

2-ТИП ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА ГЕМОСТАЗ ТИЗИМИ БУЗИЛИШЛАРИНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК БИОМАРКЕРЛАРИ ВА УЛАРНИНГ КЛИНИК АҲАМИЯТИ (Narrative Review)

Бекчанова Назокат Икром кизи,

Бабаджанова Шаира Аззамовна

Ташкентский государственный медицинский университет.

Ташкент. Узбекистан

Аннотация: Мазкур мақолада 2-тип қандли диабет (2-ТҚД) шароитида гемостаз тизими бузилишлари билан боғлиқ асосий молекуляр-генетик биомаркерлар — SERPINE1, ADAMTS13, PADI4, F3 ва ITGB3 генлари ҳамда уларнинг махсулотлари тизимли равишда таҳлил қилинган. Ушбу генларнинг полиморфизмлари ва экспрессия даражасининг ўзгариши билан тромботик асоратлар хавфи орасидаги боғлиқлик замонавий адабиётлар асосида кўриб чиқилган. Олинган маълумотлар мазкур генетик биомаркерларнинг келажақда шахсийлаштирилган тиббиёт доирасида хавфни башоратлаш ва даволашни индивидуаллаштиришда қўлланилиши мумкинлигини кўрсатади.

Калит сўзлар: 2-тип қандли диабет, генетик биомаркерлар, SERPINE1, ADAMTS13, PADI4, F3, ITGB3, тромбоз.

КИРИШ

2-тип қандли диабет (2-ТҚД) нафақат метаболик, балки генетик жиҳатдан ҳам мураккаб касаллик ҳисобланиб, унинг ривожланиши ва асоратларида кўплаб генларнинг ўзаро таъсири муҳим роль ўйнайди. Сўнгги йилларда олиб борилган молекуляр-генетик тадқиқотлар гемостаз тизими билан боғлиқ бир қатор генларнинг полиморфизми ва экспрессия даражаси 2-ТҚД беморларида тромботик асоратлар хавфи билан узвий боғлиқлигини кўрсатди.

Генетик омилларни ўрганиш нафақат касалликнинг патогенетик механизмларини чуқурроқ тушунишга ёрдам беради, балки келажақда хавф гуруҳларини аниқлаш ва даволашни шахсийлаштиришнинг илмий асосини ҳам яратади. Мазкур мақолада гемостаз билан боғлиқ бешта муҳим ген — SERPINE1, ADAMTS13, PADI4, F3 ва ITGB3 — нинг тузилиши, функцияси ва 2-ТҚД да уларнинг клиник аҳамияти батафсил кўриб чиқилади.

SERPINE1 ГЕНИ ВА ПЛАЗМИНОГЕН АКТИВАТОРИ ИНГИБИТОРИ-1

SERPINE1 гени 7-хромосомада жойлашган бўлиб, плазминоген активатори ингибитори-1 (PAI-1) оксилани кодлайди. PAI-1 — серпин оксиллар оиласига

мансуб бўлиб, тўқима ва урокиназа типигаги плазминоген активаторларининг асосий физиологик ингибитори ҳисобланади ва шу тариқа фибринолиз жараёнини бошқарувчи калит молекула сифатида хизмат қилади.

SERPINE1 генининг промотор соҳасидаги 4G/5G полиморфизми энг кўп ўрганилган генетик вариант ҳисобланади. Кўплаб тадқиқотлар 4G аллели ташувчиларида PAI-1 нинг транскрипцион фаоллиги 5G аллелига нисбатан юқорироқ бўлишини, натижада плазмадаги PAI-1 концентрацияси ортишини кўрсатган. 2-ТҚД беморларида 4G/4G генотиби гипофибринолиз ҳолати ва юрак-қон томир асоратлари хавфининг ортиши билан боғлиқлиги бир қатор тадқиқотларда тасдиқланган. Бундан ташқари, инсулин резистентлиги ва висцерал семизлик шароитида SERPINE1 генининг транскрипцияси метаболик йўллар орқали қўшимча равишда кучаяди, бу эса генетик мойиллик билан метаболик омиллар орасидаги ўзаро таъсирни кўрсатади.

ADAMTS13 ГЕНИ ВА ВИЛЛЕБРАНД ОМИЛИ МЕТАБОЛИЗМИ

ADAMTS13 гени 9-хромосомада жойлашган бўлиб, худди шу номдаги металлопротеиназа ферментини кодлайди. Ушбу фермент виллебранд омилининг (vWF) ўта юқори молекуляр массали мултимерларини физиологик ўлчамдаги мултимерларгача парчалаш вазифасини бажаради, шу орқали vWF нинг ортиқча протромботик фаоллигини чеклайди.

