

9. Особенности течения коронавирусной инфекции у коморбидного пациента/ Харитонов М.А. [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2022. – №3(24). – С.529-536.

УДК 616

ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ТРОМБОФИЛИЯМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А.И. Чепель, Т. В. Елисеева

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург,
Российская Федерация

Аннотация. В основе развития мультифакториальных заболеваний, в том числе и сердечно - заболеваний (ССЗ) лежат генетические нарушения, как врожденные, обуславливающие индивидуальную предрасположенность к развитию заболевания, так и приобретенные индивидуумом в результате воздействия внешних факторов среды. Большая часть генетических нарушений представлена точечными мутациями (однонуклеотидными полиморфизмами) или непротивными делециями. Один из эффективных подходов к изучению роли генетических механизмов развития ССЗ связан с выделением группы генов с потенциально наибольшим вкладом в патогенез заболевания – это так называемые гены-кандидаты.

Ключевые слова: молекулярная генетика, генотип, однонуклеотидный полиморфизм (SNPI), ишемическая болезнь сердца, генетические тромбофилии.

FEATURES OF GENETIC PREDISPOSITION TO THROMBOPHILIA IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

A.I. Chepel, T.V. Elisseeva

Annotation. The development of multifactorial diseases, including cardiovascular diseases (CVD) is based on genetic disorders, both congenital, causing an individual predisposition to the

development of the disease, and acquired by an individual as a result of exposure to external environmental factors. Most of the genetic disorders are represented by point mutations (single nucleoid polymorphisms) or non-extended deletions. One of the effective approaches to studying the role of genetic mechanisms of CVD development is associated with the identification of a group of genes with potentially the greatest contribution to the pathogenesis of the disease – these are the so-called candidate genes.

Key words: molecular genetics, genotype, single nucleotide polymorphism (SNPI), ischemic heart disease, genetic thrombophilia.

ВВЕДЕНИЕ

В основе развития ИБС лежит взаимодействие различных генетических факторов с факторами внешней среды. Сложность патогенеза создает большие трудности при изучении природы этих заболеваний. В связи с этим проблема исследования генетических механизмов ИБС востребована и актуальна, связана с разработкой адекватных подходов и методов анализа. Одним из современных направлений поиска молекулярно-генетических биомаркеров ИБС является анализ полиморфизмов генов, которые могли бы вносить вклад в развитие и прогрессирование заболевания. В клинической практике исследование генома человека выполняется посредством молекулярного тестирования генов предрасположенности («генов-кандидатов»). Наиболее частую причину различий в структуре генов представляют собой точечные мутации – полиморфизм единичных нуклеотидов (SNP – single-nucleotide polymorphism).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Генетические факторы, это полиморфные участки генов, продукты которых, участвуют в осуществлении различных фармакокинетических и фармакодинамических процессов. Генетические особенности пациентов, ассоциированные с изменениями фармакологического ответа, выявляются при проведении фармакогенетического тестирования, т.е. это выявления конкретных генотипов. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР). Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному маркеру.

Оценивались генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития тромбофилии и нарушениями фолатного обмена:

1. Ген FGB-фибриноген (фактор I свертывания крови) кодирует бета-полипептидную цепь белка фибриногена, растворимого белка плазмы крови, который относится к группе глобулинов. Локализация гена на хромосоме – 4q31.3. Участок ДНК в регуляторной области гена FGB, в которой происходит замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции – 455, обозначается как генетический маркер G (-455) A. Наличие замены влияет на интенсивность синтеза белка фибриногена. Полиморфизм: FGB: -455 G> A, что может приводить к атеросклеротическим изменениям в сосудах, вызывая тем самым инсульты, инфаркты.

2. Ген F2(фактор II свертывания крови)- протромбин: гликопротеин, предшественник тромбина, белка, стимулирующего образование тромба. Локализация гена на хромосоме – 11p11.2. Мутация F2: 20210 G> A наследуется по аутосомно-доминантному типу (проявляется в замене гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210 регуляторной области гена и обозначается как генетический маркер G20210A). Сочетание мутации гена протромбина и мутации Лейден увеличивает риск тромбофилии с ранним началом.

