

2-ТИП ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА ТРОМБОЦИТАР ГЕМОСТАЗ БУЗИЛИШЛАРИ ВА ТРОМБОТИК АСОРАТЛАР РИВОЖЛАНИШИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАРИ

Бекчанова Назолат Икром кизи

Бабаджанова Шаира Агзамовна

Ташкентский государственный медицинский

университет. Ташкент. Узбекистан

(Narrative Review)

АННОТАЦИЯ

Мазкур мақолада 2-тип қандли диабет (2-ТҚД) шароитида тромбоцитлар функционал ҳолатининг ўзгариши ва бунинг тромботик асоратлар ривожланишидаги ролни ёритувчи замонавий адабиётлар кўриб чиқилган. Тромбоцитлар активацияси, адгезия ва агрегация жараёнларининг молекуляр механизмлари, шунингдек Р-селектин, гликопротеин IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) ва P2Y₁₂ рецепторларининг ушбу жараёнлардаги ўрни, ҳамда "диабетик тромбоцит фенотипи" тушунчасининг моҳияти таҳлил қилинган. Олинган маълумотлар диабетик беморларда антитромбоцитар терапияни оптималлаштиришнинг долзарблигини кўрсатади.

Калим сўзлар: 2-тип қандли диабет, тромбоцитлар активацияси, адгезия, агрегация, Р-селектин, GP IIb/IIIa, P2Y₁₂, диабетик тромбоцит фенотипи.

КИРИШ

Юрак-қон томир касалликлари 2-тип қандли диабет (2-ТҚД) беморлари ўртасида ўлимнинг етакчи сабаби бўлиб қолмоқда, буни бир қатор патогенетик омиллар - жумладан, тромбоцитларнинг функционал фаоллигининг ортиши белгилайди. Соғлом одамда тромбоцитлар қон томир девори шикастланганда гемостазни таъминловчи муҳим хужайра элементи ҳисобланади, аммо 2-ТҚД шароитида тромбоцитлар "гиперреактив" ҳолатга ўтади, бу эса патологик тромб ҳосил бўлишига олиб келиши мумкин.

Диабетик тромбоцитларнинг ушбу ўзгарган фенотипи гипергликемия, инсулин резистентлиги, дислипидемия ва сурункали суст даражадаги тизимли яллиғланиш таъсирида шаклланади. Мазкур мақолада тромбоцитлар активацияси, адгезия ва агрегациясининг асосий молекуляр босқичлари, шунингдек уларда иштирок этувчи ключевой рецепторлар - Р-селектин, GPIIb/IIIa ва P2Y₁₂ - нинг диабетик шароитдаги хусусиятлари батафсил кўриб чиқилади.

ТРОМБОЦИТЛАР ФИЗИОЛОГИЯСИГА ҚИСҚАЧА НАЗАР

Тромбоцитлар мегакариоцитлардан ҳосил бўладиган, ядросиз, диаметри 2-4 микрометрни ташкил этувчи қон ҳужайра элементлари бўлиб, уларнинг асосий вазифаси қон томир девори шикастланганда бирламчи гемостатик тикин ҳосил қилишдан иборат. Физиологик шароитда тромбоцитлар циркуляция вақтида нофаол ҳолатда бўлади, бунга эндотелий томонидан ишлаб чиқариладиган азот оксиди (NO) ва простаглицин (PGI₂) хизмат қилади. Томир девори шикастланганда субэндотелиал коллаген ва виллебранд омили (vWF) намоён бўлади, бу эса тромбоцитлар адгезиясини бошлаб беради.

ДИАБЕТИК ШАРОИТДА ТРОМБОЦИТЛАР АДГЕЗИЯСИ

Адгезия жараёнининг бирламчи босқичи тромбоцитлар юзасидаги гликопротеин Ib-IX-V комплексининг субэндотелиал vWF билан боғланишидан иборат. 2-ТҚД шароитида, юқорида таъкидланганидек, плазмада vWF концентрацияси ортган ва унинг ультра-катта молекуляр массали мултимерлари кўпайган бўлади, бу эса адгезия жараёнининг физиологик даражадан анча кучлироқ кечишига олиб келади. Бундан ташқари, гипергликемия таъсирида vWF молекуласининг ўзи гликацияга учрайди, бу эса унинг ADAMTS13 металлопротеиназаси томонидан парчаланишига чидамлилигини оширади.

