

Изучение генетических полиморфизмов при иммунных нарушениях гемостаза

Матризаев Т. Ж.

Матризаев Темурмалик Жумамиратович / Matrizayev Temurmaliq Jumaturatovich – студент,
лечебный факультет,
Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии, г. Ургенч

Аннотация: в последние годы все большая заинтересованность как отечественных, так и зарубежных ученых в целях раскрытия неясных патогенетических механизмов иммунного микротромбоваскулита (ИМТВ) и иммунной тромбоцитопении (ИТП) отмечается в плане изучения роли генетических полиморфизмов в патогенезе заболеваний. На сегодняшний день по современным литературным данным известно, что при ИМТВ и ИТП важную роль в генезе заболевания имеют генетические факторы. Вместе с тем данных по изучению генетических аспектов при этих заболеваниях малочисленны, однако многие из них имеют противоречивые данные.

Annotation: the past few years, many people are interested in revealing the pathogenesis of immune microthrombovasculitis and immune-thrombocytopenia. It is going to mark the study of the role of genetical polymorphism in the pathogenesis. Nowadays, it is known according to modern Literatures that it has main genetical role in the illness of immune microthrombovasculitis (IMTV) and immune-thrombocytopenia (ITP) it is revealed that it has a few number illnesses related with this factors, but some of them have contradictory datas.

Ключевые слова: иммунный микротромбоваскулит, гемостаз, Хорезмская область, тромбоцитопения.
Keywords: immune microthrombovasculitis, hemostasis, Khorezm region, thrombocytopenia.

Иммунные нарушения системы гемостаза, в частности иммунный микротромбоваскулит (ИМТВ) и иммунная тромбоцитопения (ИТП), которые раньше считались редко встречающимися заболеваниями в настоящее время диагностируются все чаще и чаще. Все это связано с усовершенствованием методов диагностики, а именно с тем, что в последние годы все большая заинтересованность как отечественных, так и зарубежных ученых в целях раскрытия неясных патогенетических механизмов этих патологий отмечается в плане изучения роли генетических полиморфизмов в патогенезе заболеваний. На сегодняшний день по современным литературным данным известно, что при ИМТВ и ИТП важную роль в генезе заболевания имеют генетические факторы. Вместе с тем данных по изучению генетических аспектов при этих заболеваниях немногочисленны, при этом многие из них имеют противоречивые данные [1, с. 1014, 2, с. 914].

ИМТВ по данным зарубежных ученых является цитокластическим васкулитом опосредованным иммуноглобулином А (IgA), патогенез которого остается неизвестным.

В литературе приводятся данные о том, что многие цитокины, включая трансформирующий фактор роста-бета (TGF-бета) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), интерлейкины (ИЛ) 1,6 играют роль в развитии воспалительного процесса при иммунном микротромбоваскулите [9, с. 726]. Так китайские ученые Yang Y. H., Lai H. J., Kao C. K. et al. изучили роль полиморфизма генов TGF-бета C – 509 T и TNF-альфа-G-308A. В ходе проведенных исследований ими определено, что генотип TGF-бета - 509 T/T чаще встречается у детей с ИМТВ, чем у здоровых (31 % против 8 %, P = 0,03, отношение шансов = 4,95). При этом частоты аллелей генотипа TGF-бета -509 и TNF-альфа -308 существенно не различались. Однако пациенты с генотипом T/T отличались более тяжелыми клиническими проявлениями, от пациентов с генотипом T/C + C/C (4,1 + / - 0,42 против 2,7 + / - 0,31, P = 0,018). Эти результаты по утверждению авторов позволяют предположить, что полиморфизм TGF-бета гена с генотипом T/T C-509T может способствовать развитию ИМТВ [9, с. 726].

Amoli M. M., Martin J., Miranda-Filloo J. A. et al. (2007) изучая полиморфизм гена ИЛ-6 (-174G/C) определили, что его носительство не является генетическим фактором риска ИМТВ, однако наличие полиморфизма ИЛ-1-бета и ИЛ-8 является прогностическим фактором развития почечной формы [8, р. 872].