2-ТҚД беморларида ADAMTS13 фаоллигининг нисбий пасайиши ва айни пайтда vWF концентрациясининг ортиши кўплаб тадқиқотларда қайд этилган, натижада vWF/ADAMTS13 нисбати сезиларли даражада ошади. Бу номутаносиблик қисман ADAMTS13 генининг айрим полиморфизмлари билан, қисман эса гипергликемия ва сурункали яллиғланиш таъсирида ферментнинг оксидланиши ва фаоллигининг пасайиши билан изоҳланади. Кўпгина муаллифлар vWF/ADAMTS13 нисбатини диабетик микроваскуляр ва макроваскуляр асоратлар хавфини баҳоловчи истиқболли биомаркер сифатида кўриб чиқишни таклиф этишади.

PADI4 ГЕНИ ВА NETOSIS ЖАРАЁНИ

PADI4 (пептидиларгинин деиминаза 4) гени 1-хромосомада жойлашган бўлиб, асосан нейтрофил ва бошқа лейкоцитларда экспрессияланадиган ферментни кодлайди. Ушбу фермент гистонлардаги аргинин қолдиқларини цитруллинга айлантириш (цитруллинация) реакциясини катализлайди, бу эса хроматиннинг декомпактланиши ва нейтрофил хужайрадан ташқари тузилмалар (NETs) ҳосил бўлишининг калит босқичи ҳисобланади.

2-ТҚД шароитида сурункали гипергликемия ва оксидловчи стресс PADI4 ферментининг фаоллигини оширади, бу эса NETosis жараёнининг кучайишига ва натижада тромбоз хавфининг ортишига олиб келади. Айрим тадқиқотларда PADI4 генининг полиморф вариантлари билан NETs ҳосил бўлиш даражаси

ҳамда диабетик ярали асоратлар (масалан, диабетик оёқ синдроми) орасида боғлиқлик кузатилган. PADI4 ферментини селектив ингибирловчи моддалар келажакда потенциал терапевтик восита сифатида ўрганилмоқда, бироқ бу йўналишдаги тадқиқотлар ҳозирча дастлабки, кўпроқ преклиник босқичда.

F3 ГЕНИ ВА ТЎҚИМА ОМИЛИ

F3 гени 1-хромосомада жойлашган бўлиб, тўқима омили (tissue factor, TF) оксилини кодлайди. Тўқима омили экстринсик коагуляция йўлининг асосий бошловчи омили ҳисобланиб, у одатда томир девори субэндотелиал қаватида, шунингдек айрим шароитларда моноцитлар ва микровезикулалар юзасида экспрессияланади.

2-ТҚД беморларида моноцитлар ва эндотелиал ҳужайраларда F3 генининг экспрессияси гипергликемия, AGE-RAGE ўқининг фаоллашуви ҳамда NF-κB сигнал йўлининг индукцияси орқали кучаяди. Бундан ташқари, айланма қонда тўқима омилини ташувчи микровезикулаларнинг миқдори ортиши бир қатор тадқиқотларда тасдиқланган ва бу микровезикулалар тромб ҳосил бўлиш жараёнида қўшимча прокоагулянт юза сифатида хизмат қилади. F3 генининг айрим полиморфизмлари ҳам унинг экспрессия даражасига таъсир кўрсатиши ва шу орқали тромботик хавфнинг индивидуал даражасини белгилаши мумкинлиги кўрсатилган.

ITGB3 ГЕНИ ВА ГЛИКОПРОТЕИН IIIa

ITGB3 гени 17-хромосомада жойлашган бўлиб, интегрин бета-3 занжирини (гликопротеин IIIa, GPIIIa) кодлайди. Ушбу занжир гликопротеин IIb (GPIIb) билан бирлашиб, тромбоцитлар агрегациясининг асосий рецептори ҳисобланган GPIIb/IIIa комплексини (интегрин αIIbβ3) ҳосил қилади.

ITGB3 генидаги энг кўп ўрганилган полиморфизм — Leu33Pro (PIA1/PIA2 сифатида ҳам маълум) варианты бўлиб, у GPIIIa молекуласининг конформацион хусусиятларига ва натижада фибриноген билан боғланиш аффинлигига таъсир кўрсатиши мумкин. PIA2 аллели ташувчиларида тромбоцитлар агрегацион фаоллигининг юқориқ бўлиши ва айрим тадқиқотларда атеротромботик ҳодисалар хавфининг ошиши билан боғлиқлиги кўрсатилган, гарчи бу боғлиқлик турли популяцияларда бир хил даражада тасдиқланмаган. 2-ТҚД беморларида ITGB3 генининг экспрессия даражаси ҳам ортган бўлиши мумкинлиги қайд этилиб, бу диабетик тромбоцит фенотипининг генетик асосларидан бирини ташкил этади.