Иккиламчи адгезия рецептори ҳисобланган гликопротеин Ia/IIa (коллаген рецептори) экспрессиясининг диабетик тромбоцитларда ортиши ҳам бир қатор тадқиқотларда қайд этилган, бу эса тромбоцитларнинг коллаген билан бевосита боғланиш қобилиятини кучайтиради ва адгезия жараёнини янада мустаҳкамлайди.

ТРОМБОЦИТЛАР АКТИВАЦИЯСИНING МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАРИ

Адгезиядан сўнг тромбоцитлар ички сигнал йўллари фаоллашади, натижада тромбоцит шакли ўзгаради (шаклсизланиш — shape change), грануляр таркиб (альфа- ва зич гранулалар) ҳужайрадан ташқарига чиқарилади ва янги рецепторлар юзага фаол ҳолатда экспрессияланади. Диабетик шароитда бу жараён бир қатор қўшимча омиллар ҳисобига кучаяди.

Биринчидан, гипергликемия тромбоцитлар ичида протеинкиназа C (PKC), айниқса унинг бета изоформасининг фаоллашувига олиб келади, бу эса тромбосан А2 синтезини ва ички кальций мобилизациясини кучайтиради. Иккинчидан, инсулин резистентлиги шароитида тромбоцитлардаги инсулин рецептор сигнал йўли бузилади — норма шароитида инсулин тромбоцитлар фаоллигини сусайтирувчи таъсирга эга, аммо инсулин резистентлигида бу тормозловчи таъсир йўқолади. Учинчидан, диабетик дислипидемиа шароитида тромбоцитлар мембранасидаги холестерин/фосфолипид нисбати ўзгариб,

мембрана суюқлиги пасаяди, бу эса рецепторларнинг конформацион ўзгаришини осонлаштиради ва тромбоцитларни агонистларга нисбатан сезгирроқ қилади.

Оксидловчи стресс ҳам муҳим роль ўйнайди: реактив кислород туркумларининг ортиши тромбоцитлар ичидаги сигнал каскадларини фаоллаштиради ҳамда азот оксидининг биофаоллигини пасайтириб, тромбоцитларнинг табиий тормозловчи механизмлардан "қочишига" сабаб бўлади.

P-СЕЛЕКТИННИНГ РОЛИ

P-селектин (CD62P) тромбоцитлар альфа-гранулалари мембранасида жойлашган оксил бўлиб, тромбоцит активациясида хужайра юзасига чиқарилади. Шу сабабли у тромбоцитлар активациясининг ишончли биомаркери сифатида кенг қўлланилади. 2-ТҚД беморларида плазмадаги эриган P-селектин даражаси ҳамда тромбоцит юзасидаги P-селектин экспрессияси назоратга нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги кўплаб тадқиқотларда тасдиқланган.

P-селектиннинг функционал аҳамияти фақат маркер бўлиш билан чекланмайди — у лейкоцитлар юзасидаги PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1) рецептори билан боғланиб, тромбоцит-лейкоцит агрегатларининг ҳосил бўлишини таъминлайди. Бундай агрегатлар нафақат тромбоз жараёнини кучайтиради, балки моноцитларда тўқима омилининг экспрессиясини ҳам индукция қилиб, коагуляция каскадининг қўшимча фаоллашувига хизмат қилади. Шу тариқа P-селектин тромбоцитар гемостаз билан тизимли яллиғланиш жараёнлари орасидаги молекуляр кўприк вазифасини бажаради.