Söylemezoğlu O., Peru H., Gönen S. et al. (2009) в ходе своих исследований определили, что наличие у пациентов с ИМТВ CTLA-4 +49 AG генотипа и HLA- DRB1* 13 полиморфизма гена может быть фактором риска прогнозирующего развитие нефротической формы [8, р. 872].

Результаты изучения Ozçakar Z. B., Yalçinkaya F., Çakar N. et al. (2008); He X., Lu X., Kang S. et al. (2010); Bayram C., Demircin G., Erdogan O. et al. (2011) свидетельствуют о связи развития ИМТВ и тяжести его течения с полиморфизмом гена MEFV E148Q и p.M694V, носительство которого также свидетельствует о нарушениях регуляции воспалительной реакции вследствие мутации гена [2, с. 914, 3, с. 972].

Существует исследования доказывающие роль полиморфизма гена эндотелиального фактора роста сосудов в развитии ИМТВ. Так ученые Rueda B., Perez-Armengol C., Lopez-Lopez S. et al. с целью

изучения роли данного гена (VEGF) в патогенезе заболевания провели исследования у 57 пациентов с ИМТВ. У исследуемых выявлено увеличение аллеля 1154 G гена VEGF - по сравнению со здоровыми ($p = 0,02$, OR 2.13, 95 % ДИ 1.11-4.08; $\text{шт} = 0,04$) и аллеля - C 634 VEGF ($p = 0,04$, OR 1.66, 95 % ДИ 1.01-2.73, $PC = 0.08$). -1154G/-634C. Аналогичные исследования проведены и китайскими учеными Zeng H. S., Xiong X. Y., Chen Y. Y., Luo X. P. На основании своих исследований они утверждают, что наличие у больных с ИМТВ полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-1154 G/C и VEGF-634 G/C) способствует развитию почечной формы ИМТВ [9, с. 726].

Другими исследователями [4, 5] было проведено изучение роли полиморфизма гена ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе ИМТВ и его влияние на тяжесть заболевания, в результате чего обнаружили высокую частоту полиморфизма гена коррелирующую с тяжестью заболевания, носительство которого повышало риск развития нефротической формы ИМТВ [1, с. 1014, 7, с. 598].

Yilmaz A., Emre S., Agachan B. et al. (2009) с целью определения взаимосвязи наличия полиморфизма PON1 с генезом ИМТВ, провели исследования по определению полиморфизма указанного гена у 46 турецких больных с ИМТВ. В ходе исследования учеными были определены два полиморфизма в кодирующей области гена PON1, Q/R192. При этом распределение генотипов PON1 в Q/R192 составило 58,6 %, в Q/Q - 32,6 %, в Q/R - 8,8 %. Частота генотипа Q/Q оказалась выше в группе больных, что свидетельствует о том, что наличие данного полиморфизма повышает риск развития ИМТВ на 3,42 раза. На основании данного исследования авторы заключили, что полиморфизм гена PON1 может являться патогенетическим фактором определяющим течение ИМТВ [1, с. 1014].

Martin J., Paco L., Ruiz M. P. (2005) определили роль полиморфизма гена NOS 2A в развитии и тяжести течения заболевания. Результаты исследования Amoli M. M., Garcia-Portua C., Calvino M. C. et al. (2004) по изучению полиморфизма e NOS у больных ИМТВ не определили ее связь с заболеванием.

Mattey D. L., Amoli M. M., Calviño M. C., Garcia-Portua C. с целью определения роли полиморфизма гена межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1) в развитии ИМТВ у 52 пациентов провели исследования по изучению полиморфизма ICAM-1 в кодоне 241 и 469. Распределения частот аллелей и генотипов в ICAM-1 не показали существенных различий между пациентами и контрольной группой. Это свидетельствует о том, что полиморфизм ICAM-1 не связан с развитием ИМТВ.