3. Ген F7 проконвертин (фактор VII свертывания крови) участвует в образовании кровяного сгустка. Локализация гена на хромосоме – 13q34. Участок ДНК гена F7, в котором происходит замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции 10976, обозначается как генетический маркер F7 G10976A. Мутация приводит к понижению экспрессии гена и является защитным фактором в развитии тромбозов. Полиморфизм: F7:10976 G > A (Arg353Gln). Аллель «нормальный»: G/G; Аллель мутации: G/A, A/A.

4. Ген F13AI (фактор XIII свертывания крови), фибринстабилизирующий фактор (ФСФ). Локализация гена на хромосоме - 6p25.1. Участок, в котором происходит замена нуклеотида гуанина (G) на тимин (T) в позиции 103, обозначается как генетический маркер G103T, результате замены преобразуются биохимические свойства белка F13, а именно его способность "сшивать" фибриновые мономеры, вследствие чего фибриновые сгустки получаются более тонкими. Полиморфизм: F13AI G > T (Val 34Leu). Аллель «нормальный»: G/G; Аллель «мутации»: G/T, T/T.

Для исследования системы гемостаза пациентов, кроме оценки мутаций генов использовалась низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ), что позволило проводить комплексную оценку состояния гемостатического потенциала путем измерения динамики вязкости цельной крови в процессе коагуляции.

Сравнительные исследования проводились синхронно на образцах цельной крови здоровых добровольцев (20 человек) и пациентов с ИБС (30 человек). Во второй группе частота мутантного аллеля по изученным полиморфизмам составила в гене FGB -32,2%, в гене F2 -42,5%, в гене F7 -55,8%, в гене F13AI-63,2%, что значительно выше таковых показателей группы контроля (14,3%, 18,4%, 21,7% и 23,5% соответственно, $p < 0,05$).

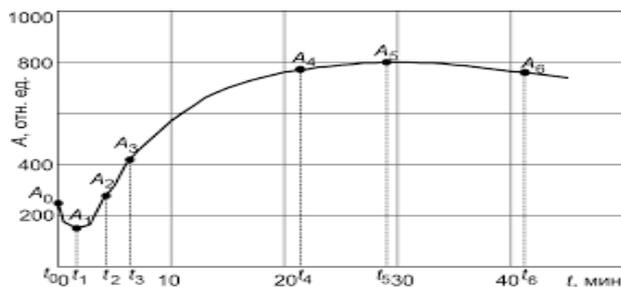


Рисунок 1 – Динамика состояния агрегатного состояния крови здорового добровольца

На рисунке 1 представлен график изменений агрегатного состояния крови (НПТЭГ) здорового добровольца, на котором по оси ординат оценивается амплитуда A исследуемого процесса в относительных единицах, а по оси абсцисс - время исследования t в минутах