ГЛИКОПРОТЕИН IIb/IIIa РЕЦЕПТОРИНИНГ РОЛИ

Гликопротеин IIb/IIIa (GPIIb/IIIa, интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$) тромбоцитлар агрегациясининг якуний ва энг муҳим босқичини таъминловчи рецептор ҳисобланади. Нофаол ҳолатда бу рецептор фибриноген билан юқори аффинликка эга эмас, аммо тромбоцит активацияси натижасида "ички-ташқи" (inside-out) сигнализация орқали унинг конформацияси ўзгаради ва у фибриноген ҳамда vWF билан юқори аффинликда боғланиш қобилиятига эга бўлади. Икки қўшни тромбоцит юзасидаги фаоллашган GPIIb/IIIa рецепторлари фибриноген молекуласи орқали боғланиб, тромбоцитлар орано кўприқларини ҳосил қилади — бу жараён агрегациянинг молекуляр асосини ташкил этади.

2-ТҚД беморларида GPIIb/IIIa рецепторларининг сони ва фаоллашган ҳолатдаги улуши ортган бўлади, шунингдек уларнинг фибриногенга аффинлиги ҳам юқорироқ бўлиши кўрсатилган. Бу ҳолат клиник жиҳатдан муҳим аҳамиятга эга, чунки GPIIb/IIIa ингибиторлари (масалан, абциксимаб, тирофибан, эптифибатид) ўткир коронар синдромларда қўлланиладиган асосий даво

воситаларидан бири ҳисобланади ва диабетик беморларда уларнинг самарадорлигини баҳолаш алоҳида клиник аҳамиятга эга.

P2Y₁₂ РЕЦЕПТОРИНИНГ РОЛИ

P2Y₁₂ — аденозин дифосфат (ADP) га сезгир G-оксил боғлиқ рецептор бўлиб, тромбоцитлар активацияси ва агрегациясини мустаҳкамлаш ва кучайтиришда муҳим роль ўйнайди. ADP тромбоцитлар зич гранулаларидан секреция қилиниб, P2Y₁₂ рецептори орқали аденилатциклаза ферментини ингибирлайди, бу эса тромбоцит ичидаги cAMP даражасини пасайтиради ва GPIIb/IIIa рецепторининг фаоллашувини кучайтиради — яъни агрегациянинг "мустаҳкамланиш" (amplification) босқичини таъминлайди.

2-ТҚД шароитида P2Y₁₂ рецептори орқали ўтадиган сигнализациянинг кучайиши, шунингдек клопидогрел каби P2Y₁₂ ингибиторларига нисбатан тромбоцитлар жавобининг сусайиши (яъни "клопидогрелга резистентлик") кўплаб клиник тадқиқотларда қайд этилган. Бунинг сабаблари қаторига CYP2C19 ферментининг гипергликемия таъсирида фаоллиги пасайиши, тромбоцит айланиш тезлигининг ортиши (янги, дориларга кам таъсирланган тромбоцитларнинг тезроқ пайдо бўлиши) ва инсулин резистентлигига боғлиқ сигнал йўллариининг ўзгариши киради. Шу сабабли диабетик беморларда тикагрелор ёки прасугрел каби кучлироқ ва тезроқ таъсир этувчи P2Y₁₂ ингибиторларининг клиник аҳамияти алоҳида муҳокама қилинмоқда.

"ДИАБЕТИК ТРОМБОЦИТ ФЕНОТИПИ" ТУШУНЧАСИ

Юқорида баён этилган барча ўзгаришлар мажмуаси замонавий адабиётларда "диабетик тромбоцит фенотипи" деб номланувчи алоҳида функционал ҳолатни ташкил этади. Ушбу фенотип куйидаги хусусиятлар билан тавсифланади: тромбоцитлар ҳажмининг катталашуви ва улар айланиш тезлигининг ортиши; юзада активацион рецепторлар (P-селектин, фаоллашган GPIIb/IIIa) экспрессиясининг кучайиши; агонистларга (тромбин, ADP, коллаген, эпинефрин) нисбатан гиперсезгирлик; табиий ингибирловчи механизмлар (NO, PGI₂) таъсирига пасайган сезгирлик; ҳамда стандарт антитромбоцитар терапияга нисбатан нисбий резистентлик.

"Диабетик тромбоцит фенотипи" тушунчаси клиник амалиёт учун муҳим аҳамиятга эга, чунки у диабетик беморларда нафақат тромбоцитлар сонининг эмас, балки уларнинг сифат жиҳатидан ўзгарган функционал хусусиятларининг ҳам инобатга олиниши зарурлигини кўрсатади. Бу, ўз навбатида, антитромбоцитар терапия дозаларини ва препарат танловини индивидуallasштириш заруратини илгари суради.