ГЕНЕТИК БИОМАРКЕРЛАРНИНГ КЛИНИК АҲАМИЯТИ

Юқорида кўриб чиқилган бешта ген — SERPINE1, ADAMTS13, PADI4, F3 ва ITGB3 — гемостаз тизимининг турли бўғинларини (мос равишда фибринолиз, vWF метаболизми, NETosis, коагуляция бошланиши ва тромбоцитар агрегация) тавсифлайди ва шу сабабли улар мажмуада 2-ТҚД да тромботик хавфни

комплекс баҳолаш учун истикболли биомаркерлар панели сифатида қаралиши мумкин.

Клиник жиҳатдан бундай генетик панелнинг аҳамияти бир неча йўналишда кўриб чиқилиши мумкин: биринчидан, юқори генетик хавф гуруҳларини аниқлаш ва уларда профилактик чора-тадбирларни кучайтириш; иккинчидан, антитромбоцитар ва антикоагулянт терапия турини ҳамда дозасини индивидуаллаштириш (масалан, ITGB3 полиморфизмига қараб антитромбоцитар препарат танлаш); учинчидан, янги мақсадли молекулалар — жумладан PAI-1 ингибиторлари ёки PADI4 ингибиторлари — ишлаб чиқишда молекуляр нишонларни аниқлаштириш. Шу билан бирга, кўпчилик муаллифлар бу генетик маркерларнинг клиник амалиётга кенг татбиқ этилиши учун катта ҳажмдаги, турли этник гуруҳларни қамраб олувчи проспектив тадқиқотлар зарурлигини таъкидлайди.

ХУЛОСА

2-тип қандли диабетда гемостаз тизими бузилишларининг молекуляр-генетик асослари SERPINE1, ADAMTS13, PADI4, F3 ва ITGB3 каби генларнинг полиморфизми ва экспрессия даражасидаги ўзгаришлар билан чамбарчас боғлиқ. Ушбу генларнинг мажмуавий таҳлили касалликнинг генетик мойиллигини тушунишга, тромботик асоратлар хавфини эртароқ башоратлашга ҳамда даволашни шахсийлаштиришга хизмат қилиши мумкин. Келгусида олиб бориладиган кенг кўламли генетик-эпидемиологик тадқиқотлар ушбу биомаркерларнинг клиник амалиётдаги ўрнини аниқ белгилашга имкон беради.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Festa A., D'Agostino R., Tracy R.P., Haffner S.M. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002.
2. Juhan-Vague I., Alessi M.C., Mavri A., Morange P.E. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2003.
3. Eriksson P., Kallin B., van 't Hooft F.M., Bavenholm P., Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995.
4. Feys H.B., Vandeputte N., Palla R. et al. Inactivation of ADAMTS13 by plasmin as a potential feedback loop in hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010.
5. Lowe G.D. Circulating inflammatory markers and risk of venous thromboembolism: a role for von Willebrand factor and ADAMTS13. *British Journal*

of Haematology, 2008.

6. Skov J., Bladbjerg E.M., Leth Rasmussen L., Antonijevic Z., Jorgensen H. ADAMTS13 and von Willebrand factor in diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2016.

7. Wang Y., Li M., Stadler S. et al. Histone hypercitrullination mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation. *Journal of Cell Biology*, 2009.

8. Menegazzo L., Scattolini V., Cappellari R. et al. The antidiabetic drug metformin blunts NETosis in vitro and reduces circulating NETosis biomarkers in vivo. *Acta Diabetologica*, 2018.

9. Boden G., Vaidyula V.R., Homko C., Cheung P., Rao A.K. Circulating tissue factor procoagulant activity and thrombin generation in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007.

10. Samad F., Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood*, 2013.

11. Bray P.F., Mathias R.A., Faraday N. et al. Heritability of platelet function in families with premature coronary artery disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2007.

12. Michelson A.D., Furman M.I., Goldschmidt-Clermont P. et al. Platelet GP IIIa Pl(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation*, 2000.

13. Ajjan R.A., Ariens R.A. Cardiovascular disease and heritability of the prothrombotic state. *Blood Reviews*, 2009.

14. Carter A.M. Complement activation: an emerging player in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Scientifica*, 2012.