Израильские ученые Dagan E., Brik R., Broza Y. (2006) оценили возможную роль полиморфизма генов тромбофилии: гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T, гена фактора V (FV) G1691A (Leiden) и гена протромбина G20210A у пациентов с HSP. Исследования проведены у 52 пациентов с ИМТВ (32 мальчиков и 20 девочек) из различных этнических групп (22 евреев и 30 арабов). Результаты изучения генов MTHFR, протромбина и FV не отличаются от таковых в контрольной группе. В итоге авторы пришли к заключению, что гены тромбофилии не играют роли в патогенезе ИМТВ [5].

На сегодня известно, что большое количество генов участвуют в дифференциации тромбоцитов, мутации в одном из этих генов, потенциально может привести к тромбоцитопении в связи с уменьшением образования или сокращения продолжительности жизни тромбоцитов. В связи с этим многие ученые приводят данные, что в развитии ИТП определенную роль играет наследственная предрасположенность качественной неполноценности тромбоцитов - передаваемая по аутосомно-доминантному типу [4].

Рядом зарубежных ученых изучены различные генетические полиморфизмы при ИТП, определяющие ту или иную роль в генезе заболевания [3, 4, 6]. Так, ученые Wu K.H., Peng C.T., Wan L. (2009) изучили полиморфизм интерлейкина IL-1 у 30 китайских детей с хронической ИТП и 50 детей с острой ИТП, в результате чего выявили, что полиморфизм IL-1 связан с развитием заболевания [5]. Японские ученые Saitoh T., Tsukamoto N., Koiso H. Et al. (2011) в своих исследованиях у 31 больных детей с ИТП изучая полиморфизм IL-17F аллель 7488 T выявили его повышение, в результате которого пришли к заключению, что IL-17F играет существенную роль в патогенезе ИТП.

He L. Y., Huang Y. J., Zhao M. B. et al. (2009) в своих исследованиях выявили, что у больных ИТП ген FCGR2C активизирует рецепторы IgG, что оказывает антитело опосредованную клеточную цитотоксичность иммунными клетками. Это в свою очередь может являться предрасполагающим генетическим фактором риска развитию ИТП.

Высокую частоту нуклеотидного полиморфизма 1858 C>T в гене PTPN 22 у 50 детей с ИТП обнаружили египетские исследователи Каирского университета Anis S. K., Abdel Ghany E. A., Mostafa N. O., Ali A. A. (2011), в результате которого пришли к выводу, что это можно рассматривать как генетический фактор риска в развитии ИТП у египетских детей.

Изучая роль полиморфизма промотора DNMT3B 579>T среди больных ИТП китайского населения китайские ученые Zhao H., Du W., Gu D. Et al. (2009) не выявили существенных различий в распределении генотипов и аллелей гена между больными и контрольной группой.

Другие исследователи (2011, 2012) [8, с. 872] представляют факты, что В-клеточный фактор активации (BAFF) является важным патогенетическим фактором в развитии ИТП, о чем свидетельствуют

результаты их исследований проведенных у 53 пациентов с ИТП, у которых выявили повышение полиморфного участка промотора (-871) BAFF в сравнении с контрольной группой.

Во многих зарубежных литературах приводятся противоречивые данные о роли фактора некроза опухолей в патогенезе ИТП. Так ученые Кембриджского университета изучили у 206 пациентов с ИТП выявили высокую частоту (95 %) полиморфизма фактора некроза опухоли TNFA-308g>a. Японские ученые также в своих исследованиях по изучению полиморфизма TNF-beta (+252 G/A) у 84 больных японцев выявили высокую частоту полиморфизма данного гена. Турецкими учеными [15] проведено изучение полиморфизма генов TNF-alfa, TGF-beta 1, IL-10, IL-6, IFN-gamma, MBL, GPIA и IL-1A у 71 больных с ИТ. В результате проведенного исследования ими обнаружено высокий уровень экспрессии TNF-alfa (-308) фенотипа AG, уменьшение генотипа TT TGF-beta 1, высокие уровни генотипа BB MBL, генотипа A1/A2 IL-1RA у больных с ИТ, что позволило их определить как генов предрасполагающих развитию заболевания. Тогда как Atabay B., Oren H., Irken G. Et al., изучая полиморфизм трансформирующего фактора роста бета 1(TGF-beta 1) у 40 детей с ИТП не обнаружили достоверных различий с контрольной группой, что свидетельствует о том, что полиморфизм данного гена не может являться генетическим фактором риска в развитии ИТП [7, с. 598].