ТРОМБОТИК АСОРАТЛАР РИВОЖЛАНИШИДАГИ КЛИНИК АҲАМИЯТ

Тавсифланган молекуляр ўзгаришлар 2-ТҚД беморларида атеротромботик асоратларнинг — ўткир коронар синдром, ишемик инсульт, периферик артериал тромбоз ва диабетик оёқ синдромининг юқори частотада учрашини изоҳлайди. Тромбоцитлар гиперактивлиги атеросклеротик бляшка ёрилиши ёки эрозияси юз берганда тезкор ва кучли тромб ҳосил бўлишига олиб келади, бу эса ўткир қон томир тўсилиши хавфини оширади.

Клиник жиҳатдан бу маълумотлар ацетилсалицил кислотаси ва P2Y₁₂ ингибиторларининг қўшма (икки компонентли антитромбоцитар) терапиясини диабетик беморларда алоҳида эътибор билан танлаш заруратини кўрсатади. Шунингдек, тромбоцитлар функционал фаоллигини баҳолашга қаратилган лаборатор усуллар (масалан, оптик агрегометрия, VerifyNow тизими, оқим цитометрияси орқали Р-селектин ва фаоллашган GPIIb/IIIa ни аниқлаш) келажакда антитромбоцитар терапия самарадорлигини мониторинг қилишнинг қўшимча воситалари сифатида қаралмоқда.

ХУЛОСА

2-тип қандли диабетда тромбоцитлар нафақат сон, балки сифат жиҳатидан ҳам чуқур ўзгаришларга учрайди, бу эса "диабетик тромбоцит фенотиби" деб номланувчи ўзига хос гиперреактив ҳолатнинг шаклланишига олиб келади. Адгезия, активация ва агрегация жараёнларининг молекуляр асосларини, шунингдек Р-селектин, GPIIb/IIIa ва P2Y₁₂ рецепторларининг ушбу жараёнлардаги ролини чуқур тушуниш диабетик беморларда тромботик асоратларнинг олдини олиш ва антитромбоцитар терапияни индивидуаллаштириш борасида муҳим амалий аҳамиятга эга. Келгусида олиб бориладиган тадқиқотлар тромбоцитар функцияни баҳоловчи янги биомаркерларни клиник амалиётга татбиқ этишга қаратилиши лозим.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Ferreira J.L., Angiolillo D.J. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*, 2011.
2. Vinik A.I., Erbas T., Park T.S., Nolan R., Pittenger G.L. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2001.
3. Kakouros N., Rade J.J., Kourliouros A., Resar J.R. Platelet function in patients with diabetes mellitus: from a theoretical to a practical perspective. *International Journal of Endocrinology*, 2011.
4. Angiolillo D.J. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies. *Diabetes Care*, 2009.
5. Santilli F., Vazzana N., Liani R., Guagnano M.T., Davi G. Platelet activation in obesity and type-2 diabetes mellitus. *Obesity Reviews*, 2012.
6. Michno A., Bielarczyk H. Platelet abnormalities and thrombosis risk in type 2 diabetes mellitus. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, 2016.

7. Angiolillo D.J., Bernardo E., Ramirez C. et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006.
8. Watala C. Blood platelet reactivity and its pharmacological modulation in (people with) diabetes mellitus. *Current Pharmaceutical Design*, 2005.
9. Farndale R.W., Slatter D.A. Platelet receptors and their role in diabetes-associated thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2013.
10. Kearney K., Tomlinson D., Smith K., Ajjan R. Hypofibrinolysis in diabetes and its relation to platelet function. *Cardiovascular Diabetology*, 2017.
11. Angiolillo D.J., Suryadevara S. Aspirin and clopidogrel resistance. *American Journal of Cardiology*, 2009.
12. Ang L., Palakodeti V., Khalid A. et al. Elevated plasma fibrinogen and diabetes mellitus are associated with lower inhibition of platelet reactivity with clopidogrel. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008.