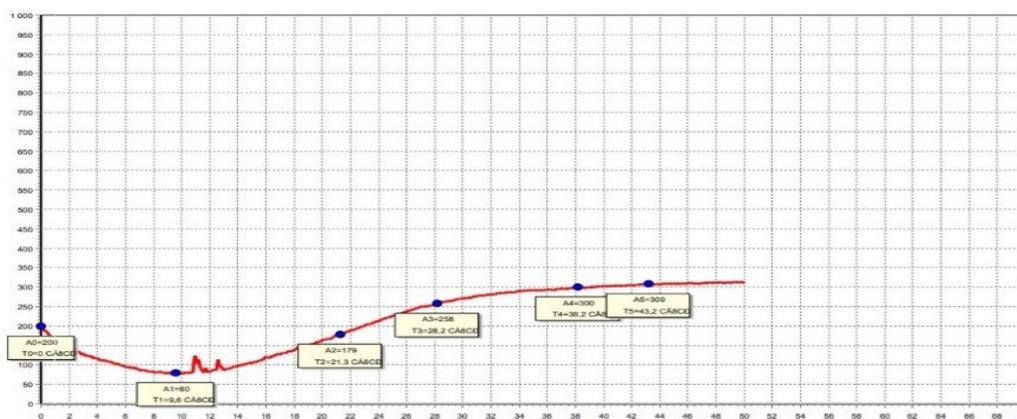


Рисунок 2 – Динамика агрегатного состояния крови пациента с ИБС

На рисунке 2 представлена НПТЭГ пациента с ИБС для выявления генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, согласно которому выявлен аллель гипокоагуляции XIII фактора свертывания (G/T) и аллели гиперкоагуляции PAI-1 (5G/4G), ITGA2 (T/T). Опираясь исключительно на результаты лабораторного исследования, отмечалась склонность пациента к гиперкоагуляции, так как мутаций больше в генах, повышающих вероятность тромбоза. Данный анализ включает в себя оценку лишь 8 возможных мутаций, что не позволяет охватить весь спектр возможных изменений в геноме человека, которые каким-то образом могут влиять на баланс свертывающей и противосвертывающей систем организма.

В группе пациентов с ИБС гемостатический потенциал характеризовался сдвигом в хронометрической гипо- и структурной гиперкоагуляции, переносом точки желатирования (ТЖ) вправо. Отмечалось усиление литической активности крови. Сдвиг ТЖ и снижение ИКД демонстрировало гипокоагуляционный тренд на протеолитическом этапе фибриногенеза. Выявлено повышение суспензионной стабильности крови и снижение агрегационной активности ФЭК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов с ИБС отмечалось усиление эндотелиальной антитромботической активности, повышение атромбогенности сосудистой стенки и появление продуктов фибринолиза, обладающих антикоагулянтной активностью. Выявлен аллель гипокоагуляции XIII фактора свертывания (G/T) и аллели гиперкоагуляции PAI-1 (5G/4G),

ITGA2 (T/T) и найдены взаимосвязи исследованных полиморфизмов гена PAI-1 (5G/4G) с повышением содержания в крови фибриногена.

Применение НППЭГ и в эксперименте, и в клинике позволяет в режиме реального времени интегративно исследовать все этапы свертывания крови: сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный компоненты гемокоагуляции в их взаимосвязи с фибринолизом, что позволяет проводить комплексную оценку состояния гемостатического потенциала путем измерения динамики вязкости цельной крови в процессе коагуляции. Неоспоримым преимуществом метода, является возможность мониторинга состояния свертывания крови человека, как в условиях здоровья, так и при болезни, что дает возможность осуществлять корректную и контролируемую антиагрегантную и антикоагулянтную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Присутствие «неблагоприятного» полиморфного аллеля является вероятностным показателем, значение которого нельзя переоценивать - знания о генотипе в данном случае не имеют самостоятельной роли, а являются компонентом комплексного исследования пациента. Проведение дополнительно НППЭГ позволяет всесторонне оценить скорость образования тромба и фибринолитическую активность крови. Исходя из вышеизложенного становится очевидно, что генетическое тестирование предрасположенности к тромбофилиям и проведение НППЭГ у больных ИБС позволит приблизиться к формату персонализированной медицины, основному на применении схем лечения с учетом индивидуальных генетически детерминированных особенностей пациента, персонализированный выбор антиагрегантов и антикоагулянтов, прогнозирование развития возможных осложнений терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Assimes, T. Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction/ T. Assimes// Genomic and Precision Medicine. Academic Press. - 2017. - P. 127-163.
2. Dai, X. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction/ X. Dai // World Journal of Cardiology. - 2016. - Vol. 8, № 1. - P. 1-23.
3. Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп / Н.А Малыгина [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2009. - № 4. - С. 68-72.
4. Оценка влияния генетических факторов на отдаленный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / М.В. Солодун [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2016. - Т. 25, № 3. - С. 31-36.
5. Тюрин, И.И. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови и коррекции гемостатических расстройств/ И.И. Тюрин, В.В.Удуг. - Томск. Издательский дом ТГУ, 2016. - С.169.
6. Фомченко, Н.Е. Молекулярно-генетические аспекты в изучении сердечно-сосудистой патологии / Н. Е. Фомченко, Е. В. Воропаев, С. П. Саливончик // Проблемы здоровья и экологии. - 2009. - Т. 20, № 2. - С. 42-48.
7. Параметры системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся аортокоронарному шунтированию в плановом порядке и оценка объема кровопотерь/ У.М. Мухамедова [и др.]// Вестник РВМА. – 2011. - №4 (36). – С. 48-55.