudeau D, Gruel Y. Ischemic strokes and homozygosity for the alpha2 807T allele of the platelet collagen receptor in young monozygotic twins. Blood Coagul Fibrinolysis. 2003; 14:83–5. doi: 10.1097/00001721-200301000-00015.
20. Nikolopoulos GK, Tsantes AE, Bagos PG, Travlou A, Vaiopoulos G. Integrin, alpha 2 gene C807T polymorphism and risk of ischemic stroke:a meta-analysis. Thromb Res. 2007; 119:501–10. doi: 10.1016/j.thromres.2006.04.002.
21. Matarin M, Brown WM, Hardy JA, Rich SS, Singleton AB, Brown RD, Jr, et al. Association of integrin alpha gene variants with ischemic stroke. J Cereb Blood Flow Metab. 2008; 28:81–9. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600508.
22. Hellewell PG. Adhesion molecule strategies. Pulm Pharmacol Ther. 1999; 12:137–41. doi: 10.1006/pupt.1999.0189.
23. Jacquelin B, Rozenshteyn D, Kanaji S, Koziol JA, Nurden AT, Kunicki TJ. Characterization of Inherited Differences in Transcription of the Human Integrin alpha 2 Gene. J Biol Chem. 2001; 276:23518–24. doi: 10.1074/jbc.M102019200.

24. Vijayan KV, Liu Y, Dong JF, Bray PF. Enhanced activation of mitogen-activated protein kinase and myosin light chain kinase by the Pro33 polymorphism of integrin beta 3. J Biol Chem. 2003;278:3860–7. doi: 10.1074/jbc.M208680200.

25. Payne KE, Bray PF, Grant PJ, Carter AM. Beta3 integrin haplotype influences gene regulation and plasma von Willebrand factor activity. Atherosclerosis. 2008; 198:280–6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.005.

26. Manginas A, Tsiavou A, Chaidaroglou A, Giamouzis G, Degiannis D, Panagiotakos D, et al. Inflammatory cytokine gene variants in coronary artery disease patients in Greece. Coron Artery Dis. 2008; 19:575–82. doi: 10.1097/MCA.0b013e3283 1286e8.

27. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, Sestini I, Saracini C, Paniccia R, et al. Role of glycoprotein Ia gene polymorphisms in determining platelet function in myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention on dual antiplatelet treatment. Atherosclerosis. 2008; 196:341–8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.11. 009.

28. Lu J.X., Lu Z.Q., Zhang S.L., Zhi J., Chen Z.P., Wang W.X. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals. Balkan Med J. 2014 Mar; 31(1): 55-9. doi: 10.5152/balkanmedj.2013. 7993.

29. Liakhotska, A. (2017). Influence of ITGA2 gene polymorphism on platelet components of hemostasis in patients with acute coronary syndrom. ScienceRise: Medical Science, (8 (16), 32–35. https: //doi.org/10.15587/2519-4798.2017.109123.

30. V. Netiazhenko, A.V. Liakhotska, Hypercholesterolemia as a factor in the risk stratification of patients with hypertension depending on the ITGA2 gene polymorphism, European Heart Journal, Volume 42, Issue Supplement_1, October 2021, ehab724.2331, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ ehab724.2331.