О влиянии генетически детерминированных факторов на развитие ИТП утверждают японские ученые Nomura S., Matsuzaki T., Ozaki Y. et al. На основании своих исследований, проведенных у 111 японских пациентов с ИТП. авторы выявили высокую частоту полиморфизма HLA-DRB1*04. Эти данные подтвердились также в исследованиях Negi R.R., Bhoria P., Pahuja A et al. (2012). Однако Negi R. R., Bhoria P., Pahuja A et al. (2012) в своих исследованиях на основе генотипирования аллелей HLA DRB1 не выявили связи между антигенами HLA и ИТП среди населения Индии.

Таким образом, значительные успехи в изучении генетических аспектов ИМТВ и ИТП позволяют раскрыть многие стороны их генеза, однако эти исследования имеют противоречивые данные, тем самым многие стороны их патогенеза остаются нерешенными. Эту проблему необходимо решать с помощью дополнительных исследований, что в свою очередь является необходимым условием улучшения диагностики и повышения эффективности лечения этих заболеваний.

Литература

1. Amoli M. M., Matthey D. L., Calviño M. C., Garcia-Porrúa C. et al. // Polymorphism at codon 469 of the intercellular adhesion molecule-1 locus is associated with protection against severe gastrointestinal complications in Henoch-Schönlein purpura. J Rheumatol. 2010 May; 28 (5):1014-8.
2. Amoli M. M., Calviño M. C., Garcia-Porrúa C. // Interleukin 1beta gene polymorphism association with severe renal manifestations and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. 2010; 18 (3): 914-6.
3. Dagan E., Brik R., Broza Y., Gershoni-Baruch R. // Henoch-Schönlein purpura: polymorphisms in thrombophilia genes. Pediatr Nephrol. 2009 Sep; 19 (9): 972-5.
4. Dogan C. S., Akman S., Koyun M. et al. // Prevalence and significance of the MEFV gene mutations in childhood Henoch-Schönlein purpura without FMF symptoms Rheumatol Int. 2012 Mar 27.
5. He X., Zhao P., Kang S., Ding Y., Luan J., Liu Z., Wu Y., Yin W. // C1GALT1 polymorphisms are associated with Henoch-Schönlein purpura nephritis. Pediatr Nephrol. 2012 Apr 29.
6. Martin J., Paco L., Ruiz M.P., Lopez-Nevot M. A. // Inducible nitric oxide synthase polymorphism is associated with susceptibility to Henoch-Schönlein purpura in northwestern Spain. J Rheumatol. 2010 Jun; 32 (6):1081-5.
7. Saulsbury F. T. // Henoch-Schönlein purpura. Curr Opin Rheumatol. 2010 Sep; 22 (5): 598-602.
8. Yang Y. H., Lai H. J., Kao C. K., Lin Y. T., Chiang B. L. // The association between transforming growth factor-beta gene promoter C-509T polymorphism and Chinese children with Henoch-Schönlein purpura. 2010; 13 (3): 872-3.
9. Yilmaz A., Emre S., Agachan B., Bilge I., Yilmaz H., Ergen A., Isbir T., Sirin A. // Effect of paraoxonase 1 gene polymorphisms on clinical course of Henoch-Schönlein purpura. J Nephrol. 2009 Nov-Dec; 22 (6): 726-32.